



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년12월11일
(11) 등록번호 10-0873541
(24) 등록일자 2008년12월04일

- (51) Int. Cl.
C07D 231/56 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2003-7001429
(22) 출원일자 2003년01월30일
심사청구일자 2006년07월07일
번역문제출일자 2003년01월30일
(65) 공개번호 10-2003-0065459
(43) 공개일자 2003년08월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/023890
국제출원일자 2001년07월30일
(87) 국제공개번호 WO 2002/10137
국제공개일자 2002년02월07일
(30) 우선권주장
60/221,799 2000년07월31일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP518805 A
GB2345486 A
WO9843969 A
- (73) 특허권자
시그널 파머슈티컬스 인크
5555 오버린 드라이브 샌디에고 캘리포니아 92121
(72) 발명자
바그와트스리패드에스
미국캘리포니아92130,
샌디에고, 애슬리폴즈코트5015
사토요시타카
미국캘리포니아92131, 샌디에고, 라미에르서클11460
사카타스티븐티
미국캘리포니아92130,
샌디에고, 팀버브랜치웨이5290
(74) 대리인
특허법인필앤은지

전체 청구항 수 : 총 51 항

심사관 : 유준석

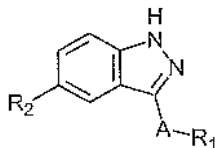
(54) JNK 억제제로서 인다졸 유도체 및 이와 관련된 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 Jun N-말단 키나제(JNK) 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 화합물은 다음 화학식 I로 표시되는 인다졸 유도체이다:

[화학식 I]



상기 식에서, R₁, R₂ 및 A는 발명의 상세한 설명에서 정의한 바와 같다.

상기한 본 발명의 화합물은 JNK 억제가 요구되는 광범위한 증상에 적용되는 용도를 갖는다. 따라서, 상기 화합물 중에서 선택된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 발명의 상세한 설명에 기재되어 있듯이, 이러한 증상을 치료하는 방법 역시 발명의 상세한 설명에 기재되어 있다.

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 벨리즈, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 도미니카, 알제리, 헝가리, 인도, 그라나다, 가나, 감비아, 인도네시아, 크로아티아, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모로코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 탄자니아, 남아프리카, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 이스라엘, 콜롬비아, 미국

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우, 적도 기니

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

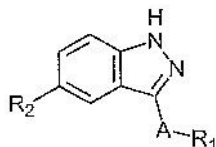
청구항 4

삭제

청구항 5

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

A는 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 이고;

R₁은 C₆₋₁₀ 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

R₂는 -R₃, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고;

b 및 c는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

d는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이고;

R₃는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카르복시, C₁₋₁₀ 알콕시, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 이고;

R₅, R₆ 및 R₇은 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이때 R₅, R₆ 및 R₇은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

R₈ 및 R₉는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R₈ 및 R₉는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R₈, R₉, 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R₈ 및 R₉는 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

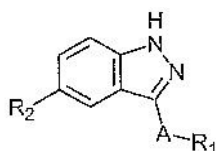
상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를

가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 C₆₋₁₀ 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C₁₋₁₀ 알킬을 의미함.

청구항 6

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

A는 $-(CH_2)_bC \equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R₁은 C₆₋₁₀ 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

R₂는 $-R_3$, $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고;

b 및 c는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

d는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이고;

R₃는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카르복시, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₂₋₁₁ 아실옥시, C₁₋₁₀ 티오알킬, C₁₋₁₀ 설퍼닐알킬, C₁₋₁₀ 설포닐알킬, C₁₋₁₀ 하이드록시알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R₄는 C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되거나, 또는 R₄는 할로젠 또는 하이드록시이며;

R₅, R₆ 및 R₇은 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이때 R₅, R₆ 및 R₇은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

R₈ 및 R₉는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R₈ 및 R₉는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R₈, R₉, 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R₈ 및 R₉는 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나

의 헤테로원자를 가지는 C_{6-10} 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C_5 , C_7 , 또는 C_{10} 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C_{1-10} 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로젠, 하이드록실, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(C=O)R_b$, $-NR_aC(C=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(C=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-OR_a$, $-C(C=O)R_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)OR_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, 또는 화학식 $-Y-Z-R_a$ [여기에서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_b)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-N(R_b)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_b)-$ 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b 는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

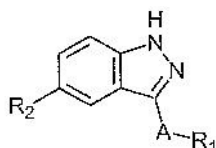
청구항 9

삭제

청구항 10

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

A는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R_1 은 C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 이고;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

R_3 는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카르복시, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-11} 아실옥시, C_{1-10} 티오알킬, C_{1-10} 설퍼닐알킬, C_{1-10} 설포닐알킬, C_{1-10} 하이드록시알킬, C_{6-10} 아릴, 치환된 C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$,

$-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R_5 은 C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이때 R_5 은 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

R_8 및 R_9 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R_8 , R_9 , 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R_8 및 R_9 는 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

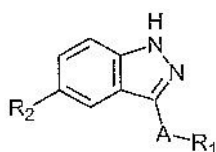
상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C_5 , C_7 , 또는 C_{10} 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 C_{6-10} 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C_5 , C_7 , 또는 C_{10} 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C_{1-10} 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로젠, 하이드록실, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(C=O)R_b$, $-NR_aC(C=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(C=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-OR_a$, $-C(C=O)R_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)OR_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, 또는 화학식 $-Y-Z-R_a$ [여기에서 Y 는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z 는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_b)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-N(R_b)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_b)-$ 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b 는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 11

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

A 는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R_1 은 C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 이고;

a 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

R₃는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카르복시, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₂₋₁₁ 아실옥시, C₁₋₁₀ 티오알킬, C₁₋₁₀ 설퍼닐알킬, C₁₋₁₀ 설포닐알킬, C₁₋₁₀ 하이드록시알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, -C(=O)OR₈, -OC(=O)R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=O)NR₈OR₉, -SO₂NR₈R₉, -NR₈SO₂R₉, -CN, -NO₂, -NR₈R₉, -NR₈C(=O)R₉, -NR₈C(=O)(CH₂)_bOR₉, -NR₈C(=O)(CH₂)_bR₉, -O(CH₂)_bNR₈R₉, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R₅ 및 R₆은 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이때 R₅ 및 R₆은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

R₈ 및 R₉는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R₈ 및 R₉는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R₈, R₉, 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R₈ 및 R₉는 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

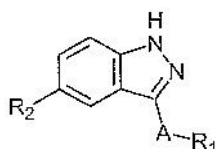
상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 C₆₋₁₀ 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C₁₋₁₀ 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로젠, 하이드록실, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, -NR_aR_b, -NR_aC(C=O)R_b, -NR_aC(C=O)NR_aR_b, -NR_aC(C=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -OR_a, -C(C=O)R_a, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)R_a, -OC(=O)OR_a, -OC(=O)NR_aR_b, -NR_aSO₂R_b, 또는 화학식 -Y-Z-R_a [여기에서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 -O-, -S-, -N(R_b)-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -N(R_b)C(=O)-, -C(=O)N(R_b)- 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 12

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 :

[화학식 I]



상기 식에서,

A는 직접 결합, -(CH₂)_a-, -(CH₂)_bCH=CH(CH₂)_c- 또는 -(CH₂)_bC≡C(CH₂)_c-이고;

R₁은 C₆₋₁₀ 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

R_2 는 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 이고;

a 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

R_3 는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카르복시, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-11} 아실옥시, C_{1-10} 티오알킬, C_{1-10} 설퍼닐알킬, C_{1-10} 설포닐알킬, C_{1-10} 하이드록시알킬, C_{6-10} 아릴, 치환된 C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R_5 및 R_6 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이때 R_5 및 R_6 는 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

R_8 및 R_9 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R_8 , R_9 , 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R_8 및 R_9 는 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

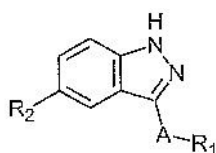
상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C_5 , C_7 , 또는 C_{10} 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 C_{6-10} 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C_5 , C_7 , 또는 C_{10} 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C_{1-10} 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로젠, 하이드록실, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(C=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(C=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-OR_a$, $-C(C=O)R_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)OR_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, 또는 화학식 $-Y-Z-R_a$ [여기에서 Y 는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z 는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_b)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-N(R_b)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_b)-$ 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b 는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 13

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 :

[화학식 I]



상기 식에서,

A는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R₁은 C₆₋₁₀ 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

R₂는 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 이고;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

R₃는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카르복시, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₂₋₁₁ 아실옥시, C₁₋₁₀ 티오알킬, C₁₋₁₀ 설피닐알킬, C₁₋₁₀ 설포닐알킬, C₁₋₁₀ 하이드록시알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R₅ 및 R₆은 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이때 R₅ 및 R₆은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

R₈ 및 R₉는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R₈ 및 R₉는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R₈, R₉, 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R₈ 및 R₉는 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 C₆₋₁₀ 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C₁₋₁₀ 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로젠, 하이드록실, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(C=O)R_b$, $-NR_aC(C=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(C=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-OR_a$, $-C(C=O)R_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)OR_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, 또는 화학식 $-Y-Z-R_a$ [여기에서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_b)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-N(R_b)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_b)-$ 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

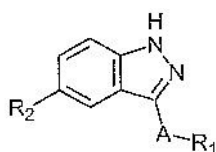
청구항 17

삭제

청구항 18

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 :

[화학식 I]



상기 식에서,

A는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R₁은 C₆₋₁₀ 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

R₂는 R₄이고;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

R₃는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카르복시, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₂₋₁₁ 아실옥시, C₁₋₁₀ 티오알킬, C₁₋₁₀ 설퍼닐알킬, C₁₋₁₀ 설포닐알킬, C₁₋₁₀ 하이드록시알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R₄는 3-트리아졸릴 또는 3-트리아졸릴의 5번 위치 탄소에 결합된 수소가 (a) 하이드록실, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 1-피롤리디닐 그룹으로 선택적으로 치환된 C_{1-C4} 직쇄 또는 분지된 C₁₋₁₀ 알킬 그룹; 또는 (b) 2-피롤리디닐 그룹으로 치환된 3-트리아졸릴이고;

R₈ 및 R₉는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R₈ 및 R₉는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R₈, R₉, 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R₈ 및 R₉는 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 C₆₋₁₀ 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치

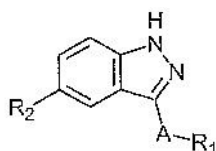
환된 C₁₋₁₀ 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로젠, 하이드록실, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -OR_a, -C(=O)R_a, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)R_a, -OC(=O)OR_a, -OC(=O)NR_aR_b, -NR_aSO₂R_b, 또는 화학식 -Y-Z-R_a [여기에서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 -O-, -S-, -N(R_b)-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -N(R_b)C(=O)-, -C(=O)N(R_b)- 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 19

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 :

[화학식 I]



상기 식에서,

A는 직접 결합, -(CH₂)_a-, -(CH₂)_bCH=CH(CH₂)_c- 또는 -(CH₂)_bC≡C(CH₂)_c-이고;

R₁은 C₆₋₁₀ 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

R₂는 R₄이고;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

R₃는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카복시, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₂₋₁₁ 아실옥시, C₁₋₁₀ 티오알킬, C₁₋₁₀ 설퍼닐알킬, C₁₋₁₀ 설포닐알킬, C₁₋₁₀ 하이드록시알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, -C(=O)OR₈, -OC(=O)R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=O)NR₈OR₉, -SO₂NR₈R₉, -NR₈SO₂R₉, -CN, -NO₂, -NR₈R₉, -NR₈C(=O)R₉, -NR₈C(=O)(CH₂)_bOR₉, -NR₈C(=O)(CH₂)_bR₉, -O(CH₂)_bNR₈R₉, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R₄는 테트라졸이고;

R₈ 및 R₉는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R₈ 및 R₉는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R₈, R₉, 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R₈ 및 R₉는 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나

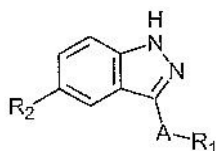
의 헤테로원자를 가지는 C_{6-10} 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C_5 , C_7 , 또는 C_{10} 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C_{1-10} 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로젠, 하이드록실, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_bR_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)OR_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, 또는 화학식 $-Y-Z-R_a$ [여기에서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_b)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-N(R_b)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_b)-$ 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b 는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 20

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 :

[화학식 I]



상기 식에서,

A는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R_1 은 C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

R_2 는 R_4 이고;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

R_3 는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카복시, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-11} 아실옥시, C_{1-10} 티오알킬, C_{1-10} 설퍼닐알킬, C_{1-10} 설포닐알킬, C_{1-10} 하이드록시알킬, C_{6-10} 아릴, 치환된 C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R_4 는 이미다졸이고;

R_8 및 R_9 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R_8 , R_9 , 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R_8 및 R_9 는 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 C₆₋₁₀ 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C₁₋₁₀ 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로젠, 하이드록실, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, -NR_aR_b, -NR_aC(C=O)R_b, -NR_aC(C=O)NR_aR_b, -NR_aC(C=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -OR_a, -C(C=O)R_a, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)R_a, -OC(=O)OR_a, -OC(=O)NR_aR_b, -NR_aSO₂R_b, 또는 화학식 -Y-Z-R_a [여기에서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 -O-, -S-, -N(R_b)-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -N(R_b)C(=O)-, -C(=O)N(R_b)- 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

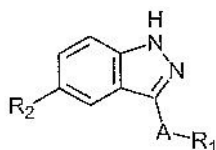
청구항 49

삭제

청구항 50

유효성분으로 다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 류마티스성 관절염; 류마티스성 척추염; 골관절염; 천식, 기관지염; 알레르기성 비염; 만성 폐색성 폐질환; 낭성 섬유증; 염증성 장 질환; 민감성 장 증후군; 점액성 대장염; 궤양성 대장염; 크론병; 헌팅톤병; 위염; 식도염; 간염; 췌장염; 신염; 다발성 경화증; 전신 홍반성 루푸스; II형 당뇨병; 죽상경화증; 혈관 성형술에 따른 재 협착증; 과심실 비대증; 심근 경색; 발작; 심장, 폐, 장, 신장, 간, 췌장, 비장 및 뇌의 허혈성 손상; 급성 또는 만성 기관 이식 거부증; 이식을 위한 기관의 보존; 이식편 대 숙주 병; 내독소 쇼크; 다발성 기관 기능부전; 화염, 화학물질 또는 방사선에 의한 화상; 습진; 피부염; 피부 이식; 허혈증; 수술 또는 외상성 손상과 관련된 허혈 증상; 간질; 알츠하이머병; 파킨슨병; 세균 또는 바이러스 감염에 대한 면역 반응; 약액질; 혈관형성 및 증식성 질병; 충실성 종양; 및 결장, 직장, 전립선, 간, 폐, 기관지, 췌장, 뇌, 두부, 경부, 위, 피부, 신장, 자궁경부, 혈액, 후두, 기도, 구강, 인두, 방광, 난소 또는 자궁 암의 치료 또는 예방용 약학 조성물:

[화학식 I]



상기 식에서,

A는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R1은 C6-10 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

R2는 $-R_3$, $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_2R_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

d는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이고;

R3는 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 카르복시, C1-10 알킬, C1-10 알콕시, C1-10 할로알킬, C2-11 아실옥시, C1-10 티오알킬, C1-10 설퍼닐알킬, C1-10 설폰닐알킬, C1-10 하이드록시알킬, C6-10 아릴, 치환된 C6-10 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C6-10 아릴로 치환된 C1-10 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R4는 C1-10 알킬, C6-10 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C6-10 아릴로 치환된 C1-10 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 각각 R3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택

적으로 치환되거나, 또는 R_4 는 할로겐 또는 하이드록시이며;

R_5 , R_6 및 R_7 은 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이때 R_5 , R_6 및 R_7 은 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

R_8 및 R_9 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R_8 , R_9 , 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R_8 및 R_9 는 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C_5 , C_7 , 또는 C_{10} 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 C_{6-10} 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C_5 , C_7 , 또는 C_{10} 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C_{1-10} 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로겐, 하이드록실, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)OR_a$, $-OC(=O)NR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, 또는 화학식 $-Y-Z-R_a$ [여기에서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_b)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-N(R_b)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_b)-$ 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b 는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 51

제 50 항에 있어서, 상기 R_2 는 $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_4R_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 52

제 50 항에 있어서, 상기 A는 직접 결합인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 53

제 50 항에 있어서, 상기 A는 $-(CH_2)_a-$ 인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 54

제 50 항에 있어서, 상기 A는 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 55

제 50 항에 있어서, 상기 A는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 56

제 50 항에 있어서, 상기 R_1 은 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 57

제 50 항에 있어서, 상기 R_1 은 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 58

제 50 항에 있어서, 상기 R_1 은 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환된 페닐 축합 헤테로사이클인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 59

제 50 항에 있어서, 상기 R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)R_5$ 인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 60

제 50 항에 있어서, 상기 R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$ 인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 61

제 50 항에 있어서, 상기 R_2 는 $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ 인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 62

제 50 항에 있어서, 상기 R_2 는 $-(CH_2)_bNR_5R_6$ 인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 63

제 50 항에 있어서, 상기 R_2 는 R_4 인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 64

제 63 항에 있어서, 상기 R_4 는 C_{1-10} 알킬인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 65

제 63 항에 있어서, 상기 R_4 는 아릴알킬인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 66

제 63 항에 있어서, 상기 R_4 는 헤테로사이클인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 67

제 63 항에 있어서, 상기 R_4 는 3-트리아졸릴 또는 3-트리아졸릴의 5번 위치 탄소에 결합된 수소가 (a) 하이드록실, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 1-피롤리디닐 그룹으로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 직쇄 또는 분지된 C_{1-10} 알킬 그룹; 또는 (b) 2-피롤리디닐 그룹으로 치환된 3-트리아졸릴인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 68

제 63 항에 있어서, 상기 R_4 는 테트라졸린 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 69

제 63 항에 있어서, 상기 R_4 는 이미다졸인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 70

제 18 항에 있어서, 상기 $-A-R_1$ 이 할로겐, C_{1-10} 알콕시, $-NR_8C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$ 및 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ (이때 b 는 2 또는 3) 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 71

제 5 항에 있어서, 상기 R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ (이때 b 는 0), 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

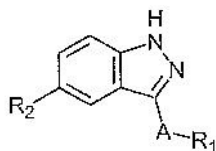
청구항 72

제 5 항에 있어서, 상기 R_2 는 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 73

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 :

[화학식 I]



상기 식에서,

$A-R_1$ 는 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 로 선택적으로 치환된 페닐이고, 이때 b 는 2 또는 3이고;

R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸, 이때 b 는 0이고;

R_3 는 각각의 경우에 독립적으로 할로겐, 하이드록시, 카르복시, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-11} 아실옥시, C_{1-10} 티오알킬, C_{1-10} 설퍼닐알킬, C_{1-10} 설포닐알킬, C_{1-10} 하이드록시알킬, C_{6-10} 아릴, 치환된 C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R_5 및 R_6 은 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이때 R_5 및 R_6 은 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

R_8 및 R_9 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R_8 , R_9 , 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R_8 및 R_9 는 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C_5 , C_7 , 또는 C_{10} 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 C_{6-10} 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독

립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C₁₋₁₀ 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로젠, 하이드록실, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -OR_a, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)R_a, -OC(=O)OR_a, -OC(=O)NR_aR_b, -NR_aSO₂R_b, 또는 화학식 -Y-Z-R_a [여기에서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 -O-, -S-, -N(R_b)-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -N(R_b)C(=O)-, -C(=O)N(R_b)- 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 74

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 :

[화학식 I]



상기 식에서,

A-R₁는 할로젠, C₁₋₁₀ 알콕시, -NR₈C(=O)R₉, -C(=O)NR₈R₉ 및 -O(CH₂)_bNR₈R₉ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고;

R₂는 3-트리아졸일 또는 5-테트라졸,

b는 2 또는 3이고;

R₃는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카르복시, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 알콕시, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₂₋₁₁ 아실옥시, C₁₋₁₀ 티오알킬, C₁₋₁₀ 설피닐알킬, C₁₋₁₀ 설포닐알킬, C₁₋₁₀ 하이드록시알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, -C(=O)OR₈, -OC(=O)R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=O)NR₈OR₉, -SO₂NR₈R₉, -NR₈SO₂R₉, -CN, -NO₂, -NR₈R₉, -NR₈C(=O)R₉, -NR₈C(=O)(CH₂)_bOR₉, -NR₈C(=O)(CH₂)_bR₉, -O(CH₂)_bNR₈R₉, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R₈ 및 R₉는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C₆₋₁₀ 아릴로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R₈ 및 R₉는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R₈, R₉, 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R₈ 및 R₉는 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 C₆₋₁₀ 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C₅, C₇, 또는 C₁₀ 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C₁₋₁₀ 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로젠, 하이드록실, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(C=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(C=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-OR_a$, $-C(C=O)R_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)OR_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, 또는 화학식 $-Y-Z-R_a$ [여기에서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_b)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-N(R_b)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_b)-$ 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b 는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

제 50 항에 있어서, 상기 $-A-R_1$ 이 할로젠, C_{1-10} 알콕시, $-NR_5C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_5R_9$ 및 $-O(CH_2)_bNR_5R_9$ (이때 b는 2 또는 3) 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 81

제 50 항에 있어서, 상기 R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$ (이때 b는 0), 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 82

제 50 항에 있어서, 상기 R_2 는 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 83

제 50 항에 있어서, 상기

(a) $-A-R_1$ 은 할로젠, C_{1-10} 알콕시, $-NR_5C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_5R_9$ 및 $-O(CH_2)_bNR_5R_9$ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고, 이때 b는 2 또는 3 이며;

(b) R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이고, 이때 b는 0인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 84

제 50 항에 있어서, 상기

(a) $-A-R_1$ 은 할로젠, C_{1-10} 알콕시, $-NR_8C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$ 및 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이고, 이때 b 는 2 또는 3 이며;

(b) R_2 는 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴인 것을 특징으로 하는 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 85

다음 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 :

[화학식 I]



상기 식에서,

A 는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R_1 은 C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

R_2 는 R_4 이고;

a 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

R_3 는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카르복시, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-11} 아실옥시, C_{1-10} 티오알킬, C_{1-10} 설퍼닐알킬, C_{1-10} 설포닐알킬, C_{1-10} 하이드록시알킬, C_{6-10} 아릴, 치환된 C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

R_4 는 3-트리아졸릴 또는 3-트리아졸릴의 5번 위치 탄소에 결합된 수소가 (a) 메틸, n-프로필, 이소프로필, 1-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 1-(디메틸아미노)에틸, 1-피롤리디닐 또는 2-피롤리디닐 그룹으로 치환된 3-트리아졸릴이고;

R_8 및 R_9 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R_8 , R_9 , 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R_8 및 R_9 는 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 선택적으로 치환되며;

상기 화학식에서, 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C_5 , C_7 , 또는 C_{10} 헤테로사이클을 의미하며, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 C_{6-10} 아릴을 의미하고, 헤테로사이클로알킬은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 서로 독립적인 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 C_5 , C_7 , 또는 C_{10} 헤테로사이클로 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 치환된 C_{1-10} 알킬을 의미하고;

상기 화학식 전체에 있어, '치환된'이란 그 치환체의 종류가 표시되어 있지 않을 경우 할로젠, 하이드록실, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(C=O)R_b$, $-NR_aC(C=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(C=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-OR_a$, $-C(C=O)R_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)OR_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, 또는 화학식 $-Y-Z-R_a$ [여기에서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_b)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-N(R_b)C(=O)-$, $-C(=O)N(R_b)-$ 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b 는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, 적어도 하나의 알킬 수소 원자가 C_{6-10} 아릴로 치환된 C_{1-10} 알킬인 아릴알킬, 헤테로사이클, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성함]으로 치환된 것을 의미함.

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

제 6 항에 있어서, 상기 화합물은

3-(2-페닐에티닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 101

제 10 항에 있어서, 상기 화합물은

1-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐)피페리딘-4-카르복실릭 에시드;

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)피롤리딘 케톤;

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)피페라지닐 케톤;

1-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-2-페닐에탄-1-온;

1-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)에탄-1-온 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 102

제 11 항에 있어서, 상기 화합물은

3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-벤즈아마이드;

N-(2-(디메틸아미노)에틸)3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;

메틸 4-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)벤조에이트;

4-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)벤조익 에시드;

4-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)벤즈아마이드;

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-(2-피리딜)카르복스아마이드;

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-(3-피리딜)카르복스아마이드;

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-(4-피리딜)카르복스아마이드;

tert-부틸 3-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)프로파노에이트;

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-(3-하이드록시페닐)카르복스아마이드;

3-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)프로파노익 에시드;

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-(3-니트로페닐)카르복스아마이드;

tert-부틸-2-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)아세테이트;

4-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)부타노익 에시드;

N-(3-아미노페닐)(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;

2-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)아세테이트;

5-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)펜타노익 에시드;

4-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)메틸)벤조익 에시드;

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-(4-피리딜메틸)카르복스아마이드;

2-(4-{(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노}페닐)아세트 에시드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-N,N-디메틸카르복스아마이드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-N-메틸카르복스아마이드;
 N-(3-아미노에틸)(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;
 N-(3-아미노프로필)(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-N-(2-하이드록시프로필)카르복스아마이드;
 N-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5일)(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;
 {(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-(3-몰포린-4-일프로필)카르복스아마이드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-N-(3-피리딜메틸)카르복스아마이드;
 N-(((2R)-2-하이드록시사이클로헥실)메틸)(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-N-(2-(1-메틸이미다졸-5-일)에틸)카르복스아마이드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-N-(2-피리딜메틸)카르복스아마이드;
 N-(2-카바모일에틸)(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;
 N-(3-카바모일프로필)(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;
 3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(4-하이드록시페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(2-나프틸)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-벤조티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-벤조퓨란-2-일-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(메틸에틸)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(4-(디메틸아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-퓨릴)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-{4-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3, 4-디메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-아미노페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(2H-벤조1,3-다이옥솔렌-5-일)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 (3-벤조퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일)-N-(메틸에틸)카르복스아마이드;
 (3-벤조퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일)-N-(2-메톡시에틸)카르복스아마이드;
 (3-벤조퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)카르복스아마이드;
 (3-벤조퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일)-N-(4-(디메틸아미노)부틸)카르복스아마이드;
 (3-벤조퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)카르복스아마이드;
 (3-벤조퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일)-N-(2-메틸프로필)카르복스아마이드;
 (3-벤조퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일)-N-메틸카르복스아마이드;
 3-(3-(3-피리딜카보닐카르보닐아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(2-메톡시아세틸아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(4-피페리딜카르복시아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;

(1S)-1-{N-(3-(5-카바모일(1H-인다졸-3-일))페닐)카바모일}에틸 아세테이트;
 3-{3-(2-메톡시에틸)아미노}페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(3-피페리딜프로판오일아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(2-퓨릴카보닐아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-{3-(2-(디메틸아미노)아세틸아미노)페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(3-페닐아세틸아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-{3-(2-(3-메톡시페닐)아세틸아미노)페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-{3-(2-(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)아세틸아미노)페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(옥솔란-3-일-카보닐아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(2-(3-티에닐)아세틸아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(2-티에닐카르보닐아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(2-(4-피리딜)아세틸아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(2-(2-피리딜)아세틸아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(2-(2-플루오로페닐)아세틸아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(사이클로프로필카르보닐아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-{3-((3-하이드록시페닐)카르보닐아미노)페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-{3-(2-(2,4-디클로로페닐)아세틸아미노)페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-{2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸아미노}페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-{2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세틸아미노}페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-{3-(2-(2-클로로-4-플루오로페닐)아세틸아미노)페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-{3-(2-(4-클로로페닐)아세틸아미노)페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(3-페닐프로판오일아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-{3-(3-(4-플루오로페닐)프로판오일아미노)페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-{3-(2-(3,4-디플루오로페닐)아세틸아미노)페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-{3-(2-(2-플루오로페닐)아세틸아미노)페닐}-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(2-페닐프로판오일아미노)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-(2-피페리딜에톡시)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 N-에틸-3-{(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노}프로판아마이드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-N-(3-메톡시프로필)카르복스아마이드;
 3-{(3-(N-(2-피페리딜에틸)카바모일)페닐)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-N-(2-하이드록시에틸)카르복스아마이드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-N-(3-하이드록시프로필)카르복스아마이드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-N-(2-메톡시에틸)카르복스아마이드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-N-(옥솔란-2-일메틸)카르복스아마이드;
 3-(2H,3H-벤조 1,4-다이옥신-6-일)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(3-퀴놀일)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;

3-(6-메톡시-2-나프틸)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 3-(2,3-디하이드로벤조퓨란-5-일)-1H-인다졸-5-카르복스아마이드;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-(3-옥소-3-피롤리디닐프로필)카르복스아마이드;
 3-((3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)-N-메틸 프로판아마이드;
 3-((3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)-N,N-디메틸 프로판아마이드;
 3-((3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르보닐아미노)-N-(2-메톡시에틸)프로판아마이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 103

제 12 항에 있어서, 상기 화합물은

페닐-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;
 N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일)-2-피리딜카르복스아마이드;
 메틸 4-(N-(3-페닐-1H-인다졸-5-일)카바모일)벤조에이트;
 4-(N-(3-페닐-1H-인다졸-5-일)카바모일)벤조익 에시드;
 (2-하이드록시페닐)-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;
 (N-(3-(페닐-1H-인다졸-5-일)아세트아마이드;
 (4-아미노페닐)-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일))카르복스아마이드;
 (3-아미노페닐)-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일))카르복스아마이드;
 N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))(2-메틸페닐)카르복스아마이드;
 N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))(2-메톡시페닐)카르복스아마이드;
 N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))(2-페닐페닐)카르복스아마이드;
 벤조티오펜-2-일-N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))카르복스아마이드;
 메틸 4-{N-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카바모일}벤조에이트;
 N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-2-피리딜카르복스아마이드;
 4-{N-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카바모일}벤조익에시드;
 사이클로프로필-N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;
 메틸 4-{N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-메틸카바모일}벤조에이트;
 4-{N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-메틸카바모일}벤조익 에시드;
 메틸 3-{N-((4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카바모일}벤조에이트;
 3-{N-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카바모일}벤조익 에시드;
 N-(3-(4-플루오로페닐)-(1H-인다졸-5-일))(4-(N-메틸카바모일)페닐)카르복스아마이드;
 4-{N-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카바모일}벤즈아마이드;
 1,4-{N-(3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-일)-N-메틸카바모일}벤조익 에시드;
 4-(N-(3-(4-피리딜)(1H-인다졸-5-일))-N-메틸카바모일)벤조익 에시드;
 N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)벤즈아마이드;
 (3,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)-N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드;
 N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-2-퓨릴카르복스아마이드;

N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))(3,4-디클로로페닐)카르복스아마이드;
 N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))(2-하이드록시페닐)카르복스아마이드;
 N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-4-피리딜카르복스아마이드;
 N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-3-피리딜카르복스아마이드;
 N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-2-티에닐카르복스아마이드;
 N-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)몰포린-4-일)카르복스아마이드;
 [N-(((2R)-2-하이드록시사이클로헥실)메틸)(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드]
 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 104

제 13 항에 있어서, 상기 화합물은

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))(4-피리딜메틸)아민;
 (3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))(3-피리딜메틸)아민;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 105

제 18 항에 있어서, 상기 화합물은

3-(3-(4-플루오로페닐)-(1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸;
 5-(3-(4-플루오로페닐)-(1H-인다졸-5-일)-3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸;
 5-{3-(4-플루오로페닐)-(1H-인다졸-5-일)}-3-(메틸에틸)-4H-1,2,4-트리아졸;
 1-{5-(3-(4-플루오로페닐)-(1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}프로판-2-올;
 5-(3-(4-플루오로페닐)-(1H-인다졸-5-일)-3-프로필-4H-1,2,4-트리아졸;
 5-{3-(3-(메틸에틸)페닐)-1H-인다졸-5-일}-1H-1,2,4-트리아졸;
 4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페놀;
 (4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)디메틸아민;
 {2-(4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페녹시)에틸}디메틸아민;
 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)퓨란;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-메톡시벤젠;
 5-(3-나프틸-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸;
 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)티오펜;
 5-(3-(2-나프틸)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸;
 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐아민;
 3-(3-(3,4-디클로로페닐)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸;
 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조티오펜;
 3-(3-(4-메틸페닐)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐)아세트아마이드;
 5-(3-(3-클로로페닐)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸;

2-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조퓨란;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)-4-(메틸설포닐)벤젠;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)-4-(메틸설포닐)벤젠;
 5-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)-2H-벤조 1,3-디옥솔렌;
 4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐아민;
 5-{3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)1H-인다졸-5-일}-1H-1,2,4-트리아졸;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)(메틸설포닐)아민;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-메톡시아세트아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-페닐아세트아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-퓨릴카르복스아마이드;
 5-(3-(2-페닐에틸닐)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-3-피리딜카르복스아마이드;
 1-{5-{3-(4-플루오로페닐)1H-인다졸-5-일}-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}에탄-1-올;
 1-{5-(3-(4-플루오로페닐)1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}프로판-2-올;
 {3-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시)프로필}디메틸아민;
 {3-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시)프로필}디메틸아민;
 {2-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시)에틸}디메틸아민;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)-3-(2-몰포린-4-일-에톡시)벤젠;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)-3-(2-피롤리디닐에톡시)벤젠;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페리딜에톡시)벤젠;
 1-{2-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페녹시)에틸}피롤리딘-2-온;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페라지닐에톡시)벤젠;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(3-피페리딜프로폭시)벤젠;
 4-{2-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페녹시)에틸)-1-아세틸피페라진};
 2-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페녹시)에틸아민;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-사이클로헥실에톡시)벤젠;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-아자페하이로에피닐에톡시)벤젠;
 N-(4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-퓨릴 카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-벤질 카르복스아마이드;
 5-(3-(2-클로로페닐)-1H-인다졸-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(2,2-디메틸프로필)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(사이클로프로필메틸)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(3-피리딜메틸)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-메틸 피페라지닐 케톤;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-((4-플루오로페닐)메틸)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-인단-2-일카르복스아마이드;

(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-((1R)인다닐)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-((1S)인다닐)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-((1S,2R)-2-하이드록시인다닐)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-((2S,1R)-2-하이드록시인다닐)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(1-메틸-1-페닐에틸)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(tert--부틸)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-((1R)-1-페닐에틸)카르복스아마이드;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페리딜에톡시)벤젠;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-이소인돌린-2-일 케톤;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)카르복스아마이드;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페리딜에톡시)벤젠;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-N-(1R)인다닐 벤젠;
 {5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-4H-(1,2,4)-트리아졸-3-일메틸}-디메틸-아민;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-3-피페리딜프로판아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-하이드록시프로판아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-(디메틸아미노)아세트아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일))페닐부탄아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-페녹시프로판아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-3,3-디메틸부탄아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)사이클로프로필카르복스아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)(6-클로로(3-피리딜))카르복스아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)사이클로펜틸카르복시아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)벤조티오펜-2-카르복스아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-피리딜카르복스아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-3-퓨릴카르복스아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-하이드록시-2-페닐아세트아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)이소옥사졸-5-일카르복스아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)펜탄아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-4-피리딜카르복스아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-사이클로헥실아세트아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-3-프로판아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-(4-플루오로페닐)아세트 에시드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)(2R)-2-하이드록시-2-페닐아세트아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)(2S)-2-하이드록시-2-페닐아세트아마이드;
 2-{3-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))에틸}디메틸아민;
 디에틸({3-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))메틸)아민;

({3-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))메틸}메틸아민;
 ({3-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))메틸}에틸)디메틸아민;
 (2R)-N-(3-(5-{5-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐}-2-하이드록시-2-페닐
 아세트아마이드;
 N-(3-(5-{5-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐}-3,3-디메틸부탄아마이드;
 N-(3-(5-{5-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐}-3-디메틸부탄아마이드;
 N-(3-(5-{5-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐}-3-피리딜카르복스아마이드;
 (3-(5-{5-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐}-N-((4-플루오로페닐)메틸)카
 르복스아마이드;
 (3-(5-{5-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐}-N-((tert-부틸)메틸)카르복
 스아마이드;
 ((1R)인다닐)(3-(5-{5-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐)카르복스아마
 이드;
 ({3-(3-(4-메톡시페닐)(1H-인다졸-5-일)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))메틸}디메틸아민;
 ({3-(3-(2H-벤조 1,3-디옥솔렌-5-일)(1H-인다졸-5-일)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))메틸}디메틸아민;
 (3-(5-(3-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)(2-피페리딜에틸)카르복스아마
 이드;
 ((5-(3-벤조퓨란-2-일)(1H-인다졸-5-일)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸}디메틸아민;
 (3-(5-(3-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-벤즈아마이드;
 (3-(5-(3-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(4-플루오로페닐)카르복
 스아마이드-2HCl;
 (3-(5-(3-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-인단-2-일-카르복스아마
 이드;
 (3-(5-(3-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-사이클로프로필카르복스아
 마이드;
 (3-(5-(3-((디메틸아미노)메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-사이클로부틸카르복스아마
 이드-2HCl;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)-3-(2-메톡시에톡시)벤젠;
 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)-3-(2-피리딜메톡시)벤젠;
 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)벤조익 에시드;
 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)벤조익 에시드-N-(4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-2-
 (3-피리딜)아세트아마이드;
 벤조퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸}디메틸아민;
 N-(4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-페닐아세트아마이드;
 N-(4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-메톡시아세트아마이드;
 N-(4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-2-(디메틸아미노)아세트아마이드;
 (4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)(메틸설포닐)아민;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(2-메톡시에틸)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(2-메톡시에틸)벤즈아마이드;

(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(2-페닐에틸)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(2-피페리딜)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(2-몰포린-4-일에틸)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-사이클로헥실카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-사이클로펜틸카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(4-플루오로페닐)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-((1R,2R)-2-페닐사이클로프로필)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-사이클로프로필카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(3-피리딜)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(5,6,7,8-테트라하이드로나프틸)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(1-벤질(4-피페리딜)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(1-벤질피롤리딘-3-일)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(메틸에틸)카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-사이클로부틸카르복스아마이드;
 (3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐)-N-(4-피리딜)카르복스아마이드;
 6-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)-2H,3H-벤조 1,4-다이옥신;
 6-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)-2-메톡시나프탈렌;
 3-(3-(3-퀴노일)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸;
 5-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조퓨란;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐)벤즈아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐)(2,4-디클로로페닐)카르복스아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐)(4-메톡시페닐)카르복스아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐)(4-메틸페닐)카르복스아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐)(4-클로로페닐)카르복스아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐)-2-메틸프로판아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐)-2-메틸부탄아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐)-2-몰포린-4-일-아세트아마이드;
 N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐)-2-(4-메틸피페라지닐)아세트아마이드;
 2-메톡시-6-{5-(5-(피롤리딘메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))}나프탈렌;
 N-페닐(3-{5-(5-(피롤리딘메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))}페닐)카르복스아마이드;
 6-{5-(5-(피롤리딘메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))}-2H,3H-벤조 1,4-다이옥신;
 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 106

제 19 항에 있어서, 상기 화합물은

5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-2H-1,2,3,4-테트라졸;

1-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-2-메톡시벤젠;
 5-(3-(3-피리딜)-1H-인다졸-5-일)-2H-1,2,3,4-테트라졸;
 2-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)티오펜;
 5-{3-(4-메틸에틸)페닐}-1H-인다졸-5-일)-2H-1,2,3,4-테트라졸;
 2-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)퓨란;
 3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페닐아민;
 5-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)-2H-벤조 1,3-다이옥솔렌;
 3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)티오펜;
 5-(3-((2-나프틸)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,3,4-테트라졸;
 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-메톡시벤젠;
 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-(2-메틸프로폭시)벤젠;
 1-(3-(4-사이클로페닐)-1H-인다졸-5-일)-2H-1,2,3,4-테트라졸;
 1-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-메톡시벤젠;
 5-(3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-일)-2H-1,2,3,4-테트라졸;
 2-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조퓨란;
 2-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페놀;
 3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페놀;
 5-(3-(2-페닐에틸)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,3,4-테트라졸;
 5-(3-(2-페닐에틸)-1H-인다졸-5-일)-2H-1,2,3,4-테트라졸;
 N-(3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-2-메톡시아세트아마이드;
 2-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조티오펜;
 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-(2-몰포린-4-일에톡시)벤젠;
 N-(3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-2-페녹시프로판아마이드;
 N-(3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-3-피페리딜프로판아마이드;
 N-(3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-2-퓨릴카르복스아마이드;
 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-몰포린-4-일네톡시)벤젠;
 4-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-1,2-다이메톡시벤젠;
 N-(3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-3-메톡시프로판아마이드;
 N-(3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-3-피리딜카르복스아마이드;
 {3-(4-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페녹시)프로필}디메틸아민;
 {3-(3-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페녹시)프로필}디메틸아민;
 {2-(3-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페녹시)프로필}디메틸아민;
 N-(3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)(2S)-2하이드록시프로판아마이드;
 N-(4-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-3-피리딜카르복스아마이드;
 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 107

제 20 항에 있어서, 상기 화합물은

(3-(4-플루오로페닐)-5-이미다졸-2-일-1H-인다졸

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 108

제 73 항에 있어서, 상기 화합물은

3-페닐-5-(페닐메톡시)-1H-인다졸;

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))(페닐설폰닐)아민;

3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실레이트;

(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-N-(페닐메톡시)카르복스아마이드;

3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보하이드사믹 에시드;

N-((tert-부톡시)카르보닐아미노)(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))카르복스아마이드;

N-아미노(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))카르복스아마이드;

메틸-3-벤조티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카르복실레이트;

3-벤조티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카르복실릭 에시드;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 109

제 74 항에 있어서, 상기 화합물은

에틸-1-{3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일}카르보닐}피페리딘-4-카르복실레이트;

2-{N-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)카바모일}페닐)메틸 벤조에이트;

N-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)((4-플루오로페닐)아미노)카르복스아마이드;

5-아미노-3-페닐-1H-인다졸;

N-(2-(3-(5-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페녹시)에틸}(페닐메톡시)카르복스아마이드;

N-(2-(3-(5-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페녹시)에틸}아세트아마이드;

2E-N-(3-(5-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-3-페닐프로프-2-엔아마이드;

N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-2-인돌-3-일-2-옥소아세트아마이드;

N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)메탄 카르복실릭 에시드;

N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-2-(2-퓨릴)-2-옥소아세트아마이드;

N-(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-2-옥소-2-페닐아세트아마이드;

(3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-N-(2-(1-벤질(4-피페리딜))에틸)카르복스아마이드;

(1S)-1-{N-(3-(5-(2H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)카바모일}에틸 아세테이트;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 110

제 85 항에 있어서, 상기 화합물은

3-페닐-5-트리플루오로메틸-1H-인다졸;

3-(4-플루오로페닐)-5-피라졸-3-일-1H-인다졸;
 5-벤지이미다졸-2-일-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸;
 5-{3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)}-3-페닐-4H-1,2,4-트리아졸;
 2-{5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3일}퓨란;
 5-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-3-(4-피리딜)-4H-1,2,4-트리아졸;
 1-{5-(3-(4-클로로페닐)-5-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-4H-1,2,4-트리아졸-3일}-4H-1,2,4-트리아졸;
 5-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-3-(4-니트로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸;
 5-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-메톡시벤젠;
 4-{5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}페닐아민;
 5-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-3-벤질-4H-1,2,4-트리아졸;
 2-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-3-페닐-1,3,4-옥사다리아졸;
 5-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-2-메틸-1,3,4-옥사다리아졸;
 에틸(2E)-3-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)프로프-2-엔오에이트;
 3-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)프로판오익 에시드;
 5-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-3-(3-피리딜)-4H-1,2,4-트리아졸;
 4-{5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}페놀;
 2-{5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}아세트 에시드;
 에틸-3-{5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}프로판오에이트;
 에틸-4-{5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}부탄오에이트;
 3-{5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}프로판오익 에시드;
 5-메틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸;
 3-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-1,2,4-옥사다리아졸린-5-온;
 (3-(4-플루오로페닐)-5-(2-페닐에틸)-1H-인다졸;
 5((1E)-2-페닐비닐)-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸;
 5((1E)-2-(2-피리딜)비닐)-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸;
 4((1E)-2-((3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)비닐)벤조익 에시드;
 5((1E)-2-(3-니트로페닐)비닐)-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸;
 5((1Z)-2-페닐비닐)-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸;
 5((1E)-2-(4-아미노페닐)비닐)-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸;
 5((1E)-2-(4-피리딜)비닐)-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸;
 (2E)-3-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)프로프-2-에노익 에시드;
 5-(2-(3-아미노페닐)에틸)-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸;
 4-{2-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)에틸}벤조익 에시드;
 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-(2-피리딜)에틸)-1H-인다졸;
 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-페닐에틸)-1H-인다졸;
 1-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-2-페닐에탄-1-올;

4-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)피리미딘-2-일아민;
 5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일-아민;
 1-({5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}메틸 피페리딘-4-올;
 1-아세틸-4-({5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}메틸 피페라진;
 3-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-5-(피페리딜메틸)-1H-1,2,4-트리아졸;
 4-({3-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일}몰포린;
 4-({5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일}메틸)몰포린;
 1-({3-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일}메틸)피롤리딘-2-온;
 (5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일}메탄-1-올;
 3-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-5-((4-피롤리디닐피페리딜)메틸)-1H-1,2,4-트리아졸;
 3-(3-((1E)-2-페닐비닐)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸;
 1-((1E)-2-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일))비닐)-4-메톡시벤젠;
 3-{3-((1E)-2-(4-클로로페닐)비닐)-1H-인다졸-5-일}-1H-1,2,4-트리아졸;
 3-{3-((1E)-2-(4-메틸페닐)비닐)-1H-인다졸-5-일}-1H-1,2,4-트리아졸;
 4-({3-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일))-1H-1,2,4-트리아졸-5-일}메틸)몰포린;
 4-({5-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일))-1,3,4-옥사디아졸-2-일}메틸)몰포린;
 1-({3-(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일))-1H-1,2,4-트리아졸-5-일}메틸)피롤리딘-2-온;
 3-(3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-5-(피롤리디닐메틸)-1H-1,2,4-트리아졸;
 3-[3-((4-플루오로페닐)(1H-인다졸-3-일))-5-[(4-피롤리디닐피페리디닐)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸;
 5-(3-((1E)-2-페닐비닐)-1H-인다졸-5-일)-2H-1,2,3,4-테트라졸;
 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 일반적으로 Jun N-말단 키나제(JNK) 억제제로서 유용한 인다졸 유도체, 상기 인다졸 유도체를 포함하는 조성물, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 본 원은 2000년 7월 31일자로 출원된 미국 가 출원 제 60/221,799 호의 이점을 청구한다.

<3> Jun N-말단 키나제(JNK) 경로는 세포의 환경적 스트레스에의 노출 또는 전 염증 시토킨에 의한 처리에 의해 활성화된다. 상기 JNK 경로의 표적은 전사 인자인 c-jun과 ATF2를 포함한다(Whitmarsh A.J., and Davis R.J. J. Mol. Med. 74:589-607, 1996). 이러한 전사 인자들은 다수 유전자들의 프로모터 중의 AP-1 및 AP-1 유사 부위에 동종 및 이종 이량체성 복합체로서 결합하는 염기성 류신 지퍼(bZIP) 그룹의 일원이다(Karin M., Liu Z.G. and Zandi E. Curr. Opin. Cell Biol. 9:240-246, 1997). JNK는 c-jun과 ATF-2의 N-말단 영역에 결합하여 상기 각 전사 인자의 활성화 도메인 내의 2 개의 부위를 인산화시킨다(Hibi M., Lin A., Smeal T., Minden A., Karin M. Genes Dev. 7:2135-2148, 1993; Mohit A.A., Martin M.H., and Miller C.A. Neuron 14:67-75, 1995). 3 개의 JNK 효소가 독특한 유전자의 산물로서 동정되었다(상기 Hibi et al.; 상기 Mohit et al.). JNK의 10 개의 상이한 동형체들이 동정되었다. 이들은 3 개의 상이한 유전자들, 즉 JNK1, JNK2 및 JNK3이 교대로 이어진 형태로 나타난다. JNK1과 2는 인간 조직에서 편재되어 발현되는 반면, JNK3는 뇌,

심장 및 고환에서 선택적으로 발현된다(Dong C., Yang D., Wysk M., Whitmarsh A., Davis R., Flavell R. Science 270:1-4, 1998). 유전자 전사물들은 교대로 이어져 4 개의 JNK1 동형체, 4 개의 JNK2 동형체 및 2 개의 JNK2 동형체를 생성시킨다. JNK1과 2는 포유동물 조직에서 광범위하게 발현되는 반면, JNK3는 뇌에서 거의 독점적으로 발현된다. JNK 신호화의 선택성은 JNK 경로 성분들의 특이적인 상호작용을 통해서 및 상기 신호화 폭포의 다수의 성분들과 선택적으로 결합하는 골격 단백질의 사용에 의해 이루어진다. JIP-1(JNK-상호작용 단백질-1)은 MAPK 모듈, 즉 MLK→JNKK2→JNK와 선택적으로 결합한다. 다른 다양한 MAPK 폭포 효소에 대해서는 결합 친화성이 없다. 상이한 골격 단백질들이 기질 특이성을 보존하기 위해서 다른 MAPK 신호화 폭포에 대해 존재하는 듯 하다.

<4> JNK는 Thr-183 및 Try-185에 대한 이중 인산화에 의해 활성화된다. 2 개의 MAPKK 수준 효소인 JNKK1(또한 MKK4로서도 공지됨) 및 JNKK2(MKK7)는 세포에서 JNK 활성화를 매개할 수 있다(Lin A., Minden A., Martinetto H., Claret F.-Z., Lange-Carter C., Mercurio F., Johnson G.L., and Karin M. Science 268:286-289, 1995; Tournier C., Whitmarsh A.J., Cavanagh J., Barrett T., and Davis R.J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 94:7337-7342, 1997). JNKK2는 JNK를 특이적으로 인산화시키는 반면, JNKK1은 p38을 또한 인산화시키고 활성화시킬 수 있다. JNKK1과 JNKK2는 모두 포유동물 조직에서 광범위하게 발현된다. JNKK1 및 JNKK2는 MAPKKK 효소인 MEKK1과 2에 의해 활성화된다(Lange-Carter C.A., Pleiman C.M., Gardner A.M., Blumer K.J., and Johnson G.L. Science 260:315-319, 1993; Yan M., Dai J.C., Keak J.C., Kyriakis J.M., Zon L.I., Woodgett J.R., and Templeton D.J. Nature 372:798-781, 1994). MEKK1과 MEKK2는 모두 포유동물 조직에서 광범위하게 발현된다.

<5> JNK 경로의 활성화는 다수의 질병 조절과 관련하여 문헌에 보고되어 있으며, 상기 경로가 약물 발견을 표적으로 하는 근본적인 원리를 제공한다. 또한, 분자 유전자적 접근방식은 다수의 질병들에서 상기 경로의 발병적 역할을 확인하였다. 예를 들어, 자기면역 및 염증성 질병은 면역계의 과활성화로부터 발생한다. 활성화된 면역 세포는 시토킨, 성장 인자, 세포 표면 수용체, 세포 유착 분자 및 퇴화 효소를 포함한 염증성 분자를 암호화하는 다수의 유전자들을 발현한다. 이들 유전자들 중 다수는 TNF α , IL-2, E-선택틴 및 기질 메탈로프로테이나제, 예를 들어 콜라게나제-1을 포함한 전사 인자 AP-1 및 ATF-2의 활성화를 통해 상기 JNK 경로에 의해 조절된다(Manning A.M. and Mercurio F. Exp. Opin Invest. Drugs 6:555-567, 1997). 단핵세포, 조직 대식세포 및 조직 비만세포는 TNF α 생산의 주요 원천이다. JNK 경로는 세균성 리포폴리사카라이드-자극된 대식세포 및 Fc ϵ RII 수용체를 통해 자극된 비만 세포에서 TNF α 생산을 조절한다(Swantek J.L., Cobb M.H., Geppert T.D. Mol. Cell. Biol. 17:6274-6282, 1997; Ishizuka T., Terada N., Gerwins P., Hamelmann E., Oshiba A., Fanger G.R., Johnson G.L., and Gelfand E.W. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 94:6358-6363, 1997). JNK 활성화의 억제제는 이들 세포로부터 TNF α 의 분비를 효과적으로 조절한다. 따라서 JNK 경로는 상기 주요 전염성 시토킨의 생산을 조절한다. 기질 메탈로프로테이나제(MMP)는 류마티스성 관절염에서 연골 및 뼈의 부식, 및 다른 자기면역 질병에서 일반화된 조직 파괴를 촉진시킨다. II 형 및 IV 형 콜라게나제인 MMP-3 및 MMP-9를 포함한 MMP의 유도성 발현은 JNK 경로 및 AP-1의 활성화를 통해 조절된다(Gum R., Wang H, Lengyel E., Juarez J., and Boyd D., Oncogene 14:1481-1493, 1997). TNF α , IL-1, 또는 Fas 리간드에 의해 활성화된 인간 류마티스성 활막세포에서, JNK 경로가 활성화된다(Han Z., Boyle D.L., Aupperle K.R., Bennett B., Manning A.M., Firestein G.S. J. Pharm. Exp. Therap. 291:1-7, 1999; Okamoto K., Fujisawa K., Hasunuma T., Kobata T., Sumida T., and Nishioka K. Arth & Rheum 40:919-26, 1997). JNK 활성화의 억제제는 AP-1 활성화와 콜라게나제-1 발현을 감소시킨다(상기 Han et al.). 따라서 JNK 경로는 류마티스성 관절염과 관련된 세포의 MMP 발현을 조절한다.

<6> T 림프구의 부적합한 활성화는 다수의 자기면역 질병, 예를 들어 천식, 염증성 장 질환 및 다발성 경화증을 개시시키고 영속시킨다. JNK 경로는 항원 자극 및 CD28 수용체 공동자극에 의해 T 세포에서 활성화되며 성장 인자 IL-2의 생산 및 세포 증식을 조절한다(Su B., Jacinto E., Hibi M., Kallunki T., Karin M., Ben-Neriah Y. Cell 77:727-736, 1994; Faris M., Kokot N., Lee L., and Nel A.E. J. Biol. Chem. 271:27366-27373, 1996). JNKK1이 유전적으로 결핍된 마우스로부터의 말초 T 세포는 CD28 공동 자극 및 PMA/Ca²⁺ 이오노포어 활성화 후에 증식 및 IL-2 생산의 감소를 보였으며, 이는 이들 세포에서 JNK 경로의 중요한 정당성을 제공한다(Nishina H., Bachmann M., Oliveria-dos-Santos A.J., et al., J. Exp. Med. 186:941-953, 1997). 보조적인 세포 유도된 공동 자극 신호의 부재 하에서 항원 수용체 자극에 의해 활성화된 T 세포는 클론성 아네르기라 지칭되는 상태인 IL-2를 합성하는 능력을 상실하는 것으로 공지되어 있다. 이는 자기 반응성 T 세포 집단이 말초적 순환으로부터 제거되므로 중요한 과정이다. 중요한 것은 아네르기성 T 세포가 JNK 효소의 발현이 변하지 않음에도 불구하고 CD3- 및 CD28-수용체 공동 자극에 반응하여 JNK 경로를 활성화시키지 못한다는 것

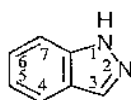
이다(Li W., Whaley C.D., Mondino A., and Mueller D.L. Science 271:1272-1276, 1996). 최근에, JNK-결핍된 마우스에 대한 조사는 JNK 경로가 T 세포 활성화 및 T 헬퍼 1 및 2 세포 유형으로의 분화에서 중요한 역할을 함을 밝혔다. JNK1 또는 JNK2 녹아웃 마우스는 정상적으로 발육하며 표현형도 이상하지 않다. 이들 마우스로부터의 활성화된 고유 CD4+ T 세포는 IL-2를 생산하지 못하며 잘 증식시키지도 못한다(Sabapathy, K, Hu, Y, Kallunki, T, Schreiber, M, David, J-P, Jochum, W, Wagner, E, Karin, M. Curr Biol 9:116-125, 1999).

이들 마우스로부터의 T 세포에서 T 세포 분화를 유도하여 Th1 세포(IFN- γ 및 TNF β 의 생산자) 및 Th2 효과기 세포(IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 및 IL-13의 생산자)를 생성시킬 수 있다. 마우스에서 JNK1 또는 JNK2의 결핍은 IFN γ 를 발현하는 Th1 효과기 세포의 능력을 선택적으로 결손시킨다. 이는 JNK1 및 JNK2가 T 세포에서 과다한 기능을 수행하지 않으며 이들은 세포 성장, 분화 및 사멸의 조절에서 상이한 역할을 함을 시사한다. 따라서 JNK 경로는 항원에 대한 T 세포 반응의 조절에 대해 중요한 요점이다.

<7> 심혈관 질환("CVD")은 세계적으로 전체 연간 사망의 거의 1/4을 차지한다. 죽상경화증 및 재협착증과 같은 혈관 장애는 혈관벽의 성장 조절 이상으로부터 발생하여 중추적인 기관으로의 혈행을 제한한다. JNK 경로는 아테롬 발생성 자극에 의해 활성화되며 혈관 세포에서 국소적인 시토킨과 성장 인자 생산을 조절한다(Yang DD, Conze D, Whitmarsh AJ, et al., Immunity; 9:575, 1998). 또한, 혈행, 혈액학적 힘 및 혈액 부피의 변경은 혈관 내피 조직에서 JNK 활성화를 도출시키고, 이에 의해 AP-1 활성화 및 전 죽상경화증 유전자 발현을 도출시킨다(Aspenstrom P., Lindberg U., and Hall A. Curr. Biol. 6:70-77, 1996). 허혈증 및 심장, 신장 또는 뇌에서의 재 관류와 결합된 허혈증은 세포사를 일으키고, 흉터를 형성시키며, 이는 궁극적으로 울혈성 심부전, 신부전 또는 대뇌 기능장애를 일으킬 수 있다. 기관 이식에서, 이미 허혈성인 공여자 기관의 재 관류는 급성 백혈구 매개된 조직 손상과 이식편의 기능 지체를 발생시킨다. JNK 경로는 허혈증과 재 관류에 의해 활성화되어(Li Y., Shyy J., Li S., Lee J., Su B., Karin M., Chien S Mol. Cell. Biol. 16:5947-5954, 1996), JNK-반응성 유전자의 활성화 및 백혈구 매개된 조직 손상을 일으킨다. 다수의 상이한 틀에서 JNK 활성화는 전 세포소멸 또는 세포소멸 억제성일 수 있다. JNK 활성화는 허혈증과 재 관류에 따른 심장 조직에서 상승된 세포소멸과 상관이 있다(Pombo CM, Bonventre JV, Avruch J, Woodgett JR, Kyriakis J.M., Force T. J. Biol. Chem. 269:26546-26551, 1994).

<8> 암은 세포의 통제되지 않는 성장, 증식 및 이동을 특징으로 한다. 암은 1996년 미국에서 500,000 명의 사망자 및 130 만 명으로 추정되는 새로운 사례를 갖는 두 번째의 선두 사망 원인이다. 세포 형질 전환 및 암에 기여하는 신호 형질도입 경로의 역할이 일반적으로 받아들여지는 개념이다. AP-1으로 이끄는 JNK 경로는 암에서 중요한 역할을 하는 듯 하다. c-jun의 발현은 초기 폐암에서 변경되어 비 소 세포 폐암에서 성장 인자 신호화를 매개할 수 있다(Yin T., Sandhu G., Wolfgang C.D., Burrier A., Webb R.L., Rigel D.F. Hai T., and Wheland J. J. Biol. Chem. 272:19943-19950, 1997). 실제로, 세포에서 c-jun의 과 발현은 형질전환을 일으키고, c-jun 활성화의 차단은 MCF-7 콜로니 형성을 억제한다(Szabo E., Riffe M., Steinberg S.M., Birrer M.J., Linnoila R.I. Cancer Res. 56:305-315, 1996). DNA-손상제, 이온화 조사 및 종양 괴사 인자는 JNK 경로를 활성화시킨다. c-jun 생산 및 활성을 조절하는 것 이외에, JNK 활성화는 p53의 인산화를 조절할 수 있으며, 따라서 세포 주기 진행을 조절할 수 있다(Chen T.K., Smith L.M., Gebhardt D.K., Birrer M.J., Brown P.H. Mol. Carcinogenesis 15:215-226, 1996). 만성 골수성 백혈병의 t(9,22) 필라델피아 염색체 전좌와 관련된 종양 유전자 BCR-Ab1은 JNK를 활성화시키고 조혈세포의 형질전환을 도출시킨다(Milne D.M., Campbell L.E., Campbell D.G., Meek D.W. J. Biol. Chem. 270:5511-5518, 1995). 천연 JNK 억제제 단백질(JIP-1이라 칭함)에 의한 JNK 활성화의 선택적인 억제는 BCR-Ab1 발현에 의해 야기된 세포 형질전환을 차단한다(Raitano A.B., Halpern J.R., Hambuch T.M., Sawyers C.L. Proc. Nat. Acad. Sci USA 92:11746-11750, 1995). 따라서, JNK 억제제는 형질전환 및 종양 세포 성장을 차단할 수 있다.

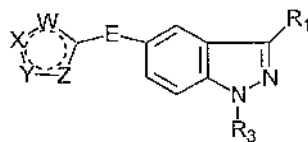
<9> 일반적으로, "인다졸"로서 공지된 화합물 부류가 널리 공지되어 있다. 보다 구체적으로 "인다졸"은 하기의 구조를 갖는 축합된 이환 고리 시스템을 함유하는 화합물이다:



<10>

<11> 상기 구조의 화합물을 전형적으로는 1 번 위치의 수소 원자의 존재로 인해 "1H-인다졸"이라 지칭한다.

<12> EP 특허 출원 제 0 494 774 A1 호에는 5-하이드록시트립타민(5-HT) 수용체의 작용물질로서 사용하기 위한 하기 구조의 화합물이 개시되어 있다:



<13>

<14>

상기와 같은 수용체는 선택적인 혈관수축 활성을 나타내며, 상기 공개된 출원의 작용물질은 편두통, 군발성 두통, 만성 발작성 반두증 및 혈관 장애와 관련된 두통의 치료에 사용되는 것으로 주장된다. 1H-인다졸은 또한 합성 및 기계작용적 연구를 위해, 다른 잠재적인 치료제의 합성에서 중간체로서 제조되어 왔다. 예를 들어 하기의 참고문헌들이 3-페닐-5-메틸-1H-인다졸을 개시하고 있다: Pharmazie 54(2):99-101, 1999; Dopov. Akad. Nauk Ukr. 8:126-31, 1994; Pokl. Akad. Nauk SSSR 305(6):1378-81, 1989; Yakugaku Zasshi 106(11):1002-7, 1986(또한 5-Ph-3-CHO 유도체를 보고한다); Yakugaku Zasshi 106(11):995-1001, 1986; Heterocycles 24(10):2771-5, 1986; JP 60/004184; JP 60/004185; EP 23633; J. Org. Chem. 43(10):2037-41, 1978(또한 3-(4-Me-Ph)-5-Me 유도체를 보고한다); JP 60/004824; JP 59/036627; US 3,994,890; JP 58/030313; JP 60/003063. 지시된 5-치환체를 갖는 추가의 3-페닐 인다졸들이 하기의 참고문헌들에 개시되어 있다: EP 55450(CHO); US 5,760,028 및 WO 97/23480(CO₂Et); 또한 3-C≡CPh-5-CO₂Et 유도체를 개시한다); DE 1266763 및 Justus Liebig's Ann. Chem. 697:17-41, 1966(OMe). EP 470039에는 3-(4-플루오로페닐)-5-트리플루오로메틸 인다졸이 개시되어 있고, 문헌[Heterocycles 36(11):2489-95, 1993]에는 3-(6,7-디메톡시이소퀴놀린-1-일)-5-하이드록시 유도체가 개시되어 있다.

<15>

따라서, 당해 분야에는 JNK의 선택적인 억제제가 필요하다. 또한, 하나 이상의 억제제를 포함하는 약학 조성물뿐만 아니라, 상기와 같은 억제제에 반응하는 동물의 증상 치료 방법이 필요하다. 본 발명은 이러한 필요성을 만족시키며, 추가적인 관련 이점들을 제공한다.

<16>

발명의 요약

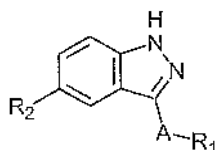
<17>

간단히, 본 발명은 JNK의 선택적인 억제제로서 활성을 갖는 신규의 화합물, 및 이와 관련된 조성물 및 방법에 관한 것이다.

<18>

본 발명의 신규 화합물은 그의 이성체, 전구약물 및 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 일반적으로 하기 화학식 I을 갖는 "인다졸 유도체"로서 분류될 수 있다:

화학식 I



<19>

<20>

상기 식에서, A, R₁ 및 R₂는 하기 정의하는 바와 같다.

<21>

본 발명은 또한 유효량의 화학식 I의 화합물을 다양한 증상의 치료가 필요한 동물 또는 대상(본 원에서는 "환자"라 칭함), 전형적으로는 온혈 동물(인간 포함)에게 투여함으로써 상기 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 투여에 앞서, 본 발명의 하나 이상의 화합물을, 전형적으로는 유효량의 하나 이상의 상기와 같은 화합물을 하나(또는 그 이상)의 약학적으로 허용 가능한 담체(들)와 함께 함유하는 약학 조성물로서 제형화한다.

본 발명의 화합물 또는 이를 함유하는 약학 조성물에 의해 치료될 수 있는 증상으로는 JNK 억제제의 투여가 이로울 수 있고 특히 (비 제한적으로) 류마티스성 관절염; 류마티스성 척추염; 골관절염; 천식; 기관지염; 알레르기성 비염; 만성 폐색성 폐 질환; 낭성 섬유증; 염증성 장 질환; 민감성 장 증후군; 점액성 대장염; 궤양성 대장염; 크론병; 헌팅턴병; 위염; 식도염; 간염; 췌장염; 신염; 다발성 경화증; 전신 홍반성 루푸스; II형 당뇨병; 죽상경화증; 혈관 성형술에 따른 재 협착증; 과심실 비대증; 심근 경색; 발작; 심장, 폐, 장, 신장, 간, 췌장, 비장 및 뇌의 허혈성 손상; 급성 또는 만성 기관 이식 거부증; 이식을 위한 기관의 보존; 이식편 대 숙주 병; 내독소 쇼크; 다발성 기관 기능부전; 화염, 화학물질 또는 방사선에 의한 화상; 습진; 피부염; 피부 이식; 허혈증; 수술 또는 외상성 손상과 관련된 허혈 증상; 간질; 알츠하이머병; 파킨슨병; 세균 또는 바이러스

감염에 대한 면역 반응; 악액질; 혈관형성 및 증식성 질병; 충실성 종양; 및 다양한 조직, 예를 들어 결장, 직장, 전립선, 간, 폐, 기관지, 췌장, 뇌, 두부, 경부, 위, 피부, 신장, 자궁경부, 혈액, 후두, 기도, 구강, 인두, 방광, 난소 또는 자궁의 암을 포함한 다양한 질병의 예방 및/또는 치료에 유용한 임의의 증상이 있다.

<22> 본 원에 개시된 화합물들은 또한 기존 요법 및/또는 실험 중인 요법에 대한 보조약으로서 유용할 수 있다.

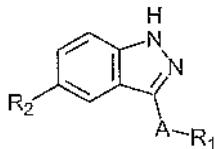
<23> 본 발명의 상기 및 다른 태양들은 하기 상세한 설명을 참고로 자명할 것이다. 끝으로, 특정의 특허 및 다른 문헌들은 본 발명의 다양한 태양들을 보다 구체적으로 개시하기 위해서 본 발명에 인용하였다. 이들 문헌들은 내용 전체가 본 발명에 참고로 인용되어 있다.

발명의 상세한 설명

<24> 상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 JNK의 선택적인 억제제로서 활성을 갖는 신규의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이와 관련된 조성물 및 방법에 관한 것이다.

<25> 본 발명의 화합물은 그의 이성체, 전구약물 및 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 하기 화학식 I을 갖는다:

<26> [화학식 I]



<27>

<28> 상기 식에서,

<29> A는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

<30> R_1 은 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 임의로 치환되며;

<31> R_2 는 $-R_3$, $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고;

<32> a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

<33> b 및 c는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

<34> d는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이고;

<35> R_3 는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카르복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 설퍼닐알킬, 설포닐알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

<36> R_4 는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 임의로 치환되거나, 또는 R_4 는 할로젠 또는 하이드록시이며;

<37> R_5 , R_6 및 R_7 은 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이때 R_5 , R_6 및 R_7 은 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 임의로 치환되고;

<38> R_8 및 R_9 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이

때 R_8 , R_9 , 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R_8 및 R_9 는 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 임의로 치환되나;

- <39> 다만,
- <40> A가 직접 결합이고 R_1 이 페닐인 경우, R_2 는 메틸, 메톡시, $C(=O)CH_3$ 또는 $C(=O)H$ 가 아니고;
- <41> A가 직접 결합이고 R_1 이 4-Me-페닐인 경우, R_2 는 메틸이 아니고;
- <42> A가 직접 결합이고 R_1 이 4-F-페닐인 경우, R_2 는 트리플루오로메틸이 아니고;
- <43> A가 직접 결합 또는 $-C\equiv C$ 이고 R_1 이 페닐인 경우, R_2 는 $-COOEt$ 가 아니고;
- <44> A가 직접 결합이고 R_1 이 6,7-디메톡시이소퀴놀린-1-일인 경우, R_2 는 하이드록시가 아니다.
- <45> 하나의 실시태양으로서, $-A-R_1$ 이 할로겐, 알콕시, $-NR_8C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$ 및 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ (이때 b 는 2 또는 3이고, R_8 및 R_9 는 상기 정의한 바와 같다) 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.
- <46> 또 다른 실시태양으로서, R_2 는 $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_4R_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고, b 는 0 내지 4 범위의 정수이다.
- <47> 또 다른 실시태양으로서, R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이고, 이때 b 는 0이고 R_8 및 R_9 는 상기 정의한 바와 같다.
- <48> 바람직한 실시태양으로서, R_2 는 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이다.
- <49> 또 다른 바람직한 실시태양으로서:
- <50> (a) $-A-R_1$ 은 할로겐, 알콕시, $-NR_8C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$ 및 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 이때 b 는 2 또는 3 이며;
- <51> (b) R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이고, 이때 b 는 0이고 R_8 및 R_9 는 상기 정의한 바와 같다.
- <52> 보다 바람직한 실시태양으로서:
- <53> (a) $-A-R_1$ 은 할로겐, 알콕시, $-NR_8C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$ 및 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 이때 b 는 2 또는 3 이며;
- <54> (b) R_2 는 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이다.
- <55> 또 다른 바람직한 실시태양으로서, R_2 는 R_4 이고, R_4 는 5 번 위치가
- <56> (a) 하이드록실, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 1-피롤리디닐 그룹으로 임의로 치환된 C_1-C_4 직쇄 또는 분지된 알킬 그룹; 또는
- <57> (b) 2-피롤리디닐 그룹
- <58> 으로 임의로 치환된 3-트리아졸릴이다.
- <59> 보다 바람직한 실시태양으로서, R_2 는 R_4 이고, R_4 는 메틸, n-프로필, 이소프로필, 1-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 1-(디메틸아미노)에틸, 1-피롤리디닐메틸 또는 2-피롤리디닐이다.

- <60> 본 발명에 사용된 상기 용어들은 하기의 의미를 갖는다.
- <61> "알킬"은 탄소수 1 내지 10의 직쇄 또는 분지된, 포화 또는 불포화된 알킬, 환상 또는 비 환상 탄화수소를 의미한다. 전형적인 포화된 직쇄 알킬로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실 등이 있으며; 포화된 분지된 알킬로는 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 이소펜틸 등이 있다. 불포화 알킬은 인접한 탄소 원자들 사이에 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합(또한 각각 "알케닐" 또는 "알키닐"이라 지칭한다)을 함유한다. 전형적인 직쇄 및 분지된 알케닐로는 에테닐, 프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐 등이 있고; 전형적인 직쇄 및 분지된 알키닐로는 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-부티닐 등이 있다. 전형적인 포화된 환상 알킬에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이 있다. 사이클로알킬을 또한 본 원에서는 "카르보사이클릭" 고리 시스템으로 지칭하기도 하며, 여기에는 탄소수 8 내지 14의 비- 및 트리사이클릭 고리 시스템, 예를 들어 하나 이상의 방향족(예: 페닐) 또는 비 방향족(예: 사이클로헥산) 카르보사이클릭 고리에 축합된 사이클로알킬(예: 사이클로펜탄 또는 사이클로헥산)이 포함된다.
- <62> "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- <63> "케토"는 카르보닐 그룹(즉, C=O)을 의미한다.
- <64> "아릴"은 방향족 카르보사이클릭 잔기, 예를 들어 페닐 또는 나프틸을 의미한다.
- <65> "아실옥시"는 -OC(O)알킬 그룹(이때 "알킬"은 상기 정의한 바와 같다)을 의미한다.
- <66> "아릴알킬"은 하나 이상의 알킬 수소 원자가 아릴 잔기로 치환된 알킬, 예를 들어 벤질, -(CH₂)₂페닐, -(CH₂)₃페닐, -CH(페닐) 등을 의미한다.
- <67> "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖고, 하나 이상의 탄소 원자를 함유하며, 모노 및 비사이클릭 고리 시스템을 포함하는 5 내지 10 원의 방향족 헤테로사이클 고리를 의미한다. 전형적인 헤테로아릴은 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 푸릴, 벤조푸라닐, 티오펜일, 벤조티오펜일, 퀴놀리닐, 피롤릴, 인돌릴, 옥사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 신놀리닐, 프탈라지닐 및 퀴나졸리닐이다.
- <68> "헤테로아릴알킬"은 하나 이상의 알킬 수소 원자가 헤테로아릴 잔기로 치환된 알킬, 예를 들어 -CH₂피리디닐, -CH₂피리미디닐 등을 의미한다.
- <69> "헤테로사이클"은 5 내지 10 개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클릭 고리를 의미한다.
- <70> "헤테로사이클"은 포화, 불포화되거나 또는 방향족이며, 질소, 산소 및 황 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7 원의 모노사이클릭 또는 7 내지 10 원의 비사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 의미하며, 이때 질소 및 황 헤테로 원자는 임의로 산화될 수 있으며 상기 질소 헤테로 원자는 임의로 4급화될 수 있고, 상기 임의의 헤테로사이클이 벤젠 고리에 축합된 비사이클릭 고리를 포함한다. 상기 헤테로사이클은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 결합될 수도 있다. 헤테로사이클은 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴을 포함한다. 따라서, 상기 열거된 헤테로아릴들 이외에 헤테로사이클은 또한 모노폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 히단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥스에타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로티오피라닐 등을 포함한다.
- <71> "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 알킬 수소 원자가 헤테로사이클로 치환된 알킬, 예를 들어 -CH₂모르폴리닐 등을 의미한다.
- <72> 본 발명에 사용된 "치환된"이란 용어는 하나 이상의 수소 원자가 치환체로 치환된 임의의 상기 그룹(즉, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 및 헤테로사이클로알킬)을 의미한다. 케토 치환체의 경우에, 2 개의 수소 원자가 치환된다. 치환체로는 할로젠, 하이드록실, 알킬, 치환된 알킬(예: 할로알킬, 일 또는 이치환된 아미노알킬, 아릴옥시알킬 등), 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, -NR_aR_b, -NR_aC(C=O)R_b, -NR_aC(C=O)NR_a R_b,

$-\text{NR}_a\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$, $-\text{OR}_a$, $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$, 또는 화학식 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}_a$ (여기에서 Y는 알칸디일, 치환된 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_b)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_b)-$ 또는 직접 결합이고, 이때 R_a 및 R_b 는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, 알킬, 치환된 알킬(할로겐화된 알킬 포함), 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클을 형성한다.

<73> "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 치환된 알킬, 예를 들어 $-\text{CF}_3$ 를 의미한다.

<74> "하이드록시알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 하이드록시로 치환된 알킬, 예를 들어 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 를 의미한다.

<75> "설폰알킬"은 $-\text{SO}_2-(\text{알킬})$ (이때 "알킬"은 상기 정의한 바와 같다)을 의미한다.

<76> "설파닐알킬"은 $-\text{SO}-(\text{알킬})$ (이때 "알킬"은 상기 정의한 바와 같다)을 의미한다.

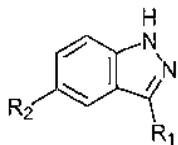
<77> "티오알킬"은 $-\text{S}-(\text{알킬})$ (이때 "알킬"은 상기 정의한 바와 같다)을 의미한다.

<78> "카르복실"은 $-\text{COOH}$ 를 의미한다.

<79> "알콕시"는 $-\text{O}-(\text{알킬})$ (이때 "알킬"은 상기 정의한 바와 같다)을 의미한다.

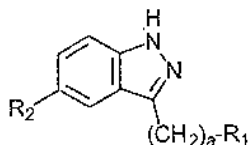
<80> 하나의 실시태양으로서, 본 발명의 화합물은 A가 직접 결합일 때 하기 화학식 II를 갖고, A가 $-(\text{CH}_2)_a-$ 일 때 하기 화학식 III을 갖는다:

화학식 II



<81>

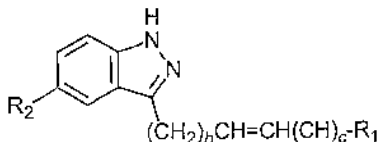
화학식 III



<82>

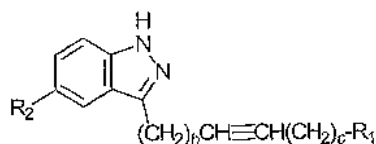
<83> 또 다른 실시태양으로서, 본 발명의 화합물은 A가 $-(\text{CH}_2)_b\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_c-$ 일 때 하기 화학식 IV를 갖고, A가 $-(\text{CH}_2)_b\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_c-$ 일 때 하기 화학식 V를 갖는다:

화학식 IV



<84>

화학식 V

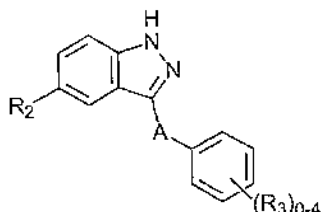


<85>

<86>

본 발명의 추가의 실시태양으로서, R₁은 아릴 또는 치환된 아릴, 예를 들어 하기 화학식 VI로 나타내는 페닐 또는 치환된 페닐이다:

화학식 VI

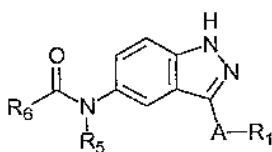


<87>

<88>

또 다른 실시태양으로서, R₂는 -(CH₂)_bNR₄(C=O)R₅이다. 상기 실시태양의 하나의 태양에서, b는 0이고, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 VII를 갖는다:

화학식 VII



<89>

<90>

본 발명의 전형적인 R₂ 그룹에는 알킬(예: 메틸 및 에틸), 할로(예: 클로로 및 플루오로), 할로알킬(예: 트리플루오로메틸), 하이드록시, 알콕시(예: 메톡시 및 에톡시), 아미노, 아릴알킬옥시(예: 벤질옥시), 모노- 또는 디-알킬아민(예: -NHCH₃, -N(CH₃)₂ 및 -NHCH₂CH₃), -NHC(=O)R₄ (이때 R₆는 치환되거나 비 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이며, 예를 들어 하이드록시, 카르복시, 아미노, 알킬에스테르, 알콕시, 알킬, 아릴, 할로알킬, 할로, -CONH₂ 및 -CONH 알킬로 치환된 페닐 또는 헤테로아릴), -NH(헤테로아릴알킬)(예: -NHCH₂(3-피리딜, -NHCH₂(4-피리딜)), 헤테로아릴(예: 피라졸로, 트리아졸로 및 테트라졸로), -C(=O)NHR₆(이때 R₆는 수소, 알킬, 또는 상기 정의한 바와 같고, 예를 들어 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)NH(H-카르복시페닐), -C(=O)N(CH₃)₂), 아릴알케닐(예: 페닐비닐, 3-니트로페닐비닐, 4-카르복시페닐비닐), 헤테로아릴알케닐(예: 2-피리딜비닐, 4-피리딜비닐)이 있다.

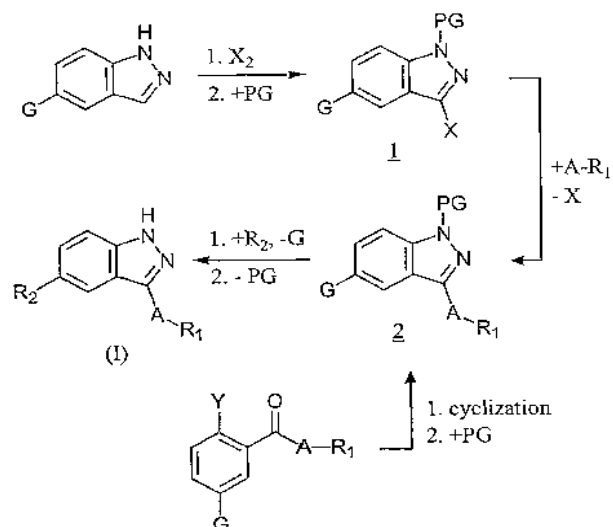
<91>

전형적인 R₃ 그룹에는 할로젠(예: 클로로 및 플루오로), 알킬(예: 메틸, 에틸 및 이소프로필), 할로알킬(예: 트리플루오로메틸), 하이드록시, 알콕시(예: 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시 및 이소부틸옥시), 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노(예: 디메틸아민), 아릴(예: 페닐), 카르복시, 니트로, 시아노, 설퍼닐알킬(예: 메틸설퍼닐), 설퍼닐알킬(예: 메틸설퍼닐), 설퍼나미도알킬(예: -NHSO₂CH₃), -NR₆C(=O)(CH₂)_bOR₉(예: -NHC(=O)CH₂OCH₃), NHC(=O)R₉(예: -NHC(=O)CH₃, -NHC(=O)CH₂C₆H₅, -NHC(=O)(2-푸라닐)), 및 -O(CH₂)_bNR₉(예: -O(CH₂)₂N(CH₃)₂)가 있다.

<92>

본 발명의 화합물을 일반적으로는 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 유기 합성 기법뿐만 아니라 하기 일반적인 기법 및 실시예에 개시한 과정에 의해 제조할 수 있다. 끝으로, 본 발명의 화합물을 하기 반응식 1 내지 7에 따라 제조할 수 있다(하기 반응식에서 수소 원자를 때때로 표시하지 않으며 유기 화학 분야의 숙련가는 상기 와 같은 인정된 단축 표시를 인식할 것임에 주목해야 한다):

반응식 1



<93>

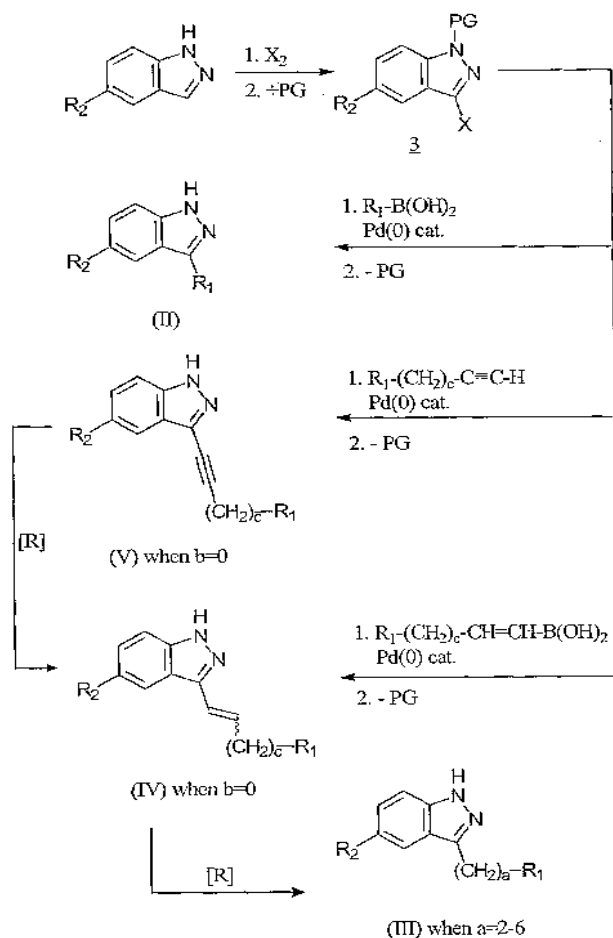
<94>

반응식 1에서, 본 발명의 인다졸을 유기 합성 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 기법에 의해 제조할 수 있다.

적합하게 5-치환된 인다졸로부터 시작하여, 3 번 위치를 적합한 디할로겐(X_2)을 사용하여 치환을 위해 활성화시킬 수 있다. 경우에 따라, 이어서 보호 그룹을 1 번 위치의 질소(N-1)에 가하여 1을 수득한다. 상기 할로겐을 적합하게 활성화된 $A-R_1$ 잔기로 치환시켜 2를 수득할 수 있다(예를 들어 반응식 2 및 5 참조). 한편으로, 적합하게 치환된 페닐 케톤을 환화시켜 인다졸 2를 수득할 수 있다(예를 들어 반응식 3 및 4 참조).

이어서 G 잔기를 변화시키지 않고 두거나, 치환시키거나 목적하는 R_2 로 변환시킬 수 있다(예를 들어 반응식 3 내지 6 참조). N-1의 탈보호로 화학식 I의 인다졸을 수득한다.

반응식 2

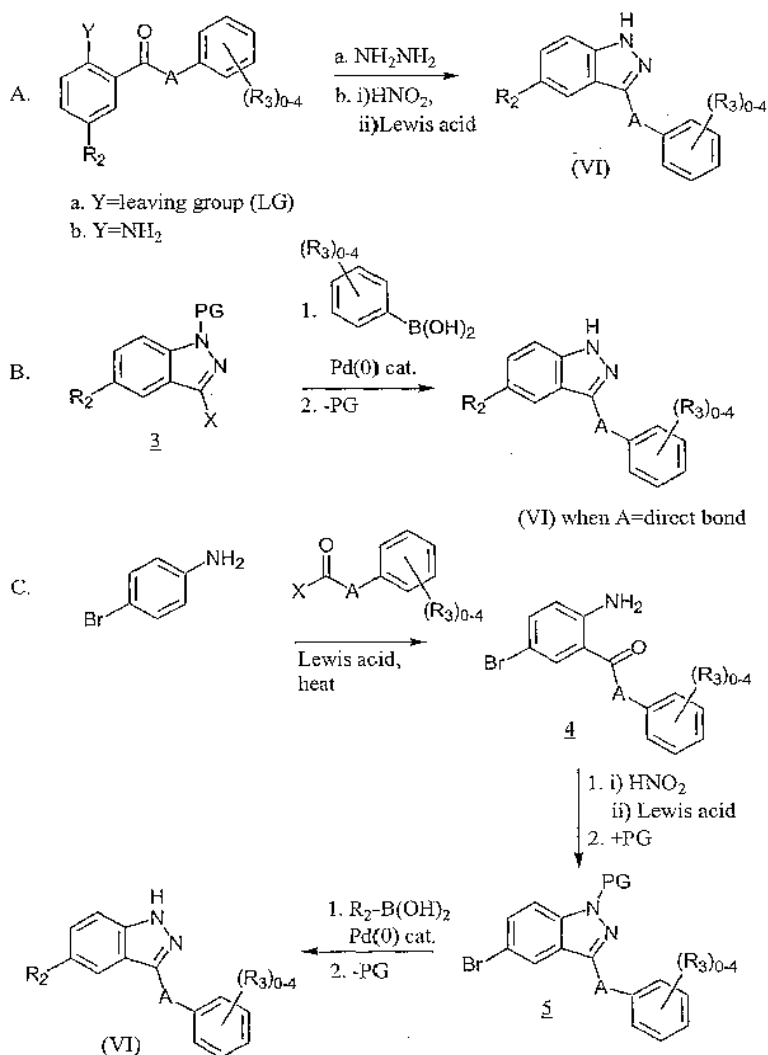


<95>

<96>

반응식 2는 다양한 A 잔기들을 함유하는 화합물을 수득하는 합성 시퀀스들을 예시한다. 적합한 출발 물질은 목적하는 R_2 를 갖는 상업적으로 입수할 수 있는 인다졸이거나 또는 예를 들어 반응식 5 및 6에서와 같이 쉽게 제조할 수 있다. 출발 인다졸을 3번 위치에서 적합한 시약, 예를 들어 Br_2 로 할로젠화시킨다. 이어서 상기를 N-1에서 임의의 적합한 질소 보호 그룹으로 보호시켜 3을 수득한다. 적합한 보호 그룹으로는 비 제한적으로 아세틸, 메톡시메틸 및 테트라하이드로피라닐이 있다. A가 직접 결합인 인다졸을 적합하게 활성화된 R_1 잔기로 할로젠을 치환시켜 3으로부터 제조할 수 있다. 예를 들어 적합한 $Pd(0)$ 또는 $Pd(III)$ 촉매의 존재 하에서 R_1 -보론산을 스즈키 반응을 통해 커플링시켜 탈보호 후에 화합물 II를 수득할 수 있다. 유사하게, 화합물 IV 및 V를 적합한 $Pd(0)$ 촉매의 존재 하에서 적합한 알켄 및 알킨 전구체로부터 제조할 수 있다. 인다졸(IV)의시스 이성체를 또한 예를 들어 퀴놀린으로 처리한 $BaSO_4$ 상에서의 수소화에 의해 V의 부분적 환원에 의해 제조할 수 있다. 화합물 III을 예를 들어 $Pd-C$ 의 존재 하에서 수소를 사용하여 환원을 통해 IV로부터 제조할 수 있다.

반응식 3



<97>

<98>

반응식 3은 단지 예시를 목적으로 R₁을 치환된 페닐 그룹으로 나타낸 다수의 화합물 VI의 합성을 예시한다. 반응식 3A에서, Y 및 R₂가 적합하게 치환된 페닐 케톤이 출발 물질로서 작용한다. Y가 아미노 그룹인 경우, 상기 출발 물질을 먼저 HNO₂ 및 이어서 환원제, 예를 들어 SnCl₂에 노출시켜 환화시켜 화합물 VI를 획득할 수 있다. 한편으로, Y가 할로젠(예: F 또는 Cl)과 같은 이탈 그룹인 경우, 페닐 케톤을 히드라진의 존재 하에서 가열하여 환화시켜 인다졸(VI)을 획득한다.

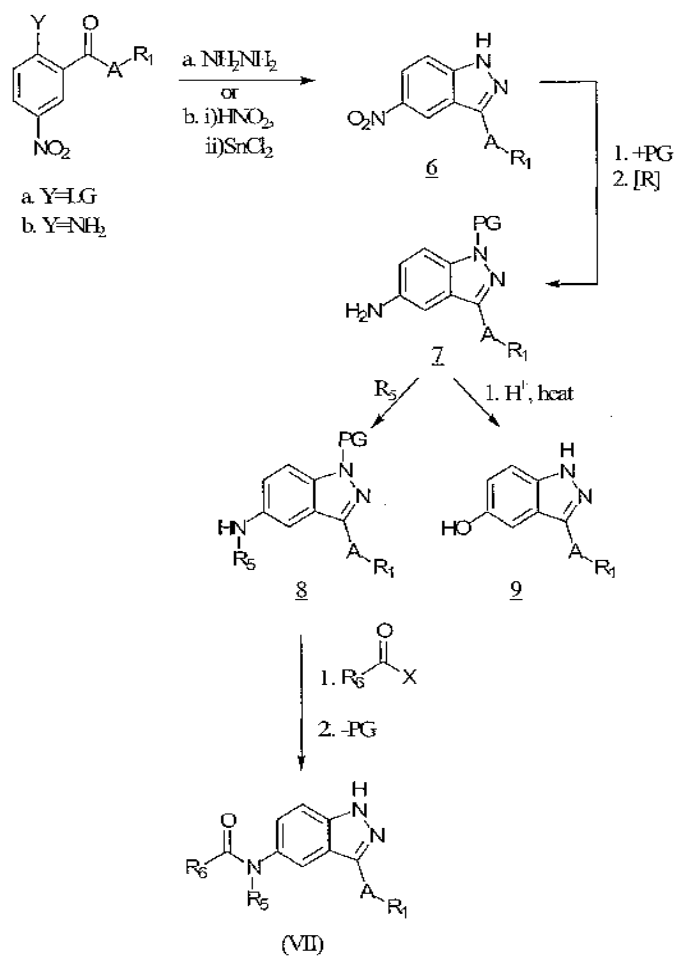
<99>

반응식 3B에서, 할로젠화된 인다졸 3을 적합한 치환된 페닐 잔기와 커플링시키고 탈보호시켜 화합물 VI(이때 A는 직접 결합이다)를 획득할 수 있다. 예로서, 0 내지 4 개의 R₃ 그룹으로 치환된 페닐 보론산을 Pd(III) 촉매의 존재 하에서 보호된 3-브로모-1H-인다졸과 반응시켜 화합물 VI를 획득할 것이다.

<100>

반응식 3C는 5-할로-페닐 케톤으로부터 화합물 VI의 또 다른 합성을 예시하며; 이 경로는 상기 시퀀스에서 R₂ 그룹을 나중에 도입시킨다. 4-브로모-아닐린을 적합하게 활성화된 A-R₁ 잔기로 아실화시키고, 적합한 루이스산, 예를 들어 ZnCl₂의 존재 하에서 가열한다. 예를 들어 적합하게 활성화된 A-R₁ 그룹은 염화 카르보닐과 같은 산 할라이드이다. 생성된 케톤 4를 반응식 3A에서와 같이 환화시키고 반응식 2에서와 같이 N-1 위치에서 적합한 그룹으로 보호시킨다. R₂ 그룹을 반응식 2에서와 같이 Pd-촉매화된 커플링을 통해 도입시키고 보호 그룹을 제거하여 화합물 VI를 획득할 수 있다.

반응식 4

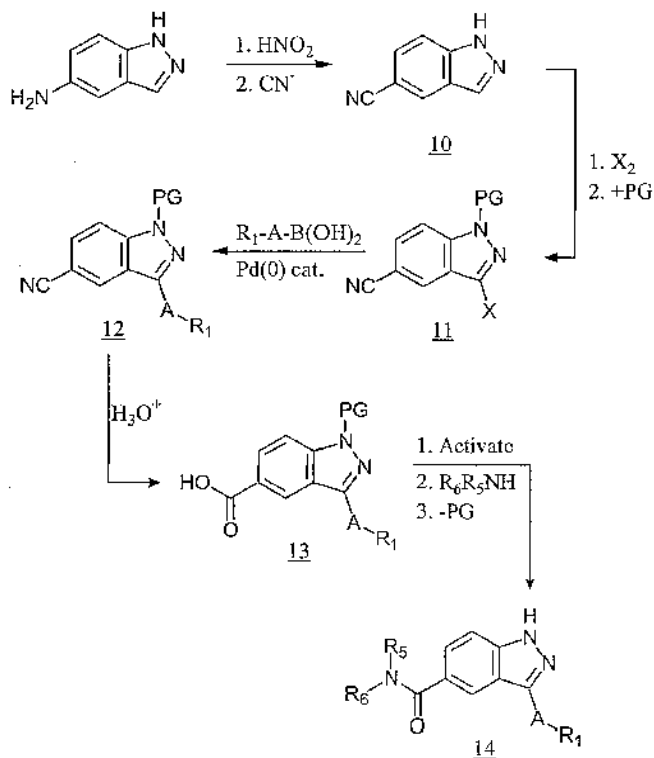


<101>

<102>

R₂가 아미노 카르보닐 함유 그룹인 실시태양의 합성을 반응식 4로 나타낸다. 반응식 3A와 유사하게, 적합하게 치환된 4-니트로 페닐 케톤을 Y에 따라 히드라진 또는 HNO₂ 및 환원제에 노출시켜 환화시킬 수 있다. N-1의 보호 후에, 니트로 그룹을 예를 들어 Pd-C 상에서의 수소화에 의해 환원시켜 7을 수득할 수 있다. 생성된 아민을 임의로 예를 들어 유기 합성 분야의 숙련가에게 널리 공지된 과정을 사용하여 환원적 아민화에 의해 R₄로 치환시킬 수 있다. 화합물 8을 적합한 활성화된 카르보닐 잔기로 아실화시키고 탈보호시켜 화합물 VII를 수득한다. 한편으로, 7을 가수분해시켜 5-하이드록시 화합물 9를 수득할 수 있다.

반응식 5

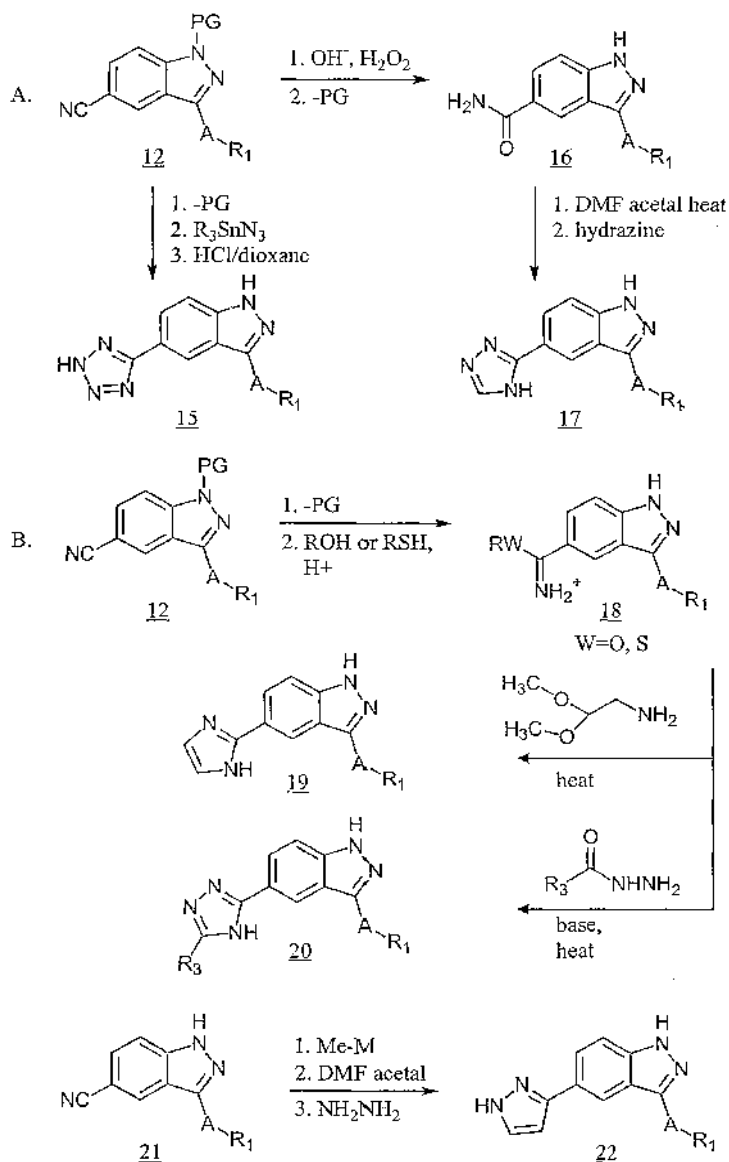


<103>

<104>

반응식 5는 R_2 가 카르복스아미드인 I의 추가의 실시태양에 대한 합성 경로를 예시한다. 상업적으로 입수할 수 있는 5-아미노-1H-인다졸을 5번 위치에서 시아나이드로 치환시키고, HNO_2 에 의한 처리에 이어서 시아나이드 공급원, 예를 들어 CuCN 및 NaCN 의 혼합물로 처리하여 약 pH 7로 중화시켜 10을 수득한다. 니트릴 10을 3번 위치에서 활성화시키고, N-1에서 보호시키고 후속적으로 반응식 2의 과정에 따라 적합한 A-R_1 잔기로 치환시킬 수 있다. 생성된 화합물 12를 수성 산 중에서 가수분해시켜 카르복실레이트 13을 수득할 수 있다. 적합한 방법에 의해 13을 활성화시킨 다음 $\text{R}_6\text{R}_5\text{NH}$ 로 처리하고 탈보호시켜 카르복스아미드 14를 수득한다. 적합한 활성화 방법에는 비 제한적으로 1) 카르복실레이트의 산 할라이드(예: 클로라이드)로의 전환 및 피리딘 또는 관련 염기의 존재 하에서의 커플링; 및 2) 아마이드 결합 형성에 적합한 커플링제(예: 디사이클로헥실카르보디이미드)의 사용이 포함된다.

반응식 6



<105>

<106>

반응식 6은 R_2 가 5 원 헤테로사이클릭 치환체인 추가의 실시태양을 예시한다. 반응식 6A에서, 니트릴 12를 N-1에서 탈보호시키고 친전자성 아지드 공급원(예: 트리알킬 주석, 예를 들어 $(Bu)_3SnN_3$)을 사용하여 테트라졸 15로 전환시킨다. 니트릴 12를 또한 4 개의 단계로 비 치환된 트리아졸 17로 전환시킬 수 있다. 먼저 상기 니트릴을 산화 조건(예: NaOH 및 H_2O_2) 하에서 수성 염기에 노출시켜 카르복스아미드로 변환시킨다. N-1 보호 그룹을 제거하여 중간체 16을 수득한다. 카르복스아미드를 DMF 아세탈과 함께 가열하고 후속적으로 산성 조건 하에서 히드라진으로 처리하여 목적하는 트리아졸을 수득한다.

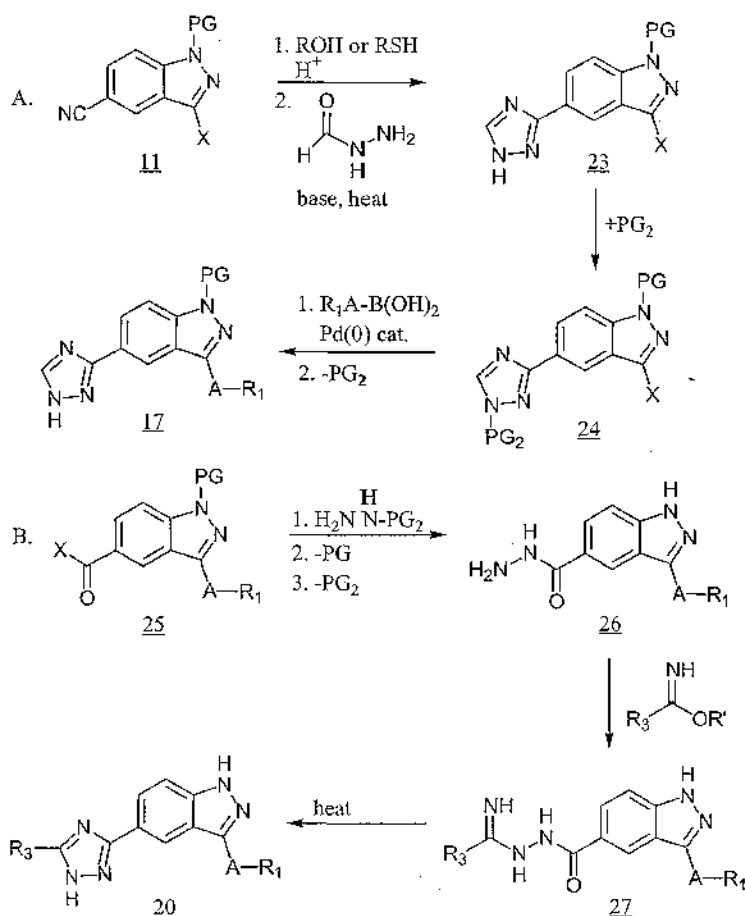
<107>

반응식 6B는 이미다졸 및 R_2 에서 치환된 트리아졸의 합성을 예시한다. 니트릴 12를 탈보호시키고 산성 조건 하에서 적합한 알콜 또는 티올 중에서 가열하여 이미데이트 또는 티오이미데이트로 전환시켜 18을 수득한다. 1-아미노-2,2-디메톡시에탄에의 후속적인 노출 및 온화한 가열에 의해 이미다졸 19를 형성시킨다. 한편으로, 18을 염기성 조건(예: 트리에틸아민과 같은 3급 유기아민의 존재 하에서) 하에서 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릭 히드라진과 함께 가열하여 3-치환된 트리아졸 20을 생성시킨다.

<108>

피라졸 유도체를 반응식 6C에 따라 합성할 수 있다. 니트릴 12를 N-1에서 탈보호시켜 출발 물질 21을 수득할 수 있다. 나중의 니트릴을 적합한 유기금속제, 예를 들어 메틸 리튬으로 처리하여 메틸 케톤 중간체를 수득한다. DMF 아세탈과의 가열에 이어서 히드라진에 노출시키는 후속적인 처리에 의해 피라졸 22를 수득한다.

반응식 7



<109>

<110>

반응식 7은 1H-인다졸의 5-트리아졸 유도체로의 또 다른 경로를 나타낸다. 반응식 7A에서 니트릴 11을 반응식 6B에 사용된 조건과 유사한 조건 하에서 트리아졸 23으로 전환시킨다. 적합한 보호 그룹, 예를 들어 트리틸을 유리 트리아졸 질소에 결합시켜 24를 수득한다. 이어서 A-R₁을 보론산 또는 다른 적합한 유도체에 의해 3 번 위치에 가한다. 마지막으로, 트리아졸 보호 그룹을 예를 들어 산성 조건 하에서 제거하여 인다졸 17을 수득한다.

<111>

반응식 7B에서, 출발 물질 25를 예를 들어 클로라이드와 같은 산 할라이드로서 13의 활성화에 의해 제조한다. 보호된 히드라진과의 후속적인 반응에 이어서 보호 그룹의 제거에 의해 히드라진 26을 수득한다. 예로서 PG=아세틸이고 PG₂=t-부틸-옥시카르보닐인 경우, 보호 그룹들을 암모니아에 이어서 산, 예를 들어 HCl에 의한 연속적인 처리에 의해 제거한다. 인다졸 26을 적합한 아미데이트로 처리하여 27을 수득하고 극성 용매, 예를 들어 DMF 중에서 가열하여 트리아졸 20으로 전환시킨다.

<112>

화학식 I 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염이 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 이 때문에, 상기 화합물을 일반적으로는 유리 염기로서 사용할 수 있다. 한편으로, 상기 화합물을 산 부가염의 형태로 사용할 수 있다. 본 발명의 유리 염기 아미노 화합물의 산 부가염을 당해 분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조하거나 유기 및 무기산으로부터 형성시킬 수 있다. 적합한 유기산으로는 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 메탄설폰산, 아세트산, 옥살산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 만델산, 신남산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 글리콜산, 글루탐산 및 벤젠설폰산이 있다. 적합한 무기산에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 및 질산이 포함된다. 따라서 화학식 I 화합물의 "약학적으로 허용 가능한 염"이란 용어는 임의의 및 모든 허용 가능한 염 형태들을 포함하고자 한다.

<113>

본 발명의 약학적으로 허용 가능한 염을 통상적이고 공지된 기법에 의해, 예를 들어 본 발명의 화합물을 상술한 바와 같은 적합한 산과 반응시킴으로써 형성시킬 수 있다. 적합한 염은 전형적으로는 보통의 온도에서 고 수율로 형성되며, 종종 합성의 최종 단계에서 적합한 산 세척으로부터 단지 화합물을 단리시킴으로써 제조된다.

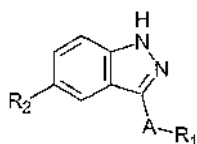
상기 염 형성 산을 적합한 유기 용매, 또는 수성 유기 용매, 예를 들어 알칸올, 케톤 또는 에스테르에 용해시킬 수 있다. 다른 한편으로, 본 발명의 화합물이 유리 염기 형태가 바람직한 경우, 상기를 공지 기법에 따라 염기성 최종 세척 단계로부터 단리시킬 수 있다. 예를 들어, 하이드로클로라이드 염의 전형적인 제조 기법은 유리 염기를 적합한 용매에 용해시키고, 상기 용액을 분자 체 상에서 철저히 건조시킨 후에 염화 수소 기체를 상기를 통해 발포시키는 것이다.

<114> 본 발명의 화합물은 또한 다양한 이성체 형태, 예를 들어 형태, 기하 및 배좌 이성체로 존재할 뿐만 아니라 다양한 토오토머 형태, 특히 수소 원자의 결합 위치가 상이한 형태로 존재할 수 있다. 본 발명에 사용된 "이성체"란 용어는 화합물의 토오토머 형태를 포함하여 상기 화합물의 모든 이성체 형태들을 포함시키고자 한다.

<115> 본 발명에 사용된 "전구약물"이란 용어는 동물의 체 내로 도입 시 대사되거나 또는 달리 활성 형태로 전환되는 본 발명의 임의의 인다졸 유도체를 지칭한다. 전구약물은 약학 화학 분야의 숙련가들에게 널리 공지되어 있으며 증가된 흡착 및 반감기와 같은 이점들을 제공한다. 본 발명의 전구약물은 예를 들어 하이드록시 그룹이 에스테르화되거나 알킬화되는 경우, 또는 카르복실 그룹이 에스테르화되는 경우 형성될 수 있다. 약물 전달 분야의 숙련가들은 본 발명의 인다졸의 약동학적 성질을 적합한 잔기의 선택에 의해 조절하여 전구약물 유도체를 생성시킬 수 있음을 쉽게 알 것이다.

<116> 또 다른 실시태양으로서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물을 다양한 증상중 하나 이상의 증상을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여함을 포함하는 상기 증상의 치료 방법을 제공한다. 상기 실시태양으로서, 본 발명의 화합물은 그의 이성체, 전구약물 및 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 하기 화학식 I을 갖는다:

<117> [화학식 I]



<118>

<119> 상기 식에서,

<120> A는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

<121> R₁은 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고, 이들은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 임의로 치환되며;

<122> R₂는 $-R_3$, $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_4R_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고;

<123> a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

<124> b 및 c는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 0, 1, 2, 3 및 4 중에서 독립적으로 선택되며;

<125> d는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이고;

<126> R₃는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 하이드록시, 카르복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 설폰알킬, 설폰닐알킬, 하이드록시알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 축합된 헤테로사이클이고;

<127> R₄는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이고, 이들은 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 임의로 치환되거나, 또는 R₄는 할로젠 또는 하이드록시이며;

<128> R₅, R₆ 및 R₇은 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이며, 이때 R₅, R₆ 및 R₇는 각각 R₃ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 임의로 치환되고;

- <129> R_8 및 R_9 는 같거나 다른 것으로, 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합된 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하며, 이때 R_8 , R_9 , 및 함께 헤테로사이클을 형성하는 R_8 및 R_9 는 각각 R_3 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체들로 임의로 치환된다.
- <130> 하나의 실시태양으로서, $-A-R_1$ 이 할로젠, 알콕시, $-NR_8C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$ 및 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ (이때 b 는 2 또는 3이고, R_8 및 R_9 는 상기 정의한 바와 같다) 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.
- <131> 또 다른 실시태양으로서, R_2 는 $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_4R_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고, b 는 0 내지 4 범위의 정수이다.
- <132> 또 다른 실시태양으로서, R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이고, 이때 b 는 0이고 R_8 및 R_9 는 상기 정의한 바와 같다.
- <133> 바람직한 실시태양으로서, R_2 는 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이다.
- <134> 또 다른 바람직한 실시태양으로서:
- <135> (a) $-A-R_1$ 은 할로젠, 알콕시, $-NR_8C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$ 및 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 이때 b 는 2 또는 3 이며;
- <136> (b) R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이고, 이때 b 는 0이고 R_8 및 R_9 는 상기 정의한 바와 같다.
- <137> 보다 바람직한 실시태양으로서:
- <138> (a) $-A-R_1$ 은 할로젠, 알콕시, $-NR_8C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$ 및 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 이때 b 는 2 또는 3 이며;
- <139> (b) R_2 는 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이다.
- <140> 또 다른 바람직한 실시태양으로서, R_2 는 R_4 이고, R_4 는 5 번 위치가
- <141> (a) 하이드록실, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 1-피롤리디닐 그룹으로 임의로 치환된 C_1 - C_4 직쇄 또는 분지된 알킬 그룹; 또는
- <142> (b) 2-피롤리디닐 그룹
- <143> 으로 임의로 치환된 3-트리아졸릴이다.
- <144> 보다 바람직한 실시태양으로서, R_2 는 R_4 이고, R_4 는 메틸, n-프로필, 이소프로필, 1-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 1-(디메틸아미노)에틸, 1-피롤리디닐메틸 또는 2-피롤리디닐이다.
- <145> 본 발명의 화합물 또는 이를 함유하는 약학 조성물에 의해 치료될 수 있는 증상으로는 JNK 억제제의 투여가 이로울 수 있고 특히 (비 제한적으로) 류마티스성 관절염; 류마티스성 척추염; 골관절염; 천식; 기관지염; 알레르기성 비염; 만성 폐색성 폐 질환; 낭성 섬유증; 염증성 장 질환; 민감성 장 증후군; 점액성 대장염; 궤양성 대장염; 크론병; 헌팅턴병; 위염; 식도염; 간염; 췌장염; 신염; 다발성 경화증; 전신 홍반성 루푸스; II형 당뇨병; 죽상경화증; 혈관 성형술에 따른 재 협착증; 과심실 비대증; 심근 경색; 발작; 심장, 폐, 장, 신장, 간, 췌장, 비장 및 뇌의 허혈성 손상; 급성 또는 만성 기관 이식 거부증; 이식을 위한 기관의 보존; 이식편 대 숙주 병; 내독소 쇼크; 다발성 기관 기능부전; 화염, 화학물질 또는 방사선에의 노출로 인한 화상; 습진; 피부염; 피부 이식; 허혈증; 수술 또는 외상성 손상과 관련된 허혈 증상; 간질; 알츠하이머병; 파킨슨병; 세균 또는 바이러스 감염에 대한 면역 반응; 악액질; 혈관형성 및 증식성 질병; 충실성 종양; 및 다양한 조직, 예를 들어 결

장, 직장, 전립선, 간, 폐, 기관지, 췌장, 뇌, 두부, 경부, 위, 피부, 신장, 자궁경부, 혈액, 후두, 기도, 구강, 인두, 방광, 난소 또는 자궁의 암을 포함한 다양한 질병의 예방 및/또는 치료에 유용한 임의의 증상이 있다.

<146> 본 원에 개시된 화합물들은 또한 기존 요법 및/또는 실험 중인 요법에 대한 보조약으로서 유용할 수 있다.

<147> 본 발명의 화합물을 동물(인간 포함)에게 경구 또는 비 경구로 통상적이고 널리 공지된 제제, 예를 들어 캡슐, 미세캡슐, 정제, 과립, 분말, 트로키제, 환제, 좌제, 주입액, 현탁액 및 시럽으로 투여할 수 있다. 이와 관련하여 적합한 제형을 통상적인 유기 또는 무기 첨가제, 예를 들어 부형제(예: 슈크로즈, 전분, 만니톨, 솔비톨, 락토오스, 글루코스, 셀룰로즈, 활석, 인산 칼슘 또는 탄산 칼슘), 결합제(예: 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드록시메틸셀룰로즈, 폴리프로필피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 검, 폴리에틸렌글리콜, 슈크로즈 또는 전분), 봉해제(예: 전분, 카르복시메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필전분, 저 치환된 하이드록시프로필셀룰로즈, 중탄산 나트륨, 인산 칼슘 또는 시트르산 칼슘), 윤활제(예: 스테아르산 마그네슘, 경 무수 규산, 활석 또는 나트륨 라우릴 설페이트), 풍미제(예: 시트르산, 멘톨, 글리신 또는 오렌지 분말), 보존제(예: 벤조산 나트륨, 중아황산 나트륨, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤), 안정화제(예: 시트르산, 시트르산 나트륨 또는 아세트산), 현탁제(예: 메틸셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈 또는 스테아르산 알루미늄), 분산제(예: 하이드록시프로필메틸셀룰로즈), 희석제(예: 물), 및/또는 기재 왁스(예: 코코아 버터, 백색 바셀린 또는 폴리 에틸렌 글리콜)를 통상적으로 사용하는 방법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물을 또한 임의의 다른 편리한 경로, 예를 들어 주입 또는 일시 주사에 의해, 상피 또는 점막 피부 내층(예: 경구 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여할 수 있으며, 또 다른 생물 활성제와 함께 투여할 수도 있다. 투여는 전신적이거나 국소적일 수 있다. 다양한 전달 시스템, 예를 들어 리포솜, 미세입자, 미세캡슐, 캡슐 등으로 캡슐화하는 것이 공지되어 있으며, 이들을 사용하여 본 발명의 화합물을 투여할 수 있다. 몇몇 실시태양으로서, 본 발명의 하나 이상의 화합물을 환자에게 투여한다. 투여 방법으로는 비 제한적으로 피내, 근육 내, 복강 내, 정맥 내, 피하, 경막, 경구, 설하, 비 내, 대뇌 내, 질 내, 경피, 직장, 흡입에 의해, 특히 귀, 코, 눈 또는 피부에 대해 국소적인 투여 방법이 있다. 바람직한 투여 방식은 실행자의 재량에 맡기며 부분적으로 의학적 상태의 부위에 따라 변할 것이다. 대부분의 경우에, 투여는 본 발명의 화합물을 혈류 내로 방출시킬 것이다.

<148> 특정한 실시태양으로서, 하나 이상의 본 발명의 화합물을 치료가 필요한 영역에 국소적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이는 예를 들어 비 제한적으로 수술 중 국소 주입, 국소 적용, 예를 들어 수술 후 상처 드레싱과 함께, 주사에 의해, 카테터, 좌약 또는 이식편을 사용하여 수행할 수 있으며, 이때 상기 이식편은 멤브레인 또는 섬유를 포함한 다공성, 비 다공성 또는 젤라틴성 물질로 되어 있다. 하나의 실시태양으로서, 투여는 죽상경화성 반 조직의 부위(또는 선행 부위)에서 직접적인 주입에 의해서일 수 있다.

<149> 몇몇 실시태양으로서, 예를 들어 알츠하이머 병의 치료를 위해 하나 이상의 본 발명의 화합물을 임의의 적합한 경로, 예를 들어 심실 내, 포막 내 및 경막 주입에 의해 중추 신경계에 도입시키는 것이 바람직할 수 있다. 심실 내 주입은 심실 내 카테터, 예를 들어 옴마야(Ommaya) 수용조와 같은 수용조에 부착된 카테터에 의해 촉진될 수 있다.

<150> 또한 예를 들어 흡입기 또는 분무제 및 분무화제를 갖는 제형에 의해, 또는 플루오로카본 또는 합성 폐 계면활성제의 관류를 통한 폐 투여를 사용할 수도 있다. 몇몇 실시태양으로서, 본 발명의 화합물을 통상적인 결합제 및 비히클, 예를 들어 트리글리세라이드를 사용하여 좌약으로서 제형화할 수 있다.

<151> 또 다른 실시태양으로서, 본 발명의 화합물을 소낭, 특히 리포솜으로 전달할 수 있다(Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler(eds.), Liss, New York, pp. 353-365(1989); Lopez-Berestein, 동일 문헌, pp. 317-327; 일반적으로 동일 문헌 참조).

<152> 더욱 또 다른 실시태양으로서, 본 발명의 화합물을 조절된 방출 시스템으로 전달할 수 있다. 하나의 실시태양으로서, 펌프를 사용할 수 있다(상기 Langer; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507 Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574 참조). 또 다른 실시태양으로서, 중합체성 물질을 사용할 수 있다(Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise(eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida(1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball(eds.), Wiley, New York(1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; 또한 Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann.

Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105 참조). 더욱 또 다른 실시태양으로서, 조절된 방출 시스템을 본 발명 화합물의 표적, 예를 들어 간 부근에 놓을 수 있으며, 따라서 단지 전신 용량의 일부만이 필요할 수 있다(Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, 상기, vol. 2, pp. 115-138(1984) 참조). 문헌[Langer, 1990, Science 249:1527-1533]의 고찰에서 논의된 다른 조절된 방출 시스템을 사용할 수도 있다.

<153> 본 발명의 조성물은 환자에게 적합한 투여 형태를 제공하기 위해서 치료 유효량의 본 발명의 화합물, 임의로 본 발명의 하나 이상의 화합물을 바람직하게는 정제된 형태로 적합한 양의 약학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 함유할 것이다.

<154> 특정한 실시태양으로서, "약학적으로 허용 가능한"이란 용어는 연방 또는 주 정부의 관리 기관에 의해 승인되거나 미국 약전 또는 동물, 및 보다 특히 인간에 사용하기 위한 다른 일반적으로 승인된 약전에 나열된 것을 의미한다. "비히클"이란 용어는 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조약, 부형제 또는 담체를 지칭한다. 상기와 같은 약학적 비히클은 액체, 예를 들어 물 및 오일, 예를 들어 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유, 광물성 유, 호마유 등일 수 있다. 상기 약학적 비히클은 염수, 아라비아 검, 젤라틴, 전분 페이스트, 활석, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 우레아 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제를 사용할 수도 있다. 환자에게 투여되는 경우, 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 비히클은 바람직하게는 멸균성이다. 본 발명의 화합물을 정맥 내로 투여하는 경우 물이 바람직한 비히클이다. 염수 용액 및 수성 텍스트로즈 및 글리세롤 용액을 또한 특히 주사용 용액을 위한 액체 비히클로서 사용할 수 있다. 적합한 약학적 비히클로는 또한 부형제, 예를 들어 전분, 글루코스, 락토오스, 슈크로즈, 젤라틴, 맥아, 벼, 밀가루, 백악, 실리카겔, 스테아르산 나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화 나트륨, 건조된 탈지 우유, 글리세롤, 프로필렌글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본 발명의 조성물은 경우에 따라 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다.

<155> 본 발명의 조성물은 용액, 현탁액, 유화액, 정제, 환제, 펠릿, 캡슐, 액체 함유 캡슐, 분말, 서방성 제형, 좌약, 유화액, 에어로졸, 스프레이, 현탁액 또는 사용에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 하나의 실시태양으로서, 약학적으로 허용 가능한 비히클은 캡슐이다(예를 들어 미국 특허 제 5,698,155 호 참조). 적합한 약학적 비히클의 다른 예가 문헌[E.W. Martin, "Remington's Pharmaceutical Sciences"]에 개시되어 있다.

<156> 바람직한 실시태양으로서, 본 발명의 화합물을 인간에 정맥 내 투여하기 적합한 약학 조성물로서 통상적인 과정에 따라 제형화한다. 전형적으로는 정맥 내 투여를 위한 본 발명의 화합물은 멸균 등장성 수성 완충액 중의 용액이다. 경우에 따라 상기 조성물은 가용화제를 또한 포함할 수도 있다. 정맥 내 투여용 조성물은 주입 부위의 통증을 완화시키기 위해서 임의로 국소 마취제, 예를 들어 리그노카인을 포함할 수도 있다. 일반적으로, 상기 성분들을 별도로 또는 단일 투여형으로 함께 혼합하여, 예를 들어 유효 약제의 양을 지시하는 교감 또는 앰플과 같은 밀봉된 용기 중의 수 비 함유 농축물 또는 건조 동결건조된 분말로서 공급한다. 본 발명의 화합물을 주입에 의해 투여하고자 하는 경우, 상기를 예를 들어 멸균 약품 등급 수 또는 염수를 함유하는 주입 병으로 분배할 수 있다. 본 발명의 화합물을 주사에 의해 투여하는 경우, 주사용 멸균 수 또는 염수의 앰플을 상기 성분들이 투여 전에 혼합될 수 있도록 제공할 수 있다.

<157> 경구 전달용 조성물은 예를 들어 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 과립, 분말, 유화액, 캡슐, 시럽, 또는 엘릭서의 형태일 수 있다. 경구 투여되는 조성물은 하나 이상의 임의적인 약제, 예를 들어 감미제, 예를 들어 프럭토오스, 아스파탐 또는 사카린; 풍미제, 예를 들어 페파민트, 윈터그린 오일, 또는 체리; 착색제; 및 보존제를 함유하여 약학적으로 입에 맞는 제제를 제공할 수 있다. 더욱이, 정제 또는 환제 형태의 경우, 상기 조성물을 코팅시켜 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시켜 연장된 기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 삼투 활성의 구동 화합물을 둘러싸는 선택적으로 투과성인 멤브레인이 또한 본 발명 화합물의 경구 투여에 적합하다. 이와 관련하여, 캡슐을 둘러싸는 환경으로부터의 유체는 상기 구동 화합물에 의해 흡수되어 팽윤하여 천공을 통해 약제 또는 약제 조성물을 대체한다. 이러한 전달 근거는 즉각 방출 제형의 스파이크 프로파일과 상반되게 필수적으로 0 차의 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트와 같은 시간 지연 물질을 또한 사용할 수 있다. 경구 조성물은 표준 비히클, 예를 들어 만니톨, 락토오스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로즈, 탄산 마그네슘 등을 포함할 수 있다. 상기와 같은 비히클은 바람직하게는 약품 등급이다.

<158> 환자, 예를 들어 인간에게 투여되는 본 발명 화합물의 용량은 다소 광범위하게 가변적이며 주치의의 판단에 따

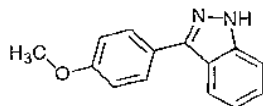
른다. 본 발명 화합물의 유효 투여율의 일반적인 범위는 약 0.05 mg/일 내지 약 250 mg/일, 전형적으로는 약 0.25 mg/일 내지 60 mg/일이다. 물론, 상기 화합물의 1 일 용량을 해당 일에 다양한 시간으로 나누어 투여하는 것도 종종 수행될 수 있다. 그러나, 임의의 주어진 경우에 투여되는 화합물의 양은 유효 성분의 용해도, 사용되는 제형, 환자 조건(예: 체중) 및/또는 투여 경로와 같은 인자들에 따라 변할 것이다.

<159> 더욱이, 본 발명 화합물의 효과를 적합한 제형에 의해 지연시키거나 연장시킬 수 있다. 예를 들어 느리게 용해되는 상기 화합물의 펠릿을 제조하여 정제 또는 캡슐에 포함시킬 수 있다. 상기 기법은 다수의 상이한 용해율의 펠릿들을 제조하고 캡슐을 상기 펠릿들의 혼합물로 충전시킴으로써 개선시킬 수 있다. 정제 또는 캡슐을 예견 가능한 시간 동안 용해를 저지시키는 필름으로 코팅시킬 수도 있다. 심지어 상기 화합물을 혈청 중에서만 서서히 분산되게 하는 유성 또는 유화된 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써 비 경구 제제를 오래 작용하도록 제조할 수 있다.

<160> 하기 실시예들은 제한이 아닌 예시로서 제공된다(이를 위해서 하나 이상의 수소 원자가 상기와 같은 유기 화합물들의 인정한 단축 표시와 일치하는 도식된 구조로부터 생략될 수도 있고, 당해 분야의 숙련가는 이의 존재를 쉽게 인식할 것임을 주목해야 한다).

실시예

<161> 실시예 1. 3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸의 합성



<162>

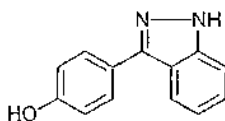
<163> A. 3-브로모-1H-인다졸

<164> 2.0 M 수산화나트륨 용액(70 mL) 중의 1H-인다졸(3.00 g, 25.4 mmol)의 현탁액에 주변 온도에서 2.0 M 수산화나트륨 용액(30 mL) 중의 브롬(3.00 g, 18.8 mmol) 용액을 적가하였다. 3 시간 동안 교반한 후에, 상기 반응 혼합물에 중아황산 나트륨(0.1 g)을 가하고, 이어서 2.0 N 염산 용액(80 mL)을 가하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하여 표제 화합물(3.98 g, 80% 수율)을 수득하였다. mp 136 °C; ^1H NMR(CDC₃) δ 13.4(br s, 1H), 7.57(m, 2H), 7.45(t, 1H), 7.22(t, 1H); EI-MS(m/z) 198[M+2]⁺, 196[M]⁺.

<165> B. 3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸

<166> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(5 mL) 및 2.0 M 탄산 나트륨 용액(6 mL) 중의 3-브로모-1H-인다졸(0.20 g, 1.0 mmol), 4-메톡시페닐보론산(0.228 g, 1.5 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.228 g, 0.1 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 18 시간 동안 100 °C에서 가열하였다. 상기를 물로 급냉시키고 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 이어서 잔사를 크로마토그래피(SiO₂, 15 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.012 g, 5% 수율)을 수득하였다: ^1H NMR(CDC₃) δ 10.4(br s, 1H), 7.92(d, 2H), 7.46(m, 2H), 7.22(m, 1H), 7.06(d, 2H), 3.89(s, 3H); EI-MS(m/z) 224[M]⁺.

<167> 실시예 2. 3-(4-하이드록시페닐)-1H-인다졸의 합성



<168>

<169> A. 3-브로모-1-[2-(메톡시)에톡시]-1H-인다졸

<170> 건조된 테트라하이드로푸란(40 mL) 중의 3-브로모-1H-인다졸(6.15 g, 31 mmol) 용액에 주변 온도에서 테트라하이드로푸란 중의 1.0M 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 용액을 가하였다. 20 분 교반한 후에, 상기 혼합물에 순수한 2-메톡시에톡시메틸 클로라이드(4.36 g, 35 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 상기를 물로 급냉시키고 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 이어서 잔사를 크로마토그래피(SiO_2 , 15 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 표제 화합물(6.512 g, 74% 수율)을 수득하였다. EI-MS(m/z) 286[M+2]⁺, 284[M]⁺.

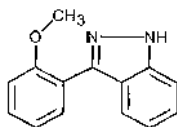
<171> B. 1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸

<172> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL) 중의 3-브로모-1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸(0.640 g, 2.2 mmol), 4-메톡시페닐보론산(0.456 g, 3.0 mmol), 인산 칼륨(2.12 g, 10 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄과의 착체(1:1)(0.245 g, 0.3 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 밤새 가열 환류시켰다. 상기를 물로 급냉시키고 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 이어서 잔사를 크로마토그래피(SiO_2 , 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.537 g, 78% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl_3) δ 7.99(d, 1H), 7.90(d, 2H), 7.62(d, 1H), 7.45(t, 1H), 7.26(m, 2H), 7.50(d, 2H), 5.86(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.68(m, 2H), 3.48(m, 2H), 3.35(s, 3H); EI-MS(m/z)312[M]⁺.

<173> C. 3-(4-하이드록시페닐)-1H-인다졸

<174> 건조된 디클로로메탄 중의 1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸(20.40 g, 1.28 mmol) 용액에 디클로로메탄 중의 1.0 M 붕소 트리브로마이드 용액(4.0 mL, 4.0 mmol)을 가하였다. 상기를 주변 온도에서 18 시간 동안 교반하고, 포화된 중탄산 나트륨 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 이어서 잔사를 크로마토그래피(SiO_2 , 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.089 g, 33% 수율)을 수득하였다. mp 189-190 °C; ¹H NMR(CDCl_3) δ 10.0(br s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.87(d, 2H), 7.51(d, 1H), 7.43(t, 1H), 7.26(m, 2H), 6.99(d, 2H); EI-MS(m/z)210[M]⁺.

<175> 실시예 3. 3-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸의 합성



<176> A. 1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-3-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸

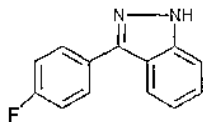
<178> 표제 화합물을 2-메톡시페닐보론산(0.304 g, 2.0 mmol)을 사용하여 실시예 2B에 개시된 바와 같이 제조하였다 (0.235 g, 48% 수율). ¹H NMR(CDCl_3) δ 7.74(d, 1H), 7.49(m, 3H), 7.32(t, 1H), 7.04-7.15(m, 3H), 5.73(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.65(m, 2H), 3.41(m, 2H), 3.29(s, 3H); EI-MS(m/z)312[M]⁺.

<179> B. 3-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸

<180> 1,4-디옥산(4 mL) 및 6N 염산 용액(4 mL) 중의 1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-3-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸(0.20 g, 0.64 mmol) 용액을 주변 온도에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기를 포화된 탄산 나트륨 용액으로 중화시키고 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 이

어서 잔사를 크로마토그래피(SiO_2 , 20 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.061 g, 60% 수율)을 수득하였다. mp 99 °C; ^1H NMR(CDCl_3) δ 10.23(br s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.37-7.52(m, 3H), 7.07-7.20(m, 3H), 3.88(s, 3H); EI-MS(m/z)224[M] $^+$.

<181> 실시예 4. 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸의 합성



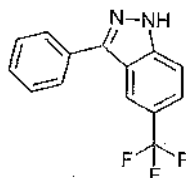
<182> A. 3-(4-플루오로페닐)-1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸

<183> 표제 화합물을 4-플루오로페닐보론산(0.182 g, 1.3 mmol)을 사용하여 실시예 2B에 개시된 바와 같이 제조하였다 (0.237 g, 79% 수율). ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.53-7.79(m, 4H), 7.10-7.48(m, 4H), 5.75(s, 2H), 3.94(m, 2H), 3.53(m, 2H), 3.39(s, 3H); EI-MS(m/z)300[M] $^+$.

<184> B. 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸

<185> 표제 화합물을 3-(4-플루오로페닐)-1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-1H-인다졸 (0.20 g, 0.67 mmol)을 사용하여 실시예 3B에 개시된 바와 같이 제조하였다(0.092 g, 65% 수율). mp 126 °C; ^1H NMR(CDCl_3) δ 10.14(br s, 1H), 7.93-8.01(m, 3H), 7.52(d, 1H), 7.44(t, 1H), 7.18-7.28(m, 3H); EI-MS(m/z)212[M] $^+$.

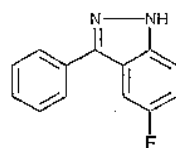
<186> 실시예 5. 3-페닐-5-트리플루오로메틸-1H-인다졸의 합성



<187> A. 3-페닐-5-트리플루오로메틸-1H-인다졸

<188> 히드라진 중의 2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤조페논(0.828 g, 3.09 mmol) 용액을 130 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 밤새 방치시켜 백색 침상 물질을 수득하였다. 상기를 여과하고 헥산으로 세척하여 표제 화합물(0.617 g, 76% 수율)을 수득하였다. mp 152 °C; ^1H NMR(CDCl_3) δ 10.63(br s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.96(d, 2H), 7.48-7.67(m, 5H); EI-MS(m/z)262[M] $^+$.

<189> 실시예 6. 5-플루오로-3-페닐-1H-인다졸의 합성

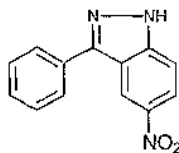


<190> A. 5-플루오로-3-페닐-1H-인다졸

<191> 건조된 피리딘(10 mL) 중의 2,5-디플루오로벤조페논(0.655 g, 3.0 mmol) 및 히드라진(1.0 mL) 용액을 130 °C에

서 5 시간 동안 가열하고 이어서 농축시키고 크로마토그래피(SiO_2 , 15 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.254 g, 40% 수율)을 수득하였다. mp 124-125 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(CDCl_3) δ 10.89(br s, 1H), 7.94(d, 2H), 7.65(dd, 1H), 7.42-7.54(m, 3H), 7.33(dd, 1H), 7.21(dt, 1H); EL-MS(m/z)212[M] $^{+}$.

<195> 실시예 7. 5-니트로-3-페닐-1H-인다졸의 합성

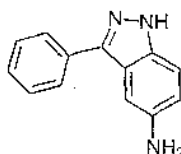


<196>

<197> A. 5-니트로-3-페닐-1H-인다졸

<198> 표제 화합물을 2-클로로-5-니트로벤조페논(1.00 g, 3.8 mmol)을 사용하여 실시예 6A에 개시된 바와 같이 제조하였다(0.823 g, 91% 수율). mp 185-186 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(CDCl_3) δ 10.69(br s, 1H), 9.01(d, 1H), 8.34(dd, 1H), 7.97(d, 2H), 7.49-7.61(m, 4H); EI-MS(m/z)239[M] $^{+}$.

<199> 실시예 8. 5-아미노-3-페닐-1H-인다졸의 합성

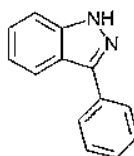


<200>

<201> A. 5-아미노-3-페닐-1H-인다졸

<202> 에틸 아세테이트(10 mL) 중의 5-니트로-3-페닐-1H-인다졸(0.239 g, 1.0 mmol) 및 Pd/C(10 중량%, 30 mg)의 현탁액을 주변 온도에서 18 시간 동안 수소 하에 교반하였다. 상기를 셀라이트에 의해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축시키고 이어서 잔사를 크로마토그래피(SiO_2 , 30 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.184 g, 88% 수율)을 수득하였다. mp 104 $^{\circ}\text{C}$; 10.40(br s, 1H), 7.94(d, 2H), 7.51(m, 2H), 7.20-7.42(m, 3H), 6.90(m, 1H), 3.6(br, 2H); EI-MS(m/z)209[M] $^{+}$.

<203> 실시예 9. 3-페닐-1H-인다졸의 합성



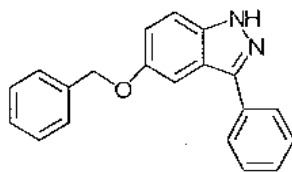
<204>

<205> A. 3-페닐-1H-인다졸

<206> 2-플루오로벤조페논(1.0 g, 5.0 mmol)에 히드라진(5 mL)을 가하고 반응물을 3 시간 동안 가열환류시켰다. 이어서 반응물을 물(100 mL)에 가하고 에틸 아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 황산 나트륨(Na_2SO_4) 상에서 건조시키고 오일로 농축시켰다. 후속적인 히드라진 부가물을 피리딘(20 mL)과 함께 170 $^{\circ}\text{C}$ 로 4 일간 가열하였다. 이어서 피리딘을 진공 하에 제거하고 생성된 오일을 물(100 mL)에 용해시키고 에틸 아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층들을 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켜 최종 화합물(650 mg, 67% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 10.6(br s, 1H), 8.04-7.99(m, 2H), 7.56-

7.50(m, 2H), 7.47-7.33(m, 2H), 7.29-7.19(m, 3H); ES-MS(m/z)195[M+1]⁺.

<207> 실시예 10. 3-페닐-5-(페닐메톡시)-1H-인다졸의 합성



<208>

<209> A. 페닐-N-[2-(페닐카르보닐)-4-(페닐메톡시)페닐]카르복스아마이드

<210> N-[4-하이드록시-2-(페닐카르보닐)페닐]벤즈아마이드(4.0 g, 12.6 mmol)을 디메틸포름아마이드(DMF) (15 mL)에 녹인 용액에, 과량의 탄산칼륨을 첨가한 다음 벤질 브로마이드(660 μ L, 5.5 mmol)을 첨가하였다. 반응용액을 밤새도록 교반하였다. 물(100 mL)을 첨가한 다음, 에틸 아세테이트(3 \times 40 mL)로 추출하였다. 유기층은 황산나트륨으로 건조하고 진공 감압증류하여 고체를 얻었고, 이 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로 재결정하여 상기 표제 화합물(3.24 g, 63 % 수율, 분석)을 얻었다.

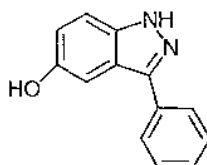
<211> B. 2-아미노-5-(페닐메톡시)페닐 페닐 케톤

<212> 페닐-N-[2-(페닐카르보닐)-4-(페닐메톡시)페닐]카르복스아마이드(3.24 g, 8.0 mmol)을 메탄올(15 mL)과 10N 수산화나트륨(6 mL)에 녹인 다음, 테트라하이드로퓨란(THF) (15 mL)을 첨가하고 가열 환류하였다. 반응용액을 밤새도록 교반하였고, 메탄올과 THF는 감압 증류하여 제거하였다. 반응물에 물(100 mL)을 첨가한 다음, 에틸 아세테이트(3 \times 40 mL)로 추출하였다. 유기층은 황산나트륨으로 건조하고 진공 감압 증류하여 오일상의 상기 표제 화합물(2.60 g, >100% 수율, 분석)을 얻었다.

<213> C. 3-페닐-5-(페닐메톡시)-1H-인다졸

<214> 2-아미노-5-(페닐메톡시)페닐 페닐 케톤(2.6 g, 8.0 mmol)을 6N HCl(70 mL)에 녹인 다음, 메탄올(15 mL)과 수산화나트륨(6 mL)에 녹인 다음, 물(2 mL)에 질산나트륨(NaNO_2)(650 mg, 9.4 mmol)을 녹인 용액을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 첨가하였다. 상기 반응용액에 메탄올과 THF를 첨가하고 균일하게 유지하였다. 진한 염산(20 mL)에 틴(II) 클로라이드(SnCl_2) (5.3 g, 23.6 mmol)를 녹인 용액을 상기 반응용액에 첨가한 후, 반응용액을 밤새도록 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하고, 여액은 농축 후에 실리카겔 크로마토그래피(20% 에틸아세테이트/헥산)하여 상기 표제 화합물(1.15 g, 48% 수율)을 얻었다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.1(s, 1H), 7.95(d, 2H), 7.56-7.48(m, 6H), 7.44-7.3(m, 4H), 7.14(d, 1H), 5.12(s, 2H); ES-MS(m/z) 301[M+1]⁺.

<215> 실시예 11. 3-페닐-1H-인다졸-5-올의 합성



<216>

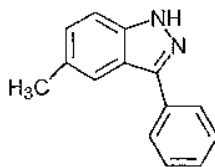
<217> A. 3-페닐-1H-인다졸-5-올

<218> 5-니트로-3-페닐-1H-인다졸(1.0 g, 4.2 mmol)을 에틸 아세테이트(80 mL)에 녹인 다음, Pd/C를 첨가하고 수소분위기 하에서 3일 동안 교반하였다. Pd/C를 여과 제거하고, 여액은 감압증류하여 오일상을 얻었다. 오일상을 황산(6 mL)과 물(60 mL)의 혼합용액에 첨가하고, 현탁액을 180 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하면서 2일 동안 유지하였다. 반응용액을 상온으로 냉각하고, NaHCO_3 (100 mL)를 첨가하여 반응을 중지한 후에 에틸 아세테이트(3 \times 30 mL)로

추출하였다. 유기층은 황산나트륨으로 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물(250 mg, 28% 수율)을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 13.0(s, 1H), 9.20(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.50(t, 2H), 7.41(d, 1H), 7.36(t, 1H), 7.28(s, 1H), 6.96(dd, 1H); ES-MS(m/z) 195[M+1]⁺.

<219> 실시예 12. 5-메틸-3-페닐-1H-인다졸의 합성



<220>

<221> A. 5-메틸-3-페닐-1H-인다졸

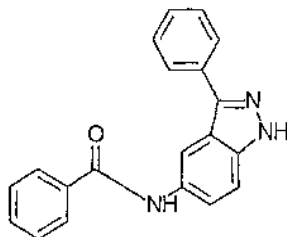
<222> 2-아미노-5-메틸페닐 페닐 케톤(2.0 g, 9.5 mmol)을 6M HCl(45 mL)에 녹인 다음, 0 °C에서 물(2 mL)에 질산나트륨(NaNO_2)(719 mg, 10.4 mmol)을 녹인 용액을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 균일화된 용액에, 진한

염산(15 mL)에 틴(II) 클로라이드(SnCl_2) (5.88 g, 26 mmol)를 녹인 용액을 한 방울씩 상온에서 첨가하였다.

반응용액을 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 이 고체를 에틸 아세테이트(80 mL)와 탄산수소나트륨 포화수용액(80 mL)의 혼합용액에 넣었다. 이 현탁액을 여과하고 에틸 아세테이트 층을 수득하여 황산나트륨

으로 건조하고 농축하여 표제 화합물(1.59 g, 80% 수율)을 얻었다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96(d, 2H), 7.85(br s, 1H), 7.54-7.46(m, 3H), 7.39(t, 1H), 7.24(d, 1H), 2.45(s, 3H); ES-MS(m/z) 209[M+1]⁺.

<223> 실시예 13. 페닐-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일)카르복사아마이드의 합성



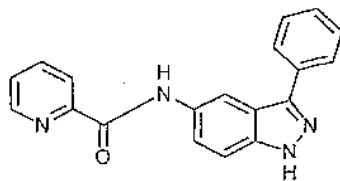
<224>

<225> A. 페닐-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일)카르복사아마이드

<226> 5-아미노-3-페닐-1H-인다졸(190 mg, 0.909 mmol)을 아세토니트릴(6 mL)에 녹인 다음, 벤조일 클로라이드(123 mg, 0.909 mmol)을 첨가하였다. 반응용액을 3시간 동안 가열 환류하였으며, 가열 환류하면서 1시간 주기로 triethylamine(3 방울)을 첨가하였다. 반응용액을 농축하고 물을 첨가하여 희석한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고 농축하여 고체를 얻었다. 이 고체를 실리카겔 크로마

토그래피(SiO_2 , 30~45% 에틸아세테이트/헥산)하여 상기 표제 화합물(20 mg, 8% 수율)을 얻었다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.40(br s, 1H), 10.32(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.96(m, 4H), 7.75(d, 1H), 7.55(m, 6H), 7.39(t, 1H); ES-MS(m/z) 314[M+1]⁺.

<227> 실시예 14. N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일))-2-피리딜카르복스아마이드의 합성



<228>

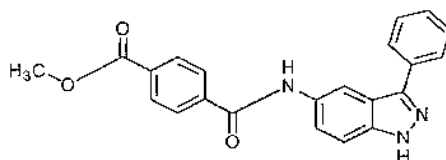
<229> A. N-(1-아세틸-3-페닐(1H-인다졸-5-일))-2-피리딜카르복스아마이드

<230> 1-아세틸-5-아미노-3-페닐-1H-인다졸(300 mg, 1.2 mmol)과 디클로로메탄(10 mL)이 함유된 플라스크에, 4-(디메틸아미노)피리딘(75 mg, 0.6 mmol)과 트리에틸아민(0.18 mg)을 첨가하였다. 반응용액을 10분 동안 교반한 다음, 피콜리노일 염화수소(260 mg, 1.44 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응을 중단시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축하여 상기 표제 화합물(364 mg, 85% 수율)을 얻었다. ES-MS(m/z) 357[M+1]⁺

<231> B. N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일))-2-피리딜카르복스아마이드

<232> N-(1-아세틸-3-페닐(1H-인다졸-5-일))-2-피리딜카르복스아마이드(364 mg, 1.02 mmol)를 0.3% 암모니아/메탄올(7 mL)에 첨가하고, 70 °C에서 3 시간동안 가열하였다. 결과된 침전물을 여과하고 건조하여 상기 표제 화합물(221 mg, 71% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.20(br s, 1H), 10.75(s, 1H), 8.72(d, 2H), 8.16(d, 1H), 8.05(m, 1H), 7.94(t, 3H), 7.66(m, 1H), 7.53(q, 3H), 7.38(t, 1H). ES-MS(m/z) 315[M+1]⁺.

<233> 실시예 15. 메틸 4-[N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조에이트의 합성



<234>

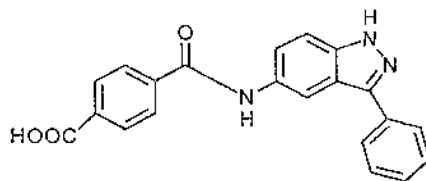
<235> A. 메틸 4-[N-(1-아세틸-3-페닐(1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조에이트

<236> 1-아세틸-5-아미노-3-페닐-1H-인다졸(300 mg, 1.2 mmol)이 함유된 플라스크에, 디클로로메탄(10 mL), 4-(디메틸아미노)피리딘(75 mg, 0.6 mmol) 및 트리에틸아민(180 mg, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 반응용액을 10분 동안 교반한 다음, 테레프탈산 모노메틸 에스테르 염화수소(285 mg, 1.44 mmol)을 첨가하고 18시간 동안 교반하였다. 5% 탄산수소나트륨을 첨가하여 반응을 중단시킨 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축하여 고체를 얻었다. 이 고체를 에탄올로 재결정하여 상기 표제 화합물(368 mg, 75% 수율)을 얻었다. ES-MS(m/z) 414[M+1]⁺

<237> B. 메틸 4-[N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조에이트

<238> 메틸 4-[N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조에이트(368 mg, 0.890 mmol)를 0.3% 암모니아/메탄올(18 mL)에 첨가하고, 70 °C에서 3 시간동안 가열하였다. 결과된 침전물을 여과하고 건조하여 상기 표제 화합물(282 mg, 85% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.22(br s, 1H), 10.50(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.09(s, 4H), 7.91(d, 2H), 7.75(d, 1H), 7.52(m, 3H), 7.39(m, 1H), 3.88(s, 3H); ES-MS(m/z) 372[M+1]⁺.

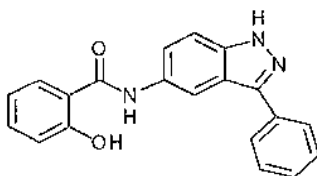
실시예 16. 4-[N-(3-페닐-1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조산의 합성



A. 4-[N-(3-페닐-1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조산

테트라하이드로퓨란(5 mL)과 물(5 mL)에 리튬 하이드록사이드(10 mg, 1.23 mmol)가 녹아있는 용액에, 메틸 4-[N-(3-페닐-1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조에이트 (92 mg, 0.247 mmol)를 첨가하였다. 반응용액을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응용액을 5% HCl 용액으로 산성화하였다. 결과된 흰색 침전물을 여과하고 건조하여 상기 표제 화합물(62 mg, 70% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.22(br s, 1H), 10.48(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.06(s, 4H), 7.92(d, 2H), 7.75(d, 1H), 7.55(m, 3H), 7.38(m, 1H); ES-MS(m/z) 358[M+1] $^+$.

실시예 17. (2-하이드록시페닐)-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드의 합성



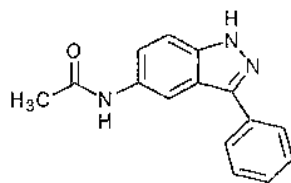
A. 2-[N-(1-아세틸-3-페닐-1H-인다졸-5-일)카바모일]페닐 아세테이트와 N-(1-아세틸-3-페닐-1H-인다졸-5-일)아세트아마이드

디클로로메탄(11 mL)에 5-아미노-3-페닐인다졸(330 mg, 1.31 mmol)을 녹인 용액에, 트리에틸아민(200 mg)과 4-(디메틸아민)피리딘(79 mg, 0.65 mmol)을 첨가하였다. 반응용액을 15분 동안 교반한 다음, 아세틸 살리실로일 클로라이드(311 mg, 1.57 mmol)를 첨가하였다. 질소기류하에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액을 5% 탄산수소나트륨 수용액으로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조, 여과 및 농축하여 고체상을 얻었다. 고체물질을 크로마토그래피(SiO_2 , 25~45% 에틸아세테이트/헥산)하여 정제하였다. 그 결과로, 2가지의 상기 표제 화합물을 얻었다. 제1 화합물: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.62(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.33(d, 2H), 7.94(m, 3H), 7.61(m, 5H), 7.39(m, 1H), 7.24(d, 1H), 2.76(s, 3H), 2.16(s, 3H); ES-MS(m/z) 414[M+1] $^+$. 제2 화합물: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.23(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.29(d, 1H), 7.93(d, 2H), 7.73(d, 1H), 7.60(m, 3H), 2.74(s, 3H), 2.05(s, 3H); ES-MS(m/z) 252[M+1] $^+$.

B. (2-하이드록시페닐)-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일)카르복스아마이드

0.3% 암모니아/메탄올(11 mL)에 2-[N-(1-아세틸-3-페닐-1H-인다졸-5-일)카바모일]페닐 아세테이트(100 mg, 0.241 mmol)를 녹인 다음, 환류온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH가 중화될 때까지 5% HCl 용액을 첨가하였다. 결과로 얻어진 고체는 여과, 건조 및 헥산으로 분쇄하여 표제 화합물(45 mg, 57% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.23(br s, 1H), 11.92(br s, 1H), 10.47(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.96(m, 3H), 7.51(m, 6H), 6.95(d, 2H); ES-MS(m/z) 330[M+1] $^+$.

실시예 18. N-(3-(페닐-1H-인다졸-5-일))아세트아마이드의 합성

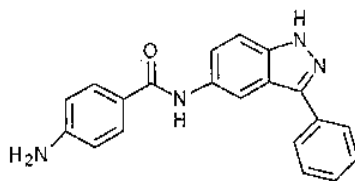


A. 3-(페닐-1H-인다졸-5일)아세트아마이드

0.3% 암모니아/메탄올(10 mL)에 N-(1-아세틸-3-페닐-1H-인다졸-5-일)아세트아마이드(70 mg, 0.238 mmol)를 녹인 다음, 70 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응용액은 5% HCl 용액을 첨가하여 중화하였다. 반응용액을 농축 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조, 여과 및 농축하여 흰색 고체를 얻었다. 이 고체는 디에틸 에테르로 분쇄하고 진공 건조하여 상기 표제 화합물(35 mg, 59% 수율)을 얻었다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.13(br s, 1H), 9.97(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.87(d, 2H), 7.48(br s, 4H), 7.36(t, 1H), 2.03(2, 3H); ES-MS(m/z) 252[M+1] $^+$.

실시예 19. (4-아미노페닐)-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일))카르복스아마이드의 합성



A. N-(1-아세틸-3-페닐(1H-인다졸-5일))(4-니트로페닐)카르복스아마이드

디클로로메탄(10 mL)에 1-아세틸-5-아미노-3-페닐-1H-인다졸(250 mg, 1.0 mmol)을 현탁하고, 4-(디메틸아미노)피리딘(60 mg, 0.5 mmol)을 첨가하고 이어서 트리에틸아민(150 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, p-니트로벤조일 클로라이드(222 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 질소 기류하에서 18시간 동안 교반하였다. 5% 탄산수소나트륨을 첨가하여 반응을 중단하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하여 침전물을 얻었다. 침전물은 헥산을 사용하여 분쇄하여 상기 표제 화합물(295 mg, 74% 수율)을 얻었다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.83(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.38(m, 3H), 8.20(d, 2H), 7.99(m, 3H), 7.60(m, 3H), 2.76(s, 3H); ES-MS(m/z) 401[M+1] $^+$.

B. N-(1-아세틸-3-페닐(1H-인다졸-5일))(4-아미노페닐)카르복스아마이드

에틸 아세테이트(30 mL)에 N-(1-아세틸-3-페닐(1H-인다졸-5일))(4-니트로페닐)카르복스아마이드(246 mg, 0.710 mmol)과 Pd/C(10%, 57 mg)를 현탁한 후에, 수소기류 하에서 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통과시켜 여과하였고, 유기층은 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축하여 상기 표제 화합물(246 mg, 94% 수율)을 얻었다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.04(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.31(d, 1H), 7.99(m, 2H), 7.64(m, 4H), 6.58(d, 2H), 5.78(s, 2H), 2.76(s, 3H); ES-MS(m/z) 371[M+1] $^+$.

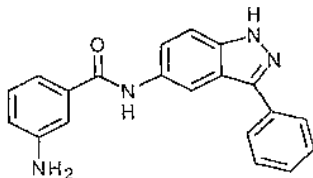
C. (4-아미노페닐)-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일))카르복스아마이드

0.3% 암모니아/메탄올(12 mL)에 N-(1-아세틸-3-페닐(1H-인다졸-5-일))(4-아미노페닐)카르복스아마이드(200 mg, 0.664 mmol)를 녹인 다음, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응용액은 5% HCl 용액을 첨가하여 산성화하였다. 결과로 얻어진 침전물은 여과 및 건조하여 상기 표제 화합물(200 mg, 92% 수율)을 얻었다.

^1H NMR

(DMSO-d₆) δ 13.14(br s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.95(d, 2H), 7.75(m, 3H), 7.54(m, 3H), 7.39(t, 1H), 5.74(br, 2H); ES-MS(m/z) 329[M+1]⁺.

실시예 20. (3-아미노페닐)-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일))카르복스아마이드의 합성



A. N-(1-아세틸-3-페닐(1H-인다졸-5-일))(3-니트로페닐)카르복스아마이드

상기 실시예 19A의 방법으로 실시하되, 3-니트로벤조일 클로라이드(222 mg, 1.20 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(257 mg, 65% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.85(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.41(m, 3H), 8.00(m, 3H), 7.84(t, 1H), 7.60(m, 3H), 2.77(s, 3H); ES-MS(m/z) 401[M+1]⁺.

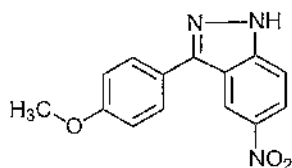
B. N-(1-아세틸-3-페닐(1H-인다졸-5-일))(3-아미노페닐)카르복스아마이드

상기 실시예 19B의 방법으로 실시하여 상기 표제 화합물(200 mg, 92% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.36(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.34(d, 1H), 8.00(m, 3H), 7.60(m, 3H), 7.12(m, 3H), 6.74(d, 1H), 5.32(s, 2H), 2.77(s, 3H); ES-MS(m/z) 371[M+1]⁺.

C. (3-아미노페닐)-N-(3-페닐(1H-인다졸-5-일))카르복스아마이드

상기 실시예 19C의 방법으로 실시하여 상기 표제 화합물(172 mg, 88% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.18(br s, 1H), 10.14(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.93(d, 2H), 7.76(d, 1H), 7.53(m, 3H), 7.39(t, 1H), 7.11(m, 3H), 6.73(d, 1H), 5.30(s, 2H); ES-MS(m/z) 329[M+1]⁺.

실시예 21. 3-(4-메톡시페닐)-5-니트로-1H-인다졸의 합성



A. 3-브로모-5-니트로-1H-인다졸

상기 실시예 1A의 방법으로 실시하되, 5-니트로-1H-인다졸(9.78 g, 60.0 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(13.674 g, 94% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.10(br s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.25(d, 1H), 7.78(d, 1H); EI-MS(m/z) 243[M+2]⁺, 241[M]⁺.

B. 3-브로모-1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-5-니트로-1H-인다졸

상기 실시예 2A의 방법으로 실시하되, 3-브로모-5-니트로-1H-인다졸(4.84 g, 20.0 mmol)을 사용하여 상기 표제

화합물(4.52 g, 68% 수율)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.64(d, 1H), 8.37(dd, 1H), 7.69(d, 1H), 5.82(s, 2H), 3.69(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.34(s, 3H); EI-MS(m/z) 231[M+2]⁺, 329[M]⁺.

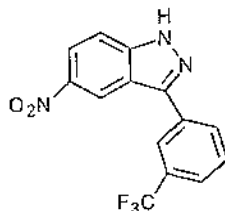
<275> C. 1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-3-(4-메톡시페닐)-5-니트로-1H-인다졸

<276> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 3-브로모-1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-5-니트로-1H-인다졸(0.66 g, 2.0 mmol)과 4-메톡시페닐보론산(0.456 g, 3.0 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(0.584 g, 82% 수율)을 얻었다.
mp 65 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.72(d, 1H), 8.14(dd, 1H), 7.76(d, 1H), 7.70(d, 2H), 7.14(d, 2H), 5.77(s, 2H), 3.97(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.58(m, 2H), 3.38(s, 3H); EI-MS(m/z) 357[M]⁺.

<277> D. 3-(4-메톡시페닐)-5-니트로-1H-인다졸

<278> 메탄올(10 mL)과 6N 염산(10 mL)의 혼합용액에 1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-3-(4-메톡시페닐)-5-니트로-1H-인다졸(0.51 g, 1.4 mmol)을 녹인 다음, 75 °C에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각하여 노란색 고체 침전물을 얻었다. 이 고체를 디에틸 에테르로 재결정하여 상기 표제 화합물(0.270 g, 72% 수율)을 얻었다.
mp 153 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.42(br s, 1H), 8.99(d, 1H), 8.33(dd, 1H), 7.91(d, 2H), 7.56(d, 1H), 7.11(d, 2H); ES-MS(m/z) 269[M]⁺.

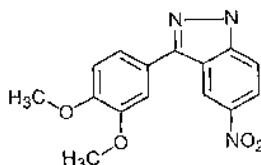
<279> 실시예 22. 5-니트로-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인다졸의 합성



<280> A. 5-니트로-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인다졸

<282> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 3-트리플루오로메틸페닐 보론산(40 mg, 0.10 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(23 mg, 75% 수율)을 얻었다.
 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.95(s, 1H), 8.36(d, 1H), 8.3(m, 2H), 7.85-7.8(m, 3H); ES-MS(m/z) 308[M+1]⁺.

<283> 실시예 23. 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-니트로-1H-인다졸의 합성



<285> A. 3-(3,4-디메톡시페닐)-1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-5-니트로-1H-인다졸

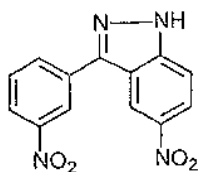
<286> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 3-브로모-1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-5-니트로-1H-인다졸(0.50 g, 1.5 mmol)과 3,4-디메톡시페닐보론산(0.40 g, 2.2 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(0.467 g, 80% 수율)을 얻었다.
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.97(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.51(m, 2H), 7.06(d, 1H), 5.89(s, 2H),

4.01(s, 3H), 4.00(s, 3H), 3.72(m, 2H), 3.51(m, 2H), 3.56(s, 3H) ; EI-MS(m/z) 387[M]⁺.

<287> B. 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-니트로-1H-인다졸

<288> 상기 실시예 2D의 방법으로 실시하되, 3-(3,4-디메톡시페닐)-1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-5-니트로-1H-인다졸 (0.387 g, 1.0 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(0.205 g, 69% 수율)을 얻었다. mp 172-173 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.79(br, 1H), 8.89(d, 1H), 8.25(dd, 1H), 7.77(d, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.51(s, 1H), 7.17(d, 1H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 3H); ES-MS(m/z) 300[M+1]⁺.

<289> 실시예 24. 5-니트로-3-(3-니트로페닐)-1H-인다졸의 합성



<290>

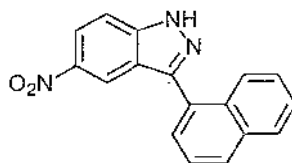
<291> A. 1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-5-니트로-3-(3-니트로페닐)-1H-인다졸

<292> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 3-브로모-1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-5-니트로-1H-인다졸(0.50 g, 1.5 mmol)과 3-니트로페닐보론산(0.376 g, 2.25 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(0.487 g, 87% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.98(d, 1H), 8.86(s, 1H), 8.30-8.42(m, 3H), 7.77(m, 2H), 5.94(s, 2H), 3.74(m, 2H), 3.54(m, 2H), 3.36(s, 3H); EI-MS(m/z) 372[M]⁺.

<293> B. 5-니트로-3-(3-니트로페닐)-1H-인다졸

<294> 상기 실시예 21D의 방법으로 실시하되, 1-[2-(메톡시에톡시)메틸]-5-니트로-3-(3-니트로페닐)-1H-인다졸(0.42 g, 1.13 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(0.208 g, 65% 수율)을 얻었다. mp 249-251 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.00(br s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.51(d, 1H), 8.30(m, 2H), 7.85(m, 2H); ES-MS(m/z) 285[M+1]⁺.

<295> 실시예 25. 3-나프틸-5-니트로-1H-인다졸의 합성

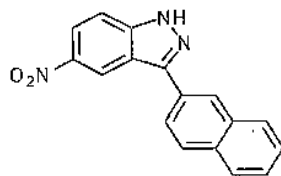


<296>

<297> A. 3-나프틸-5-니트로-1H-인다졸

<298> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 1-나프틸보론산(117 mg, 0.68 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(90 mg, 46% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.09(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.27(dd, 2H), 8.11(t, 2H), 7.86(t, 2H), 7.73(t, 1H), 7.6(m, H); ES-MS(m/z) 290[M+1]⁺.

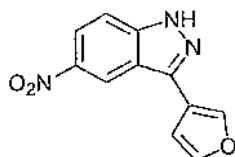
<299> 실시예 26. 3-(2-나프틸)-5-니트로-1H-인다졸의 합성



<300>
<301> A. 3-(2-나프틸)-5-니트로-1H-인다졸

<302> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 2-나프틸보론산(51 mg, 0.68 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(95 mg, 48% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 14.01(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.30(d, 1H), 8.0-8.1(m, 3H), 8.0(m, 1H), 7.82(d, 1H), 7.6(m, 2H); ES-MS(m/z) 290[M+1] $^+$.

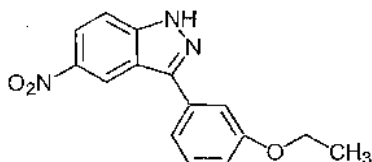
<303> 실시예 27. 3-(5-니트로-1H-인다졸-3-일)퓨란의 합성



<304>
<305> A. 3-(5-니트로-1H-인다졸-3-일)퓨란

<306> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 3-퓨란보론산(51 mg, 0.45 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(14 mg, 20% 수율)을 얻었다. C18 컬럼이 장착된 HPLC에서의 체류시간 24.3 분. ES-MS(m/z) 230[M+1] $^+$.

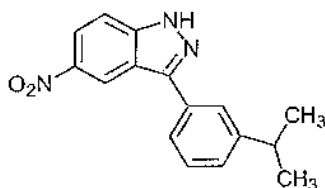
<307> 실시예 28. 3-에톡시-1-(5-니트로(1H-인다졸-3-일))벤젠의 합성



<308>
<309> A. 3-에톡시-1-(5-니트로(1H-인다졸-3-일))벤젠

<310> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 3-에톡시페닐보론산(75 mg, 0.45 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(75 mg, 82% 수율)을 얻었다. ES-MS(m/z) 284[M+1] $^+$.

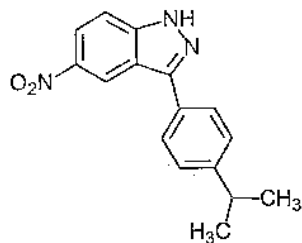
<311> 실시예 29. 3-[3-(메틸에틸)페닐]-5-니트로-1H-인다졸의 합성



<312>
<313> A. 3-[3-(메틸에틸)페닐]-5-니트로-1H-인다졸

<314> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 3-이소프로필페닐보론산(74 mg, 0.45 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(40 mg, 47% 수율)을 얻었다. ES-MS(m/z) 282[M+1] $^+$.

<315> 실시예 30. 3-[4-(메틸에틸)페닐]-5-니트로-1H-인다졸의 합성

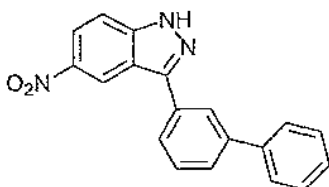


<316>

<317> A. 3-[4-(메틸에틸)페닐]-5-니트로-1H-인다졸

<318> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 4-이소프로필페닐보론산(74 mg, 0.45 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물 (43 mg, 47% 수율)을 얻었다. ES-MS(m/z) 282[M+1]⁺.

<319> 실시예 31. 5-니트로-3-(3-페닐페닐)-1H-인다졸의 합성

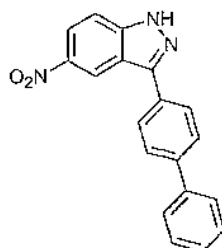


<320>

<321> A. 5-니트로-3-(3-페닐페닐)-1H-인다졸

<322> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 3-메타바이페닐보론산(89 mg, 0.45 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물 (50 mg, 53% 수율)을 얻었다. ES-MS(m/z) 316[M+1]⁺.

<323> 실시예 32. 5-니트로-3-(4-페닐페닐)-1H-인다졸의 합성

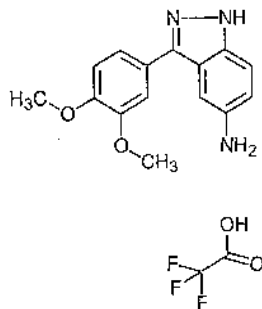


<324>

<325> A. 5-니트로-3-(4-페닐페닐)-1H-인다졸

<326> 상기 실시예 2B의 방법으로 실시하되, 3-페닐페닐보론산(89 mg, 0.45 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(52 mg, 53% 수율)을 얻었다. ES-MS(m/z) 316[M+1]⁺.

<327> 실시예 33. 5-아미노-3-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인다졸 트리플루오로아세트에이트의 합성

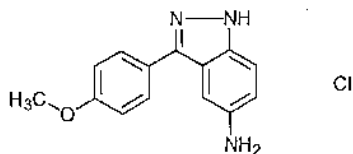


<328>

<329> A. 5-아미노-3-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인다졸 트리플루오로아세트에이트

<330> 에탄올(20 mL)에 3-(3,4-디메톡시페닐)-5-니트로-1H-인다졸(0.20 g, 0.67 mmol)과 10% Pd/C(30 mg)을 현탁하고 진한 염산 5 방울을 첨가한 후에 수소기류 조건으로 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 셀라이트를 통과하여 여과한 후에 에탄올로 세척하였다. 여과물을 농축하고, 잔사를 HPLC로 정제하여 상기 표제 화합물(0.021 g, 12% 수율)을 얻었다. mp 150 °C(dec.); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.4(br s, 1H), 9.8(br s, 2H), 7.96(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.46(m, 2H), 7.32(d, 1H), 7.13(d, 1H), 3.87(s, 3H), 3.83(s, 3H); ES-MS(m/z) 270[M+1]⁺.

<331> 실시예 34. 5-아미노-3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸 염화수소의 합성

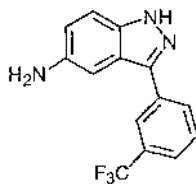


<332>

<333> A. 5-아미노-3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸 염화수소

<334> 상기 실시예 33A의 방법으로 실시하되, 3-(4-메톡시페닐)-5-니트로-1H-인다졸(0.22 g, 0.8 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(0.121 g, 55% 수율)을 얻었다. mp 240 °C(dec.); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.0(br s, 1H), 10.45(br s, 2H), 8.10(s, 1H), 7.85(d, 2H), 7.72(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.13(d, 2H); ES-MS(m/z) 240[M+1]⁺.

<335> 실시예 35. 3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인다졸-5-일아민의 합성

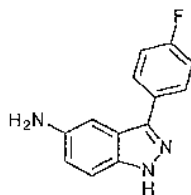


<336>

<337> A. 3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인다졸-5-일아민

<338> 상기 실시예 36의 방법으로 실시하여 상기 표제 화합물(15 mg, 5% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.02(s, 1H), 8.20(d, 1H), 8.16(s, 1H), 7.7-7.68(m, 2H), 7.34(d, 1H), 7.11(s, 1H), 6.86(d, 1H), 5.0(br s, 2H); ES-MS(m/z) 278[M+1]⁺.

<339> 실시예 36. 3-(4-(플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)아민의 합성

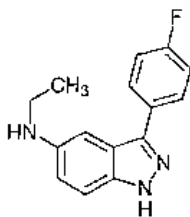


<340>

<341> A. 3-(4-(플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일)아민

<342> 에탄올(30 mL)에 1-([3-(4-(플루오로페닐)-5-니트로(1H-인다졸일)]메톡시}-2-메톡시에탄(100 mg, 0.29 mmol)을 녹이고, Pd/C를 첨가하였다. 수소기류하에서 밤새도록 교반하였다. 셀라이트 여과 및 농축하여 오일상을 얻었다. 오일을 메탄올(20 mL)과 6N HCl(20 mL)에 첨가하고, 75 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응용액을 감압 농축하고, 탄산수소나트륨 포화용액(100 mL)를 첨가하고 에틸 아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 유기층은 황산나트륨으로 건조하고 농축하여 오일상을 얻은 후, 크로마토그래피(SiO₂, 50% 에틸 아세테이트/헥산)하여 상기 표제 화합물(35 mg, 53% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.01(br s, 1H), 7.89(dd, 1H), 7.23-7.16(m, 4H), 6.91(dd, 1H), 3.6(br s, 1H); ES-MS(m/z) 228[M+1]⁺.

<343> 실시예 37. 에틸[3-(4-(플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]아민의 합성

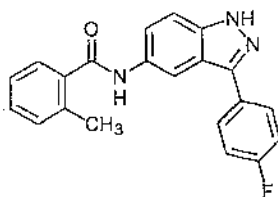


<344>

<345> A. 에틸[3-(4-(플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]아민

<346> 에탄올(30 mL, 아세트알데하이드 불순물 포함)에 1-([3-(4-(플루오로페닐)-5-니트로(1H-인다졸일)]메톡시}-2-메톡시에탄(100 mg, 0.29 mmol)을 녹이고, Pd/C를 첨가하였다. 수소기류하에서 밤새도록 교반하였다. 셀라이트 여과 및 농축하여 오일상을 얻었다. 오일을 메탄올(20 mL)과 6N HCl(20 mL)에 첨가하고, 75 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응용액을 감압 농축하고, 탄산수소나트륨 포화용액(100 mL)를 첨가하고 에틸 아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 유기층은 황산나트륨으로 건조하고 농축하여 오일상을 얻은 후, 크로마토그래피(SiO₂, 50% 에틸 아세테이트/헥산)하여 상기 표제 화합물(8 mg, 11% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.4(br s, 1H), 7.91(dd, 2H), 7.26-7.17(m, 3H), 6.99(s, 1H), 6.84(dd, 1H), 3.21(q, 2H), 1.31(t, 3H); ES-MS(m/z) 256[M+1]⁺.

<347> 실시예 38. N-[3-(4-(플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](2-메틸페닐)카르복스아마이드의 합성

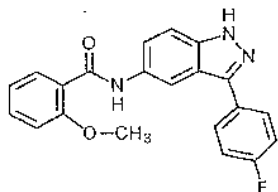


<348>

<349> 피리딘(3 mL)에 1-([3-(4-(플루오로페닐)-5-아미노(1H-인다졸일)]메톡시}-2-메톡시에탄(100 mg, 0.32 mmol)을 녹이고, 벤조일 클로라이드(45 μL, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 반응용액을 12시간 동안 교반하고, 물(80 mL)을 첨가하고 고체를 여과하였다. 고체를 메탄올(3 mL)과 6N HCl(3 mL)에 첨가하고, 80 °C에서 3시간 동

안 가열하였다. 반응용액에 물(80 mL)을 첨가하고 고체를 여과 및 건조하여 상기 표제 화합물(20 mg, 19% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.3(br s, 1H), 10.37(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.0-7.9(m, 5H), 7.78(d, 1H), 7.6-7.5(m, 4H), 7.40(t, 2H); ES-MS(m/z) 332[M+1] $^+$.

<350> 실시예 39. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](2-메톡시페닐)카르복스아마이드의 합성

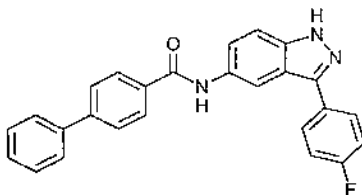


<351>

<352> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](2-메톡시페닐)카르복스아마이드

<353> 상기 실시예 38의 방법으로 실시하되, 2-메톡시벤조일 클로라이드(73 μL , 0.45 mmol)를 사용하여 상기 표제 화합물(45 mg, 39% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.2(br s, 1H), 10.35(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.98(dd, 2H), 7.78(d, 1H), 7.58(d, 2H), 7.54(s, 1H), 7.46(t, 1H), 7.39(t, 2H), 7.16(dd, 1H), 3.85(s, 3H); ES-MS(m/z) 362[M+1] $^+$.

<354> 실시예 40. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](4-페닐페닐)카르복스아마이드의 합성

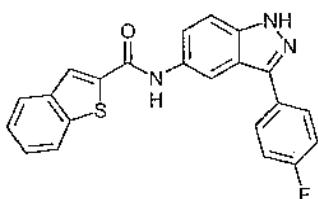


<355>

<356> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](4-페닐페닐)카르복스아마이드

<357> 상기 실시예 38의 방법으로 실시하되, 4-페닐벤조일 클로라이드(83 mg, 0.45 mmol)를 사용하여 상기 표제 화합물(55 mg, 42% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.3(br s, 1H), 10.41(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.11(d, 2H), 7.99(dd, 2H), 7.8(m, 3H), 7.77(d, 3H), 7.60(d, 1H), 7.52(t, 2H), 7.44(d, 1H), 7.39(d, 1H); ES-MS(m/z) 408[M+1] $^+$.

<358> 실시예 41. 벤조[b]티오펜-2-일-N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드의 합성

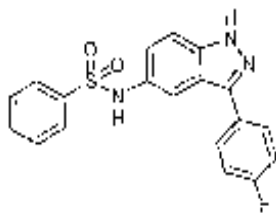


<359>

<360> A. 벤조[B]티오펜-2-일-N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드

<361> 상기 실시예 38의 방법으로 실시하되, 2-티오펜카르보닐 클로라이드(75 mg, 0.45 mmol)를 사용하여 상기 표제 화합물(48 mg, 39% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.3(br s, 1H), 10.66(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.1-7.9(m, 4H), 7.80(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.50(m, 2H), 7.41(t, 2H); ES-MS(m/z) 388[M+1] $^+$.

<362> 실시예 42. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](페닐술포닐)아민의 합성

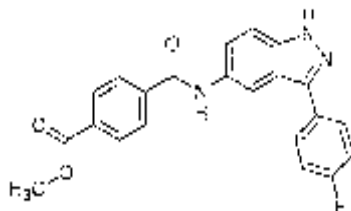


<363>

<364> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](페닐술포닐)아민

<365> 상기 실시예 38과 같은 방법으로 페닐술포닐 클로라이드(56 μ L, 0.45 mmol)을 사용하여 표제화합물을 제조하였다(55 mg, 수율 42 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.25(s, 1H), 10.1(s, 1H), 7.77(dd, 2H), 7.7-7.6(m, 2H), 7.6-7.5(m, 4H), 7.46(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.12(dd, 1H); ES-MS(m/z) 368 [M+1] $^+$.

<366> 실시예 43. 메틸4-{N-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤조에이트의 합성

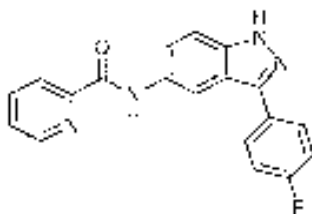


<367>

<368> A. 메틸4-{N-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤조에이트

<369> 상기 실시예 38과 같은 방법으로 메틸 4-카르복실벤조일 클로라이드(87 mg, 0.45 mmol)을 사용하여 표제화합물을 제조하였다(35 mg, 수율 28 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.3(s, 1H), 10.6(s, 1H), 8.56(s, 2H), 8.12(s, 4H), 7.98(dd, 2H), 7.80(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.40(t, 2H), 3.91(s, 3H); ES-MS(m/z) 390 [M+1] $^+$.

<370> 실시예 44. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-2-피리딜카르복사마이드의 합성

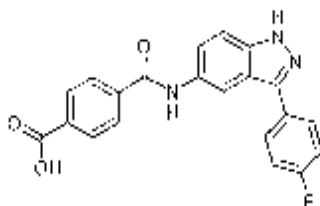


<371>

<372> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-2-피리딜카르복사마이드

<373> 상기 실시예 38과 같은 방법으로 피리딘-2-카르보닐 클로라이드 하이드로 클로라이드(40 μ L, 0.45 mmol)을 사용하여 표제화합물을 제조하였다(35 mg, 수율 33 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.3(s, 1H), 10.8(s, 1H), 8.77(d, 1H), 8.72(s, 1H), 8.19(d, 1H), 8.09(dt, 1H), 8.0-7.9(m, 3H), 7.7(t, 1H), 7.59(d, 1H), 7.40(t, 2H); ES-MS(m/z) 333 [M+1] $^+$.

<374> 실시예 45 ; 4-{N-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤조산의 합성

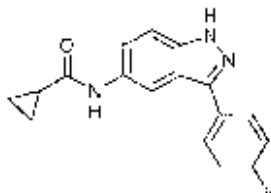


<375>

<376> A. 4-{N-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤조산

<377> 상기 실시예 48과 같은 방법으로 표제화합물을 제조하였다(11 mg, 수율 85 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.2(s, 1H), 10.5(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.10(s, 4H), 7.99(dd, 1H), 7.8(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.40(t, 2H); ES-MS(m/z) 376 [M+1] $^+$.

<378> 실시예 46. 사이클로프로필-N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드의 합성

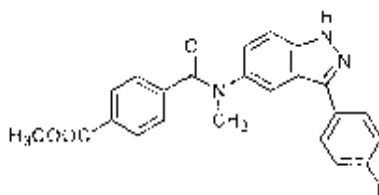


<379>

<380> A. 사이클로프로필-N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드

<381> 상기 실시예 38과 같은 방법으로 사이클로프로필 카르보닐 클로라이드(40 μL , 0.45 mmol)을 사용하여 표제화합물을 제조하였다(35 mg, 수율 33 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.2(br s, 1H), 10.3(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.92(dd, 2H), 7.51(d, 2H), 7.37(t, 2H), 1.8(m, 1H), 0.81(m, 4H); ES-MS(m/z) 296 [M+1] $^+$.

<382> 실시예 47. 메틸 4-{N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-메틸카바모일}벤조에이트의 합성



<383>

<384> A. 메틸 4-{N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-메틸카바모일}벤조에이트

<385> 디클로로메탄(55 mL)에 포함된 1-{3-(4-플루오로페닐)-5-아미노(1H-인다졸-5-일)}-2-메톡시에탄(1.51 g, 3.17 mmol) 현탁액에 트리에틸아민(4.75 g, 4.75 mmol)과 4-(디메틸아미노)피리딘(193 mg, 1.58 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 15 분 동안 교반한 다음 테레프탈산 클로라이드 하이드로클로라이드(753 mg, 3.80 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합액을 18 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 5 % HCl을 사용하여 pH 8까지 산성화시킨 다음 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 추출물을 소듐 술페이트를 사용하여 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피(SiO_2 , 60% 에틸아세테이트/헥산)하여 정제하여 표제화합물을 얻었다(1.36 g, 60 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.57(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.09(s, 4H), 7.95(m, 2H), 7.83(m, 2H), 5.83(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.60(t, 2H), 3.38(m, 2H), 3.16(s, 3H); ES-MS(m/z)

478 [M+1]⁺.

<386> B. 메틸 4-(N-{3-(플루오로페닐)-1-[(2-메톡시에톡시)메틸](1H-인다졸-5-일)}-N-메틸카바모일)벤조에이트

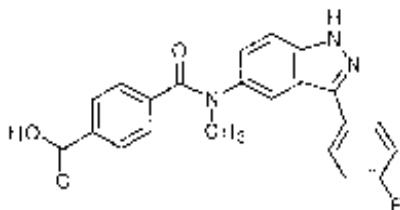
<387> 디메틸포름아마이드(12mL)에 포함된 실시예 47 A(300 mg, 0.628 mmol)을 함유하는 플라스크에, 1.0 M 소듐 비스-트리메틸실릴 아마이드(THF 내에 0.753 mL 포함)을 첨가하였다. 상기 용액을 30 분동안 교반하였다.

메틸아이오다이드(134 mg, 0.942 mmol)를 첨가하고 실온에서 18 시간동안 계속 교반하였다. 상기 용액은 농축되며 물(25 mL)을 첨가하였다. 수상은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물을 모은 다음 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고 농축하여 기름을 얻었다. 상기 기름은 크로마토그래피(SiO₂, 60% 에틸아세테이트/헥산)하여 정제하여 표제화합물을 얻었다(220 mg, 74 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.90(m, 3H), 7.69(m, 3H), 7.43(br s, 2H), 7.32(t, 3H), 5.75(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.54(m, 2H), 3.43(s, 3H), 3.09(s, 3H); ES-MS(m/z) 492 [M+1]⁺.

<388> C. 메틸 4-{N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-메틸카바모일} 벤조에이트

<389> 메탄올(7 mL)에 포함된 실시예 47 B(229 mg, 0.466 mmol)를 함유하는 용액에 6 N HCl(7 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 결과 침전물을 여과하고, 건조하고 크로마토그래피(SiO₂, 40 % 에틸아세테이트/헥산)하여 정제하여 표제 화합물을 얻었다(100 mg, 53 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.26(s, 1H), 7.86(s, 3H), 7.71(br s, 2H), 7.41(br s, 3H), 7.26(m, 3H), 3.72(s, 3H), 3.42(s, 3H); ES-MS(m/z) 404 [M+1]⁺.

<390> 실시예 48. 4-{N-[3-(플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-메틸카바모일} 벤조산의 합성

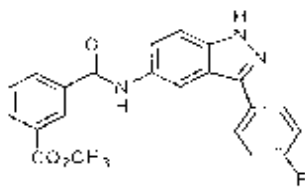


<391>

<392> A. 4-{N-[3-(플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-메틸카바모일} 벤조산

<393> 테트라하이드로푸란(5 mL)과 물(5 mL)에 포함된 실시예 47C(100 mg, 0.250 mmol)을 함유하는 용액에 리튬 하이드록사이드 하이드레이트(52 mg)을 첨가하였다. 상기 용액은 실온에서 3 시간동안 교반하였다. 상긴반응 혼합물을 5% HCl을 사용하여 산성화시켰다. 상기 용액을 농축하여 고체를 제공할때까지 농축시켰으며, 이를 여과하고 건조하여 표제 화합물을 얻었다(93 mg, 89 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.28(br s, 1H), 13.01(br s, 1H), 7.85(s, 3H), 7.67(s, 2H), 7.29(m, 6H), 3.42(s, 3H); ES-MS(m/z) 390[M+1]⁺.

<394> 실시예 49. 메틸 3-{N-[(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일] 카바모일}벤조에이트의 합성



<395>

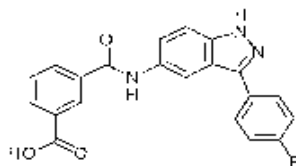
<396> A. 메틸 3-{N-(4-플루오로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-일}카바모일}벤조에이트

<397> 디메틸 포름아마이드(8 mL)에 포함된 이소프탈산 모노메틸 에스테르(138 mg, 0.770 mmol) 용액에 1-에틸-(3-디메틸아미노)카보다이미드 하이드로클로라이드(147 mg, 0.770 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 20 분동안 교반하고, 2-[3-(4-플루오로페닐)-5-아미노-1H-인다졸-5-일]퍼하이드로-2H-피란(200 mg, 0.642 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 주변 온도에서 18 시간동안 교반하였다. 상기 용액을 농축하고 물과 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물은 소듐 술페이트로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다(180 mg, 60 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.56(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.09(s, 4H), 7.93(s, 2H), 7.80(m, 2H), 7.38(t, 2H), 5.90(d, 1H), 3.88(s, 3H), 3.79(br s, 1H), 2.05(br s, 2H), 1.79(br s, 1H), 1.60(br s, 2H); ES-MS(m/z) 474[M+1] $^+$.

<398> B. 메틸 3-{N-[4-플루오로페닐]-1H-인다졸-5-일}카바모일}벤조에이트

<399> 상기 실시예 47C와 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다(140 mg, 94 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.22(br s, 1H), 10.55(s, 1H), 8.54(d, 2H), 8.25(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.96(m, 2H), 7.69(m, 3H), 7.37(t, 2H), 3.90(s, 3H); ES-MS(m/z) 390[M+1] $^+$.

<400> 실시예 50. 3-{N-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤조산의 합성

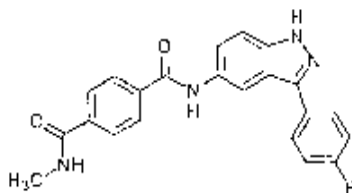


<401>

<402> A. 3-{N-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤조산

<403> 상기 실시예 48A와 같은 방법으로 표제 화합물을 얻었다(32 mg, 67 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.23(br s, 2H), 10.52(s, 1H), 8.53(d, 2H), 8.21(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.95(m, 2H), 7.66(m, 3H), 7.37(m, 2H); ES-MS(m/z) 376[M+1] $^+$.

<404> 실시예 51. N-[3-(4-플루오로페닐)-(1H-인다졸-5-일)][4-(N-메틸카바모일)페닐]카복사미드의 합성

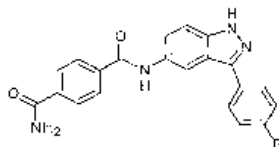


<405>

<406> A. N-[3-(4-플루오로페닐)-(1H-인다졸-5-일)][4-(N-메틸카바모일)페닐]카복사미드

<407> 메틸아민(40 % 수용액, 3 mL)에 포함된 실시예 45(50 mg, 0.128 mmol)의 생성물을 밀봉된 튜브에서 100 °C에서 2 시간동안 가열하였다. 결과 침전물은 여과하고 소량의 에틸 아세테이트로 세척하여 표제 화합물을 얻었다(33 mg, 67 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.22(br s, 1H), 10.41(s, 1H), 8.58(m, 1H), 8.52(s, 1H), 8.00(m, 6H), 7.75(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.36(t, 2H), 2.79(m, 3H); ES-MS(m/z) 389[M+1] $^+$.

<408> 실시예 52. 4-{N-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤즈아마이드의 합성

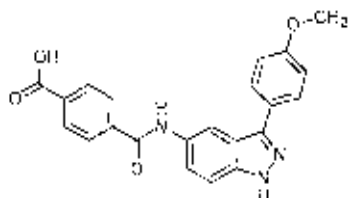


<409>

<410> A. 4-{N-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤즈아마이드

<411> 암모늄 하이드록사이드(5 mL)과 암모늄 클로라이드(1.00 mg)에 농축된 실시예 45의 생성물을 밀봉된 튜브에서 100 °C에서 4 시간동안 가열하였다. 상기 결과 침전물은 여과하고 건조하고 크로마토그래피(SiO_2 , 80% 에틸 아세테이트/헥산)하여 정제하여 표제 화합물을 얻었다(25 mg, 13 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.24(br s, 1H), 10.42(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.97(m, 6H), 7.74(d, 1H), 7.55(m, 2H), 7.37(t, 2H); ES-MS(m/z) 375[M+1] $^+$.

<412> 실시예 53. 1,4-{N-[3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤조산의 합성



<413>

<414> A. 4-메톡시-1-(5-니트로-1-피하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일)벤젠

<415> 에틸렌글리콜 디메틸 에테르(10 mL)에 포함된 2-(3-브로모-5-니트로-1H-인다졸일)피하이드로-2H-피란(0.5 g, 1.53 mmol) 용액에 4-메톡시 페닐 보론산(0.349 g, 2.3 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센]과 디클로로메탄(1:1) 복합체(0.077 g, 0.153 mmol)과 포타슘 포스페이트(1.62 g, 7.65 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 환류 온도에서 12 시간동안 가열하였다. 용매는 감압증발하여 건조하고 잔사는 10 mM의 에틸 아세테이트에 다시 용해시켰다. 상기 혼성 용매는 5 mL의 물로 3 회 세척하고, 5 mL의 식염수로 1회 세척하였다. 유기층은 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압증류시켜 건조시켰다. 갈색 고형 결과물은 실리카 겔에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피(80:20 헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(0.411 g, 65 % 수율).

수율). ES-MS(m/z) 354 [M+H]⁺.

<416> B. 3-(4-메톡시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-일아민

<417> 에틸아세테이트(15 mL)에 포함된 4-메톡시-1-(5-니트로-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))벤젠(0.411 g, 1.16 mmol) 용액에 질소가스로 퍼지하고 Pd/C(10 중량%)을 첨가하였다. 상기 플라스크는 수소로 퍼지하였고, 반응을 1 기압의 수소 존재하의 실온에서 6 시간동안 교반하였다. 촉매는 여과되고 5-mL의 에틸아세테이트로 두 번 세척하였다. 상기 여과물을 농축하고 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다(0.347 g, 92 % 수율): ES-MS(m/z) 324[M+1]⁺.

<418> C. 메틸-4-{N-[3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤조에이트

<419> 테트라하이드로푸란(8.5 mL)에 함유된 3-(4-메톡시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-일아민(0.347 g, 1.07 mmol) 용액에 트리에틸아민(0.224 mL, 1.605 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액은 4-메톡시벤조일 클로라이드가 고체로서 일부분(0.234 g, 1.17 mmol) 첨가되기 전에 0 °C 까지 냉각하였다. 상기 반응물을 실온에서 48시간동안 교반하였다, 조반응 혼합물은 물과 에틸 아세테이트로 분할되었다. 백색 고체는 물, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄에 용해되지 않으며 여과에 의하여 제거되었다. 여과물은 감압 증류하여 건조시키고 크로마토그래피(SiO₂, 헥센 중 20-50 % 에틸아세테이트)에 의하여 정제하였다. 표제 화합물은 열은 분홍색 고체로 분리되었다(0.099 g, 19 % 수율). ES-MS(m/z) 486 [M+1]⁺.

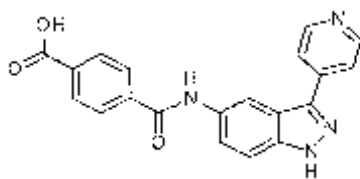
<420> D. 메틸 4-{N-[3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤조에이트

<421> 무수 테트라하이드로푸란(5 mL)에 포함된 메틸 4-{N-[3-(4-메톡시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-일]카바모일}벤조에이트(0.099 g, 0.20 mmol) 용액에 6.0 N의 수성 HCl(5 mL)을 첨가하였다. 용액은 실온에서 48 시간동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 포화 수성 소듐 비카보네이트로 중화시키고, 유기층은 에틸 아세테이트(10 mL, 3 회)로 추출하였다. 상기 유기층은 Na₂SO₄로 건조하였으며, 감압증류하여 표제 화합물(0.081 g, 양적 수율)을 얻었다. ES-MS(m/z) 402[M+1]⁺.

<422> E. 4-{N-[3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일} 벤조산

<423> THF(3 mL) 내에 포함된 메틸 4-{N-[3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일} 벤조에이트(0.089 g, 0.20 mmol) 용액에 일부가 고체인 리튬 하이드록사이드 모노하이드록사이드(0.042 g, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 물(0.5 mL)을 용해성을 주기 위하여 첨가하였다. 반응을 실온에서 12시간동안 교반하였다. 용액의 pH는 2.0 N NaOH를 사용하여 조정하였다. 수상은 에틸 아세테이트(10 mL, 2회)로 세척하였다. pH는 2.0 N의 HCl을 사용하여 5 까지 증가시켰고 이로서 분홍색 고체의 표제 화합물을 침전시켰으며 여과하고 소량의 디에틸 에테르로 세척하였다. 화합물은 디에틸 에테르와 헥센의 1:1 혼합물 내에서 분쇄하여 더욱 정제하였다(0.028 g, 36% 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.1(s, 1H), 10.5(s, 1H), 8.5(s, 1H), 8.1(s, 2H), 7.8(d, 2H), 7.7(d, 2H), 7.5(d, 2H), 7.1(d, 2H), 3.8(s, 3H); ES-MS(m/z) 388[M+1]⁺.

<424> 실시예 54. 4-[N-(3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-일)카바모일] 벤조산의 합성



<425>
<426> A. 2-(5-니트로-3-(4-피리딜)-1H-인다졸일)퍼하이드로-2H-피란

<427> 실시예 53과 동일한 방법으로 2-(3-브로모-5-니트로-1H-인다졸일) 퍼하이드로-2H-피란(0.300 g, 0.92 mmol), 4-피리딜 보론산(0.170 g, 1.38 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센] 복합체와 디클로로메탄(1.1)(0.106 g, 0.092 mmol)과 포타슘 포스페이트(0.975 g, 4.6 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다(0.200 g, 67 % 수율). ES-MS(m/z) 325[M+1]⁺.

<428> B. 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-일아민

<429> 2-(5-니트로-3-(4-피리딜)-1H-인다졸일)퍼하이드로-2H-피란(0.200 g, 0.615 mmol)을 사용하고 1 기압의 수소 조건에서 Pd/C(10 중량%)을 사용하여 가수소분해(hydrogenolysis)하여 표제 화합물을 제조하였다(0.158 g, 87 % 수율). ES-MS(m/z) 295[M+1]⁺.

<430> C. 메틸 4-[N-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조에이트

<431> 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-일아민(0.158 g, 0.54 mmol), 4-메톡시벤조일 클로라이드(0.215 g, 1.08 mmol), 과 트리에틸아민(0.150 mL, 1.08 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 실온에서 3 시간동안 반응하였고(work-up), 생성물을 분리하였으며 더한 정제없이 사용하였다(0.158 g, 64 % 수율). ES-MS(m/z) 457[M+1]⁺.

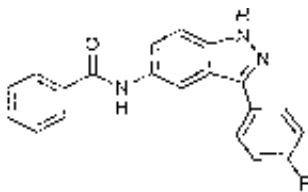
<432> D. 메틸-4-[N-(3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조에이트

<433> 테트라하이드로푸란(3 mL)과 6.0 N 수성 HCl(5 mL)의 메틸-4-[N-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조에이트(0.158 g, 0.35 mmol) 용액을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 중간체는 분리되며 더한 정제없이 사용하였다(0.129 g, 양적). ES-MS(m/z) 373[M+1]⁺.

<434> E. 4-[N-(3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조산

<435> 메틸 4-[N-(3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-일)카바모일]벤조에이트(0.129 g, 0.35 mmol)과 테트라하이드로푸란(5 mL) 내의 리튬 아이드록사이드 모노 하이드레이트(0.075 g, 1.8 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 화합물은 베이지색 분말로 분리되며 소량의 디에틸 에테르(5 mL)로 제척하였다(0.091 g, 70.5 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.2(s, 1H), 8.5(m, 3H), 7.9-7.8(m, 6H), 7.6(s, 2H); ES-MS(m/z) 359[M+1]⁺.

<436> 실시예 55. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]벤즈아마이드의 합성



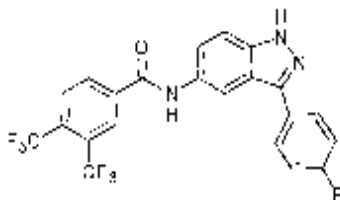
<437>

<438> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]벤즈아마이드

<439> 피리딘(3 mL)내의 1-{3-(4-플루오로페닐)-5-아미노(1H-인다졸일)}메톡시}-2-메톡시에탄(100 mg, 0.32 mmol) 용액에 벤조일 클로라이드(45 μ L, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 용액은 12 시간동안 교반하고 물(80 mL)를 첨가하여 고형분을 여과하였다. 고형분은 메탄올(3 mL)와 6 N HCl(3 mL)로 정용하여 80 $^{\circ}$ C에서 3시간동안 가열하였다. 물(80 mL)을 첨가하고 고형분을 여과하고 건조하여 표제 화합물을 제조하였다(20 mg, 19 % 수율).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.3(br s, 1H), 10.37(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.0-7.9(m, 5H), 7.78(d, 1H), 7.6-7.5(m, 4H), 7.40(t, 2H); ES-MS(m/z) 332[M+1] $^{+}$.

<440> 실시예 56. [3,4-비스(트리플루오로메틸)페닐]-N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드의 합성

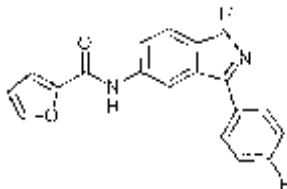


<441>

<442> A. [3,4-비스(트리플루오로메틸)페닐]-N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드

<443> 실시예 55A와 동일한 방법으로 3,5-디트리플루오로메틸페닐벤조일 클로라이드(69 μ L, 0.38 mmol)을 첨가하여 표제 화합물을 제조하였다(20 mg, 11 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.3(br s, 1H), 10.79(s, 1H), 8.68(s, 2H), 8.53(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.99(dd, 2H), 7.79(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.40(t, 2H); ES-MS(m/z) 468[M+1] $^{+}$.

<444> 실시예 57. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-2-푸릴카복사미드의 합성

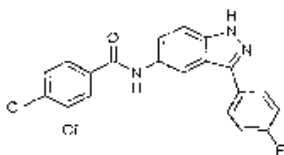


<445>

<446> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-2-푸릴카복사미드

<447> 실시예 55A와 동일한 방법으로 2-푸릴 클로라이드(38 μ L, 0.38 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다(20 mg, 16 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.3(br s, 1H), 10.32(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.0-7.94(m, 3H), 7.78(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.4-7.34(m, 3H), 7.72(s, 1H); ES-MS(m/z) 322[M+1] $^{+}$.

<448> 실시예 58. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](3,4-디클로로페닐)카복사미드의 합성

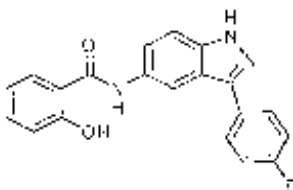


<449>

<450> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](3,4-디클로로페닐)카복사미드

<451> 실시예 55A와 동일한 방법으로 3,4-디클로로페닐벤조일 클로라이드(80 mg, 0.38 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다(20 mg, 11 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.3(br s, 1H), 10.52(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.0-7.9(m, 3H), 7.85(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.40(t, 2H); ES-MS(m/z) 400[M+1] $^+$.

<452> 실시예 59. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](2-하이드록시페닐)카복사미드의 합성

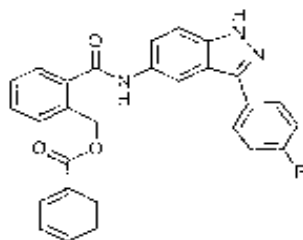


<453>

<454> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](2-하이드록시페닐)카복사미드

<455> 실시예 55 A와 동일한 방법으로 2-(클로로카르보닐)페닐 아세테이트(76 mg, 0.38 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다(20 mg, 15 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.3(br s, 1H), 12.0(br s, 1H), 10.53(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.0-7.9(m, 3H), 7.64(dd, 2H), 7.4-7.3(m, 3H), 6.9-7.0(m, 2H); ES-MS(m/z) 348[M+1] $^+$.

<456> 실시예 60. (2-{N-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}페닐)메틸 벤조에이트의 합성

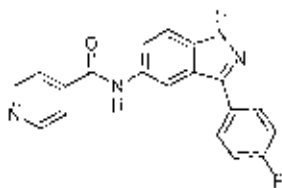


<457>

<458> A. (2-{N-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카바모일}페닐)메틸 벤조에이트

<459> 실시예 55A와 동일한 방법으로 (2-(클로로카르보닐)페닐)메틸 벤조에이트(105 mg, 0.38 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다(11 mg, 15 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.2(br s, 1H), 10.55(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.9-7.8(m, 4H), 7.6-7.8(m, 7H), 7.4-7.3(m, 4H), 5.57(s, 2H); ES-MS(m/z) 466[M+1] $^+$.

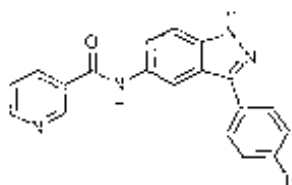
<460> 실시예 61. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-4-피리딜카복사미드의 합성



<461>
<462> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-4-피리딜카복사미드

<463> 실시예 55 A와 동일한 방법으로 피리딘-4-카르보닐 클로라이드 하이드로클로라이드(119 mg, 0.67 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다(27 mg, 15 % 수율). ^1H NMR (CDCl_3) δ 13.30(s, 1H), 10.61(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.0-7.9(m, 4H), 7.78(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.40(t, 2H); ES-MS(m/z) 333[M+1] $^+$.

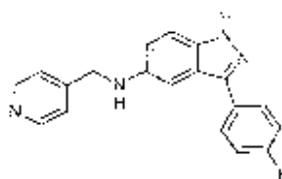
<464> 실시예 62. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-피리딜카복사미드의 합성



<465>
<466> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-피리딜카복사미드

<467> 실시예 55 A와 동일한 방법으로 피리딘-3-카르보닐 클로라이드 하이드로클로라이드(152 mg, 0.86 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다(29 mg, 10 % 수율). ^1H NMR (CDCl_3) δ 13.28(s, 1H), 10.55(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.78(d, 1H), 8.78(d, 1H), 8.34(d, 1H), 7.99(dd, 2H), 7.78(d, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.40(t, 2H); ES-MS(m/z) 333[M+1] $^+$.

<468> 실시예 63. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](4-피리딜메틸)아민의 합성

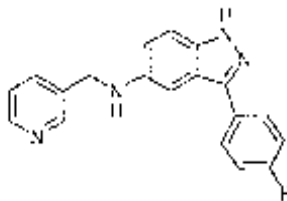


<469>
<470> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](4-피리딜메틸)아민

<471> THF(3 mL) 내에 포함된 N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-4-피리딜카복사미드(50 mg, 0.12 mmol) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(LAH)(9 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액은 3 시간동안 교반하고 추가적으로 등량의 LAH를 첨가하였다. 다시 3 시간동안 교반시키고 에틸 아세이트와 물(100 mL)을 첨가하여 반응을 멈추었다. 층은 물층과 분리되고 에틸 아세테이트(30 mL, 3회)로 추출하였다. 조합된 유기층은 건조하고(Na_2SO_4) 기름으로 농축시켰다. 오일은 메탄올(10 mL)과 6N HCl(10 mL)로 정용하고 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간동안 가열하였고, NaHCO_3 로 반응을 멈추었으며 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층은 건조하고(Na_2SO_4) 농축하여 표제 화합물을 제조하였다(7.5 mg, 20 % 수율). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.6(br s, 1H),

7.76(dd, 2H), 7.35(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.15(t, 2H), 6.9-6.8(m, 2H), 4.43(s, 2H); ES-MS(m/z) 319[M+1]⁺.

<472> 실시예 64. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](3-피리딜메틸)아민의 합성

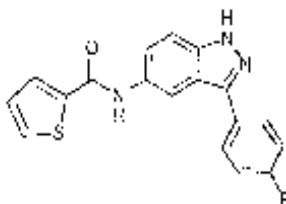


<473>

<474> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](3-피리딜메틸)아민

<475> 실시예 63A와 동일한 방법으로 N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-피리딜카복사미드(126 mg, 0.3 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다(8 mg, 8 % 수율). ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.87(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.85(m, 3H), 8.39-8.27(m, 3H), 6.95(d, 1H), 6.91(s, 1H), 6.18(t, 1H), 4.37(d, 2H); ES-MS(m/z) 319[M+1]⁺.

<476> 실시예 65. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-2-티에닐카복사미드의 합성

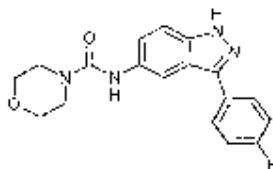


<477>

<478> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-2-티에닐카복사미드

<479> 실시예 55 A와 동일한 방법으로 2-티오펜카르보닐 클로라이드(51 μg, 0.47 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다(25 mg, 16 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.37(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.9(m, 2H), 7.85(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.23(t, 1H); ES-MS(m/z) 338[M+1]⁺.

<480> 실시예 66. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]모포린-4-일카복사미드의 합성

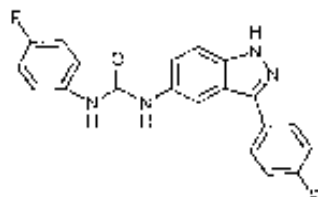


<481>

<482> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]모포린-4-일카복사미드

<483> 실시예 55 A와 동일한 방법으로 모포린-4-카르보닐 클로라이드(45 μL, 0.38 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다(20 mg, 19 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.1(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.94(dd, 2H), 7.49(s, 2H), 7.37(t, 2H), 3.63(m, 4H), 3.43(m, 4H); ES-MS(m/z) 341[M+1]⁺.

<484> 실시예 67. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)][(4-플루오로페닐)아미노]카복사미드의 합성

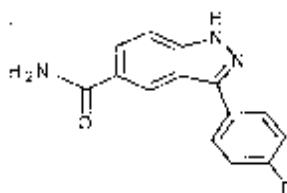


<485>

<486> A. N-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)][(4-플루오로페닐)아미노]카복사미드

<487> 디옥산(5 mL) 내에 포함된 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에톡시)-1H-인다졸-5-일아민(115 mg, 0.36 mmol) 용액에 4-플루오로페닐 이소시아네이트(50 μ L, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응은 실온에서 밤새도록 교반한 후 여과하고 고형물을 진공 오븐에서 건조하였다. 고형물을 6 N HCl(10 mL)와 메탄올(10 mL)로 정용하고 80 $^{\circ}$ C에서 2 시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고 NaHCO_3 (100 mL)를 사용하여 반응을 중단시키고 에틸 아세테이트(30 mL, 3회)로 추출하였다. 유기층은 조합하고 마그네슘 술페이트(MgSO_4)로 건조하고 고형분을 농축하여 표제 화합물을 제조하였다(25 mg, 19 % 수율). ^1H NMR (CDCl_3) δ 13.1(br s, 1H), 9.32(s, 2H), 8.28(s, 1H), 7.94(dd, 2H), 7.52(d, 1H), 7.48(dd, 2H), 7.38(t, 2H), 7.33(dd, 1H), 7.11(t, 2H); ES-MS(m/z) 364[M+1] $^{+}$.

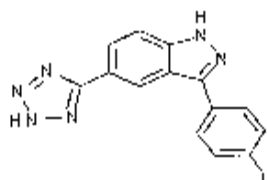
<488> 실시예 68. 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카복사미드의 합성



<489>

<490> 메틸렌 클로라이드(20 mL) 내에 포함된 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드(200 mg, 0.63 mmol) 용액에 포화 암모늄 하이드록사이드(NH_4OH)를 첨가하였다. 용액은 실온에서 밤새도록 교반하였고 물(100 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(40 mL, 3회)로 추출하였다. 조합한 유기 층은 건조시키고(Na_2SO_4) 진공 상태에서 기름으로 농축하였다. 결과로 얻은 기름은 실리카 겔상에서 메틸렌 클로라이드내 10 % 메탄올로 유리하여 크로마토그래피하여 표제 화합물을 얻었다(115 mg, 72 % 수율). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.4(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.09(m, 2H), 7.94(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.38(t, 2H); ES-MS(m/z) 256[M+1] $^{+}$.

<491> 실시예 69. 5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-2H-1,2,3,4-테트라졸의 합성



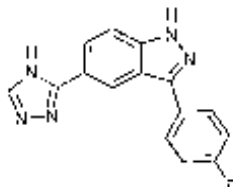
<492>

<493> A. 5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-2H-1,2,3,4-테트라졸

<494> 실시예 73 B와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 톨루엔(10 mL) 내에 포함된 니트라이트(300 mg, 1.26 mmol) 용액에 아지도트리부틸틴(380 μ L, 1.32 mmol)을 첨가하였다. 반응은 밤새도록 환류하도록 가열하였다. 고형분은 여과에 의하여 분리하였고, THF: 농축된 HCl 1:1 혼합용액으로 정용하였으며, 실온에서 4

시간동안 교반하였다. 생성물은 에틸 아세테이트/물 로 추출하고 건조시키고(Na_2SO_4) 실리카겔 상에서 메틸렌 클로라이드내 15 % 메탄올로 유리시켜 크로마토그래피하여 표제 테트라졸을 얻었다(80 mg, 23 % 수율). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.6(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.08-8.13(m, 3H), 7.83(d, 1H), 7.45(t, 2H); ES-MS(m/z) 281[M+1] $^+$.

<495> 실시예 70. 3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸의 합성

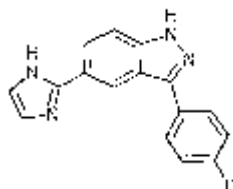


<496>

<497> A. 3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸

<498> 실시예 68과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 아마이드(350 mg, 1.2 mmol)을 DMF 아세탈(40 mL)내에서 90 °C에서 4 시간동안 가열하였다. 용매는 진공하에서 제거되고 기름상을 얻었으며 아세트산(40 mL)내의 하이드라진(0.5 mL) 용액으로 정용하였다. 수반하는 용액은 실온에서 밤새도록 교반하였다. 물을 첨가하고 결과 고형물은 여과한 후 진공 오븐에서 건조하였다. 생성물은 메틸렌 클로라이드 내의 15 % 메탄올로 유리시켜 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 표제 화합물을 얻었다(190 mg, 57 % 수율). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.4(br s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.4(br s, 1H), 8.12-8.03(m, 3H), 7.71(d, 1H), 7.41(dt, 2H); ES-MS(m/z) 280[M+1] $^+$.

<499> 실시예 71. 3-(4-플루오로페닐)-5-이미다졸-2-일-1H-인다졸의 합성

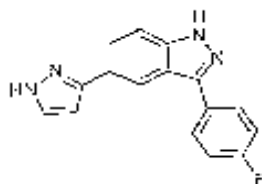


<500>

<501> A. 3-(4-플루오로페닐)-5-이미다졸-2-일-1H-인다졸

<502> 메탄올(60 mL) 내에 포함된 니트릴(100 mg, 0.31 mmol) 용액을 0 °C에서 가스상의 염산으로 기포를 형성시켰다. 반응은 실온에서 밤새도록 교반시켰으며 이를 회전시키면서 증류하여 고형분을 얻고 이를 에테르(20 mL)로 세척하였다. 1-아미노-2,2-디메톡시에탄(0.5 mL, 과량) 첨가에 이어서 메탄올(60 mL)을 첨가하고 부드럽게 환류 온도로 밤새 가열하였다. 진공 하에서 기름상으로 농축하고 황산(30 mL)를 첨가하였다. 실온에서 4 시간동안 교반하고, 얼음을 가한 후 포타슘 카보네이트(K_2CO_3)로 중화시켰다. 수층은 에틸 아세테이트로 추출하고, 수반하는 유기층은 건조시키고(Na_2SO_4), 기름상으로 농축시켰다. 생성물은 메틸렌 클로라이드 내의 5 % 메탄올로 유리시켜 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제하여 이미다졸을 얻었다(50 mg, 58 % 수율). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.4(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.11-8.06(m, 3H), 7.65(d, 1H), 7.40(t, 2H), 7.16(s, 1H); ES-MS(m/z) 279[M+1] $^+$.

<503> 실시예 72. 3-(4-플루오로페닐)-5-피라졸-3-일-1H-인다졸의 합성

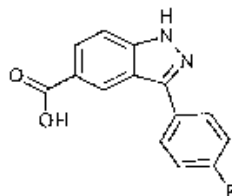


<504>

<505> A. 3-(4-플루오로페닐)-5-피라졸-3-일-1H-인다졸

<506> THF(10 mL) 중의 3-(4-플루오로페닐)-1-피라이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보닐트릴(265 mg, 0.82 mmol)의 용액에 -78 °C에서 메틸 리튬(THF에 1.0 몰 용액의 1.2 mL, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 용액은 에틸 아세테이트/물로 수행될 때 실온에서 3시간 이상 두었고, 건조(Na₂SO₄)하였으며, 메틸 케톤 넣고 진공하에서 농축시켰다. 그리고 나서 생성물은 DMF 디메톡시 아세트알(30 mL)로 회수되었고, 90 °C로 밤새 가온시켰다. 그리고 나서 용제는 진공하에서 제거하였고, 아세트 에시드(40 mL) 중의 하이드라진(1 mL) 용액을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 아세트 에시드는 진공하에서 제거하였고, 용액은 수성 NaHCO₃로 중화하였고, 에틸 아세테이트로 추출하였으며, 건조(Na₂SO₄)한 후 오일로 농축시켰다. 그리고 나서 THP-보호 인다졸은 헥산 중의 40 % 에틸 아세테이트로 용리시킨 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하였다. 고체는 6 N HCl(30 mL)과 메탄올(30 mL)로 회수하였고, 메탄올이 진공하에서 제거될 때 실온에서 1 시간동안 교반하였으며, 결과 용액은 에틸 아세테이트/물로 추출하였다. 그리고 나서 유기층은 건조(Na₂SO₄)하고, 생성물은 표제 피라졸을 갖기 위해 헥산 중의 50 % 에틸 아세테이트로 용리시킨 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하였다(40 mg, 수율 17 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.3(m, 2H), 12.8(br s, 1H), 8.4(br s, 1H), 8.08(m, 2H), 7.95(d, 1H), 7.8(br s, 1H), 7.6(m, 1H), 7.39(t, 2H), 6.8(br s, 1H); ES-MS(m/z) 279[M+1]⁺.

<507> 실시예 73. 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보실릭 에시드의 합성



<508>

<509> A. 4-플루오로-3-((4-플루오로페닐)카르보닐)벤젠카르보닐트릴

<510> 진공하에서 건조된 4-플루오로벤조니트릴(10 g, 0.08 mol)을 함유하는 질소하의 플라스크에 무수 테트라하이드로퓨란(200 mL)를 첨가하였다. 플라스크는 드라이아이스/아세톤 배스에 놓고 -78 °C까지 냉각시켰다. 헵탄, 테트라하이드로퓨란 및 에틸벤젠(20 mL, 0.04 mmol) 중의 리튬 디이소프로필아마이드의 2 몰 용액은 플라스크에 한방울씩 적하하였다. 반응은 이 온도에서 두시간 반 동안 교반되었다. 플라스크에 물을 첨가하였고, 반응 용기는 재빨리 냉 배스에서 제거하였다. 테트라하이드로퓨란은 회전 증발기로 제거하였고, 생성물은 에틸 아세테이트를 사용하여 반응으로부터 추출하였다. 유기층은 브린으로 세척하였으며, 마그네슘 설페이트로 건조하였고, 여과하였으며 농축시켰다. 12시간 후 생성물은 결정화되었다. 이것을 헥산과 에테르로 분쇄시켰다. 이 과정은 4-플루오로벤조니트릴(10 g, 0.08 mol)의 추가적인 양을 사용하여 또 다시 반복하였다. 양 반응이 결합된 것으로부터 조 생성물은 표제 화합물을 얻기 위해 컬럼 크로마토 그래피에 의해 정제하였다(SiO₂, 헥산 중의 5% 에틸 아세트는 헥산 중의 15% 에틸 아세테이트까지 증가함)(9.7 g, 수율 50%). ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.15-8.2(m, 2H), 7.9(m, 2H), 7.65(t, 1H), 7.4(t, 2H); ES-MS m/z 244[M+1]⁺.

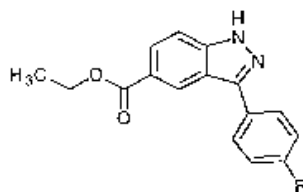
<511> B. 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐트릴

<512> 4-플루오로-3-((4-플루오로페닐)카보닐)벤젠카르보니트릴(4.2 g, 0.017 mmol)을 함유하는 플라스크에 하이드라진 모노하이드레이트(15 mL)와 무수 하이드라진(10 mL)을 첨가하였다. 다른 플라스크에 이 과정을 반복하였다. 양쪽 플라스크는 밤새 교반하였고 대기하에서 농축시켰다. LCMS로 반응을 확인하고 완결시켰다. 플라스크에 과량의 물을 넣었다. 반응은 두시간동안 교반하였다. 반응의 생성물은 여과에 의한 프리티드 펀넬(fritted funnel)을 통해 모았고, 표제 화합물을 얻기위해 결합하였다. 생성물을 진공하에서 건조하였고, 합성의 다음 단계를 위해 정제하지 않은 상태로 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.7(s, 1H), 8.1(m, 2H), 7.7-7.8(m, 2H), 7.3-7.4(t, 2H); ES-MS m/z 238[M+1] $^+$.

<513> C. 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실릭 에시드

<514> 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보니트릴(8.05 g, 0.034 mol)을 포함하는 둥근바닥 플라스크에 아세트 에시드(250 mL)와 농축된 HCl(250 mL)를 첨가하였다. 반응은 7.5시간 동안 환류온도로 가열하였고, 그리고 나서 105 $^{\circ}\text{C}$ 로 두시간 반 동안 가열시켰다. 반응은 실온에서 밤새 교반하였다. 반응은 물로 희석하였으며, 고체는 용액으로 부수었다. 고체는 여과에 의해 모으고, 표제 화합물을 얻기위해 낮은 온도에서 건조시켰다(7.5 g, 수율 86%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.6(br s, 1H), 13.0(br s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.0-7.9(m, 3H), 7.68(d, 1H), 7.42(t, 2H); ES-MS(m/z) 301[M+1] $^+$.

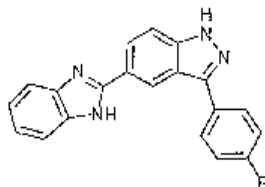
<515> 실시예 74. 에틸 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실레이트의 합성



<516> A. 에틸 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실레이트

<518> 에탄올(40 mL) 중의 1-아세트-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드(100 mg, 0.33 mmol)에 피리딘(0.5 mL)을 첨가하였다. 반응은 포화된 암모늄 하이드록사이드(1 mL)를 첨가하였을 때 실온에서 밤새 교반하였다. 반응은 물(150 mL)를 첨가할 때 밤새 교반하였으며, 용액은 여과시켰다. 용액은 생성물을 회수하기 위해 건조시켰다(100 mg, 수율 100 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.6(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.03-7.9(m, 3H), 7.70(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.42(t, 2H); ES-MS(m/z) 285[M+1] $^+$.

<519> 실시예 75. 5-벤즈이미다졸-2-일-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸의 합성

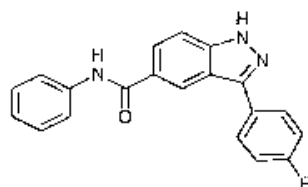


<520> A. 5-벤즈이미다졸-2-일-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸

<522> 피리딘(4 mL) 중의 2-니트로아닐린(92 mg, 0.67 mmol)의 용액에 1-아세트-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드(200 mg, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 물(30 mL)가 첨가될 때 반응은 밤새 실온에서 교반시켰으며, 고체는 여과하였고 진공 오븐(45 $^{\circ}\text{C}$)에서 건조시켰다. 그리고 나서 고체는 에틸 아세테이트(20 mL)/에탄올(20 mL)로 회수하였고 Pd/C를 첨가하였다. 결과 외래 용액은 수소 대기에 두었다. 밤새 교반

후, 용액은 여과시켰으며 진공하에서 오일로 농축시켰고, 4 N HCl(80 mL)로 12시간동안 환류시켜 회수하였다. 반응은 포화된 NaHCO₃로 멈추게 하였으며, 생성물은 고체로서 얻어졌다. 순수한 생성물은 메틸렌 클로라이드 중에 7 % 메탄올로 용리시킨 실리카 겔에 크로마토그래피 후에 분리되었다(37 mg, 수율 17 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.6(br s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.29(d, 1H), 8.16-8.10(m, 2H), 7.76(d, 1H), 7.64(dd, 2H), 7.45(t, 2H), 7.24(dd, 2H); ES-MS(m/z) 329 [M+1]⁺.

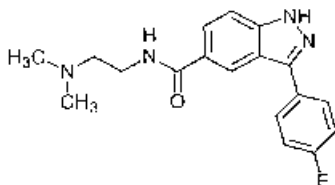
<523> 실시예 76. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-벤즈아마이드의 합성



<524> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-벤즈아마이드

<525> 0 °C에서 DMF(HOBt)(5 mL) 중의 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실릭 에시드(100 mg, 0.39 mmol)와 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(63 mg, 0.47 mmol)에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(90 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 반응은 아닐린(36 mL, 0.39 mmol)을 첨가할 때 0 °C에서 30분동안 교반하였다. 반응은 에틸 아세테이트/물로 수행될 때 실온에서 밤새 교반하였고, 표제 화합물을 얻기 위해 45 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시킨 실리카 겔로 크로마토그래피하였다(90 mg, 수율 70 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5(s, 1H), 10.3(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.12(dd, 2H), 8.0(d, 1H), 7.78(d, 2H), 7.69(d, 1H), 7.4-7.3(m, 4H), 7.11(t, 1H); ES-MS(m/z) 332 [M+1]⁺.

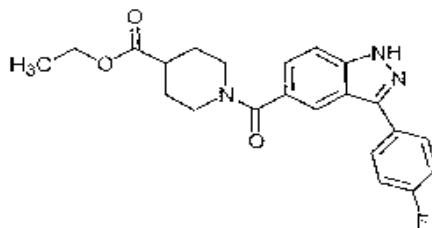
<526> 실시예 77. N-[2-(디메틸아미노)에틸][3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드의 합성



<527> A. N-[2-(디메틸아미노)에틸][3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드

<528> 표제 화합물은 N,N-디메틸에틸렌디아민(43 μL, 0.39 mmol)을 사용하여 실시예 76 A에 설명한대로 제조하였으며, 예비 HPLC에 의해 더 정제하였다(0.100 mg, 수율 79 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5(s, 1H), 8.58(t, 1H), 8.53(s, 1H), 8.07(dd, 2H), 7.9(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.42(t, 2H), 3.4(m, 2H), 2.4(t, 2H), 2.22(s, 6H); ES-MS(m/z) 327 [M+1]⁺.

<531> 실시예 78. 에틸 1-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐)피페리딘-4-카르복실레이트의 합성

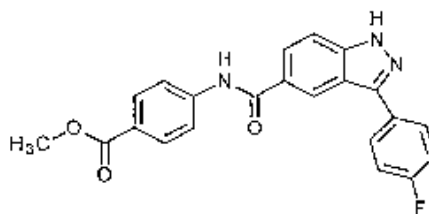


<532>

<533> A. 에틸 1-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐)피페리딘-4-카르복실레이트

<534> 표제 화합물은 에틸 4-피페리딘카르복실레이트(60 μ L, 0.39 mmol)을 사용하여 실시예 109 A에 설명한대로 제조하였으며, 예비 HPLC에 의해 더 정제하였다(0.07 mg, 수율 45 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5(s, 1H), 8.06(br s, 1H), 8.02(d, 2H), 7.64(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.36(t, 2H), 4.3(br s, 1H), 4.08(q, 2H), 3.75(br s, 1H), 3.1(br s, 2H) 2.65(br s, 1H), 1.9(br s, 2H), 1.6(br s, 2H), 1.18(t, 3H); ES-MS(m/z) 396 [M+1] $^+$.

<535> 실시예 79. 메틸 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)벤조에이트

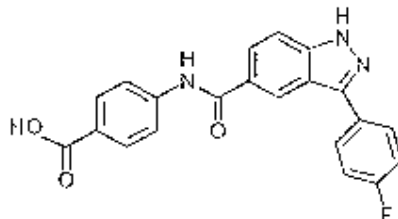


<536>

<537> A. 메틸 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)벤조에이트

<538> 표제 화합물은 메틸 4-아미노벤조에이트(30 mg, 0.19 mmol)을 사용하여 실시예 109 A에 설명한대로 제조하였으며, HPLC에 의해 정제하였다(65 mg, 수율 88 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.6(s, 1H), 10.6(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.12(dd, 2H), 8.0(d, 1H), 8.0(s, 4H), 7.70(d, 1H), 7.41(t, 2H), 3.84(s, 3H); ES-MS(m/z) 390 [M+1] $^+$.

<539> 실시예 80. 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)벤조익 에시드의 합성

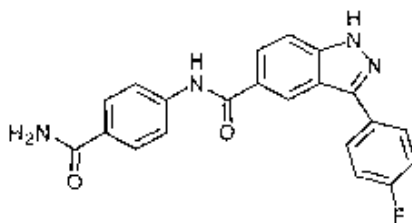


<540>

<541> A. 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)벤조익 에시드

<542> 메탄올(20 mL)과 물(20 mL) 중에 메틸 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)벤조에이트(112 g, 0.29 mmol)의 용액에 소듐 하이드록사이드(25 mg, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 용액은 산성화될 때 실온에서 2시간동안 교반시켰고, 진공하에서 메탄올을 제거하였다. 결과 고체는 여과하여 건조시켜 생성물을 회수하였다(55 mg, 51 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.6(s, 1H), 12.8(br s, 1H), 10.6(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.12(dd, 2H), 8.0(d, 1H), 7.94(s, 4H), 7.70(d, 1H), 7.41(t, 2H); ES-MS(m/z) 376 [M+1] $^+$.

<543> 실시예 81. 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)벤즈아마이드의 합성

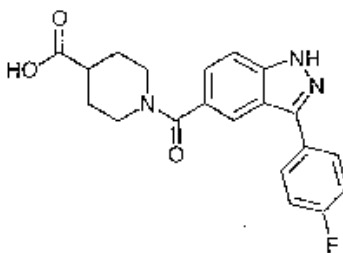


<544>

<545> A. 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)벤즈아마이드

<546> 표제 화합물은 4-아미노벤즈아마이드(45 mg, 0.33 mmol)를 사용하여 표제 화합물을 제공하기 위해 실시예 109 A에 설명한대로 제조하였다(25 mg, 수율 20 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.7(s, 1H), 10.5(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.12(dd, 2H), 8.0(d, 1H), 7.9(s, 4H), 7.70(d, 1H), 7.42(t, 2H), 7.28(br s, 2H); ES-MS(m/z) 375 $[\text{M}+1]^+$.

<547> 실시예 82. 1-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐)피페리딘-4-카르복실릭 에시드의 합성

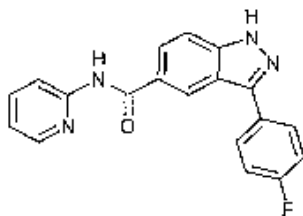


<548>

<549> A. 1-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐)피페리딘-4-카르복실릭 에시드

<550> 표제 화합물은 표제 화합물을 제공하기 위해 실시예 80 A에 설명한대로 제조하였다(55 mg). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5(br s, 1H), 8.06(br s, 1H), 8.02(dd, 2H), 7.64(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.36(t, 2H), 4.3(br s, 1H), 3.75(br s, 1H), 3.1(br s, 2H), 2.5(br s, 1H), 1.9(br s, 2H), 1.6(br s, 2H); ES-MS(m/z) 368 $[\text{M}+1]^+$.

<551> 실시예 83. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(2-피리딜)카르복스아마이드의 합성

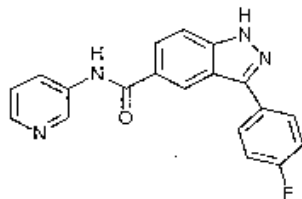


<552>

<553> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(2-피리딜)카르복스아마이드

<554> 표제 화합물은 2-아미노피리딘(75 mg, 0.80 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제공하기 위해 실시예 109 A에 설명한대로 제조하였다(120 mg, 수율 45 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5(s, 1H), 11.08(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.42-8.16(m, 3H), 8.03(d, 1H), 7.85(t, 1H), 7.68(d, 1H), 7.41(t, 2H), 7.17(t, 1H); ES-MS(m/z) 333 $[\text{M}+1]^+$.

<555> 실시예 84. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-피리딜)카르복스아마이드의 합성

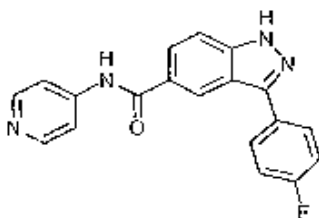


<556>

<557> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-피리딜)카르복스아마이드

<558> 표제 화합물(130 mg, 수율 48 %)은 3-아미노피리딘(75 mg, 0.80 mmol)을 사용하여 실시예 109 A에 설명한대로 제조하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.6(s, 1H), 10.5(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.21(d, 1H), 8.11(t, 2H), 8.02(d, 1H), 7.72(d, 2H), 7.42(t, 3H); ES-MS(m/z) 333 [$M+1$] $^+$.

<559> 실시예 85. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(4-피리딜)카르복스아마이드의 합성

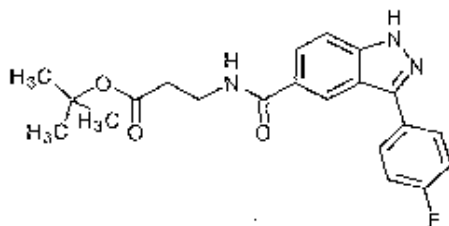


<560>

<561> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(4-피리딜)카르복스아마이드

<562> 표제 화합물(110 mg, 수율 41%)은 4-아미노피리딘(75 mg, 0.80 mmol)을 사용하여 실시예 109 A에 설명한대로 제조하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.6(s, 1H), 10.7(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.49(br s, 2H), 8.11(dd, 2H), 8.00(d, 1H), 7.81(d, 2H), 7.72(d, 1H), 7.42(t, 2H); ES-MS(m/z) 333 [$M+1$] $^+$.

<563> 실시예 86. 터트-부틸 3-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)프로파노에이트의 합성



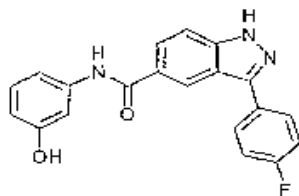
<564>

<565> A. 터트-부틸 3-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)프로파노에이트

<566> 디메틸 포름아이드(10 mL) 중의 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실릭 에시드(200 mg, 0.780 mmol)에 1-하이드록시벤조트리아졸(126 mg, 0.936 mmol)과 4-(디메틸아미노)피리딘(114 mg, 0.936 mmol)을 첨가하였다. 혼합물은 15분 동안 교반하였다. 그리고 나서 1-에틸-(3-디메틸아미노)카르보디이미드 하이드로클로라이드(179 mg, 0.936 mmol)을 첨가하고 추가 15분 동안 계속 교반시켰다. H- β -알라-O-t-Bu-하이드로클로라이드(170 mg, 0.936 mmol)을 첨가하고 대기 온도에서 18시간 동안 계속 교반시켰다. 혼합물은 응축되고 5% 소듐 바이카보네이트와 에틸 아세테이트로 추출되었다. 추출물은 소듐 설페이트로 건조하고 여과하고 표제 화합물을 제공하기 위해 농축시켰다(165 mg, 55%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.43(s, 1H), 8.65(s, 1H),

8.47(s, 1H), 8.02(m, 2H), 7.85(d, 2H), 7.59(d, 1H), 7.36(m, 2H), 3.46(q, 4H), 1.37(s, 9H); ES-MS(m/z) 384 [M+1]⁺.

<567> 실시예 87. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-하이드록시페닐)카르복스아마이드의 합성

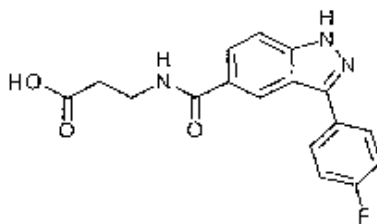


<568>

<569> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-하이드록시페닐)카르복스아마이드

<570> 표제 화합물은 표제 화합물(88 mg, 32%)을 제공하기 위해 3-아미노페놀(93.6 mg, 0.858 mmol)을 사용하여 실시예 86 A에 설명한대로 제조하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.49(br s, 1H), 10.19(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.08(d, 2H), 7.93(d, 1H), 7.65(d, 4H), 7.38(m, 3H), 7.12(m, 2H), 6.49(d, 1H); ES-MS(m/z) 348 [M+1]⁺.

<571> 실시예 88. 3-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)프로판노익 에시드의 합성

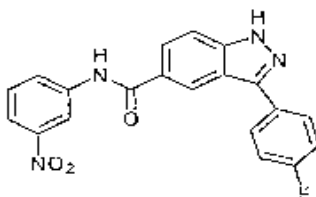


<572>

<573> A. 3-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)프로판노익 에시드

<574> 다이옥산(2 mL) 중의 실시예 86(150 mg, 0.391 mmol)을 포함하는 용액에 6N HCl(2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 18시간 동안 대기 온도에서 교반하였다. 용액을 물(30 mL)로 멈췄으며, 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물은 sodium 설페이트로 건조하고 여과하고 고체를 얻기 위해 응축시켰다. 고체는 표제 화합물을 얻기 위해 디클로로메탄과 헥산으로 분쇄시켰다(94 mg, 73%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.43(br s, 1H), 12.21(br s, 1H), 8.68(m, 1H), 8.50(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.86(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.37(t, 2H), 3.47(q, 2H), 2.52(m, 2H); ES-MS(m/z) 328 [M+1]⁺.

<575> 실시예 89. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-니트로페닐)카르복스아마이드의 합성



<576>

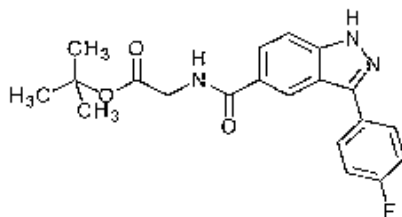
<577> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-니트로페닐)카르복스아마이드

<578> 피리딘(5 mL) 중의 3-니트로아닐린(96 mg, 0.694 mmol)을 포함하는 용액에 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드(200 mg, 0.631 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 대기 온도에서 18시간 동안

교반시켰다. 그리고 나서 물(30 mL)을 첨가하였고, 침전 결과물을 여과, 건조하여 표제 화합물을 얻었다. 이 침전물은 탈보호를 위해 다음 단계로 직접적으로 갔다.

<579> 상기 침전물에 메탄올(10 mL) 중의 0.3 % 암모니아를 첨가하였다. 용액은 3시간 동안 60 °C로 가져왔다. 침전 결과물은 여과하고 표제 화합물을 얻기 위해 건조시켰다(140 mg, 수율 60%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 13.55(br s, 1H), 10.76(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.20(m, 1H), 8.11(m, 2H), 8.00(m, 2H), 7.68(m, 2H), 7.40(m, 2H); ES-MS(m/z) 377 $[\text{M}+1]^+$.

<580> 실시예 90. 터트-부틸-2-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)아세테이트의 합성

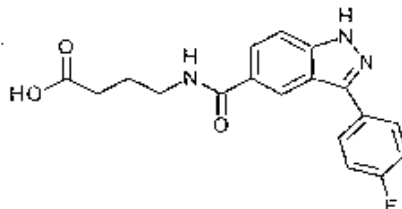


<581>
<582> A. 터트-부틸 2-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)아세테이트

<583> 표제 화합물은 t-부틸 글리신(112 mg, 0.858 mmol)을 사용하여 실시예 86 A에 설명한대로 제조하였다(80 mg, 30%). ES-MS(m/z) 370 $[\text{M}+1]^+$.

<584> 실시예 91.

<585> 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)부타노익 에시드의 합성



<586>
<587> A. 메틸 4-([1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)부타노에이트

<588> 피리딘(5 mL) 중의 메틸 4-아미노부티레이트 하이드로클로라이드(106.6 mg, 0.694 mmol)을 포함하는 용액에 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드(200 mg, 0.631 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 대기 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 침전물을 얻기 위해 물(40 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 침전물은 여과하고 표제 화합물을 얻기 위해 건조하였다. 표제 화합물은 탈보호 단계로 가져갔다. ES-MS(m/z) 398 $[\text{M}+1]^+$.

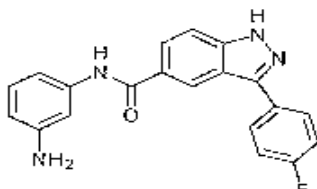
<589> B. Methyl 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)부타노에이트

<590> 메탄올(10 mL) 중의 0.3% 암모니아에 실시예 91 A는 60 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 물(40 mL)를 첨가하였고, 결과 용액은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물은 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하여 침전물을 얻기 위해 제거하였다(50 mg). 표제 화합물은 다음 단계로 가져갔다. ES-MS(m/z) 356 $[\text{M}+1]^+$.

<591> C. 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)부타노익 에시드

<592> 표제 화합물은 실시예 48 A에 설명한대로 제조하였다(21 mg, 44%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.42(br s, 1H), 12.02(br s, 1H), 8.61(br s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(t, 2H), 7.89(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.37(t, 2H), 2.27(t, 2H), 1.75(m, 2H); ES-MS(m/z) 342 $[\text{M}+1]^+$.

<593> 실시예 92. N-(3-아미노페닐)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드의 합성



<594>

<595> A. 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)1-N-(3-니트로페닐)카르복스아마이드

<596> 표제 화합물은 실시예 91 A에 설명한대로 제조하였고, 다음 단계로 가져갔다(양적 수율). ES-MS(m/z) 419 $[\text{M}+1]^+$.

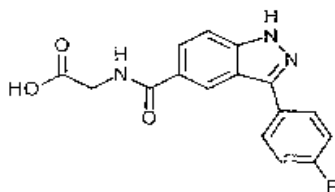
<597> B. N-(3-니트로페닐)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드

<598> 표제 화합물은 실시예 14 B에 설명한대로 제조하였다(140 mg). ES-MS(m/z) 377 $[\text{M}+1]^+$.

<599> C. N-(3-아미노페닐)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드

<600> 표제 화합물은 실시예 19 B에 설명한대로 제조하였다(39.5 mg, 33%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.47(br s, 1H), 10.04(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.08(t, 2H), 7.93(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.07(s, 1H), 6.29(d, 1H), 5.10(br s, 2H); ES-MS(m/z) 347 $[\text{M}+1]^+$.

<601> 실시예 93. 2-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)아세트 에시드의 합성

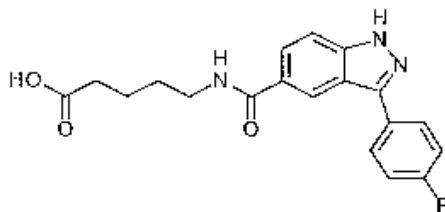


<602>

<603> A. 2-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)아세트 에시드

<604> 표제 화합물을 제공하기 위해 사용한 에틸 아세테이트로 추출을 제외하고는 실시예 90 A(169 mg, 0.457 mmol)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다(77 mg, 54%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.47(br s, 1H), 12.58(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.05(s, 2H), 7.89(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.37(br s, 2H), 3.93(s, 2H); ES-MS(m/z) 314 $[\text{M}+1]^+$.

<605> 실시예 94. 5-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)펜타노익 에시드의 합성



<606>

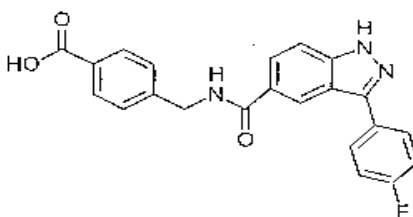
<607> A. 메틸 4-([1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)부티레이트

<608> 표제 화합물은 표제 화합물을 제공하기 위해 메틸 5-아미노 발러레이트 에스테르(91 mg, 0.694 mmol)를 사용하여 실시예 91 A에 설명한대로 제조하였다(105 mg, 40%).

<609> B. 5-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)펜타노익 에시드

<610> 표제 화합물은 표제 화합물을 제공하기 위해 실시예 91 A에 설명한대로 제조하였다(77 mg, 100%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.43(s, 1H), 12.02(br s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.02(s, 2H), 7.87(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.37(t, 2H), 3.57(s, 1H), 2.23(m, 2H), 1.53(m, 4H); ES-MS(m/z) 356 [M+1] $^+$.

<611> 실시예 95. 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)메틸)벤조익 에시드의 합성



<612>

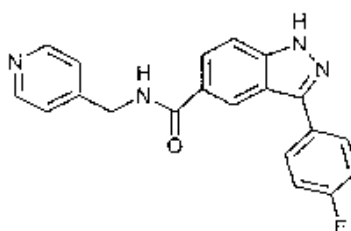
<613> A. 메틸 4-([1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)메틸)벤조에이트

<614> 표제 화합물은 메틸-4(아미노메틸)벤조에이트(129 mg, 0.642 mmol)를 사용하여 실시예 91 A에 설명한대로 제조하였고, 다음 단계로 가져갔다. ES-MS(m/z) 446[M+1] $^+$.

<615> B. 메틸 4-([3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)메틸 벤조에이트

<616> 표제 화합물은 실시예 95 A(118 mg, 50%)로 부터의 표제 화합물을 사용하여 실시예 14 B에 설명한대로 제조하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.47(br s, 1H), 12.86(br s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.96(m, 5H), 7.62(d, 1H), 7.41(m, 3H), 4.56(s, 2H); ES-MS(m/z) 390 [M+1] $^+$.

<617> 실시예 96. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(4-피리딜메틸)카르복스아마이드의 합성



<618>

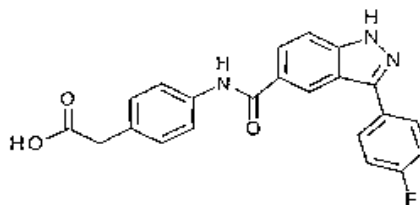
<619> A. [1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(4-피리딜메틸)카르복스아마이드

<620> 표제 화합물은 결과 고체를 5% 소듐 카보네이트 용액과 에틸 아세테이트로 추출하는 것을 제외하고는 4-(아미노메틸)피리딘(75 mg, 0.694 mmol)을 사용하여 실시예 91 A에 설명한대로 제조하였다. 추출물은 소듐 설페이트로 건조하였고, 여과하고 표제 화합물을 제공하기 위해 응축시켰다(130 mg, 53%). ES-MS(m/z) 389[M+1]⁺.

<621> B. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(4-피리딜메틸)카르복스아마이드

<622> 표제 화합물은 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하는 것을 제외하고는 실시예 14 B에 설명한대로 제조하였다. 추출물은 소듐 설페이트로 건조하였고, 여과하고 표제 화합물을 제공하기 위해 헥산으로 분쇄시킨 후 응축시켰다(55 mg, 47%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.47(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.47(m, 2H), 7.92(m, 3H), 7.62(d, 1H), 7.32(m, 4H), 4.52(m, 2H); ES-MS(m/z) 347 [M+1]⁺.

<623> 실시예 97. 2-(4-{[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]}카르보닐아미노)페닐)아세트 에시드의 합성



<624>

<625> A. 에틸 2-(4-{[1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]}카르보닐아미노)페닐)아세테이트

<626> 표제 화합물은 에틸 4-아미노페닐 아세테이트(112 mg, 0.673 mmol)을 사용하여 실시예 91 A에 설명한대로 제조하였다(115 mg, 46%). ES-MS(m/z) 460[M+1]⁺.

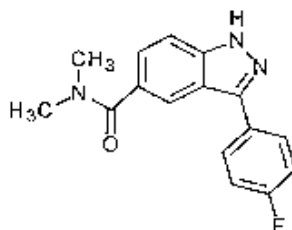
<627> B. 에틸 2-(4-{[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]}카르보닐아미노)페닐)아세테이트

<628> 표제 화합물은 침전물을 예비 HPLC를 사용하여 정제한 것을 제외하고는 실시예 14 B에 설명한대로 제조하였다(25 mg, 27%). 그리고 나서 다음 단계로 가져갔다. ES-MS(m/z) 418[M+1]⁺.

<629> C. 2-(4-{[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]}카르보닐아미노)페닐)아세트 에시드

<630> 표제 화합물은 실시예 48 A에 설명한대로 제조하였다(6 mg, 26%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.50(s, 1H), 12.30(br s, 1H), 10.03(s, 1H), 8.01(m, 3H), 7.68(m, 3H), 7.38(t, 2H), 7.23(m, 2H), 3.51(s, 2H); ES-MS(m/z) 390 [M+1]⁺.

<631> 실시예 98. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N,N-디메틸카르복스아마이드의 합성

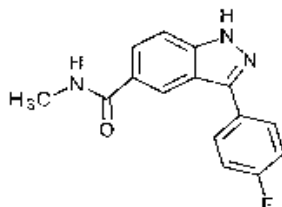


<632>

<633> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N,N-디메틸카르복스아마이드

<634> 표제 화합물은 표제 화합물을 제공하기 위해 THF(1.5 mL) 중의 2.0M 디메틸아민을 사용하여 실시예 91 A에 설명한대로 제조하였다(163 mg, 73%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.40(s, 1H), 8.00(m, 3H), 7.59(t, 1H), 7.43(m, 1H), 7.31(m, 2H), 3.29(s, 6H); ES-MS(m/z) 284 [M+1] $^+$.

<635> 실시예 99. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-메틸카르복스아마이드의 합성

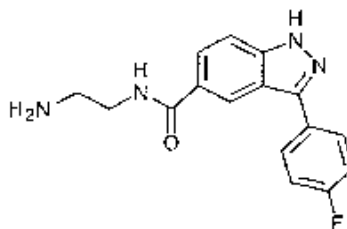


<636> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-메틸카르복스아마이드

<638> 표제 화합물은 용액을 5% 소듐 카보네이트와 에틸 아세테이트로 추출한 것을 제외하고는 테트라하이드로퓨란 (1.26 mL) 중의 2.0M 메틸아민을 사용하여 실시예 91 A에 설명한대로 제조하였다. 추출물은 소듐 설페이트로 건조하였고, 여과하고 고체로 얻기위해 응축시켰다. 고체는 표제 화합물을 제공하기 위해 디클로로메탄과 헥산을 사용하여 분쇄하여 정제하였다(33 mg, 수율 19%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.41(s, 1H), 8.49(m, 2H), 8.03(m, 2H), 7.86(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.36(t, 1H), 2.79(s, 3H); ES-MS(m/z) 270 [M+1] $^+$.

<639> 실시예 100

<640> N-(3-아미노에틸)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드의 합성



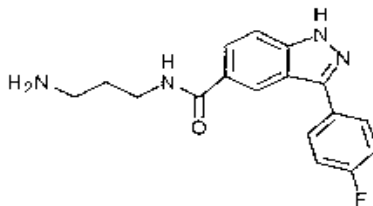
<641> A. N-(2-[(tert-부톡시)카르보닐아미노]에틸)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드

<643> 표제 화합물은 반응 혼합물을 5% 소듐 카보네이트와 에틸 아세테이트로 추출한 것을 제외하고는 N-(2-아미노에틸)카바믹 에시드 tert-부틸 에스테르(400 mg, 2.52 mmol)를 사용하여 실시예 91 A에 설명한대로 제조하였다. 추출물은 소듐 설페이트로 건조하였고, 여과하고 고체로 얻기위해 응축시켰다. 고체는 정제없이 다음 단계로 가져갔다. ES-MS(m/z) 399[M+1] $^+$.

<644> B. N-(3-아미노에틸)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드

<645> 실시예 100 A로 부터의 고체는 테트라하이드로퓨란(3 mL)과 트리플루오로아세트 에시드(6 mL)에 용해시켰고, 대기 온도에서 18시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물은 중화되었고, 5% 소듐 카보네이트와 에틸 아세테이트로 추출되었다. 추출물은 소듐 설페이트로 건조하였고, 여과하여 표제 화합물을 얻기위해 응축시켰다(150 mg, 80%). ES-MS(m/z) 299[M+1] $^+$.

<646> 실시예 101. N-(3-아미노프로필)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드의 합성



<647>

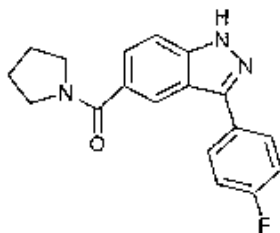
<648> A. N-{3-[(tert-부톡시)카르보닐아미노]프로필}[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드

<649> 표제 화합물은 N-(2-아미노프로필)카바믹 에시드 tert-부틸 에스테르(430 mg, 2.52 mmol)을 사용하여 실시예 100 A에 설명한대로 제조하였고, 다음 단계로 가져갔다. ES-MS(m/z) 413[M+1]⁺.

<650> B. N-(3-아미노프로필)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복스아마이드

<651> 표제 화합물은 실시예 100 B에 설명한대로 제조하였다(193 mg, 97%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.50(s, 1H), 8.78(m, 1H), 8.52(s, 1H), 7.90(m, 6H), 7.36(m, 2H), 2.83(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.96(s, 1H), 1.13(m, 1H); ES-MS(m/z) 313 [M+1]⁺.

<652> 실시예 102. 3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)피롤리디닐 케톤의 합성

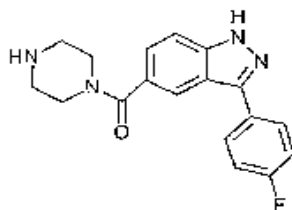


<653>

<654> A. 3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)피롤리디닐 케톤

<655> 표제 화합물은 피롤리딘(49.3 mg, 0.694 mmol)을 사용하여 실시예 91 A에 설명한대로 제조하였다. 반응시간의 18시간 후, 암모니움 하이드록사이드(3 방울)를 용액에 첨가하였다. 추가로 2시간 동안 계속 교반시켰다. 반응 혼합물은 5% 소듐 카보네이트와 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물은 소듐 설페이트로 건조하였고, 여과하고 오일로 응축시켰다. 오일은 표제 화합물을 제공하기 위해 디클로로메탄과 헥산으로 분쇄하여 정제하였다(129 mg, 수율 66%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.39(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.00(m, 2H), 7.55(q, 2H), 7.32(t, 2H), 3.44(m, 4H), 1.79(m, 4H); ES-MS(m/z) 310 [M+1]⁺.

<656> 실시예 103. 3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)피페라진일 케톤의 합성



<657>

<658> A. tert-부틸 4-[[1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐]피페라진카르복실레이트

<659> 표제 화합물(130 mg, 32 %)은 터트-부틸-1-피페라진 카르복실레이트(129 mg, 0.694 mmol)와 디클로로메탄과 헥산의 혼합물이 사용되는 실시예 100 A의 구현으로 제조하였다. ES-MS(m/z) 482 [M+1]⁺.

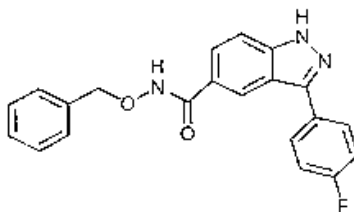
<660> B. 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-5-(피페라진일카르보닐)-1H-인다졸

<661> 표제 화합물은 디클로로메탄과 헥산(120 mg)의 혼합이 정제된 고체를 제외한 실시예 100 B의 구현으로 제조하였다. ES-MS(m/z) 367[M+1]⁺.

<662> C. 3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)피페라진일 케톤

<663> 표제 화합물은 메탄올(6 mL)안의 0.3 % 암모늄 하이드록사이드가 사용되는 실시예 14 B의 구현으로 제조하였다. 상기 메탄올은 후에 제거되고 생성고체는 표제 화합물의 산출을 위해 디클로로메탄과 헥산을 가지는 혼합에 의해 정제하였다(24 mg, 23 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.53(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.00(m, 2H), 7.62(d, 1H), 7.44(m, 1H), 7.34(m, 2H), 3.72(br, 4H), 3.10(m, 4H); ES-MS(m/z) 325 [M+1]⁺

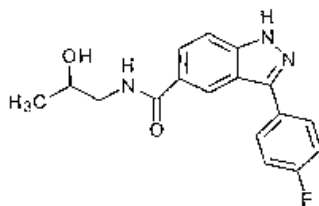
<664> 실시예 104. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(페닐메톡시)카복사미드의 합성



<665> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(페닐메톡시)카복사미드

<667> 표제 화합물은(166 mg, 73 %)은 추가적인 암모늄 하이드록사이드의 첨가를 제외한 실시예 102 A의 구현으로 제조하였다. ES-MS(m/z) 362 [M+1]⁺.

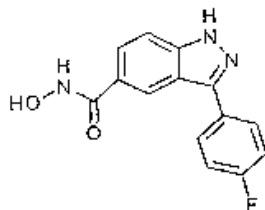
<668> 실시예 105. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(2-하이드록시프로필)카복사미드의 합성



<669> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(페닐메톡시)카복사미드

<671> 표제 화합물은(68 mg, 28 % 수율)은 1-아미노-2-프로판올(64 mg, 0.852 mmol)과 4-(디메틸아미노)피리딘 대신에 트리에틸아민(3 방울)이 사용되는 실시예 86 A의 구현으로 제조하였다. ES-MS(m/z) 314 [M+1]⁺.

<672> 실시예 106. [3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보하이드록사믹 에시드의 합성



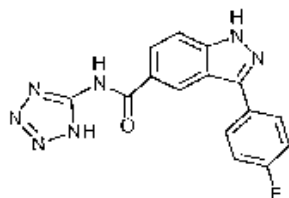
<673>

<674> A. [3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보하이드록사믹 에시드

<675> 에틸아세테이트(10 mL)안의 [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-페닐메톡시)카복사미드(140 mg, 0.388 mmol)의 용액에 Pd/C를 첨가하였다(10 %, 30 mg). 반응혼합물은 18시간 동안 대기존재 하에서 혼합하였다.

셀라이트로 필터하고 에틸아세테이트로 세척하였다. 침전물은 표제 화합물을 얻기 위해 농축하였다(35 mg, 33 %). ES-MS(m/z) 272[M+1]⁺.

<676> 실시예 107. N-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드의 합성



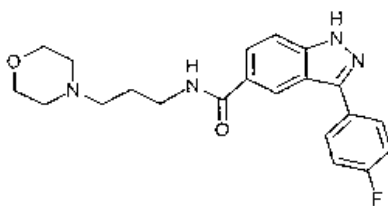
<677>

<678> A. N-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드

<679> 표제 화합물은 4-(디메틸아미노)피리딘과 준비된 HPLC에 의해 정제된 것을 제외하고 실시예 86 A에 의해서 구현으로 제조하였다(20 mg, 6 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.61(br s, 1H), 12.52(br s, 1H), 8.89(s, 1H),

8.06(m, 3H), 7.71(d, 1H), 7.40(t, 2H); ES-MS(m/z) 324 [M+1]⁺

<680> 실시예 108. {3-(4-플루오로페닐)1H-인다졸-5-일}-N-(3-몰포린-4-일프로필)카복사미드의 합성



<681>

<682> A. 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)1H-인다졸-5-카르복실릭 에시드

<683> 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실릭 에시드(5.0 g, 0.02 mol)이 포함된 플라스크에 아세트 에시드(100 mL)를 첨가하였다(5.6 mL, 0.06 mol). 상기 플라스크를 질소 존재 하에서 아세트 무수물을 첨가하였다.

반응은 80 °C, 3시간동안 환류시켰다. 상기 플라스크를 실온에서 냉각시키고 반응물을 물로 희석시켰다. 생성물은 진공필터에 의해 수집되고 표제 화합물을 얻기 위해 다량의 물을 첨가하여 처리하였다(5.96 g, 100 % 수율) ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.6(s, 1H), 8.45-8.5(d, 1H), 8.2-8.25(d, 1H), 8.1(m, 2H), 7.5(t, 2H), 2.8(s, 3H).

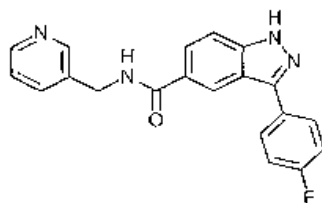
<684> B. 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐클로라이드

<685> 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실릭 에시드(1.5 g, 5.9 mmol)가 포함된 플라스크에 디클로로메탄(80 mL)과 옥살릭 클로라이드(1.02 mL, 11.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물은 질소 존재 하에서 밤새 교반하였다. 상기 플라스크에 DMF를 촉매량으로 첨가하였다. 첨가 후 반응물은 3시간동안 교반하였다. TLC로 반응의 완결을 확인하였다. 용매를 제거하고 표제 화합물을 얻기 위해 고체화하였다(1.57 g, 84 % 수율).

<686> C. {3-4(-플루오로페닐)1H-인다졸-5-일)}-N-(3-몰포린-4-일프로필)카복사미드

<687> 피리딘(1 mL) 안의 4-(3-아미노프로필)-몰포린(117 μ L, 0.79 mmol) 용액이 포함된 플라스크에 피리딘(5 mL)에 용해된 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카보닐 클로라이드(230 mg, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물은 질소 존재 하에서 밤새 교반하였다. 반응물은 완결되지 않아 4-(3-아미노프로필)-몰포린(100 μ L, 0.72 mmol)의 추가 당량을 첨가하였다. 반응물은 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS로 생성물을 확인하였다. 용매는 로터리 이베퍼레이션으로 제거되었다. 반응물은 물로 처리하고 생성물은 에틸아세테이트와 디클로로메탄에 의해 추출하였다. 유기층은 결합되어지고 물층은 포화된 수성의 소듐 카보네이트와 소금물에 의해 세척하였다. 유기층은 마그네슘 설페이트로 건조되고 필터한 후 생성물로 농축하였다. 이것은 반-준비된 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물은 TFA염 제거를 위해 소듐 바이카보네이트로 세척하여 표제의 화합물을 얻었다(37.3 mg, 13.5 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.6(m, 1H), 8.5(m, 1H), 8.0(m, 2H), 7.9(m, 1H), 7.7(m, 1H), 7.4(m, 2H), 3.3(m, 4H), 3.1(m, 2H), 2.3(m, 6H), 1.6(m, 2H) ES-MS m/z 383 [M+1] $^+$.

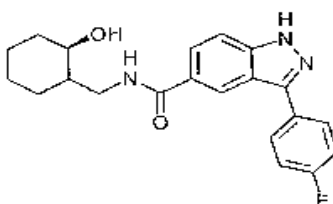
<688> 실시예 109. {3-(4-플루오로페닐)1H-인다졸-5-일)}-N-(3-피리딜메틸)카복사미드의 합성



<689>

<690> 피리딘(4 mL)에 용해된 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드(300 mg, 0.95 mmol)에 3-아미노메틸 피리딘(106 μ L, 1.05 mmol)을 첨가하였다. 반응은 질소 존재 하에서 밤새 교반하였다. LCMS로 반응의 완결을 확인하였다. 용매는 제거하고 물을 플라스크에 추가하였다. 용매에서 제거된 고체 조각은 필터에 의해 수집하였다. 고체는 메탄올(8 mL) 용매안의 3 %암모니아를 첨가하여 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3시간 동안 환류하였다. 반응물은 1 N HCl 용액으로 중화되고 필터하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다(134 mg, 41 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5(s, 1H), 9.2(s, 1H), 8.6(m, 2H), 8.5(s, 1H), 8.1(m, 2H), 7.95(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.6(m, 1H), 7.4(m, 3H), 4.6(m, 2H) ES-MS m/z 347 [M+1] $^+$.

<691> 실시예 110. N-(((2R)-2하이드록시사이클로헥실)메틸)[3-(4-플루오로페닐)1H-인다졸-5-일]카복사미드의 합성



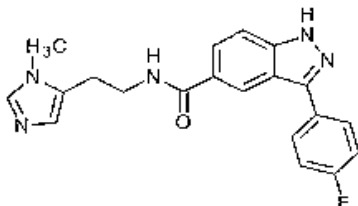
<692>

<693> 피리딘(6 mL)에 용해된 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드(330 mg, 0.95 mmol)에 트랜스-2-아미노메틸-1-사이클로헥산올(135.6 mg, 1.05 mmol)을 첨가하였다. 반응은 질소 존재 하에서 밤새 교

반하였다. 용매는 제거되고 반응물은 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 소듐 바이카보네이트의 포화된 수용액으로 세척되고 마그네슘 설페이트로 건조한 후 필터하고 혼합된 생성물을 농축하였다. 생성물은 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 디클로로메탄의 5 % 메탄올)로 정제하였다. 화합물에 3 % 암모니아 메탄올 (8 mL) 용액을 넣은 후 60 °C에서 3시간 동안 환류하였다. 반응물은 1 N HCl 용액으로 중화되고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 마그네슘설페이트로 건조되고 필터한 후 표제 화합물로 농축하였다(240 mg, 69 % 수율). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 13.5(s, 1H), 8.6(s, 2H), 8.1(m, 2H), 7.9(d, 1H), 7.4(m, 2H), 4.8(s, 1H), 3.5(m, 1H), 3.2(m, 1H), 1.8(m, 2H), 1.6(m, 2H), 1.4(m, 2H), 0.8-1.0(m, 3H), ES-MS m/z 368 $[\text{M}+1]^+$.

<694>

실시예 111. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-[2-(1-메틸이미다졸-5-일)에틸]카복사미드의 합성



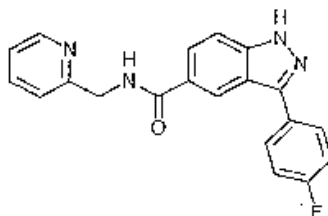
<695>

<696>

생성물은 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드 (142.5 mg, 0.45 mmol)와 3-메틸히스타민(100 mg, 0.5 mmol)을 사용하는 실시예 109의 구현에 의해 합성하였다. 생성물은 반 준비되어진 HPLC(20 mL/min에 30 분이상 20~80 % 아세토니트릴의 변화도)에 의해 정제되어 표제 화합물을 얻었다(52 mg, 32 % 수율). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.85(s, 1H), 8.5(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.9(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.4(m, 3H), 3.9(s, 3H), 3.6(m, 2H), 3.0(m, 2H), ES-MS m/z 364 $[\text{M}+1]^+$.

<697>

실시예 112. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(2-피리딜메틸)카복사미드의 합성

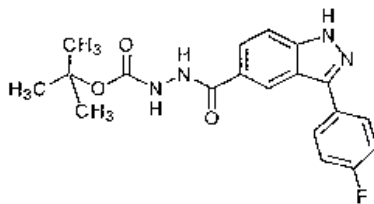


<698>

<699>

피리딘(4 mL)에 용해된 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드(300 mg, 0.95 mmol)에 2-아미노메틸 피리딘(106 μL , 1.02 mmol)을 첨가하였다. 반응은 질소 존재 하에서 밤새 교반하였다. 용매는 제거되고 물을 플라스크에 첨가하였다. 용액 속의 고체조각은 필터에 의해 수집하였다. 생성물은 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 디클로로메탄의 5 % 메탄올)로 정제하였다. 상기 고체에 3 % 암모니아 메탄올 (8 mL) 용액을 넣은 후 60 °C에서 3시간동안 환류하였다. 반응물은 1 N HCl 용액으로 중화되고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 마그네슘설페이트로 건조되고 필터한 후 표제 화합물로 농축하였다(106 mg, 32 % 수율). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 13.5(s, 1H), 9.3(t, 1H), 8.65(s, 1H), 8.5(d, 1H), 8.1(m, 2H), 8.0(d, 1H), 7.75(t, 1H), 7.65(d, 1H), 7.4(m, 3H), 7.25(t, 1H), 4.6(d, 2H), ES-MS m/z 368 $[\text{M}+1]^+$.

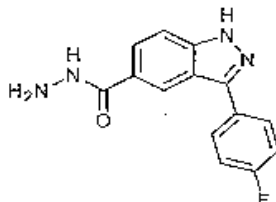
<700> 실시예 113. N-[(tert-부톡시)카보닐아미노][3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드의 합성



<701>

<702> 생성물은 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드 (500 mg, 1.58 mmol)와 tert-부틸 카바 제이트(230 mg, 1.74 mmol)을 사용하는 실시예 109의 구현에 의해 합성하였다. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.35(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.4(s, 1H), 8.1(m, 2H), 7.9(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.4(t, 2H), 1.3-1.5(m, 9H), ES-MS m/z 371 $[\text{M}+1]^+$.

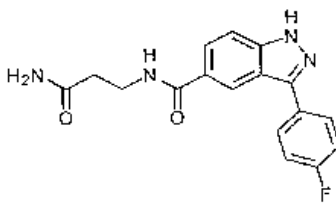
<703> 실시예 114. N-아미노[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드의 합성



<704>

<705> N-[(tert-부톡시)카르보닐아미노][3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드(230 mg, 0.62 mmol)에 디옥산 안의 4 N HCl(6 mL)을 첨가하였다. 반응은 4시간 동안 교반시켰다. 반응물은 가벼운 기존적인 반응을 하기 위하여 10 % 수산화나트륨으로 처리하였다. 용매는 제거하고 물로 희석시킨 후 에틸아세테이트로 추출 하였다. 유기층은 마그네슘 설페이트로 건조하고 필터한 후 표제 화합물을 얻기 위해 농축하였다(153 mg, 91.6 % 수율). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 13.5(s, 1H), 9.9(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.1(m, 2H), 7.9(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.4(t, 2H), 4.5(bs, 1H), ES-MS m/z 271 $[\text{M}+H]^+$.

<706> 실시예 115. N-(2-카르바모에틸)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드의 합성



<707>

<708> A. tert-부틸-3-{[1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노}프로파노에이트

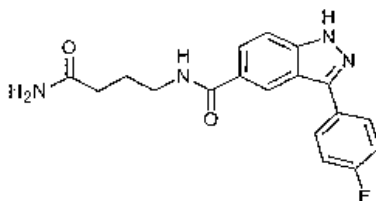
<709> 표제 화합물은 H- β -아라-0-tert-부틸 하이드로클로라이드(249 mg, 1.90 mmol)와 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드(300 mg, 0.947 mmol)를 사용하는 실시예 91 A의 구현에 의해 제조하였다. 반응 혼합물은 5 % 소듐 카보네이트와 에틸 아세테이트로 추출하여 표제 화합물을 얻었다(115 mg, 28 % 수 율). ES-MS(m/z) 426 $[\text{M}+1]^+$.

<710> B. N-(2-카르바모에틸)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복사이드

<711> tert-부틸-3-{[1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노}프로파노에이트(115 mg, 0.270 mmol)와 암모늄 하이드록사이드(2 mL)가 포화된 메탄올이 포함된 밀봉 튜브를 80 $^{\circ}\text{C}$, 18시간 동안 가열하였다.

상기 용액은 오일 첨가로 냉각하였다. 상기 오일은 N-N'-카르보닐디이미다졸(110 mg)이 첨가된 디메틸 포름아마이드(5 mL)로 용해하였다. 상기 용액은 대기온도에서 2시간 동안 교반하였다. 암모늄 아세테이트(160 mg)를 추가하고 반응 혼합물은 질소 존재하의 대기 조건에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물은 냉각되고 5 % 소듐 바이카보네이트와 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출물은 소듐 설페이트로 건조, 필터하고 농축되어 표제 화합물을 얻었으며(17 mg, 19 % 수율), 후에 준비되어진 HPLC에 의해 정제하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.65(br s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.00(m, 2H), 7.84(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.43(br, 1H), 7.35(t, 2H), 6.84(s, 2H), 3.45(m, 2H), 2.39(m, 2H); ES-MS m/z 327 [M+1]⁺.

<712> 실시예 116. N-(3-카르바모일프로필)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드의 합성



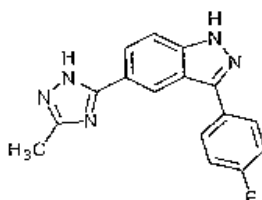
A. 메틸4-([1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)부타노에이트

표제 화합물은 5 % 소듐 바이카보네이트 용액과 에틸 아세테이트와 함께 추출되어지는 용액을 제외한 메틸4-아미노 부틸레이트 하이드로클로라이드(291 mg, 1.90 mmol)를 사용하는 실시예 91 A의 구현에 의해 제조하였다. 결과 고체는 표제 화합물을 얻기 위해 디클로로메탄과 헥산으로 혼합을 사용하였다(95 mg, 25 %). ES-MS(m/z) 398 [M+1]⁺.

B. N-(3-카르바모일프로필)[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카복사미드

암모니아(7 mL)가 포함된 메탄올 안의 메틸 4-([1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]카르보닐아미노)부타노에이트(95 mg, 0.239 mmol)가 포함된 밀봉 유리 볼을 80 °C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응혼합물은 냉각하고 잔여 고체는 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(35 mg, 43 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.43(br s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.87(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.37(t, 1H), 7.29(s, 1H), 6.75(br s, 1H), 3.75(m, 2H), 2.09(t, 2H), 1.73(t, 2H); ES-MS m/z 341 [M+1]⁺.

실시예 117. 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸의 합성



A. [3-(4-플루오로페닐)인덴-5-일]-N-(이미노에틸)아미노]카르복사마이드

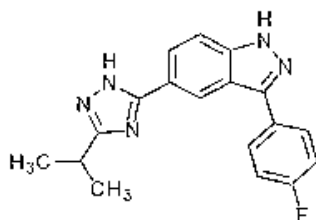
질소 존재하에서 N-아미노[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복사아마이드(196 mg, 0.73 mmol)가 포함된 플라스크에 무수 에탄올(3 mL)과 트리에틸아민(0.1 mL, 0.73 mmol)을 첨가하였다. 분리된 플라스크 안의 에틸 아세티미데이트 하이드로클로라이드(90 mg, 0.73 mmol)는 무수 에탄올(2 mL)과 트리에틸아민(0.1 mL, 0.73 mmol) 안에서 용해하였다. N-아미노[3-(4-플루오로페닐)(1-인다졸-5-일)]카르복사아마이드가 포함된 플라스크는 에틸 아세티미데이트 하이드로클로라이드 용액이 차가운 플라스크에 방울씩 첨가되는 동안에 얼음 안에 두었다. 플라스크는 0 °C에서 2시간 동안 유지하고 2일 동안 실온에서 교반하였다. LC-MS로 반응의 완

결을 확인하였다. 용매는 제거되고 화합물은 미정제된 상태로 다음 단계를 실시하였다. ES-MS(m/z) 312 [M+H]⁺.

<722> B. 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-메틸-4H-1,2,4-트리아졸

<723> 질소존재 하에서 [3-(4-플루오로페닐)인덴-5-일]-N-{(이미노에틸)아미노}카르복사마이드(81 mg, 0.26 mmol)가 포함된 플라스크에 무수의 디메틸포름아마이드(5 mL)를 첨가하였다. 이것을 110 °C에서 밤새 교반하였다. 추가적으로 플라스크에 [3-(4-플루오로페닐)인덴-5-일]-N-{(이미노에틸)아미노}카르복사마이드(105 mg, 0.33 mmol)를 무수의 디메틸포름아마이드(5 mL) 안에서 80 °C에서 밤새 가열하였다. 두 반응동안 용매는 제거되고 생성물은 결합하였다. 결합된 생성물은 HPLC(20 mL/min)에 30 분 이상 20~100 아세토니트릴의 변화도에 의해 정제되어 표제 화합물을 얻었다(19 mg, 11 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5(s, 1H), 8.6(s, 1H), 8.0-8.08(m, 3H), 7.7(d, 1H), 7.42(t, 2H), 2.5(s, 3H), ES-MS m/z 294 [M+H]⁺.

<724> 실시예 118. 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-(메틸에틸)-4H-1,2,4-트리아졸의 합성



<725>

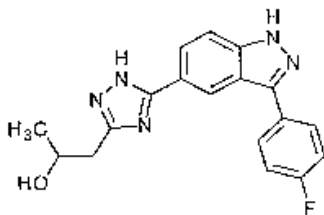
<726> A. 에톡시[3-(4-플루오로페닐)1H-인다졸-5-일]메탄이민 하이드로클로라이드

<727> 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보니트릴(200 mg, 0.84 mmol)이 포함된 플라스크에 무수의 에탄올(15 mL)을 첨가하였다. 상기 플라스크를 얼음조에 두고 플라스크 안으로 용액이 포화될 때까지 하이드로클로릭 가스를 주입시켰다. 상기 반응은 질소 존재하에서 밤새 교반시켰다. LC-MS는 반응의 완결을 보여 주었다. 용매는 제거하고 남은 물질은 펌프로 건조하였다. 생성물은 미정제된 상태로 다음 단계로 진행하였다. ES-MS(m/z) 284.

<728> B. 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-메틸에틸-4H-1,2,4-트리아졸

<729> 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄이민하이드로클로라이드(106 mg, 0.37 mmol)가 포함된 플라스크에 무수의 에탄올(2.5 mL)과 트리에틸아민(0.15 mL, 1.11 mmol)을 60 °C에서 첨가하였다. 상기 플라스크를 얼음 위에 두고 플라스크에 무수 에탄올 안의 이소부티릭 하이드라이드(37.7 mg, 0.37 mmol)의 용액을 첨가하고 60 °C에서 14시간 동안 가열하였다. 추가적으로 이소부티릭 에시드 하이드라이드(75 mg, 0.74 mmol)와 트리에틸아민(0.2 mL, 1.35 mmol)의 2 당량을 첨가하여 밤새 교반하였다. 반응은 천천히 진행되고 이소부티릭 에시드 하이드라이드(75 mg, 0.74 mmol)와 트리에틸아민(0.2 mL, 1.35 mmol)의 2 당량을 첨가하여 밤새 교반하였다. 반응을 멈춘 후 용매는 로터리 이베퍼레이터로 제거되고 생성물은 HPLC에 의해 정제되어 표제 화합물을 얻었다(53 mg, 45 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5(s, 1H), 8.6(s, 1H), 8.0-8.1(m, 3H), 7.7(m, 1H), 7.35-7.5(m, 2H), 1.4(m, 4H), ES-MS m/z 322 [M+1]⁺.

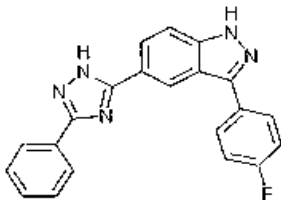
<730> 실시예 119. 1-{5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}프로판-2-올의 합성



<731>

<732> 에탄올(15 mL)과 트리에틸아민(0.3 μ L, 2.82 mmol)에 용해된 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)-메탄이민 하이드로클로라이드(300 mg, 0.94 mmol)가 포함된 밀봉 튜브에 에탄올 안의 3-하이드록시부티릭 에시드 하이드라지드(190 mg, 1.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물은 밀봉하고 70 $^{\circ}$ C에서 밤새 교반하였다. 용매는 제거되고 생성물은 HPLC에 의해 정제되어 표제 화합물을 얻었다. 1 H NMR (DMSO- d_6) δ 8.7(s, 1H), 8.1(m, 3H), 7.75(d, 1H), 7.4(t, 2H), ES-MS m/z 338 [M+1] $^{+}$.

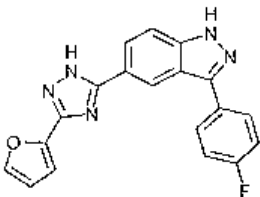
<733> 실시예 120. 5-{3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-페닐-4H-1,2,4-트리아졸의 합성



<734>

<735> 에톡시[3-(4-플루오로페닐)1H-인다졸-5-일]메탄이민하이드로클로라이드(200 mg, 0.62 mmol), 트리에틸아민(0.25 μ L, 1.86 mmol)과 벤조익 하이드라지드(170 mg, 1.25 mmol)가 사용되는 실시예 119에 의한 구현과정으로 표제 화합물을 얻었다(105 mg, 48 % 수율). 1 H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5(br s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.0-8.2(m, 5H), 7.75(d, 1H), 7.35-7.6(m, 5H), ES-MS m/z 356 [M+1] $^{+}$.

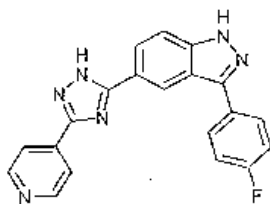
<736> 실시예 121. 2-{5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}퓨란의 합성



<737>

<738> 에톡시[3-(4-플루오로페닐)1H-인다졸-5-일]메탄이민하이드로클로라이드(200 mg, 0.62 mmol), 트리에틸아민(0.25 μ L, 1.86 mmol)과 2-퓨로의 에시드 하이드라지드(157 mg, 1.25 mmol) 사용되는 실시예 119에 의한 구현과정으로 표제 화합물을 얻었다(32 mg, 15 % 수율). 1 H NMR (DMSO- d_6) δ 14.8(br s, 1H), 13.5(s, 1H), 8.7(s, 1H), 8.0-8.15(m, 3H), 7.78(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.4(t, 2H), 7.0(br s, 7.0), 6.65(s, 1H), ES-MS m/z 346 [M+1] $^{+}$.

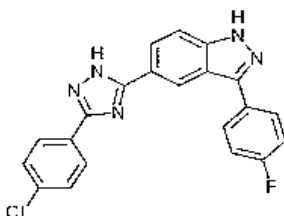
<739> 실시예 122. 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-(4-피리딜)-4H-1,2,4-트리아졸의 합성



<740>

<741> 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄이민하이드로클로라이드(200 mg, 0.62 mmol), 트리에틸아민 (0.25 μ L, 1.86 mmol)과 이소니코티닉 에시드 하이드라이드(171.42 mg, 1.25 mmol) 사용되는 실시예 119에 의한 구현과정으로 표제 화합물을 얻었다(34 mg, 15 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.6(s, 1H), 8.78-8.82(m, 3H), 8.05-8.25(m, 5H), 7.8(d, 1H), 7.45(t, 2H), ES-MS m/z 357 $[\text{M}+1]^+$.

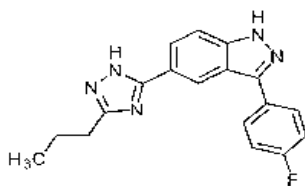
<742> 실시예 123. 3-(4-클로로페닐)-5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-4H-1,2,4-트리아졸의 합성



<743>

<744> 에탄올(15 mL)과 트리에틸아민(0.3 μ L, 2.82 mmol)에 용해된 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄이민 하이드로클로라이드(300 mg, 0.94 mmol)가 포함된 밀봉된 튜브에 4-클로로벤조익 하이드라이드(213 mg, 1.25 mmol)를 첨가하였다. 상기 튜브는 밀봉하고 75 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 교반시켰다. 용매는 제거하고 화합물은 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(46 mg, 19 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.0-8.2(m, 5H), 7.76(d, 1H), 7.6(m, 2H), 7.4-7.42(t, 2H), ES-MS m/z 390 $[\text{M}+1]^+$.

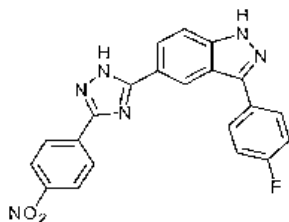
<745> 실시예 124. 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-프로필-4H-1,2,4-트리아졸의 합성



<746>

<747> 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄이민하이드로클로라이드(200 mg, 0.62 mmol), 트리에틸아민 (0.25 μ L, 1.86 mmol)과 부티릭 에시드 하이드라이드(127.7 mg, 1.25 mmol)가 사용되는 실시예 123에 의한 구현 과정으로 표제 화합물을 얻었다(16 mg, 8 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5(s, 1H), 8.6(s, 1H), 8.0-8.1(m, 3H), 7.68-7.7(d, 1H), 7.42(t, 2H), 2.7(t, 2H), 1.75(m, 2H), 0.95(t, 3H), ES-MS m/z 322 $[\text{M}+1]^+$.

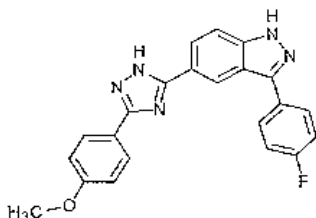
<748> 실시예 125. 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-(4-니트로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸의 합성



<749>

<750> 메톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)메탄이민하이드로클로라이드](400 mg, 1.25 mmol), 트리에틸아민 (0.5 μ L, 3.7 mmol)과 4-니트로벤조익 하이드라지드(452 mg, 2.5 mmol) 사용되는 실시예 119에 의한 구현과정으로 표제 화합물을 얻었다(167 mg, 33 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 14.9(bs, 1H), 13.6(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.4(s, 4H), 8.05-8.2(m, 3H), 7.8(d, 1H), 7.45(t, 2H), ES-MS m/z 401 $[\text{M}+1]^+$.

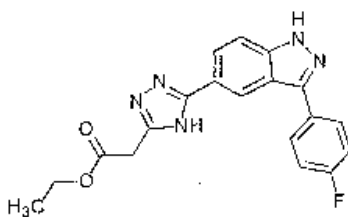
<751> 실시예 126. 1-{5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](4H-1,2,4-트리아졸-3-일)}-4-메톡시벤젠의 합성



<752>

<753> 메톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)메탄이민하이드로클로라이드](400 mg, 1.25 mmol), 트리에틸아민(0.5 μ L, 3.7 mmol)과 4-메톡시 벤즈하이드라지드(415 mg, 2.5 mmol) 사용되는 실시예 123에 의한 구현과정으로 표제 화합물을 얻었다(175 mg, 37 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.0-8.1(m, 4H), 7.75(d, 1H), 7.45(t, 2H), 7.1(d, 2H), 3.88(s, 3H), ES-MS m/z 386 $[\text{M}+1]^+$.

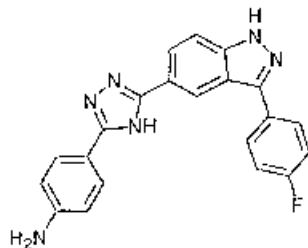
<754> 실시예 127. 에틸-2-{5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}아세테이트의 합성



<755>

<756> 메톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)메탄이민하이드로클로라이드](400 mg, 1.25 mmol), 트리에틸아민(0.5 μ L, 3.7 mmol)과 4-메톡시 벤즈하이드라지드(415 mg, 2.5 mmol) 사용되는 실시예 123에 의한 구현과정으로 표제 화합물을 얻었다(195 mg, 43 % 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.05(t, 3H), 7.65(d, 1H), 7.41(t, 2H), 4.15(q, 2H), 3.9(s, 2H), 1.2(t, 3H), ES-MS m/z 366 $[\text{M}+1]^+$.

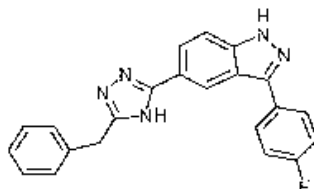
<757> 실시예 128. 4-{5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}페닐아민의 합성



<758>

<759> 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-(4-니트로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸(60 mg)이 포함된 플라스크에 에틸 아세테이트(15 mL)를 첨가하였다. 상기 플라스크를 질소를 주입하여 채웠다. 상기 플라스크에 Pd/C (10 mg)를 첨가하였다. 반응은 수소 존재하에서 밤새 교반하였다. 반응물은 셀라이트로 필터되고 유기층은 농축하였다. 생성물은 HPLC에 의해 정제되어 표제 화합물을 얻었다(15 mg, 26 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.1(d, 1H), 8.05(t, 2H), 7.77(d, 2H), 7.7(d, 1H), 7.4(t, 2H), 6.7(d, 2H), ES-MS m/z 371 [M+1]⁺.

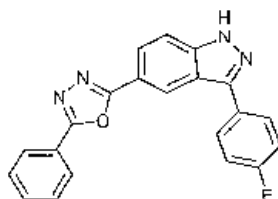
<760> 실시예 129. 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-벤질-4H-1,2,4-트리아졸의 합성



<761>

<762> 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄아민하이드로클로라이드(200 mg, 0.62 mmol), 트리에틸아민 (0.25 μL, 1.86 mmol)과 페닐 아세트 하이드라지드(187 mg, 1.25 mmol) 사용되는 실시예 123에 의한 구현과정으로 표제 화합물을 얻었다(101 mg, 44 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.7(s, 1H), 8.05(m, 3H), 7.5(d, 1H), 7.2-7.5(m, 7H), 4.15(s, 2H), ES-MS m/z 370 [M+1]⁺.

<763> 실시예 130. 2-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-5-페닐-1,3,4-옥사디아졸의 합성



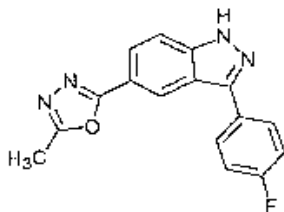
<764>

<765> A. 2-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-5-페닐-1,3,4-옥사디아졸

<766> 피리딘(3 mL) 안의 페닐 하이드라지드(68 mg, 0.5 mmol) 용액에 N-아세틸,3-F-페닐-5-카르보닐 클로라이드 인다졸(150 mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반한 후 물(30 mL)을 첨가하고 고체는 필터하고 진공오븐(40 °C)에 건조시켰다. 고체는 티오닐 클로라이드(20 mL)를 첨가한 후 3 시간동안 환류한 후 용매를 제거하였다. 미정제 반응혼합물을 아세틸화된 생성물을 제거하기 위하여 메틸렌 클로라이드 안에 15 % 메탄올로 실리카 겔을 묻혀 크로마토그래피를 실시하였다. 고체에 메탄올(30 mL)을 투입하고 암모늄 하이드록사이드(3 mL)로 포화시킨 후 실온에서 3시간 동안 교반시키고 물(100 mL)로 희석하여 필터 하였다. 표제 화합물은 진공 오븐에 건조하여 90 mg을 얻었다(50 % 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.7(br s, 1H),

8.76(s, 1H), 8.23-8.14(m, 3H), 8.10(t, 2H), 7.83(d, 1H), 7.68-7.62(m, 3H), 7.43(t, 2H); ES-MS m/z 357 [M+1]⁺.

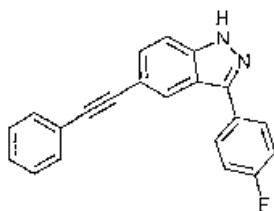
<767> 실시예 131. 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-2-메틸-1,3,4-옥사디아졸의 합성



<768>

<769> 실시예 117의 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-메틸-4H-1,2,4,-트리아졸을 정제하여 부생성물을 분리하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.6(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.0-8.08(m, 3H), 7.8(d, 1H), 7.4(t, 2H), 2.5(s, 3H), ES-MS m/z 295 [M+1]⁺.

<770> 실시예 132. 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-페닐에틸)-1H-인다졸의 합성



<771>

<772> A. 2-아미노-5-브로모-4'-플루오로벤조페논

<773> 130 °C 플라스크 안의 니트 4-플루오로벤조일 클로라이드(50.00 g, 315 mmol)에 4-브로모아닐린(17.00 g, 100 mmol) 몇 부분 첨가하였다. 후에 130 °C에서 1시간 동안 교반하고 온도를 190 °C로 상승시키고, 반응 혼합물에 징크 클로라이드(11.00 g, 80.7 mmol)를 몇 부분 첨가한 후 220 °C에서 22시간 동안 가열하였다. 일단 180 °C로 냉각시킨 후 혼합물에 농축된 황산(50 mL), 아세트산(70 mL), 물(70 mL), 그리고 다른 부분에 황산(50 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물은 120 °C에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물(500 mL)에 붓고 흰색 고체를 침전 시켰다. 상기 침전물은 필터에 의해 수집되고 에틸아세테이트에 용해시키고 pH가 8이 될 때까지 5 % 소듐 카보네이트로 세척하였다. 상기 침전물은 소듐 카보네이트에 의해 염기화 되고 에틸아세테이트에 의해 추출하였다. 결합된 에틸 아세테이트층은 마그네슘 설페이트로 건조되어지고 필터되고 농축하였다. 잔여물은 크로마토그래피(SiO₂, 15~20 % 에틸아세테이트/헥산)에 의해 정제되어 표제 화합물을 얻었다(13.64 g, 46 % 수율). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.67(m, 2H), 7.51(d, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.14-7.20(m, 2H), 6.02(br s, 2H); ES-MS m/z 296 [M+3]⁺, 294[M+1]⁺.

<774> B. 5-브로모-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸

<775> -15 °C의 6 N 하이드로클로라이드 용액(400 mL)과 테트라하이드로퓨란(500 mL) 안의 2-아미노-5-브로모-4'-플루오로벤조페논(13.50 g, 45.9 mmol) 용액에 수용액(20 mL)상의 소듐 나이트리트(4.12 g, 59.7 mmol)를 천천히 떨어뜨렸다. 냉수조 안에서 30분 동안 교반한 후에 반응 혼합물에 농축된 하이드로클로릭 에시드(70 mL)안의 틴(II) 클로라이드 디하이드레이트(28.48 g, 126 mmol)를 떨어뜨렸다. 흰색 고체는 즉시 침전되었다. 30분 후에 흰색 고체를 필터하고 에틸 아세테이트에 용해시켜 포화된 소듐 바이카보네이트로 세척하였다. 상기 침전물은 수산화나트륨으로 중화되고 디클로로메탄으로 추출되었다. 에틸아세테이트와 디클로로메탄 층은 결합되고 마그네슘 설페이트로 건조되고 농축하였다. 에틸아세테이트로 결정화하여 흰색고체의 표제

화합물(5.266 g)을 얻었다. 상기 모용액은 크로마토그래피(SiO_2 , 15~30 % 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물의 다른 반응에 제공하였다(3.429 g, 총 8.695 g, 65 % 수율). ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.54(br s, 1H), 8.11(m, 1H), 7.87-7.92(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.34(d, 1H), 7.20-7.26(m, 2H); ES-MS m/z 293 $[\text{M}+3]^+$, 291 $[\text{M}+1]^+$.

<776> C. 5-브로모-3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸

<777> 대기 온도의 질소가스 존재에서 건조된 테트라하이드로피란(80 mL)안의 5-브로모-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸(8 g, 27.48 mmol)의 용액에 3,4-디하이드로-2H-피란(5.78 g, 68.7 mmol)과 파라-톨루엔설포닉 에시드 모노하이드레이트(1.00 g, 5.26 mmol)를 첨가하였다. 반응혼합물은 실온에서 24시간동안 교반하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 퀀칭하고 5 % 소듐 카보네이트와 소금물로 세척하였다. 상기 디클로로메탄층은 마그네슘 설페이트로 건조하여 농축하였다. 디에틸에테르와 헥산으로 결정화하여 표제 화합물을 얻었다(8.47 g, 82 % 수율). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.07(t, 1H), 7.86-7.91(m, 2H), 7.47-7.55(m, 2H), 7.16-7.26(m, 2H), 5.74(dd, 1H), 4.05(m, 1H), 3.76(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.08-2.21(m, 2H), 1.66-1.83(m, 3H); ES-MS m/z 377 $[\text{M}+3]^+$, 375 $[\text{M}+1]^+$.

<778> D. 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-페닐에틸)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸

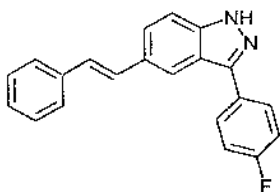
<779> 질소 존재하에서 건조된 아세토니트릴(10 mL) 안의 5-브로모-3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸(0.375 g, 1.0 mmol), 트리에틸아민(1.5 mL), 트리-올소-톨릴포스핀(0.122 g, 0.4 mmol), 트리(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)과 페닐아세틸렌(0.204 g, 2.0 mmol) 혼합물을 밤새 환류시켰다. 상기를 물로 퀀칭하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출물을 마그네슘 설페이트로 건조하고 필터하고 농축하였다. 잔류물은 크로마토그래피(SiO_2 , 10~15 % 에틸아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(0.127 g, 32 % 수율). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.16(t, 1H), 7.93-7.97(m, 2H), 7.54-7.64(m, 4H), 7.34-7.37(m, 3H), 7.21(t, 2H), 5.77(dd, 1H), 4.08(m, 1H), 3.79(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.11-2.21(m, 2H), 1.57-1.83(m, 3H); ES-MS m/z 397 $[\text{M}+1]^+$.

<780> E. 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-페닐에틸)-1H-인다졸

<781> 테트라하이드로피란(15 mL) 안의 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-페닐에틸)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸 용액에 6 N 하이드로클로라이드 용액(10 mL)을 첨가하여 혼합하고 대기 온도에서 밤새 교반하였다. 후에 테트라하이드로피란을 증발시키고 수용액상은 5 % 소듐 카보네이트로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 잔류물은 크로마토그래피(SiO_2 , 15~30 % 에틸아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(0.071 g, 90 % 수율). ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.19(br, 1H), 8.20(s, 1H), 7.94-7.98(m, 2H), 7.55-7.61(m, 3H), 7.48(dd, 1H), 7.34-7.41(m, 3H), 7.23(t, 2H); ES-MS m/z 313 $[\text{M}+3]^+$.

<782> 실시예 133

<783> 5-[(1E)-2-페닐비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸의 합성



<784>

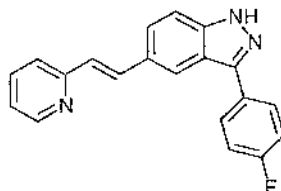
<785> A. 5-[(1E)-2-페닐비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸

<786> 스타이렌(0.208 g, 2.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.267 g, 67% 수율). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.94-7.99(m, 3H), 7.69(dd, 1H), 7.62(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.37(t, 2H), 7.19-7.29(m, 4H), 7.15(d, 1H), 5.77(dd, 1H), 4.08(m, 1H), 3.79(m, 1H), 2.63(m, 1H), 1.83-2.21(m, 2H), 1.57-1.80(m, 3H); ES-MS(m/z) 399 $[\text{M}+1]^+$.

<787> B. 5-[(1E)-2-페닐비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸

<788> 5-[(1E)-2-페닐비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸(0.20 g, 0.5 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 E에 상술한대로 표제 화합물을 제조하였다(0.124 g, 79% 수율). ^1H NMR(CDCl_3) δ 10.1(br s, 1H), 7.95-8.02(m, 3H), 7.72(dd, 1H), 7.49-7.56(m, 3H), 7.38(t, 2H), 7.21-7.30(m, 4H), 7.15(d, 1H); ES-MS(m/z) 315 $[\text{M}+1]^+$.

<789> 실시예 134. 5-[(1E)-2-(2-피리딜)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸의 합성



<790>

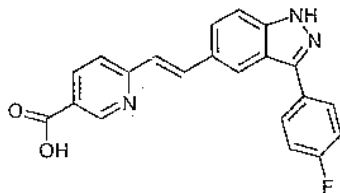
<791> A. 5-[(1E)-2-피리딜비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸

<792> 2-비닐피리딘(0.210 g, 2.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.305 g, 76% 수율). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.61(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.94-7.98(m, 2H), 7.62-7.80(m, 4H), 7.42(d, 1H), 7.13-7.24(m, 4H), 5.77(dd, 1H), 4.08(m, 1H), 3.79(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.10-2.21(m, 2H), 1.64-1.83(m, 3H); ES-MS(m/z) 400 $[\text{M}+1]^+$.

<793> B. 5-[(1E)-2-피리딜비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸

<794> 5-[(1E)-2-피리딜비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸(0.20g, 0.5 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.149 g, 94% 수율). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.4(br s, 1H), 8.76(d, 1H), 8.53(t, 1H), 8.35-8.45(m, 3H), 8.06(m, 2H), 7.70-7.85(m, 4H), 7.40(m, 2H); ES-MS(m/z) 316 $[\text{M}+1]^+$.

<795> 실시예 135. 4-((1E)-2-[(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]비닐)벤조익 에시드의 합성



<796>

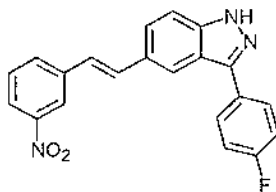
<797> A. 4-((1E)-2-[(3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸-5-일]비닐)벤조익 에시드

<798> 4-비닐벤조익 에시드(0.296 g, 2.0 mmol)를 사용하여 상기 실시예 132 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.284 g, 64% 수율). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.87(br s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.07(m, 2H), 7.94(m, 3H), 7.84(d, 1H), 7.74(d, 2H), 7.63(d, 1H), 7.40(m, 3H), 5.94(d, 1H), 3.92(m, 1H), 3.81(m, 1H), 2.47(m, 1H), 2.06(m, 2H), 1.78(m, 3H); ES-MS(m/z) 433 [M+1] $^+$

<799> B. 4-((1E)-2-[(3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]비닐)벤조익 에시드

<800> 4-((1E)-2-[(3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸-5-일]비닐)벤조익 에시드(0.221 g, 0.5 mmol)를 사용하여 상기 실시예 132 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.163 g, 91% 수율). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13.35(br s, 1H), 12.8(br s 1H), 8.25(s, 1H), 8.08(m, 2H), 7.95(d, 2H), 7.83(d, 1H), 7.74(d, 2H), 7.63(m, 2H), 7.38(m, 3H); ES-MS(m/z) 359 [M+1] $^+$

<801> 실시예 136. 5-[(1E)-2-(3-니트로페닐)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸의 합성

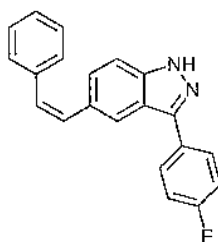


<802>

<803> A. 5-[(1E)-2-(3-니트로페닐)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸

<804> 5-브로모-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸(0.291 g, 1.0 mmol)과 3-니트로스타이렌(0.298 g, 2.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.134 g, 52% 수율). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ 10.12(br s, 1H), 8.41(t, 1H), 8.11(ddd, 1H), 8.07(s, 1H), 7.97(m, 2H), 7.82(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.54(m, 2H), 7.40(d, 1H), 7.26(m, 2H), 7.16(d, 1H); ES-MS(m/z) 360 [M+1] $^+$

<805> 실시예 137. 5-[(1Z)-2-페닐비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸의 합성



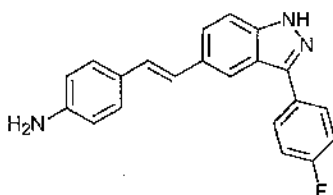
<806>

<807> A. 5-[(1Z)-2-페닐비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸

<808> 3-(4-플루오로페닐)-5-(2-페닐에티닐)-1H-인다졸(0.050 g, 0.16 mmol), 퀴놀린(0.030 g), 및 팔라듐(바륨 카보네이트 상에서 5 중량%, 0.015 g)의 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)에서 5시간동안 수소 하에서 교반하였다. 셀라이트로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 5% 하이드로클론산 용액과 소금물로 세척하고, 과량의 마그네슘 실페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 그런 다음 잔여물로 표제 화합물을 제조하기 위해 크로마토그래피(SiO₂, 15-30% 에틸 아세테이트/헥산)와 HPLC로 정제하였다(0.023 g, 46% 수율):

¹HNMR (CDCl₃) δ 10.15(br s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.70(m, 2H), 7.29(m, 7H), 7.11(t, 2H), 6.72(d, 1H), 6.68(d, 1H); ES-MS(m/z) 315 [M+1]⁺

<809> 실시예 138. 5-[(1E)-2-(4-아미노페닐)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸의 합성



<810>

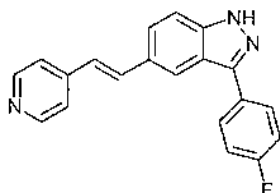
<811> A. 5-[(1E)-2-(4-아미노페닐)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸

<812> 4-비닐아닐린(0.286 g, 2.4 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다 (0.196 g, 49% 수율): ¹HNMR (CDCl₃) δ 7.96(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.5(ddd, 1H), 7.59(d, 1H), 7.36(d, 2H), 7.21(t, 2H), 7.05(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.69(m, 2H), 5.76(dd, 1H), 4.08(m, 1H), 3.78(m, 1H), 3.7(br, 2H), 2.63(m, 1H), 2.14(m, 2H), 1.79(m, 3H); ES-MS(m/z) 414 [M+1]⁺

<813> B. 5-[(1E)-2-(4-아미노페닐)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸

<814> 5-[(1E)-2-(4-아미노페닐)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸(0.185 g, 0.45 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.094 g, 64% 수율): ¹HNMR (CDCl₃) δ 10.1(br s, 1H), 7.97(m, 3H), 7.66(dd, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.37(m, 2H), 7.23(m, 2H), 7.05(m, 2H), 6.71(m, 2H); ES-MS(m/z) 330 [M+1]⁺

<815> 실시예 139. 5-[(1E)-2-(4-피리딜)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸의 합성



<816>

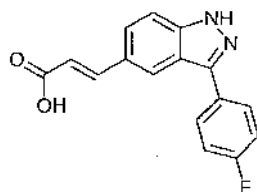
<817> A. 5-[(1E)-2-(4-피리딜)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸

<818> 4-비닐피리딘(0.252 g, 2.4 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다 (0.284 g, 74% 수율). ¹HNMR (CDCl₃) δ 8.58(dd, 2H), 7.95(m, 3H), 7.69(dd, 1H), 7.65(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.39(dd, 2H), 7.22(m, 2H), 7.04(d, 1H), 5.78(dd, 1H), 4.09(m, 1H), 3.80(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.15(m, 2H), 1.80(m, 3H); ES-MS(m/z) 400 [M+1]⁺

<819> B. 5-[(1E)-2-(4-피리딜)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸

<820> 5-[(1E)-2-(4-피리딜)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸(0.265 g, 0.66 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.164 g, 79% 수율). ¹HNMR (CDCl₃) δ 10.3(br s, 1H), 8.59(d, 2H), 8.06(s, 1H), 7.96(dd, 2H), 7.72(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.40(d, 2H), 7.25(t, 2H), 7.04(d, 1H); ES-MS(m/z) 416 [M+1]⁺

<821> 실시예 140. (2E)-3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]프로프-2-에노익 에시드



<822>

<823> A. 에틸(2E)-3-[3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸-5일]프로프-2-에노에이트

<824> 에틸 아세테이트(0.751 g, 7.5 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.881 g, 74% 수율). ¹HNMR (CDCl₃) δ 8.05(s, 1H), 7.92(m, 2H), 7.83(d, 1H), 7.64(d, 2H), 7.21(t, 2H), 6.46(d, 1H), 5.76(dd, 1H), 4.28(q, 2H), 4.07(m, 1H), 3.78(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.14(m, 2H), 1.76(m, 3H), 1.35(t, 3H); ES-MS(m/z) 395 [M+1]⁺

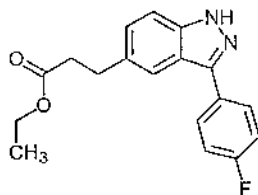
<825> B. 에틸(2E)-3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]프로프-2-에노에이트

<826> 에틸(2E)-3-[3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸-5일]프로프-2-에노에이트(0.850 g, 2.15 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.602 g, 90% 수율). ¹HNMR (CDCl₃) δ 10.51(br s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.93(m, 2H), 7.84(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.24(t, 2H), 6.47(d, 1H), 4.29(q, 2H), 1.36(t, 3H); ES-MS(m/z) 311 [M+1]⁺

<827> C. (2E)-3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]프로프-2-에노익 에시드

<828> 테트라하이드로피란(10 mL) 중에 에틸 (2E)-3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]프로프-2-에노에이트(0.10 g, 0.32 mmol)를 녹인 용액에 물(5 mL) 중에 리튬 하이드록사이드(0.032 mg, 1.6 mmol)를 녹인 용액을 첨가하고, 그 혼합물을 주위온도에서 밤새 교반하였다. 그 반응 혼합물을 6N 염산성화하여 백색 고형물을 얻었다. 그리고 나서 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(0.43 g, 48% 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.45(br s, 1H), 12.28(br s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.11(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.35(t, 2H), 6.57(d, 1H); ES-MS(m/z) 283 [M+1]⁺

<829> 실시예 141. 에틸(2E)-3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]프로프-2-에노에이트의 합성

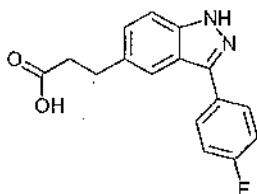


<830>

<831> A. 에틸(2E)-3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]프로프-2-에노에이트

<832> 에틸 아세테이트(15 mL)에 에틸(2E)-3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]프로프-2-에노에이트(0.48 g, 1.54 mmol)과 Pd/C(10 중량%, 0.05%)이 녹아있는 현탁액을 수소 하에서 6시간동안 교반하였다. 셀라이트로 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 농축시켰다. 그리고 나서 잔여물을 크로마토그래피(SiO₂, 30-50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 제조하였다(0.465 g, 96% 수율): ¹HNMR (CDCl₃) δ 10.28(br s, 1H), 7.92(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.42(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.21(t, 2H), 4.13(q, 2H), 3.10(t, 2H), 2.69(t, 2H), 1.23(t, 3H); ES-MS(m/z) 313 [M+1]⁺

<833> 실시예 142. 3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]프로파노익 에시드의 합성

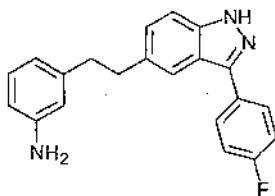


<834>

<835> A. 3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]프로파노익 에시드

<836> 에틸(2E)-3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]프로프-2-에노에이트(0.40 g, 1.28 mmol)를 사용하여 상기 실시예 140 C에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.224g, 62% 수율). ¹HNMR (CDCl₃) δ 13.15(br s, 1H), 8.01(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.33(m, 3H), 2.96(t, 2H), 2.60(t, 2H); ES-MS(m/z) 285 [M+1]⁺

<837> 실시예 143. 5-[2-(3-아미노페닐)에틸]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸의 합성

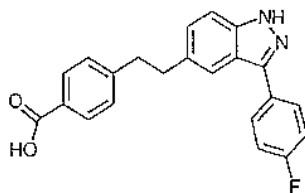


<838>

<839> A. 5-[2-(3-아미노페닐)에틸]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸

<840> 5-[(1E)-2-(3-니트로페닐)비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸(0.10 g, 2.78 mmol)을 사용하여 상기 실시예 141 A에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.051 g, 55% 수율). ¹HNMR (CDCl₃) δ 9.8(br s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.43(d, 1H), 7.18-7.26(m, 3H), 7.09(t, 1H), 6.62(d, 1H), 6.54(m, 2H), 3.5(br s, 2H), 3.05(m, 2H), 2.88(m, 2H); ES-MS(m/z) 332 [M+1]⁺

<841> 실시예 144. 4-{2-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]에틸}벤조익 에시드의 합성

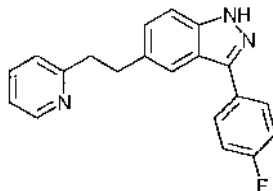


<842>

<843> A. 4-{2-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]에틸}벤조익 에시드

<844> 메탄올 중에 4-((1E)-2-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]비닐}벤조익 에시드(0.120 g, 0.33 mmol)를 사용하여 상기 실시예 141 A에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하고(0.044 g, 36% 수율), HPLC로 정제하였다. ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.13(br s, 1H), 7.76-7.94(m, 5H), 7.48(m, 1H), 7.32(m, 5H), 3.03(m, 4H); ES-MS(m/z) 361 [M+1]⁺

<845> 실시예 145. 3-(4-플루오로페닐)-5-[2-(2-피리딜)에틸]-1H-인다졸의 합성

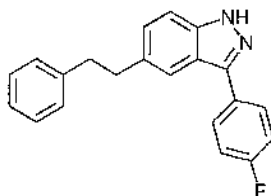


<846>

<847> A. 3-(4-플루오로페닐)-5-[2-(2-피리딜)에틸]-1H-인다졸

<848> 메탄올 중에 5-[(1E)-2-피리딜비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸(0.125 g, 0.4 mmol)을 사용하여 상기 실시예 141 A에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하고 HPLC로 정제하였다(0.060 g, 47% 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.14(br s, 1H), 8.52(d, 1H), 7.95(m, 2H), 7.79(s, 1H), 7.69(ddd, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.22-7.35(m, 5H), 3.12(m, 4H); ES-MS(m/z) 318 [M+1]⁺

<849> 실시예 146. 3-(4-플루오로페닐)-5-[2-페닐에틸]-1H-인다졸의 합성

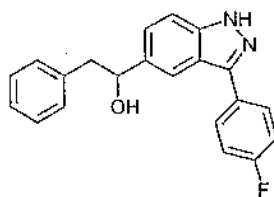


<850>

<851> A. 3-(4-플루오로페닐)-5-[2-페닐에틸]-1H-인다졸

<852> 5-[(1E)-2-피리딜비닐]-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸(0.10 g, 0.32 mmol)을 사용하여 상기 실시예 141 A에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.035 g, 35% 수율). ¹HNMR (CDCl₃) δ 10.0(br s, 1H), 7.87(m, 2H), 7.66(m, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.27-7.30(m, 3H), 7.17-7.24(m, 5H), 3.08(m, 2H), 2.98(m, 2H); ES-MS(m/z) 317 [M+1]⁺

<853> 실시예 147. 1-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]-2-에닐에탄-1-올의 합성



<854>

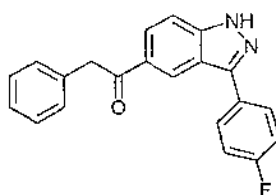
<855> A. 1-[3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸-5일]-2-에닐에탄-1-올

<856> -78 °C, 질소 하에서 건조된 테트라하이드로피란(15 mL) 중에 5-브로모-3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸(0.5 g, 1.0 mmol) 녹아있는 용액에 헥산(1.1 mL, 1.7 mmol) 중에 부틸 리튬이 녹아있는 용액 1.6M을 한방울씩 첨가하였다. 20분 동안 교반 후, 상기 반응 혼합물에 페닐아세트알데하이드(0.228 g, 1.9 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78 °C에서 1시간 더 교반하고, 실온으로 올라가도록 서서히 온도를 높여주었다. 물로 냉각시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 그 추출물을 과량의 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 그리고 나서 잔여물은 크로마토그래피(SiO₂, 15-30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(0.246 g, 44% 수율): ¹HNMR (CDCl₃) δ 7.86(m, 2H), 7.80(d, 1H), 7.09-7.47(m, 9H), 6.98(dd, 1H), 5.70(dd, 1H), 5.07(t, 1H), 4.08(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.06(d, 1H), 2.67(m, 2H), 2.11(m, 2H), 1.75(m, 3H); ES-MS(m/z) 417 [M+1]⁺

<857> B. 1-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]-2-에닐에탄-1-올

<858> 1-[3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸-5일]-2-에닐에탄-1-올(0.130 g, 0.31 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.024 g, 23% 수율): ¹HNMR (CDCl₃) δ 10.0(br s, 1H), 7.89(m, 2H), 7.49(m, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.27-7.34(m, 3H), 7.16-7.23(m, 5H), 7.05(dd, 1H), 5.07(dd, 1H), 3.09(m, 2H); ES-MS(m/z) 333 [M+1]⁺

<859> 실시예 148. 1-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5일]-2-페닐에탄-1-온의 합성



<860>

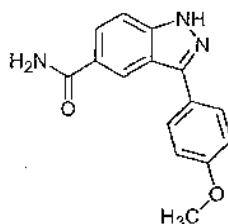
<861> A. 1-[3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸-5일]-2-페닐에탄-1-온

<862> 질소 하에서 건조된 디클로로메탄(10 mL) 중에 1-[3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸-5-일]-2-페닐에탄-1-올(0.223 g, 0.54 mmol)과 피리디늄 클로로크로메이트(1.0 g, 4.6 mmol)가 녹아있는 현탁액을 주위온도에서 6시간동안 교반하였다. 그것을 디클로로메탄으로 희석하고 포화된 소듐 비카보네이트와 소금물로 세척하였다. 유기층을 과량의 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 그리고 나서 잔여물을 크로마토그래피(SiO₂, 15-30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(0.112g, 51% 수율): ¹HNMR (CDCl₃) δ 8.62(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.85-7.90(m, 2H), 7.65(dd, 1H), 7.19-7.37(m, 7H), 5.77(dd, 1H), 4.35(s, 2H), 4.06(m, 1H), 3.77(m, 1H), 2.59(m, 1H), 2.14(m, 2H), 1.70(m, 3H); ES-MS(m/z) 415 [M+1]⁺

<863> B. 1-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-2-페닐에탄-1-온

<864> 1-[3-(4-플루오로페닐)-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-인다졸-5-일]-2-페닐에탄-1-온(0.10 g, 0.24 mmol)을 사용하여 상기 실시예 132 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.021g, 27% 수율). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.37(br s, 1H), 8.67(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.86-7.91(m, 2H), 7.52(d, 1H), 7.21-7.38(m, 7H), 4.37(s, 2H), 3.09(m, 2H); ES-MS(m/z) 331 $[\text{M}+1]^+$

<865> 실시예 149. 3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카복사마이드의 합성



<866>

<867> A. 1H-인다졸-5-카보니트릴

<868> 1L 비이커에 5-아미노인다졸 20.0 g(150 mmol) 및 얼음 150 g을 첨가하였다. 그 혼합물을 마그네틱 교반기로 교반하고, 얼음-수욕상에서 냉각시켰다. 그 혼합물에 농축된 하이드로클로릭 에시드 수용액 37.5 mL을 첨가하고, 물 30 mL 중에 소듐 니트라이트 10.5 g(152 mmol, 1.01 당량)이 녹아있는 용액을 15분 이상 한방울씩 떨어뜨렸다. 그 혼합물을 강하게 30분 동안 교반하고, 고형의 소듐 카보네이트(Na_2CO_3) 9.5 g으로 pH 7.0이 되도록 조심스럽게 중성화시켰다. 이 혼합물을 1L 분리 깔때기에 옮겨 얼음을 추가하여 차갑게 유지시키고 냉각시키고, 구리(I)시아나이드(CuCN) 16.8 g(188 mmol, 1.24 당량), 소듐 시아나이드(NaCN) 24.4 g (498 mmol, 3.32 당량), 물 112 mL 및 에틸 아세테이트(EtOAc) 250 mL의 혼합물을 2L 삼각 플라스크에 20분 이상 교반하였다. 그 반응물로부터 질소가스를 방출하였다. 혼합물은 곧 진하게 변하였고 30분 동안 얼음에서 교반한 다음, 얼음을 제거하였다. 3.5시간 동안 계속 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 내부 온도가 50 $^{\circ}\text{C}$ 가 될 때까지 핫 플레이트에서 가열하였다. 그 반응물을 핫 플레이트로부터 이동하여 35 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 여과지로 여과하였다. 그 층을 분리하고, 유기층을 포화된 NaCl 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하였다. 유기층을 실리카겔 200 g이 포함된 65 mm 컬럼으로 직접 부어 EtOAc 로 추출하였다. 500 mL 분획을 모으고, 분획을 포함하는 모든 생성물을 결합하고 농축시켜 표제 화합물을 얻었다(19.60 g, 91% 수율):EZ-MS(m/z) 144 $[\text{M}+1]^+$.

<869> B. 3-브로모-1H-인다졸-5-카보니트릴

<870> 2 L의 둥근바닥 플라스크에 1H-인다졸-5-카보니트릴(17.6 g, 123 mmol), 메탄올(MeOH) 333 mL, 2.0M NaOH 수용액 333 mL 및 2.0M NaOH 수용액 166 mL 중에 브로마인(Br_2 , 54.7 g, 344 mmol, 2.80 당량)이 녹아있는 용액으로 채웠다. 혼합물을 40 $^{\circ}\text{C}$ (외부온도), 6시간 동안 오일욕 상에서 따뜻하게 한 뒤, 수욕 상에서 실온으로 냉각시켰다. 4.0 M HCl 수용액 103 mL로 상기 용액의 pH가 5.5가 되도록 하였다. 그 결과 침전물을 여과에 의해 모으고, 물 200 mL로 세척하고 건조시켰다. 그 생성물을 크로마토그래피(실리카겔 265g, 30-40% EtOAc /헥산)로 정제하였다. 표제 화합물을 얻었다(12.83 g, 47% 수율): ES-MS(m/z) 222 $[\text{M}+1]^+$.

<871> C. 3-브로모-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<872> 무수 THF 247 mL 중에 3-브로모-1H-인다졸-5-카보니트릴 13.67 g(61.56 mmol)과 p-톨루엔설포닉 에시드 모노하이드레이트 2.06 g(10.8 mmol, 0.175 당량)이 녹아있는 용액에 3,4,-디하이드로-2H-피란 11.2 mL(123 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 존재 하에서 14시간동안 환류시켰다. 반응물을 포화된 소듐 비카보네이트 수용액(sat. aq. NaHCO_3)으로 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 두 번 추출하였다.

결합된 유기물을 2 × sat. aq. NaHCO₃, 1 × NaCl로 세척하고, 과량의 Na₂SO₄로 건조시켰다. 조 추출물을 크로마토그래피(200 g 실리카겔, 30% 에틸 아세테이트/헥산)하여 표제 화합물을 얻었다(14.34 g, 76% 수율): ES-MS(m/z) 306 [M+1]⁺.

<873> D. 3-(4-메톡시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<874> 비이커에 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴 300 mg(0.98 mmol), 4-메톡시페닐보론산 223 mg(1.47 mmol, 1.50 당량), 디클로로메탄(Aldrich)과 [1,1'-비스(기페닐포스포노)-페로센] 디클로로팔라듐(II) 복합체 80.3 mg(0.098 mmol, 0.100 당량), 분말 포타슘 포스페이트 1.04 g(4.90 mmol, 4.98 당량) 및 무수 1,2-디메톡시에탄(DME) 4.90 mL를 채웠다. 혼합물을 질소 하에서 19시간 환류시켰다. 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석시키고, 2 × sat. aq. NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 조 추출물을 실리카겔 크로마토그래피(20-30% 에틸 아세테이트/헥산)하여 표제 화합물을 얻었다(251 mg, 77% 수율): ES-MS(m/z) 334 [M+1]⁺.

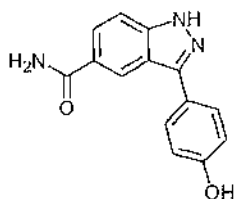
<875> E. 3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴

<876> 3-(4-메톡시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴 251 mg(0.753 mmol), 디옥산 5.0 mL 및 6.0N HCl 수용액 5.0 mL의 혼합물을 65 °C, 22시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 물 10mL와 에틸 아세테이트 20.0 mL의 혼합물을 교반하면서 첨가하였다. 층이 분리되고, 무수 층은 에틸아세테이트로 추출하였다. 결합된 유기층에 sat. aq. NaHCO₃ 60mL를 빠르게 교반하면서 첨가하였다. 층 분리가 되고, 유기층을 sat. aq. NaHCO₃으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 조 추출물을 실리카겔 크로마토그래피(30-50% 에틸 아세테이트/헥산)하여 표제 화합물을 얻었다(129 mg, 71% 수율): ES-MS(m/z) 250 [M+1]⁺.

<877> F. 3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카복사마이드

<878> 3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴 20 mg(0.080 mmol), 95% 변성된 에탄올 0.428 mL, 물 0.021 mL, 30% H₂O₂ 수용액 0.32 mL 및 6.0N NaOH 0.032 mL(0.192 mmol, 2.4 당량)의 혼합물을 50 °C, 3시간동안 가열하고 난 후, 6.0N 10 aq.HCl 0.052 mL로 pH가 6이 되도록 산성화하였다. 혼합물을 2 × EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기물을 2 × sat. aq. NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 얻었다(8.9 mg, 41.6% 수율): ¹HNMR (CDCl₃/DMSO-d₆) δ 12.5(br s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.95(d, 2H), 7.85(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.05(d, 2H), 3.89(s, 3H); ES-MS(m/z) 268 [M+1]⁺

<879> 실시예 150. 3-(4-하이드록시페닐)-1H-인다졸-5-카복사마이드의 합성



<880> A. 3-(4-하이드록시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<882> 4-하이드록시벤젠보론산(250 mg, 1.81 mmol)를 사용하여 상기 실시예 149 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(219 mg, 57% 수율). ES-MS(m/z) 320 [M+1]⁺.

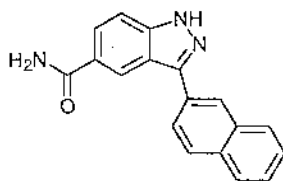
<883> B. 3-(4-하이드록시페닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴

<884> 3-(4-하이드록시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(860 mg, 2.69 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(520 mg, 82% 수율). ES-MS(m/z) 236 [M+1]⁺.

<885> C. 3-(4-하이드록시페닐)-1H-인다졸-5-카복사마이드

<886> 3-(4-하이드록시페닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴(60 mg, 0.255 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 F에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(30 mg, 48% 수율). ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.22(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.1(br s, 1H), 7.95-7.80(m, 3H), 7.56(d, 1H), 7.4(br, 1H), 6.93(d, 2H); ES-MS(m/z) 254 [M+1]⁺

<887> 실시예 151. 3-(2-나프틸)-1H-인다졸-5-카복사마이드의 합성



<888> A. 3-(2-나프틸)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<890> 2-나프타렌보론산(252 mg, 1.46 mmol)를 사용하여 상기 실시예 149 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(262 mg, 76% 수율). ES-MS(m/z) 354 [M+1]⁺.

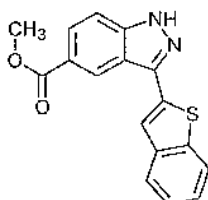
<891> B. 3-(2-나프틸)-1H-인다졸-5-카보니트릴

<892> 3-(2-나프틸)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(262 mg, 0.741 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(105 mg, 53% 수율). ES-MS(m/z) 270 [M+1]⁺.

<893> C. 3-(2-나프틸)-1H-인다졸-5-카복사마이드

<894> 3-(2-나프틸)-1H-인다졸-5-카보니트릴(168 mg, 0.624 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 F에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(142 mg, 79% 수율). ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.53(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.23(dd, 2H), 8.16-8.05(m, 2H), 7.98(m, 2H), 7.68-7.52(m, 3H), 7.39(br s, 1H); ES-MS(m/z) 288 [M+1]⁺

<895> 실시예 152. 메틸 3-벤조[B]티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카복실레이트의 합성



<896> A. 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카복사마이드

<898> 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(1.50 g, 4.92 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 F에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(1.37 g, 86% 수율): ES-MS(m/z) 324 [M+1]⁺.

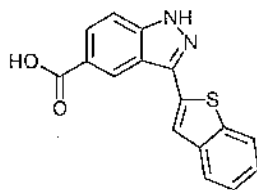
<899> B. 3-벤조[b]티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카복사마이드

<900> 3-브로모-1-피라이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(425 mg, 1.31 mmol), 벤조[b]티오펜-2-보론산(348 mg, 1.95 mmol, 1.49 당량), 디클로로메탄과 [1,1'-비스(기페닐포스포노)-페로센] 디클로로팔라듐(II) 복합체(107 mg, 0.131 mmol, 0.100 당량), 포타슘 포스페이트(1.38 g, 6.50 mmol, 4.96 당량) 및 DME 6.5 mL의 혼합물을 18시간 동안 환류시키고 농축시켰다. 조 추출물을 실리카겔 크로마토그래피(0-5% 메탄올/에틸 아세테이트)하여 표제 화합물을 얻었다(126 mg, 26% 수율): ES-MS(m/z) 378 [M+1]⁺.

<901> C. 메틸 3-벤조[B]티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카복실레이트

<902> 3-벤조[b]티오펜-2-일-1-피라이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카복사마이드(126 mg, 0.334 mmol), 메탄올 10.0 mL 및 6.0N HCl 수용액 10.0 mL의 혼합물을 65℃, 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 6.0N NaOH 수용액 20.0 mL을 교반하면서 한방울씩 첨가하였다. 이 혼합물을 3 × 에틸아세테이트로 추출하고, 결합된 유기물을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 조 추출물을 실리카겔 크로마토그래피(30-40% 에틸 아세테이트/헥산)하여 표제 화합물을 얻었다(27.0 mg, 26% 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.75(br s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.15-7.95(m, 3H), 7.74(d, 1H), 7.45-7.35(m, 2H), 3.94(s, 3H); ES-MS(m/z) 378 [M+1]⁺

<903> 실시예 153. 3-벤조[B]티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카복실산의 합성

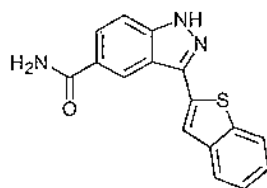


<904>

<905> A. 3-벤조[b]티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카복실산

<906> 메틸 3-벤조[b]티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카복실레이트(20 mg, 0.065 mmol), MeOH 5.00 mL 및 6.0N NaOH 수용액 5.00 mL의 용액을 85 °C, 2.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 6.0N NaOH 수용액으로 희석하고, 3 × 에틸아세테이트로 추출하였다. 그리고 나서 물층은 6.0N HCl 수용액으로 pH가 1이 되도록 산성화하였다. 그 혼합물을 3 × 에틸아세테이트로 추출하고, 결합된 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 얻었다(5 mg, 26% 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.71(br s, 1H), 13.0(very br s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.05-7.95(m, 3H), 7.70(d, 2H), 8.50-8.35(m, 2H); ES-MS(m/z) 295 [M+1]⁺

<907> 실시예 154. 3-벤조[B]티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카복사마이드의 합성

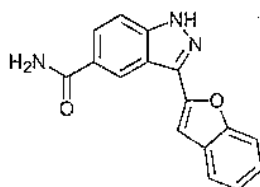


<908>

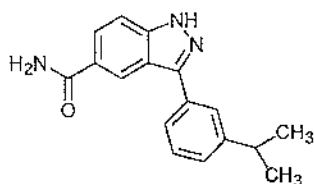
<909> A. 3-벤조[b]티오펜-2-일-1-피라이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<910> 벤조[b]티오펜-2-보론산(348 mg, 1.95 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(397 mg, 110% 수율). ES-MS(m/z) 360 [M+1]⁺.

- <911> B. 3-벤조[b]티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴
- <912> 3-벤조[b]티오펜-2-일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(397 mg, 1.10 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(153 mg, 50.3% 수율). ES-MS(m/z) 276 [M+1]⁺.
- <913> C. 3-벤조[b]티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카복사마이드
- <914> 3-벤조[b]티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(147 mg, 0.534 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 F에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(127 mg, 80.9% 수율). ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.59(br, 1H), 8.80(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.25(br s, 1H), 8.05-7.90(m, 3H), 7.65(d, 1H), 8.50-8.38(m, 3H); ES-MS(m/z) 294 [M+1]⁺
- <915> 실시예 155. 3-벤조[D]퓨란-2-일-1H-인다졸-5-카복사마이드의 합성



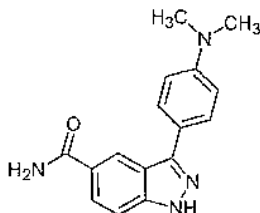
- <916> A. 3-벤조[d]퓨란-2-일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴
- <917> 벤조[d]퓨란-2-보론산(342 mg, 2.11 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(361 mg, 79% 수율). ES-MS(m/z) 344 [M+1]⁺.
- <919> B. 3-벤조[d]퓨란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴
- <920> 3-벤조[d]퓨란-2-일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(361 mg, 1.05 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(128 mg, 47% 수율). ES-MS(m/z) 260 [M+1]⁺.
- <921> C. 3-벤조[D]퓨란-2-일-1H-인다졸-5-카복사마이드
- <922> 3-벤조[d]퓨란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(128 mg, 0.494 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 F에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(134 mg, 98% 수율). ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 8.73(d, 1H), 8.21(s, 1H), 7.97(dd, 1H), 7.70(dt, 2H), 7.61(s, 1H), 7.43(d, 1H), 7.42-7.25(m, 3H); ES-MS(m/z) 278 [M+1]⁺
- <923> 실시예 156. 3-[3-(메틸에틸)페닐]-1H-인다졸-5-카복사마이드의 합성



- <924> A. 3-[3-(메틸에틸)페닐]-1H-인다졸-5-카복사마이드
- <926> 수소화제 퍼옥사이드(2.5 mL)을 사용하여 상기 실시예 149 F에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(100

mg, 55% 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.15(br s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.88-7.84(m, 2H), 7.61(d, 1H), 7.48(t, 1H), 7.33(d, 2H), 3.03(septet, 1H), 1.28(d, 6H); ES-MS(m/z) 280 $[\text{M}+1]^+$

<927> 실시예 157. 3-[4-(디메틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카복사마이드의 합성



<928>

<929> A. 3-[4-(디메틸아미노)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<930> 4-(N,N-디메틸아미노)페닐보론산(322 mg, 1.95 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(257 mg, 56.7% 수율). ES-MS(m/z) 347 $[\text{M}+1]^+$.

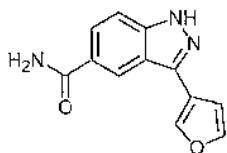
<931> B. 3-[4-(디메틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카보니트릴

<932> 3-[4-(디메틸아미노)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(257 mg, 0.742 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(127 mg, 65.1% 수율). ES-MS(m/z) 276 $[\text{M}+1]^+$.

<933> C. 3-[4-(디메틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카복사마이드

<934> 농축된 HCl 수용액 5.00 mL 중에 3-[4-(디메틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카보니트릴(125 mg, 0.476 mmol)의 용액을 47 °C, 1시간동안 가열하고 나서, 수욕상에서 냉각시킨 6.0N NaOH 수용액 20 mL로 교반하면서 한방울씩 첨가하였다. 혼합물을 2 × 에틸아세테이트로 추출하고 결합된 유기물을 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 추출물로서 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다(69.3 mg, 52.1% 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.19(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.10(br s, 1H), 7.9S-7.82(m, 3H), 7.56(d, 1H), 7.30(br s, 1H), 6.84(d, 2H), 2.98(s, 6H); ES-MS(m/z) 281 $[\text{M}+1]^+$

<935> 실시예 158. 3-(3-퓨릴)-1H-인다졸-5-카복사마이드의 합성

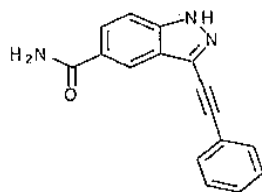


<936>

<937> A. 3-(3-퓨릴)-1H-인다졸-5-카복사마이드

<938> 하이드로젠 퍼옥사이드(2.5 mL)을 사용하여 상기 실시예 149 F에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(100 mg, 55% 수율). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.3(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.14(br s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.85(m, 1H), 7.58(d, 1H), 7.35(br s, 1H), 7.08(s, 1H); ES-MS(m/z) 228 $[\text{M}+1]^+$

<939> 실시예 159. 3-(2-페닐에티닐)-1H-인다졸-5-카복사마이드의 합성



<940>

<941> A. 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(2-페닐에티닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴

<942> 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(400 mg, 1.31 mmol), CH₃CN 10.0 mL, 디이소프로필에틸아민(192 mg, 1.33 mmol, 1.01 당량), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)[(Ph₃)P₂PdCl₂, 0.0187 mmol, 0.0143 당량), 구리(I)요오다이드(CuI, 13.1 mg, 0.0688 mmol, 0.0525 당량) 및 페닐아세틸렌(147 mg, 1.44 mmol, 1.10 당량)의 혼합물을 3시간동안 환류시키고 농축시켰다. 20-30% 에틸아세테이트/헥산을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하고 표제 화합물(327 mg, 76.2% 수율)을 얻었다: ES-MS(m/z) 328 [M+1]⁺.

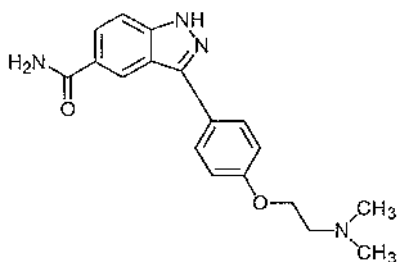
<943> B. 3-(2-페닐에티닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴

<944> 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(2-페닐에티닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴(327 mg, 0.999 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(77.7 mg, 32.0% 수율). ES-MS(m/z) 244 [M+1]⁺.

<945> C. 3-(2-페닐에티닐)-1H-인다졸-5-카복사마이드

<946> 3-(2-15 페닐에티닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴(99.4 mg, 0.409 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 F에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(73.8 mg, 69.0% 수율). ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.72(s, 1H), 8.43(br, 1H), 8.19(br s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.75-7.62(m, 3H), 7.51-7.45(m, 3H), 7.41(br, 1H); ES-MS(m/z) 262 [M+1]⁺

<947> 실시예 160. 3-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-1H-인다졸-5-카복사마이드의 합성



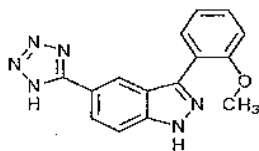
<948>

<949> A. 3-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-1H-인다졸-5-카복사마이드

<950> 3-(4-하이드로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(400 mg, 1.25 mmol), 트리페닐포스핀(Ph₃P, 656 mg, 2.50 mmol, 2.00 당량), 에틸 아세테이트 4.00 mL, N,N-디메틸에탄올아민(223 mg, 2.50 mmol, 2.00 당량) 및 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD, 436 mg, 2.50 mmol, 2.00 당량)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 6.0N HCl 수용액으로 세척하였다. 물층을 3 × 에틸아세테이트로 추출하고 나서 6.0N NaOH 수용액을 충분히 첨가하여 pH가 14가 되도록 하였다. 이 혼합물을 3 × 에틸아세테이트로 추출하고, 결합된 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 조 잔여물에 농축된 HCl 수용액 6.00 mL를 첨가하였다. 그 혼합물을 45 °C, 1.25시간 동안 가열하였다. 그리고 나서 그 혼합물을 6.0N NaOH 수용액 25 mL에 첨가하여 교반하고 수욕상에서 냉각시켰다. 5-15% 메탄올을 포함하는 0.5% 트리에틸아민(TEA)/CH₂Cl₂를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다

(86.6 mg, 21.4% 수율): $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.34(br s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.17(br s, 1H), 8.00-7.85(m, 3H), 7.58(d, 2H), 7.35(br s, 1H), 7.10(d, 2H), 4.13(t, 2H), 2.66(t, 2H), 2.24(s, 6H); ES-MS(m/z) 325 $[\text{M}+1]^+$

<951> 실시예 161. 1-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-2-메톡시벤젠의 합성



<952>

<953> A. 4-플루오로-3-포르밀벤젠카보니트릴

<954> 리튬 디시오프로필 아마이드(LDA)(22 mL, 49.56 mmol, 2.0N 상업용 헥산 용액)을 테트라하이드로퓨란(50 mL)을 첨가하고, 78℃, 질소 하에서 냉각하였다. 4-플루오로벤조니트릴을 중량(5.0 g, 41.3 mmol)하고, 질소 하에서 놓아두고 드라이 테트라하이드로퓨란 25 mL 중에 용해시켰다. 이 용액에 LDA 용액을 한방울씩 첨가하였다. 얻어진 용액을 디메틸포름아마이드 4 mL로 냉각하기 전에 -78 ℃, 한시간 동안 교반하였다. 아세트산 8 mL와 증류수 20 mL를 첨가하기 전에 그 온도를 10분간 유지하였다. 정제되지 않은 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고형의 순수 생성물 4.6 g을 얻었다(74.6% 수율).

<955> 표제 화합물(3.5 g, 56.8% 수율)의 두 번째 배치(batch)를 벤조니트릴 5 g(41.3 mmol)을 사용하여 20 준비하였다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.3(s, 1H), 8.21(dd, 1H), 7.91(d of 1, 1H), 7.35(t, 1H); ES-MS M^+ was not detected.

<956> B. 1H-인다졸-5-카보니트릴

<957> 4-플루오로-3-포르밀벤젠카보니트릴(4.6 g, 30.85 mmol)을 하이드라진 모노-하이드레이트 20 mL 중에 부유시키고, 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 여과하여 백색 고형물을 분리하고, 소량의 증류수로 세척하고, 진공하에서 건조시켰다(3.6 g, 81% 수율).

<958> 동일한 프로토콜을 사용하여 4-플루오로-3-포르밀벤젠카보니트릴 3.5 g을 표제 화합물로 전환시켜 백색 고형물 1.9 g을 분리하였다(80% 수율): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.45(br s, 1H), 8.20(d, 1H), 8.19(d, 1H), 7.6(s, 1H); ES-MS 250 $[\text{M}+1]^+$

<959> C. 3-브로모-1H-인다졸-5-카보니트릴

<960> 1H-인다졸-5-카보니트릴(5.3 g, 36.8 mmol)을 메탄올(60 mL)과 소듐 하이드록사이드(30 mL) 중에 녹였다. 2.0N 소듐 하이드록사이드(30 mL) 중에 녹아있는 브로마인(7.07g, 44.4 mmol)을 1회용 피펫으로 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 40 ℃, 1.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 6.0N 하이드로클로릭 에시드 수용액으로 산성화시켰다. 여과하여 결과 고형물을 얻고, 물 20 mL로 3번 세척하였다. 고형물을 진공 하에서 1시간 동안 건조시켰다. 고형물을 더 이상 정제하지 않았다(7.54 g, 92% 수율): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 13.3(br s, 1H), 8.0(s, 1H), 7.5(s, 2H); ES-MS(m/z) 224 $[\text{M}+1]^+$.

<961> D. 3-브로모-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<962> 3-브로모-1H-인다졸-5-카보니트릴(7.0 g, 31.5 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (120 mL) 중에 녹였다. 디하이드로피란 고형(7.96 g, 94.6 mmol)을 첨가하고, p-톨루엔 술포닉 에시드(1.80 g, 9.45 mmol)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 환류 온도에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 조 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시켜 증발시켰다. 결과물 오일을 컬럼크로마토그래피(SiO_2 , 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하였다. 미량의 잔여 불순물을 디에틸 에테르와 헥산 중에 생성물을 분쇄하여 제거할 수 있었다(6.230 g, 57% 수율). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.0(s, 1H), 7.6(dd, 2H), 5.7(dd, 1H), 4.0(m, 1H), 3.7(s, 1H), 2.4(m, 1H), 2.1(m, 2H), 1.7(m, 3H); ES-MS(m/z) 306 $[\text{M}+1]^+$.

<963> E. 3-(2-메톡시페닐)-1-피라이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<964> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(20 mL) 중에 3-브로모-1-피라이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.600 g, 1.96 mmol)을 녹인 용액에 2-메톡시페닐 보론산(0.447 g, 2.94 mmol), 디클로로메탄과 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]의 복합체(0.226 g, 0.196 mmol)(1:1) 및 포타슘 포스페이트(2.07 g, 9.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류온도에서 12시간동안 가열하였다. 그런 다음 용매를 증발시키고 잔여물을 에틸 아세테이트 20 mL로 녹였다. 균질하지 않은 용액을 물 10 mL로 3번, 소금물(brine)로 1번 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시켜 증발시켰다. 결과물 갈색의 고형물을 실리카겔에 흡착시켜 컬럼크로마토그래피(85:15 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(0.539 g, 82.5% 수율): ES-MS(m/z) 334 $[\text{M}+1]^+$.

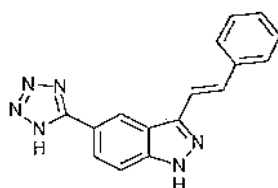
<965> F. 3-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴

<966> 3-(2-메톡시페닐)-1-피라이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.539g, 2.17 mmol)을 테트라하이드로피란 10 mL 중에 녹였다. 수소화제 클로라이드 수용액(10 mL, 6.0N)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고 난 뒤, 환류온도에서 7시간동안 교반하였다. 반응물의 pH를 포화된 소듐 비카보네이트를 사용하여 중성화시키고, 정제되지 않은 것을 에틸아세테이트(3×15 mL)로 추출하였다. 조 추출물을 컬럼 크로마토그래피로 정제를 시도하였으나 성공하지 못했다: ES-MS(m/z) 250 $[\text{M}+1]^+$.

<967> G. 1-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-2-메톡시벤젠

<968> 톨루엔(20 mL) 중에 3-(2-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴이 녹아 있는 용액에 아지도트리부틸 틴(0.716 g, 0.591 mmol, 2.156 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류온도에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 환원압력 하에서 열을 가하지 않고 제거하였다. 결과물 오일을 테트라하이드로피란(2 mL)로 녹이고, 톨루엔(20 mL)을 첨가하였다. 수소화제 클로라이드를 15분 동안 용액으로 기포화시켜 백색 고형물이 침전되었다. 0 °C로 냉각시킨 후에 여과하여 생성물을 얻고, 톨루엔 5 mL로 세척하였다. 불순한 고형물을 소듐 하이드록사이드(2.0N) 수용액 5 mL로 녹이고, 수상을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 생성물을 수소화제 클로라이드 가스로 기포화시켜 수상에 침전시켰다. 고형물을 여과하여 얻고, 소량의 물로 세척하였다. 진공 오븐 내에서 건조시키고 난 후, 생성물을 분리된 백색 고형물(off-white solid)로 얻었다(0.110 g, 0.377 mmol, 20% 2단계 이상): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.5(br s, 1H), 8.4(s, 1H), 8.0(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.5(d, 1H), 7.4(t, 1H), 7.2(d, 1H), 7.1(t, 1H), 3.8(s, 3H); ES-MS(m/z) 293 $[\text{M}+1]^+$.

<969> 실시예 162. 5-[3-((1E)-2-페닐비닐)-1H-인다졸-5일]-2H-1,2,3,4-테트라졸의 합성



<970>

<971> A. 3-(1E)-2-페닐비닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<972> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 트랜스-페닐에테닐 보론산(0.217 g, 1.47 mmol), 디클로로메탄과 [1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센]의 복합체(0.113 g, 0.098 mmol)(1:1) 및 포타슘 포스페이트(1.04 g, 4.9 mmol) 내에 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.300 g, 0.98 mmol)을 사용하여 상기 실시예 161에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.268 g, 83% 수율): ES-MS(m/z) 330 [M+1]⁺.

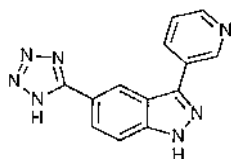
<973> B. 3-(1E)-2-페닐비닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴

<974> 실온에서 12시간 동안, 환류온도에서 6시간 동안 테트라하이드로퓨란 6 mL 및 6N 하이드로젠 클로라이드 수용액 6 mL의 혼합물에 3-(1E)-2-페닐비닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.268 g, 0.815 mmol)을 하이드로라이징하여 표제 화합물을 제조하였다. 상기 화합물을 더 이상 정제하지 않았다. ES-MS(m/z) 246 [M+1]⁺.

<975> C. 5-[3-((1E)-2-페닐비닐)-1H-인다졸-5일]-2H-1,2,3,4-테트라졸

<976> 톨루엔(10 mL)에 3-(1E)-2-페닐비닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.815 mmol, 이론치)와 아지도트리부틸 틴(0.358 g, 0.295 mL, 1.078 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 화합물 161에 상술한 대로 분리하였다(0.057 g, 0.195 mmol, 20% 2 단계 이상 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.5(br s, 1H), 8.9(s, 1H), 8.0(d, 1H), 7.7(d, 3H), 7.6(s, 2H), 7.4(t, 1H), 7.3(t, 1H); ES-MS(m/z) 289 [M+1]⁺.

<977> 실시예 163. 5-(3-(3-피리딜)-1H-인다졸-5-일)-2H-1,2,3,4-테트라졸의 합성



<978> A. 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(3-피리딜)-1H-인다졸-5-카보니트릴

<980> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 3-피리딜 보론산(0.301 g, 2.5 mmol), 디클로로메탄과 [1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센]의 복합체(0.188 g, 0.163 mmol)(1:1) 및 포타슘 포스페이트(1.04 g, 4.9 mmol) 내에 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.300 g, 0.98 mmol)을 사용하여 상기 실시예 161에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.268 g, 83% 수율): ES-MS(m/z) 330 [M+1]⁺.

<981> B. 3-(1E)-2-페닐비닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴

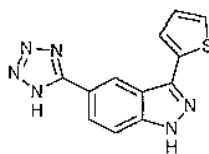
<982> 실온에서 12시간 동안, 환류온도에서 6시간 동안 테트라하이드로퓨란 6 mL 및 6N 하이드로젠 클로라이드 수용액 6 mL의 혼합물에 3-(1E)-2-페닐비닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.268 g, 0.815 mmol)을 하이드로라이징하여 표제 화합물을 제조하였다. 상기 화합물을 더 이상 정제하지 않았다: ES-MS(m/z) 246 [M+1]⁺.

<983> C. 5-[3-((1E)-2-페닐비닐)-1H-인다졸-5일]-2H-1,2,3,4-테트라졸

<984> 톨루엔(10 mL)에 3-(1E)-2-페닐비닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.815 mmol, 이론치)과 아지도트리부틸 틴(0.358 g, 0.295 mL, 1.078 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 화합물 161에 상술한 대로 분리하였다(0.057 g, 0.195 mmol, 20% 2 단계 이상 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 14.0(br s, 1H), 9.2(d, 1H), 8.8(s,

1H), 8.7(d, 1H), 8.5(d, 1H), 7.83-7.78(m, 2H), 7.76-7.64(m, 1H); ES-MS(m/z) 264 [M+1]⁺.

<985> 실시예 164. 2-(5-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)티오펜의 합성



<986>

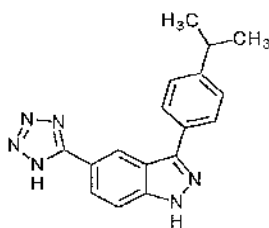
<987> A. 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(2-티에닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴

<988> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10mL), 2-티오펜 보론산(0.188 g, 1.46 mmol), 디클로로메탄과 [1,1'-비스(디페닐 포스피노)-페로센]의 복합체(0.113 g, 0.098 mmol)(1:1) 및 포타슘 포스페이트(1.03 g, 4.9 mmol) 중에 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.300 g, 0.98 mmol)을 사용하여 상기 실시예 161에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.097 g, 32% 수율): ES-MS(m/z) 310 [M+1]⁺.

<989> B. 2-(5-2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)티오펜

<990> 톨루엔(10 mL) 중에 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(2-티에닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.095 g, 0.307 mmol)과 아지도트리부틸 틴(0.112 g, 0.093 mL, 0.338 mmol)으로부터 실시예 167에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다. 1,4-디옥산 중에 하이드로젠 클로라이드가 녹아있는 4.0N 용액 8 mL로 디옥산 용액(5 mL)를 처리하여 탈보호효과를 가졌다. 그 화합물을 HPLC(10-100% 아세토니트릴/H₂O, 20분)로 정제하였다(0.004 g, 0.015 mmol, 5% 2 단계 이상 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.5(s, 1H), 8.8(s, 1H), 8.1(d, 1H), 7.8(m, 2H), 7.6(d, 1H), 7.2(t, 1H); ES-MS(m/z) 269 [M+1]⁺.

<991> 실시예 165. 5-{3-[4-(메틸에틸)페닐]-1H-인다졸-5-일}-2H-1,2,3,4-테트라졸의 합성



<992>

<993> A. 3-[4-(메틸에틸)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

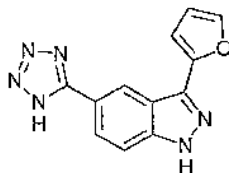
<994> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 4-이소프로필 페닐 보론산(0.321 g, 1.96 mmol), 디클로로메탄과 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]의 복합체(0.150 g, 0.130 mmol)(1:1) 및 포타슘 포스페이트(1.38 g, 6.5 mmol) 내에 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.400 g, 1.30 mmol)을 사용하여 상기 실시예 161에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.354 g, 81% 수율): ES-MS(m/z) 346 [M+1]⁺.

<995> B. 5-{3-[4-(메틸에틸)페닐]-1H-인다졸-5-일}-2H-1,2,3,4-테트라졸

<996> 톨루엔(10 mL) 중에 3-[4-(메틸에틸)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.095 g, 0.307 mmol)과 아지도트리부틸 틴(0.744 g, 0.689 mL, 2.33 mmol)으로부터 실시예 167에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다. 6.0N 하이드로젠 클로라이드 수용액 5 mL로 디옥산 용액(5 mL)를 처리하여 탈보호 효과를 가졌다. 반응물의 완료에 의해 얻어진 고형물을 2.0N 소듐 하이드록사이드 수용액에 부분적으로 녹이고 에틸 아세테이트(4 × 15 mL)로 추출하였다(0.260 g, 0.85 mmol, 80% 2 단계 이상 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.5(br s,

1H), 8.7(s, 1H), 8.1(d, 1H), 7.9(d, 2H), 7.8(d, 1H), 7.4(d, 2H), 3.0(septet, 1H), 1.3(d, 6H); ES-MS(m/z) 305 [M+1]⁺.

<997> 실시예 166. 2-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)퓨란의 합성



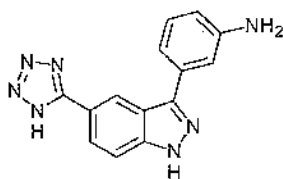
<998>
<999> A. 3-(2-퓨릴)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<1000> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 2-퓨란 보론산(0.164 g, 1.46 mmol), 디클로로메탄과 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]의 복합체(0.113 g, 0.098 mmol)(1:1) 및 포타슘 포스페이트(1.03 g, 4.9 mmol) 중에 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.300 g, 0.98 mmol)을 사용하여 상기 실시예 161에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.198 g, 69% 수율): ES-MS(m/z) 294 [M+1]⁺.

<1001> B. 2-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)퓨란

<1002> 톨루엔(8 mL) 중에 3-(2-퓨릴)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.095 g, 0.307 mmol)와 아지도트리부틸 틴(0.245 g, 0.202 mL, 0.74 mmol)으로부터 실시예 167에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다.
1,4-디옥산 중에 하이드로젠 클로라이드가 녹아있는 4.0N 용액 8 mL로 디옥산 용액(5 mL)를 처리하여 탈보호 효과를 가졌다. 그 화합물을 HPLC(10-100% 아세토니트릴/H₂O, 20분)로 정제하였다(0.008 g, 0.032 mmol, 4.7% 2 단계 이상 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.6(br s, 1H), 8.8(s, 1H), 8.1(d, 1H), 7.9(d, 1H), 7.8(d, 1H), 7.1(d, 1H), 6.7(dd, 1H); ES-MS(m/z) 253 [M+1]⁺.

<1003> 실시예 167. 3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페닐아민의 합성



<1004>
<1005> A. 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

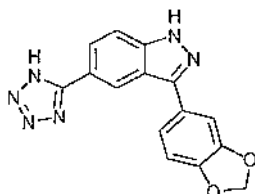
<1006> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 3-아미노페닐 보론산(0.227 g, 1.46 mmol), 디클로로메탄과 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]의 복합체(0.113 g, 0.098 mmol)(1:1) 및 포타슘 포스페이트(1.03 g, 4.9 mmol) 중에 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.300 g, 0.98 mmol)을 사용하여 상기 실시예 161에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.273 g, 87% 수율): ES-MS(m/z) 319 [M+1]⁺.

<1007> B. 3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페닐아민

<1008> 톨루엔(10 mL) 중에 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.273 g, 0.86 mmol)과 아지도트리부틸 틴(0.314 g, 0.260 mL, 0.95 mmol)으로부터 실시예 167에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 일부 및 전체적으로 탈보호된 최종 생성물에 따라 기대한 생성물로 일부 전환하는 결과를 가지는 환류온도, 12시간 동안 가열하였다. 아지도트리부틸 틴의 첨가량은 0.260 mL이고, 반응물

을 환류온도에서 18시간 동안 가열하였다. 톨루엔을 환원 압력 하에서 제거하고, 조 추출물을 디옥산 용액 5 mL, 6.0N 하이드로젠 클로라이드 수용액 5 mL 및 메탄올 2 mL에 녹였다. 그런 다음, 반응물을 60 °C, 이틀동안 가열하였다. 반응물을 환원 압력 하에서 농축하고, 2.0N NaOH 수용액을 첨가함으로써 pH를 염기화시켰다. 수상을 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 세척하였다. 그런 다음, 수상을 6.0N 하이드로젠 클로라이드 수용액으로 산성화시켰다. 그 화합물을 여과하고, HPLC(10-100% 아세토니트릴/H₂O, 20분)로 정제하였다 (0.050 g, 0.18 mmol, 21% 2 단계 이상 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.8(br s, 1H), 8.9(s, 1H), 8.1(d, 1H), 8.0(d, 2H), 7.8(d, 1H), 7.6(t, 1H), 7.3(d, 1H); ES-MS(m/z) 278 [M+1]⁺.

실시예 168. 5-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)-2H-벤조[D]1,3-디옥솔렌의 합성



A. 3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5일)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

3,4-(메틸렌디옥시)페닐보론산(1.64 g, 9.91 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 D에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(1.45 g, 63% 수율). ES-MS(m/z) 348 [M+1]⁺.

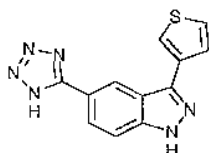
B. 3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5일)-1H-인다졸-5-카보니트릴

3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5일)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(1.33 g, 3.83 mmol)을 사용하여 상기 실시예 149 E에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(790 mg, 78% 수율). ES-MS(m/z) 264 [M+1]⁺.

C. 5-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)-2H-벤조[D]1,3-디옥솔렌

3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5일)-1H-인다졸-5-카보니트릴(750 mg, 2.85 mmol)을 사용하여 실시예 170에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(360 mg, 41% 수율). ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.50(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.09(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.13(d, 1H), 6.13(s, 2H); ES-MS(m/z) 307 [M+1]⁺.

실시예 169. 3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)티오펜의 합성



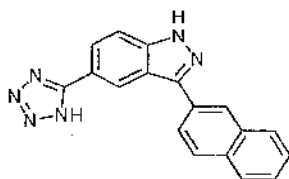
A. 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(3-티에닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 3-티오펜 보론산(0.251 g, 1.96 mmol), 디클로로메탄과 함께 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센] 복합체(0.150 g, 0.130 mmol)(1:1) 및 포타슘 포스페이트(1.38 g, 6.5 mmol) 중에 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.400 g, 1.30 mmol)을 사용하여 상기 실시예 161에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다(0.233 g, 38% 수율): ES-MS(m/z) 310 [M+1]⁺.

<1021> B. 3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)티오펜

<1022> 톨루엔(10 mL) 중에 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(3-티에닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.233 g, 0.75 mmol)와 아지도트리부틸 틴(0.375 g, 0.310 mL, 1.13 mmol)으로부터 실시예 167에 상술한 대로 표제 화합물을 제조하였다. 6.0N 하이드로젠 클로라이드 수용액 5 mL와 함께 디옥산 용액(5 mL)를 처리하여 탈보호 효과를 가졌다. 반응물의 완료로 얻어진 고형물을 테트라하이드로퓨란 3 mL 중에 부분적으로 녹이고, 헥산 20 mL를 첨가함으로써 침전시켰다(0.108 g, 0.85 mmol, 79% 2 단계 이상 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.5(br s, 1H), 8.8(s, 1H), 8.2(t, 1H), 8.1(dd, 1H), 7.8-7.7(m, 3H); ES-MS(m/z) 269 [M+1]⁺.

<1023> 실시예 170. 5-(3-2-나프틸)1H-1인다졸-5-일)-1H-1,2,3,4-테트라졸의 합성



<1024>
<1025> A. 5-(3-2-나프틸)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,3,4-테트라졸

<1026> 3-(2-나프틸)-1H-인다졸-5-카보니트릴(105 mg, 0.390 mmol), 아지도트리부틸 틴(Bu₃SnN₃, 710 mg, 2.14 mmol, 5.49 당량) 및 톨루엔 4.1 mL의 혼합물을 49.5시간동안 환류시키고, 오일로 농축시켰다. 오일을 디옥산 31 mL와 6.0N HCl 31 mL 중에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 6.0N NaOH 수용액과 헥산 사이로 분리시켜 층 분리하였다. 물층을 헥산, 2 × 에틸 아세테이트로 추출하고, 여과하였다. 물층을 6.0N HCl 수용액으로 pH가 4가 되도록 산성화시켰다. 결과 침전물을 여과하여 얻고 진공 오븐 내에서 건조시키거나 에틸 아세테이트로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 표제 화합물을 얻었다(78.4 mg, 64.3% 수율): ¹HNMR (DMSO-d₆) δ 13.70(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.17(d, 1H), 8.15-8.00(m, 3H), 7.94(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.63-7.58(m, 2H); ES-MS(m/z) 313 [M+1]⁺.

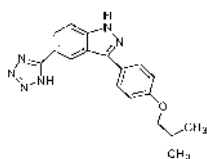
<1027> 실시예 171. 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)-4-메톡시벤젠

<1028> A. 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)-4-메톡시벤젠

<1029> 실시예 170 A의 방법에 따라 3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴(109 mg, 0.437 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(92.6 mg, 수율: 72.3%)을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.42(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.18(d, 2H), 3.85(s, 3H); ES-MS(m/z)293[M+1]⁺.

<1030> 실시예 172

<1031> 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-(2-메틸프로폭시)벤젠의 합성



<1032>
<1033> A. 3-[4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<1034> 3-(4-하이드록시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(219 mg, 0.686 mmol), 포타슘 카보

네이트(K_2CO_3 , 568 mg, 4.12 mmol, 6.00 당량), 2.00 mL의 디메틸포름아미드(DMF) 및 1-브로모-2-메틸프로판(알드리치, 300 mg, 2.18 mmol, 3.20 당량)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 40 °C에서 22시간 동안 가열하였다. 여기에, 포타슘 카보네이트(K_2CO_3 , 568 mg, 4.12 mmol, 6.00 당량) 및 1-브로모-2-메틸프로판(알드리치, 300 mg, 2.18 mmol, 3.20 당량)을 추가하여 28시간 동안 계속 가열하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화된 탄산수소나트륨 수용액으로 두 번, 포화된 염화나트륨 수용액으로 두 번 및 건조 황산나트륨으로 씻었다. 20 % EtOAc 헥산용액을 이용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 상기 표제의 화합물을 얻었다(190 mg, 수율 : 73.5%):ES-MS(m/z)376[M+1]⁺.

B. 3-[4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1H-인다졸-5-카보니트릴

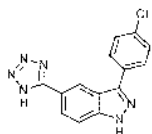
실시에 149E에 나타난 방법으로 3-[4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(186 mg, 0.495 mmol)을 이용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(83.7 mg, 수율 58.1%):ES-MS(m/z)292[M+1]⁺.

C. 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일)-4-(2-메틸프로폭시)벤젠

실시에 170 A의 방법에 따라 3-[4-5(2-메틸프로폭시)페닐]-1H-인다졸-5-카보니트릴(83.7 mg, 0.287 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(58.2 mg, 수율:60.6%)을 얻었다: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.47 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 3.82 (d, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.02 (d, 6H); ES-MS (m/z) 335 [M+1]⁺.

실시에 173

5-[3-(4-클로로페닐)-1H-인다졸-5-일]-2H-1,2,3,4-테트라졸의 합성



A. 3-(4-클로로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

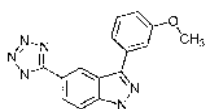
실시에 161에 나타난 방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 4-클로로페닐 봉산(0.306 g, 1.96 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.150 g, 0.130 mmol) 및 인산 칼륨(1.38 g, 6.5 mmol)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보닐(0.400 g, 1.30 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다:(0.351 g, 수율: 80 %):ES-MS(m/z)338[M+1]⁺.

B. 5-[3-(4-클로로페닐)-1H-인다졸-5-일]-2H-1,2,3,4-테트라졸

167 화합물 제조방법에 따라 3-(4-클로로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.351 g, 1.04 mmol) 및 아지도트리부틸 틴(0.351 g, 0.627 mL, 2.29 mmol)의 톨루엔(10 mL) 용액으로부터 상기 표제 화합물을 얻었다. 다이옥산(5 mL) 용액과 5 mL의 6.0 N 염산 수용액으로 처리하여 디프로텍션하였다. 반응이 완료된 후 얻은 고체물질의 절반을 취하여 준비한 HPLC로 정제하였다(0.54 g, 0.18 mmol, 2단계까지의 수율:35%) ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.1 (t, 3H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (t, 2H); ES-MS (m/z) 297 [M+1]⁺.

실시에 174

1-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))-3-메톡시벤젠의 합성



<1049> A. 3-(3-메톡시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

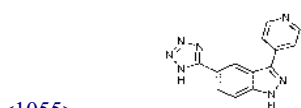
<1050> 실시예 161에 나타난 방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 3-메톡시페닐 봉산(0.260 g, 1.71 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.131 g, 0.114 mmol) 및 인산 칼륨(1.20 g, 5.7 mmol)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보닐(0.350 g, 1.14 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다:(0.333 g, 수율: 87 %):ES-MS(m/z)334[M+1]⁺.

<1051> B. 1-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-메톡시벤젠

<1052> 167 화합물 제조방법에 따라 3-(3-메톡시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.333 g, 1.00 mmol) 및 아지도트리부틸 틴(0.664 g, 0.548 mL, 2.0 mmol)의 톨루엔(10 mL) 용액으로부터 상기 표제 화합물을 얻었다. 다이옥산 용액(5 mL)과 5 mL의 6.0 N 염산 수용액으로 처리하여 디프로텍션하였다. 감압하여 용매를 제거하여 얻은 물질을 10 mL의 2.0 N 수산화나트륨 수용액으로 추출하였다. 불순물은 에틸아세테이트(3x10 mL)로 씻었다. 6.0 N 염산을 첨가한 후 여과하여 생성물을 수집하였고 소량의 물로 씻었다(0.092 g, 0.18 mmol, 2단계까지의 수율: 31.5%) ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.6 (br s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.0 (dd, 1H), 3.9 (s, 3H); ES-MS (m/z) 293 [M+1]⁺.

<1053> 실시예 175

<1054> 5-(3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-일)-2H-1,2,3,4-테트라졸의 합성



<1056> A. 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-카보니트릴

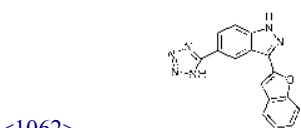
<1057> 실시예 161에 나타난 방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 3-피리딜 봉산(0.210 g, 1.71 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.131 g, 0.114 mmol) 및 인산 칼륨(1.20 g, 5.7 mmol)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보닐(0.350 g, 1.14 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다:(0.164 g, 수율: 47 %):ES-MS(m/z)306[M+1]⁺.

<1058> B. 5-(3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-일)-2H-1,2,3,4-테트라졸

<1059> 실시예 167의 제조방법에 따라 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(4-피리딜)-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.164 g, 0.53 mmol) 및 아지도트리부틸 틴(0.357 g, 0.295 mL, 1.07 mmol)의 톨루엔(5 mL) 용액으로부터 상기 표제 화합물을 얻었다. 메탄올 용액(5 mL)과 5 mL의 6.0 N 염산 수용액으로 처리하여 디프로텍션하였다. 감압하여 용매를 제거하여 얻은 물질을 10 mL의 2.0 N 수산화나트륨 수용액으로 추출하였다. 불순물은 에틸아세테이트(3x10 mL)로 씻었다. 6.0 N 염산을 첨가한 후 여과하여 생성물을 수집하였고 소량의 물로 씻었다. 그 다음, 2 mL 메탄올과 2 mL 에틸아세테이트에서 마쇄하여 정제하였다(0.114 g, 0.43 mmol, 2단계까지의 수율: 81.7%) ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.2 (d, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.8 (d, 2H), 8.3 (d, 2H), 8.2 (d, 1H), 7.9 (d, 1H); ES-MS (m/z) 264 [M+1]⁺.

<1060> 실시예 176

<1061> 2-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조[B]퓨란의 합성



<1063> A. 3-벤조[b]퓨란-2-일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<1064> 디메틸 글리콜 에테르(15 mL)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(400 mg, 1.30 mmol)을 플라스크에 넣고, 인산칼륨(2.75 g), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄의 1:1 복합체(106 mg, 0.130 mmol), 벤조[b]퓨란-2-붕산(315 mg, 1.95 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 90 °C의 질소 분위기에서 18시간 반응시키고, 응축된 혼합물을 물(25 mL)과 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득물을 크로마토그래피(규산, 20% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(278 mg, 수율: 62 %). ES-MS(m/z)344[M+1]⁺.

<1065> B. 3-벤조[b]퓨란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

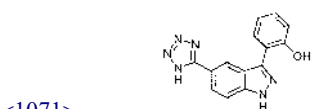
<1066> 3-벤조[b]퓨란-2-일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트(278 mg, 0.810 mmol)이 들어있는 플라스크에 6 N 염산(12 mL)와 메탄올(12 mL)를 첨가하였다. 상기 용액을 60 °C에서 4시간 동안 반응시켰다. 그 결과 얻은 침전물을 여과하고, 물로 씻어 상기 표제 화합물을 얻었다(189 mg, 수율: 90%). ES-MS(m/z)260[M+1]⁺.

<1067> C. 2-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조[B]퓨란

<1068> 톨루엔(10 mL)에 들어있는 3-벤조[b]퓨란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(185 mg, 0.713 mmol) 용액에 트리부틸 아자이드(0.780 mL)를 첨가하였다. 상기 용액을 110 °C에서 18시간 동안 반응시킨 다음, 냉각하고 톨루엔 응축시켜 기름을 얻었다. 다이옥산(3 mL)과 6 N 염산(3 mL)를 첨가하여 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 결과 얻은 침전물을 6 N 염산을 사용하여 염기화하였다. 염기성 수용층을 헥산과 에틸아세테이트로 씻고, 생성된 수산화 수용액을 셀라이트를 통과시켜 여과한 다음, 6 N 염산으로 pH 4까지 산성화시켰다. 그 결과 생성된 침전물을 여과하고 건조하여 상기 표제 화합물을 얻었다(25 mg, 수율: 12%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (m, 2H); ES-MS (m/z) 303 [M+1]⁺.

<1069> 실시예 177

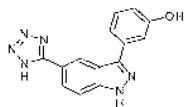
<1070> 2-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페놀의 합성



<1072> 실시예 161의 화합물(0.050 g, 0.17 mmol)을 1 mL의 브로모화붕소(1.0 M 상용 디클로로메탄 용액)에 넣어 혼합시켰다. 이 반응 혼합물을 실온의 단허진 계에서 4시간 동안 교반하여 완성시켰다. 생성물을 여과하여 수집하고, 소량의 디클로로메탄으로 씻었다. 소량의 테트라하이드로퓨란에 넣고 마쇄하였는데, 여과로는 충분히 정제되지 않았다. 마지막으로, 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴 수용액, 20 분)을 통해 정제하여 3 mg의 순수한 생성물을 얻었다(수율: 6%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.6 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (t, 2H), 7.3 (t, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H); ES-MS (m/z) 279 [M+1]⁺.

<1073> 실시예 178

<1074> 3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페놀의 합성

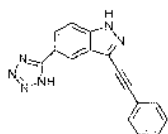


<1075>

<1076> 1.5 mL의 브로모화붕소(1.0 M 상용 디클로로메탄 용액)를 사용하여 실시예 174의 화합물(0.100 g, 0.34 mmol)을 디프로텍션하였다. 이 반응 혼합물을 실온의 단허진 계에서 5일 동안 교반하였다. 생성물을 여과하여 수집하고, 소량의 디클로로메탄으로 씻었다. 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴 수용액, 20 분)을 통해 정제하여 71 mg의 순수한 생성물을 얻었다(수율: 75%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.6 (br s, 1H), 9.7 (br s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (t, 1H), 6.8 (dt, 1H); ES-MS (m/z) 279 [M+1] $^+$.

<1077> 실시예 179

<1078> 5-[3-(2-페닐에티닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,3,4-테트라졸의 합성



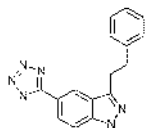
<1079>

<1080> A. 5-[3-(2-페닐에티닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,3,4-테트라졸

<1081> 실시예 170 A의 방법에 따라 3-(2-페닐에티닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴(77.7 mg, 0.319 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물(92 mg, 수율: 100%)을 얻었다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 3H); ES-MS (m/z) 287 [M+1] $^+$.

<1082> 실시예 180

<1083> 5-[3-(2-페닐에틸)-1H-인다졸-5-일]-2H-1,2,3,4-테트라졸의 합성



<1084>

<1085> A. 3-((1E)-2-페닐비닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<1086> 실시예 161에 나타난 방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 트랜스-페닐에테닐 붕산(0.217 g, 1.47 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.113 g, 0.098 mmol) 및 인산 칼륨(1.04 g, 4.9 mmol)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보닐(0.300 g, 0.98 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다:(0.275 g, 수율: 85 %):ES-MS(m/z)330[M+1] $^+$.

<1087> B. 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(2-페닐에틸)-1H-인다졸-5-카보니트릴

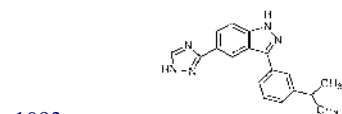
<1088> 3-((1E)-2-페닐비닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.275 g, 0.83 mmol)을 에틸아세테이트(20 mL)에 녹였다. 상기 플라스크에 질소 및 수소를 순서대로 채워 불순물을 제거하였다. 이 용액에 탄소 표면의 팔라듐(10 중량%, 14 mg)을 첨가한 다음, 수소 분위기 하에서 5시간 동안 교반하였다. 촉매는 여과하고, 소량의 에틸아세테이트(5 mL)로 씻었다. 여과물을 감압하여 농축하여 상기 표제 화합물을 얻었다(진공에서 고체화된 오일)(0.117 g, 수율: 84%):ES-MS(m/z)332[M+1] $^+$.

<1089> C. 5-[3-(2-페닐에틸)-1H-인다졸-5-일]-2H-1,2,3,4-테트라졸

<1090> 167 화합물 제조방법에 따라 1-피하이드로-2H-피란-2-일-3-(2-페닐에틸)-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.117 g, 0.35 mmol) 및 아지도트리부틸 틴(0.353 g, 0.292 mL, 1.06 mmol)의 톨루엔(5 mL) 용액으로부터 상기 표제 화합물을 얻었다. 산성 조건에서 보호그룹을 가수분해한 다음, 산/염기 추출에 의하여 정제하였다. 생성물을 6.0 N 수산화나트륨과 에틸아세테이트로 분획하였다. 여기서, 수용층을 6.0 N 염산수용액으로 산성화시켜 pH 3~4로 맞추고, 그 결과 흰색의 침전물이 생성되었다. 이를 여과하여 수집하고 소량의 찬물로 씻은 뒤 진공에서 건조하였다(0.038 g, 2단계까지의 수율:37%) ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.05 (br s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.1 (m, 2H); ES-MS (m/z) 291 [M+1]⁺.

<1091> 실시예 181

<1092> 5-[3-(3-메틸에틸)페닐]-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸의 합성

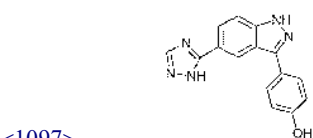


<1093>

<1094> 실시예 184 B의 방법에 상기 표제 화합물을 얻었다(60 mg, 수율: 55%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.3 (m, 1H), 13.4 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.6-7.9 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.00 (septet, 1H), 1.29 (d, 6H); ES-MS (m/z) 304 [M+1]⁺.

<1095> 실시예 182

<1096> 4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페놀의 합성



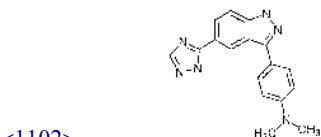
<1097>

<1098> A. 4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페놀

<1099> 3-(4-하이드록시페닐)-1H-인다졸-5-카르복시아미드(100 mg, 0.425 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(10.0 mL, 75.3 mmol, 177 당량)의 혼합물을 90 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 피펫을 사용하여 상기 반응 혼합물을 검은색 생성물로부터 분리한 다음 농축시켰다. 상기 농축물에 20 mL 빙초산과 무수 히드라진(357 mg, 11.1 mmol, 26.1 당량)을 첨가한 다음, 90°C에서 2시간 동안 가열하였다. 물(50 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 회전 증발기에서 아세트산을 제거하였다. 남아있는 혼합물을 EtOAc로 추출한 다음, 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 준비된 HPLC로 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(11.4 mg, 수율: 9.7%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.25 (br s, 1H), 9.70 (br, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H) 8.05 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 6.95 (d, 2H); ES-MS (m/z) 278 [M+1]⁺.

<1100> 실시예 183

<1101> [4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐]디메틸아민의 합성



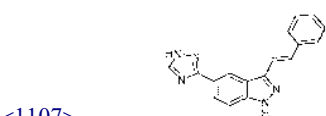
<1102>

<1103> A. [4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페닐]디메틸아민

<1104> 3-[4-(디메틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복시아미드(60 mg, 0.214 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(10.0 mL, 75.3 mmol, 352 당량)의 혼합물을 93 °C에서 4.5시간 동안 가열한 다음 농축하였다. 상기 농축물에 4.0 mL 빙초산과 무수 히드라진(180 mg, 5.62 mmol, 26.3 당량)을 첨가한 다음, 93°C에서 3시간 동안 가열하였다. 생성물을 EtOAc와 6.0 N NaOH 수용액으로 분획하여 층을 분리한 다음, 수용층을 EtOAc로 두 번 추출하고, 6.0 N HCl로 pH를 10-11로 조절하였다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고 물로 씻은 다음, 진공오븐에서 건조하여 상기 표제 화합물을 얻었다(191 mg, 수율: 29.3%). ¹H NMR (DMSO-d₆D₂O, HCl 수용액 1방울 포함) δ 9.30 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.96-7.88 (m, 3H), 3.29 (s, 6H); ES-MS (m/z) 305 [M+1]⁺.

<1105> **실시예 184**

<1106> **3-[3-((1E)-2-페닐비닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,3-트리아졸의 합성**



<1108> A. 3-((1E)-2-페닐비닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

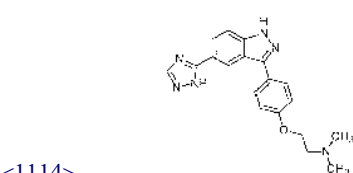
<1109> 실시예 180에 나타난 방법에 상기 표제 화합물을 합성하였다.

<1110> B. 3-[3-((1E)-2-페닐비닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,3-트리아졸

<1111> 2.50 mL 에탄올과 0.10 mL 물에 3-((1E)-2-페닐비닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴 (0.126 mg, 0.38 mmol)을 넣어 혼합시켰다. 상기 서스펜션에 과산화수소(30% 상용 용액, 3.40 mL), 수산화 나트륨 수용액(6.0 N, 0.320 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 45 °C에서 14시간 동안 가열하였다. 염산수용액(6.0 N)을 사용하여 pH 5로 산성화시킨 결과, 흰 침전물이 생성되었고, 이를 여과하여 소량의 물로 씻었다. 생성물을 진공에서 건조시킨 다음, N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(20 mL)을 첨가하여 녹이고, 환류온도에서 2시간 동안 가열하였다. 5 mL 물을 첨가하여 흰 침전을 형성시킨 다음, 수집하고 물로 씻고, 진공오븐에서 밤새 건조하였다. 고체 생성물을 20 mL 아세트산에 녹이고, 1.5 mL 무수 히드라진을 첨가하였다. 이 용액을 80 °C에서 12시간 동안 가열한 결과, 트리아졸 치환체를 얻었고, 인다졸 나이트로젠을 디프로텍션하였다. 감압하에 용매를 제거하였고, 준비된 HPLC(0.040 g, 4단계까지 수율 :36%)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.3 (t, 1H); ES-MS (m/z) 288 [M+1]⁺.

<1112> **실시예 185**

<1113> **{2-[4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페녹시)에틸]디메틸아민의 합성**



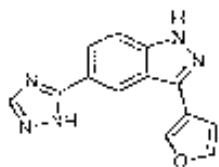
<1115> A. {2-[4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페녹시)에틸]디메틸아민

<1116> 3-[4-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐]-1H-인다졸-5-카르복시아미드(79 mg, 0.243 mmol), N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(10.0 mL, 75.3 mmol, 310 당량)을 93 °C에서 3시간 동안 가열한 다음 농축하였다. 상기 농축 물에 4.0 mL 빙초산과 무수 히드라진(204 mg, 6.36 mmol, 26.2 당량)을 첨가한 다음, 93°C에서 3시간 동안 가

열하였다. 생성물을 EtOAc와 6.0 N NaOH 수용액으로 분획하여 층을 분리한 다음, 수용층을 EtOAc로 두 번 추출하고, 6.0 N HCl로 pH를 10-11로 조절하여 최대로 혼탁하게 만들었다. 이 혼합물을 EtOAc로 3번 추출한 다음, 유기층을 건조하고(황산나트륨), 여과한 다음 농축하여 상기 표제 화합물을 얻었다(73.3 mg, 수율: 86.5%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 14.20 (br s, 1H), 13.30 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 4.14 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.24 (s, 6H); ES-MS (m/z) 349 $[\text{M}+1]^+$.

실시예 186

3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)퓨란의 합성

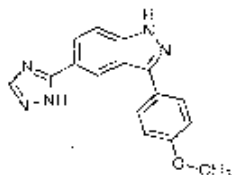


A. 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)퓨란

실시예 184B에 나타난 방법으로 상기 표제 화합물을 얻었다(60 mg, 수율: 55%) ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 14.2 (m, 1H), 13.3 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H); ES-MS (m/z) 252 $[\text{M}+1]^+$.

실시예 187

1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-메톡시벤젠의 합성

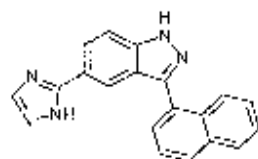


A. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-메톡시벤젠

실시예 185A의 방법에 따라 3-(4-메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카르복시아미드 (200 mg, 0.748 mmol)를 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(166 mg, 수율: 76.1%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.6 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 3.84 (s, 3H); ES-MS (m/z) 292 $[\text{M}+1]^+$.

실시예 188

5-(3-나프틸-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸의 합성



A. 3-나프틸-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

실시예 149 D에 나타난 방법으로 1-나프틸붕산(336 mg, 1.95 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(298

mg, 수율: 64.4%). ES-MS (m/z) 354 [M+1]⁺.

B. 3-나프틸-1H-인다졸-5-카보니트릴

실시에 149 E에 나타낸 방법으로 3-나프틸-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(298 mg, 0.843 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(108 mg, 수율: 47.6%). ES-MS (m/z) 270 [M+1]⁺.

C. 3-나프틸-1H-인다졸-5-카보니트릴

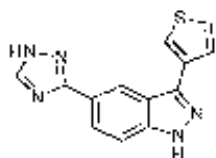
실시에 149 F에 나타낸 방법으로 3-나프틸-1H-인다졸-5-카보니트릴(108 mg, 0.401 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(71.4 mg, 수율: 62.1%). ES-MS (m/z) 288 [M+1]⁺.

D. 5-(3-나프틸-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸

실시에 185 A에 나타낸 방법으로 3-나프틸-1H-인다졸-5-카보니트릴(71.4 mg, 0.248 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(26.8 mg, 수율: 34.7%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.58 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.27-8.22 (m, 2H), 8.17-8.03 (m, 3H), 7.83-7.67 (m, 3H), 7.62-7.52 (m, 2H); ES-MS (m/z) 312 [M+1]⁺.

실시에 189

3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)티오펜의 합성



A. 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(3-티에닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴

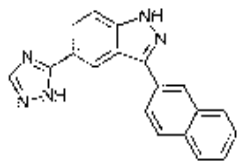
실시에 184에 나타낸 방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 3-티오펜 봉산(0.450 g, 1.47 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.113 g, 0.098 mmol) 및 인산 칼륨(1.04 g, 4.9 mmol)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보닐(0.300 g, 0.98 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.159 g, 수율: 52 %): ES-MS(m/z)310[M+1]⁺.

B. 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)티오펜

과산화수소(30% 상용 용액, 5.00 mL) 및 수산화나트륨수용액(6.0 N, 0.400 mL)을 사용하여 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-(3-티에닐)-1H-인다졸-5-카보니트릴 (0.159 g, 0.51 mmol)을 가수분해한 결과, 45 °C에서 18시간 후에 충분히 전환되지 않았다. 따라서, 상기 반응 혼합물을 THP 가수분해 조건(5 mL의 4.0 HCl 다이옥산 용액, 5 mL의 6.0 N 염산수용액; 60 °C, 4시간)으로 처리한 다음, 니트릴 중간체를 1차 아미드로 전환시켰다(4 mL의 30%과산화수소, 0.2 mL의 6.0 N 수산화나트륨 수용액, 50 °C, 2시간). 여기에 물을 첨가하여 상기 중간체의 침전을 유도하였다. N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세트알(10 mL)을 환류온도로 가열하여 3-(3-티에닐)-1H-인다졸-5-카르복시아미드를 (2E)-2-아자-3-(디메틸아미노)-1(3-(3-티에닐)(1H-인다졸-5-일))-2-프로펜-1-온으로 전환시켰다. 환류온도에서 2시간 동안, 아미딘 중간체의 아세트산 용액(10 mL)과 1.0 mL의 무수 히드라진으로 처리하여 상기 최종 화합물을 고리화하였다. 상기 표제 화합물을 준비된 HPLC(15-80% 아세토니트릴 수용액)를 통해 정제하였다(0.012 g, 4단계까지 수율: 9%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.3 (br s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 7.75-8.1 (m, 2H), 7.7-7.6 (m, 4H); ES-MS (m/z) 268 [M+H]⁺.

실시에 190

<1146> 5-(3-(2-나프틸)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸의 합성



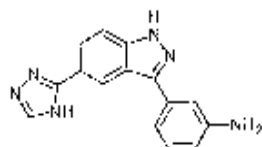
<1147>

<1148> A. 5-(3-(2-나프틸)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸

<1149> 실시예 185A에 나타낸 방법과 같이 3-(2-나프틸)-1H-인다졸-5-카르복사미드(132 mg, 0.459 mmol)를 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(79.3 g, 수율: 55.4 %): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4-13.2 (m, 1H), 11.99 (s, 0.42H, partial NH), 9.67-8.50 (m, 3H), 8.22-7.97 (m, 5H), 7.79-7.67 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H); ES-MS (m/z) 312 [M+1] $^+$.

<1150> 실시예 191

<1151> 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐아민의 합성



<1152>

<1153> A. 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

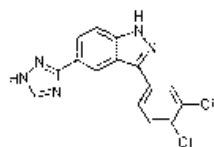
<1154> 실시예 184에 나타낸 방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 3-아미노페닐 붕산(0.380 g, 2.45 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.188 g, 0.16 mmol), 인산 칼륨(1.72 g, 8.15 mmol)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보닐(0.500 g, 1.63 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.420 g, 수율: 81 %): ES-MS(m/z)319[M+H] $^+$.

<1155> B. 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐아민

<1156> 산성 조건에서 5 mL의 4.0 N 염산 다이옥산 용액을 첨가하여 테트라하이드로피란 보호그룹을 제거한 다음, 60 °C에서 2시간 동안 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.220 g, 0.69 mmol)에 2.5 mL의 염산수용액을 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 2.0 N 수산화나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 용매를 증발시킨 다음, 생성물을 4.0 mL 순수 에탄올에 녹이고, 4.0 mL의 30% 상용 과산화수소수와 0.2 mL의 6.0 N 수산화나트륨 수용액과 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 45 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 중화 및 에틸아세테이트 추출 후에, 생성된 중간체를 10 mL의 디메톡시디메틸 포름아미드 아세탈에 녹이고, 이 용매의 환류온도에서 2시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시킨 다음, 아세트산(5 mL)과 1 mL의 무수 히드라진에 상기 전구물질을 넣고 80 °C에서 2시간 동안 처리하여 마지막 고리화를 수행하였다. 상기 표제 화합물을 준비된 HPLC를 통해 정제하였다(0.011 g, 4단계까지 수율: 5%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4 (br s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (t, 3H), 7.5 (t, 1H); ES-MS (m/z) 319 [M+H] $^+$.

<1157> 실시예 192

<1158> 3-[3-(3,4-디클로로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸의 합성



<1159>

<1160> A. 3-(3,4-디클로로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

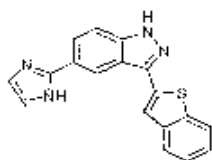
<1161> 실시예 184에 나타난 방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(10 mL), 3,4-디클로로페닐 붕산(0.279 g, 1.46 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.13 g, 0.098 mmol) 및 인산 칼륨(1.03 g, 4.9 mmol)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴(0.300 g, 0.98 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.249 g, 수율: 74 %):ES-MS(m/z)372[M+1]⁺.

<1162> B. 3-[3-(3,4-디클로로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸

<1163> 산성 조건에서 4 mL의 4.0 N 염산 다이옥산 용액을 첨가하여 테트라하이드로피란 보호그룹을 제거한 다음, 60 °C에서 2시간 동안 3-(3,4-디클로로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.220 g, 0.69 mmol)에 0.3 mL의 염산수용액을 첨가하였다. 생성물을 4.0 mL 순수 에탄올에 녹이고, 4.0 mL의 30% 상용 과산화수소수와 0.2 mL의 6.0 N 수산화나트륨 수용액과 반응시켰다. 이 반응 혼합물을 80 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 중화 및 에틸아세테이트 추출 후에, 생성된 중간체를 10 mL의 디메톡시디메틸 포름아미드 아세탈에 녹이고, 이 용매의 환류온도에서 1시간 동안 가열하였다. 1 mL 무수 히드라진의 존재 하에 상기 아미딘 중간체(10 mL)의 아세트산 용액을 처리하여 마지막 고리화를 수행하였다. 상기 표제 화합물을 준비된 HPLC를 통해 정제하였다(0.030 g, 4단계까지 수율: 13%) :¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.7 (s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 1H); ES-MS (m/z) 331 [M+1]⁺.

<1164> 실시예 193

<1165> 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조[B]티오펜의 합성



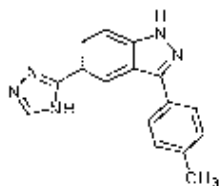
<1166>

<1167> A. 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조[B]티오펜

<1168> 실시예 185A에 나타난 방법에 따라 3-벤조[b]티오펜-3-일-1H-인다졸-5-카르복사미드(112 mg, 0.382 mmol)를 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었으며, 준비된 HPLC를 통해 정제하였다(32.3 mg, 수율: 26.7%) :¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.60 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.45 (br, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H); ES-MS (m/z) 318 [M+1]⁺.

<1169> 실시예 194

<1170> 3-[3-(4-메틸페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,3-트리아졸의 합성



<1171>
<1172> A. 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드

<1173> 20 mL의 에탄올에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보닐트릴(2.6 g, 8.48 mmol)의 용액에 과산화수소(30% 상용 용액, 20 mL)와 수산화나트륨 수용액(6.0 N, 1.8 mL)를 첨가하였다. 상기 서스펜션을 50 °C에서 20분간 가열한 후, 식히고, 염산수용액(6.0 N)을 사용하여 중화시켰다. 물(20 mL)을 첨가한 결과 흰 침전물이 형성되었다. 이 고체를 여과하여 수집하고, 소량의 물로 씻은 다음, 40 °C 진공에서 건조시켰다(2.6 g, 수율: 95 %) : ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.2 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (br s, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.4 (br s, 1H), 5.7 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.7 (m, 3H); ES-MS (m/z) 276 [M+H] $^+$.

<1174> B. (2E)-2-아자-3-(디메틸아미노)-1-(3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-(1H-인다졸-5-일))2-프로펜-1-온

<1175> 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드(2.6 g, 8.04 mmol)과 그 결과 용액을 80 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 감압하여 용매를 제거하여 상기 표제 화합물을 얻었고, 더 이상의 정제를 하지 않았다: ES-MS(m/z)379[M+1] $^+$.

<1176> C. 2-[5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-브로모-1H-인다조일]퍼하이드로-2H-피란

<1177> 25 mL의 아세트산에 들어있는 (2E)-2-아자-3-(디메틸아미노)-1-(3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-(1H-인다졸-5-일))-2-프로펜-1-온 용액에 3 mL의 무수 히드라진을 첨가하였다. 상기 용액을 80°C에서 0.5시간 동안 가열하였고, 그 동안 침전이 형성되고 탈색되는 것이 관찰되었다. 50 mL 물을 첨가하여 생성물의 침전이 완료되었다. 상기 표제 화합물을 여과하여 수집하였고, 소량의 물로 씻은 다음, 진공오븐(40 °C)에서 건조하였다(2.78 g, 양적 수율) ^1H NMR (CDCl $_3$) δ 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.7 (d, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.7 (m, 3H); ES-MS (m/z) 348 [M+1] $^+$.

<1178> D. 2-{3-브로모-5-[트리페닐메틸](1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸릴}퍼하이드로-2H-피란

<1179> 에틸렌 글리콜 디에틸 에테르(3 mL)에 들어있는 2-[5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-브로모-1H-인다조일]퍼하이드로-2H-피란(0.15 g, 0.254 mmol) 용액에 트리페닐메틸 클로라이드(3.48 g, 12.5 mmol) 및 트리에틸 아민(4.64 mL, 33.32 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 80°C에서 12시간 동안 가열하였다. 감압하여 용매를 제거하고, 반응 혼합물을 물과 에틸아세테이트로 분획하였다. 추출물을 증발시켜 얻은 기름을 컬럼크로마토그래피(실리카, 25% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하였다(2.90 g, 4단계까지 수율:61%) ^1H NMR (CDCl $_3$) δ 8.3 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4-8.1 (m, 15H), 5.68 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.7 (m, 3H); ES-MS (m/z) 592 [M+2] $^+$.

<1180> E. 2-{3-(4-메틸페닐)-5-[1-(트리메틸페닐)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일}퍼하이드로-2H-피란

<1181> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3 mL)에 들어있는 2-{3-브로모-5-[트리페닐메틸](1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸릴}퍼하이드로-2H-피란 용액 (0.150 g, 0.254 mmol)에 4-메틸페닐 붕산(0.052 g, 0.381 mmol), [1,1'-비스

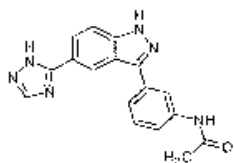
(디페닐포스피노-페로센]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.030 g, 0.0254 mmol), 인산 칼륨(0.269 g, 1.27 mmol)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 환류온도에서 5시간 동안 가열한 다음, 건조될 때까지 용매를 증발시키고, 생성물을 20 mL 에틸아세테이트에 녹였다. 이 불균일 용액을 10 mL의 물로 3번 씻고, 브라인으로 1번 씻었다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켰다. 그 결과 생성된 갈색 고체를 실리카겔에 흡수시키고 컬럼 크로마토그래피(85:15 헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.130 g, 수율: 85 %):ES-MS(m/z)602[M+1]⁺.

F. 3-[3-(4-메틸페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸

2-{3-(4-메틸페닐)-5-[1-(트리메틸페닐)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일}퍼하이드로-2H-피란(0.130 g, 0.216 mmol)을 4 mL의 4.0 N 염산 다이옥산 용액에 녹이고, 2 mL의 6.0N 염산수용액을 첨가하였다. 실온에서 2시간이 지난 후, 반응 혼합물을 수산화나트륨 수용액(6.0N)으로 중화시키고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출물을 진공하에 건조하고 5 mL의 6.0 N 수산화나트륨 수용액에 녹였고, 부산물은 디에틸에테르로 2번 추출하였다. 수용층을 6.0 N 염산으로 중화하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 이렇게 얻은 미정제 용액을 준비된 HPLC(15-80% 아세토니트릴/물)로 정제하였다(0.024 g, 수율:40%)¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.4 (br s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 8.1 (dd, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 2.4 (s, 3H); ES-MS (m/z) 276 [M+1]⁺.

실시예 195

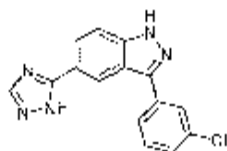
N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)페닐]아세트아미드의 합성



아세트산(6.0 mL)에 들어있는 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}5-페닐아미드(0.200 g, 0.63 mmol) 용액에 아세트 무수물(0.178 mL, 1.89 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류온도에서 12시간 동안 가열하였다. 물(10 mL)을 첨가하고 2.0 N 수산화나트륨 수용액으로 중화시켰다. 생성물을 에틸아세테이트로 추출하고 농축하여 건조시켰다. 생성된 기름을 4 mL의 에탄올에 녹이고 4 mL의 상용 과산화수소와 0.200 mL의 2.0 수산화나트륨수용액으로 처리하였다. 3시간 뒤, 감압하여 용매를 제거하였다. 그결과 생성된 기름을 5 mL의 디메톡시 디에틸 포름아미드 아세탈에 녹이고, 이용액을 환류온도에서 3시간 동안 가열하였다. 가압하에 용매를 제거하고, 생성물을 10 mL의 아세트산에 녹이고, 1 mL의 무수 히드라진으로 처리하였다. 반응 혼합물을 환류온도에서 12시간 동안 가열하였다. 수산화나트륨수용액(2.0 N)으로 중화한 다음, 이 용액을 에틸아세테이트로 추출하고, 준비된 HPLC(15-80% 아세토니트릴/물)로 정제하였다(0.040 g, 5단계까지 수율:20%).¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.4 (br s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (t, 3H), 7.5 (t, 1H), 2.1 (s, 3H); ES-MS (m/z) 319 [M+1]⁺.

실시예 196

<1189> 5-[3-(3-클로로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸의 합성



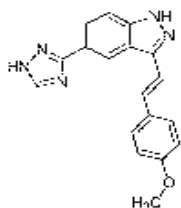
<1190>

<1191> A. 5-[3-(3-클로로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸

<1192> 실시예 189B에 나타난 방법에 따라 상기 표제 화합물을 얻었다(수율: 55 %): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.7 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.53 (d, 1H); ES-MS (m/z) 296 $[\text{M}+1]^+$.

<1193> 실시예 197

<1194> 1-[(1E)-2-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일))((1H-인다조일-3-일))비닐]4-메톡시벤젠의 합성



<1195>

<1196> A. 1-((1E)-2-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일)}비닐-4-메톡시벤젠

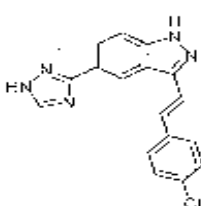
<1197> 실시예 194에 나타난 방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3 mL), 트랜스-4-메톡시페닐에제틸 붕산(0.067 g, 0.375 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.030 g, 0.0254 mmol), 인산 칼륨(0.269 g, 1.27 mmol)에 들어있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-(1H-인다조일)}퍼하이드로-2H-피란을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.105 g, 수율: 64 %): ES-MS(m/z)644 $[\text{M}+1]^+$.

<1198> B. 1-[(1E)-2-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일))((1H-인다조일-3-일))비닐]4-메톡시벤젠

<1199> 1-((1E)-2-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일)}비닐-4-메톡시벤젠을 4 mL의 4.0 N 상용 염산 디옥산 용액과 2 mL의 6.0 N 염산수용액에 넣고 실온에서 6.5시간 동안 교반하여 가수분해하였다. 2개의 이성질체 혼합물을 분리하고, 준비된 HPLC를 통해 정제하였다(3% 소수 이성질체) (0.014 g, 수율: 17.4%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.8 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7 (t, 3H), 7.5 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 3.8 (s, 3H); ES-MS (m/z) 318 $[\text{M}+1]^+$.

<1200> 실시예 198

<1201> 3-{3-[(1E)2-(4-클로로페닐)비닐]-1H-인다졸-5-일}-1H-1,2,4-트리아졸의 합성



<1202>

<1203> A. 2-{3-[1-(1E)-2-(4-클로로페닐)비닐]5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일-3-일}퍼하이드로-2H-피란

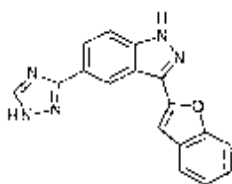
<1204> 실시예 194에 나타낸 방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3 mL), 트랜스-4-메톡시페닐에테닐 붕산(0.074 g, 0.406 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.031 g, 0.027 mmol), 인산 칼륨(0.287 g, 1.35 mmol)에 들어있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일}퍼하이드로-2H-피란(0.160 g, 0.271 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.146 g, 수율: 83 %):ES-MS(m/z)648[M+1]⁺.

<1205> B. 3-{3-[1-(1E)-2-(4-클로로페닐)비닐]-1H-인다졸-5-일}-1H-1,2,4-트리아졸

<1206> 2-{3-[1-(1E)-2-(4-클로로페닐)비닐]5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}퍼하이드로-2H-피란을 4 mL의 4.0 N 상용 염산 디옥산 용액과 2 mL의 6.0 N 염산수용액에 넣고 실온에서 6.5시간 동안 교반하여 가수분해하였다. 준비된 HPLC(5 % 메탄올/디클로로메탄)를 통해 정제하고, 98:2의 비율로 혼합되어 있는 이성질체를 분리하였다(0.040 g, 수율: 56.6%).¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.4, 14.0 (2s, 1H), 13.4, 13.3 (2s, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.8-7.4 (m, 7H); ES-MS (m/z) 322 [M+1]⁺.

<1207> 실시예 199

<1208> 2-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조[b]퓨란의 합성



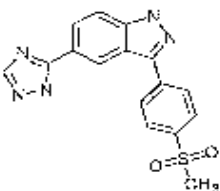
<1209>

<1210> A. 2-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조[B]퓨란

<1211> 실시예 185A에 나타낸 방법으로 3-벤조[d]퓨란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드를 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(83 mg, 수율: 65%).¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.70 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H); ES-MS (m/z) 302 [M+1]⁺.

<1212> 실시예 200

<1213> 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-(메틸설포닐)벤젠의 합성



<1214>

<1215> A. 4-메틸티오-1-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}벤젠

<1216> 실시예 194E에 나타낸 바와 같이 4-(메틸티오)페닐붕산(169 mg, 1.01 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(412 mg, 수율:96%).ES-MS (m/z) 634 [M+1]⁺.

<1217> B. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-(메틸설포닐)벤젠

<1218> 4-메틸티오-1-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일))벤젠 (200 mg, 0.316 mmol), 1.00 mL CH₂Cl₂, 3-클로로퍼옥시벤조산(알드리치, 77% 순도, 177 mg, 77%순도에 근거하여 0.79 mmol, 2.50 당량)의 혼합물을 실온에서 30분동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화된 탄산수소나트륨 수용액으로 두 번 씻고, 황산나트륨 위에서 건조하고 여과 및 농축하였다. 농축원액을 5.00 mL의 메탄올과 5.00 mL의 6.0 N 염산에 넣어 65 °C에서 17.5시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 6.0 N 수산화나트륨 수용액에 붓고, EtOAc로 2번 추출하였다. 수용층을 6.0 N 염산으로 pH 6까지 중화하고, EtOAc로 2번 추출하였다. 유기층은 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 준비된 HPLC로 정제하여 상기 표제의 화합물을 얻었다(10 mg, 수율 : 9.4%): ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 8.82-8.73 (m, 1H), 8.42-8.01 (m, 6H), 7.75-7.65 (m, 1H), 3.18 (s, 3H); ES-MS (m/z) 340 [M+1]⁺.

<1219> 실시예 201

<1220> 3-{3-[(1E)-2-(4-메틸페닐)비닐]-1H-인다졸-5-일}-1H-1,2,4-트리아졸의 합성

<1221>

<1222> A. 2-{3-[(1E)-2-(4-메틸페닐)비닐]5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일-3-일}퍼하이드로-2H-피란

<1223> 실시예 194에 나타난 방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3 mL), 트랜스-4-메톡시페닐에테닐 붕산(0.123 g, 0.762 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.059 g, 0.051 mmol), 인산 칼륨(0.538 g, 2.54 mmol)에 들어있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일}퍼하이드로-2H-피란(0.300 g, 0.508 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.269 g, 수율: 84 %): ES-MS(m/z)628[M+1]⁺.

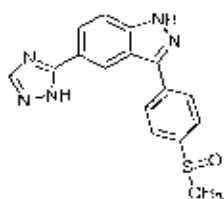
<1224> B. 3-{3-[(1E)2-(4-메틸페닐)비닐]-1H-인다졸-5-일}-1H-1,2,4-트리아졸

<1225> 2-{3-[(1E)-2-(4-클로로페닐)비닐]5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일-3-일}퍼하이드로-2H-피란(0.269 mg, 0.42 mmol)을 4 mL의 4.0 N 상용 염산 디옥산 용액과 2 mL의 6.0 N 염산수용액에 넣고 실온에서 6.5시간 동안 교반하여 가수분해하였다. 준비된 HPLC(5 % 메탄올/디클로메탄)를 통해 정제하고, 97:3 의 비율로 혼합되어 있는 이성질체를 분리하였다(0.103 g, 수율: 81%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.8 (s, 1H), 8.6 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.5 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 2.34 (s, 3H); ES-MS (m/z) 302 [M+1]⁺.

<1226> 실시예 202

<1227> 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-(메틸설포닐)벤젠의 합성

<1228>



<1229> A. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-(메틸설퍼닐)벤젠

<1230> 4-메틸티오-1-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}벤젠 (136 mg, 0.214 mmol), 1.00 mL CH₂Cl₂, 3-클로로로퍼옥시벤조산(알드리치, 77% 순도, 48.1 mg, 77%순도에 근거하여 0.214 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 실온에서 30분동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 포화된 탄산수소나트륨 수용액으로 두 번 씻고, 황산나트륨 위에서 건조하고 여과 및 농축하였다. 농축원액을 5.00 mL의 메탄올과 5.00 mL의 6.0 N 염산에 넣어 65 °C에서 17.5시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 6.0 N 수산화나트륨 수용액에 붓고, EtOAc로 2번 추출하였다. 수용층을 6.0 N 염산으로 pH 6.0까지 중화하고, EtOAc로 2번 추출하였다. 유기층은 황산나트륨 위에 건조하고, 여과 및 농축하였다. 준비된 HPLC로 정제하여 상기 표제의 화합물을 얻었다(7.2 mg, 수율 : 10.4%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.45-7.98 (m, 4H), 7.86 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 2.89 (s, 3H); ES-MS (m/z) 324 [M+1]⁺.

<1231> 실시예 203

<1232> 5-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-2H-벤조[D]1,3-디옥솔렌의 합성

<1233>

<1234> A. 5-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일))-2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌

<1235> 실시예 194E에 나타낸 바와 같이 3,4-(메틸티오)페닐붕산(134 mg, 0.808 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(168 mg, 수율:52%). ES-MS (m/z) 632 [M+1]⁺.

<1236> B. 5-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-2H-벤조[D]1,3-디옥솔렌

<1237> 실시예 194F에 나타낸 바와 같이 5-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일))-2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌(168 mg, 0.267 mmol)을 사용하여 상기 표제의 화합물을 얻었고, 준비된 HPLC로 정제하였다(7 mg, 수율 : 9%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.35 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.74-7.37 (m, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.12 (s, 2H); ES-MS (m/z) 306 [M+1]⁺.

<1238> 실시예 204

<1239> 4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일))-페닐아민의 합성

<1240>

<1241> A. 4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일))-페닐아민

<1242> 실시예 184B에 나타낸 방법과 같이 상기 표제 화합물을 얻었다(40 mg, 수율:28%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.2 (m, 1H), 13.1 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.8-7.5 (m, 4H), 6.71 (d, 2H), 5.33 (s, 2H); ES-

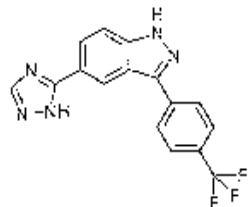
MS (m/z) 277 [M+1]⁺.

<1243>

실시예 205

<1244>

5-{3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인다졸-5-일}-1H-1,2,4-트리아졸의 합성



<1245>

<1246>

A. 5-{3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-인다졸-5-일}-1H-1,2,4-트리아졸

<1247>

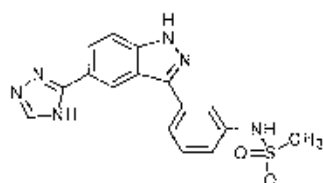
2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]1H-인다졸-3-일}피하이드로-2H-피란(300 mg, 0.508 mmol), 4-트리플루오로메틸페닐붕산(144 mg, 0.758 mmol, 1.49 당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노-페로센)]과 디클로로메탄(II)(알드리치)의 1:1 복합체 41.5 mg(0.0508 mmol, 0.100 당량), 2.53 mL 무수 DME, 인산 칼륨 파우더(535 mg, 2.52 mmol, 4.96 당량)의 혼합물을 5일동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석한 다음, 탄산수소나트륨 포화수용액으로 2번 씻고, 환산나트륨하에 건조하고 여과 및 농축시켰다. 이 물질을 30 - 40% EtOAc/헥산을 이용한 실리카겔로 정제한 다음, 여기에 5.00 mL 메탄올 및 5.00 mL의 6.0 N 염산수용액을 첨가하였다. 그리고, 이 혼합물을 60 °C에서 24시간 동안 가열한 다음, 여과하였다. 고체 생성물을 EtOAc을 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 상기 표제의 화합물을 얻었고(69.3 mg), 준비된 HPLC로 정제하였다(18.9g, 수율 : 11.3%): ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.41-7.97 (m, 4H), 7.78 (d, 2H), 7.66 (d, 1H); ES-MS (m/z) 330 [M+1]⁺.

<1248>

실시예 206

<1249>

[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)((1H-인다조일-3-일))페닐)(메틸설포닐)아민]의 합성



<1250>

<1251>

A. 3-{1-피하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일-3-일}페닐아민

<1252>

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(20 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]1H-인다조일}피하이드로-2H-피란(1.0 g, 1.69 mmol) 용액에 고체로서 3-아미노 페닐 붕산(0.393 g, 2.53 mmol)을 첨가시켰다. 뒤따라, [1,1'-비스(디페닐포스피노-페로센)]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.196 g, 0.169 mmol), 인산 칼륨(1.79 g, 8.45 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류온도에서 12시간 동안 가열하였다. 반응물질을 에틸아세테이트와 물로 분획하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조하였다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 25-50% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 목적하는 생성물을 베이지색 고체로서 분리하였다(0.801 g, 수율: 79%). ES-MS (m/z) 603 [M+1]⁺.

<1253>

B. (메틸설포닐)(3-{1-피하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일)}페닐아민

<1254>

테트라하이드로퓨란(5 mL)에 들어있는 3-{1-피하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일-3-일}페닐아민(0.125

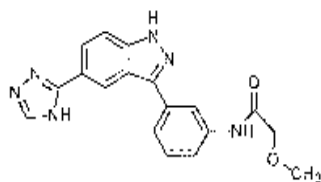
mg, 0.207 mmol) 용액에 메탄 설폰일 클로라이드(0.036 g, 0.315 mmol, 0.025 mL), 트리에틸아민(0.107 g, 1.06 mmol, 0.147 mL)를 첨가하였다. 반응혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 생성물을 10 mL 에틸아세테이트에 녹이고 물(5 mL)로 3번 씻었다. 생성된 물질을 정제없이 사용하였다 (0.140 g, 수율: 99%).ES-MS (m/z) 681 [M+1]⁺.

<1255> C. 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)((1H-인다조일-3-일))페닐)(메틸설폰닐)아민

<1256> 4 mL의 4.0 N 상용 HCl 디옥산 용액과 2 mL의 6.0 N 염산수용액에 들어있는 (메틸설폰닐)(3-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다조일-3-일))페닐아민(0.140 g, 0.205 mmol)을 실온에서 18시간 동안 교반하여 가수분해를 수행하였다. 준비된 HPLC(15-80% 아세토니트릴/물)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.052 g, 수율: 71%).¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5 (br s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7 (dd, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.3 (d, 1H), 3.06 (s, 3H); ES-MS (m/z) 355 [M+1]⁺.

<1257> 실시예 207

<1258> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)((1H-인다조일-3-일))페닐)-메톡시아세트아미드의 합성



<1259>

<1260> A. 2-메톡시-N-(3-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일))페닐)아세트아미드

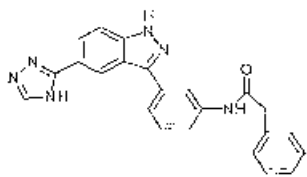
<1261> 테트라하이드로퓨란(5 mL)에 들어있는 3-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일-3-일}페닐아민(0.125 mg, 0.207 mmol) 용액에 2-메톡시 아세틸 클로라이드(0.034 g, 0.315 mmol, 0.025 mL), 트리에틸아민(0.107 g, 1.06 mmol, 0.147 mL)를 첨가하였다. 반응혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 생성물을 10 mL 에틸아세테이트에 녹이고 물(5 mL)로 3번 씻었다. 생성된 물질을 정제없이 사용하였다 (0.140 g, 수율: 99%).ES-MS (m/z) 675 [M+1]⁺.

<1262> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)((1H-인다조일-3-일))페닐)-메톡시아세트아미드

<1263> 4 mL의 4.0 N 상용 HCl 디옥산 용액과 2 mL의 6.0 N 염산수용액에 들어있는 2-메톡시-N-(3-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일))페닐)아세트아미드(0.141 g, 0.207 mmol)을 실온에서 18시간 동안 교반하여 가수분해를 수행하였다. 준비된 HPLC(15-80% 아세토니트릴/물)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.033 g, 수율: 46%).¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5 (br s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.5 (dd, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.4 (s, 3H); ES-MS (m/z) 349 [M+1]⁺.

<1264> 실시예 208

<1265> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다조일-3-일))페닐]-2-페닐아세트아미드의 합성



<1266>

<1267> A. N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일)}페닐)-2-페닐아세트아미드

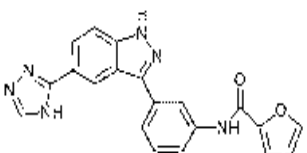
<1268> 테트라하이드로피란(5 mL)에 들어있는 N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일)}페닐아민(0.125 mg, 0.207 mmol) 용액에 페닐 아세틸 클로라이드(0.049 g, 0.315 mmol, 0.025 mL), 트리에틸아민(0.107 g, 1.06 mmol, 0.147 mL)를 첨가하였다. 반응혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 생성물을 10 mL 에틸아세테이트에 녹이고 물(5 mL)로 3번 씻었다. 생성된 물질을 정제없이 사용하였다(0.186 g, 수율: 99%). ES-MS (m/z) 721 [M+1]⁺.

<1269> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다조일-3-일))페닐]-2-페닐아세트아미드

<1270> 4 mL의 4.0 N 상용 HCl 디옥산 용액과 2 mL의 6.0 N 염산수용액에 들어있는 N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일)}페닐)-2-페닐아세트아미드(0.186 g, 0.207 mmol)을 실온에서 18시간 동안 교반하여 가수분해를 수행하였다. 준비된 HPLC를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.039 g, 수율: 48%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.4 (br s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (dd, 1H), 7.7-7.6 (m, 3H), 7.5 (t, 1H), 7.4-7.2 (m, 4H); ES-MS (m/z) 395 [M+1]⁺.

<1271> 실시예 209

<1272> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다조일-3-일))페닐]-2-퓨릴카르복사미드의 합성



<1273>

<1274> A. 2-퓨릴-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일)}페닐)카르복사미드

<1275> 테트라하이드로피란(5 mL)에 들어있는 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일-3-일}페닐아민(0.125 mg, 0.207 mmol) 용액에 2-퓨로일 클로라이드(0.041 g, 0.315 mmol, 0.031 mL), 트리에틸아민(0.107 g, 1.06 mmol, 0.147 mL)를 첨가하였다. 반응혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 생성물을 10 mL 에틸아세테이트에 녹이고 물(5 mL)로 3번 씻었다. 생성된 물질을 정제없이 사용하였다(0.150 g, 수율: 99%). ES-MS (m/z) 697 [M+1]⁺.

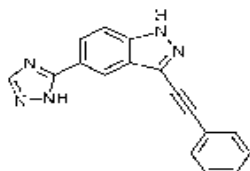
<1276> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다조일-3-일))페닐]-2-퓨릴카르복사미드

<1277> 4 mL의 4.0 N 상용 HCl 디옥산 용액과 2 mL의 6.0 N 염산수용액에 들어있는 2-퓨릴-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일)}페닐)카르복사미드(0.186 g, 0.207 mmol)을 실온에서 18시간 동안 교반하여 가수분해를 수행하였다. 준비된 HPLC(15-80% 아세토니트릴/물)를

통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.050 g, 수율: 50%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8-7.7 (m, 4H), 7.5 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.6 (m, 1H); ES-MS (m/z) 371 $[\text{M}+1]^+$.

실시예 210

5-[3-(2-메틸에티닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸의 합성

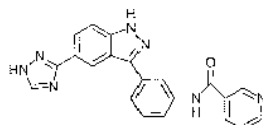


A. 5-[3-(2-메틸에티닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸

실시예 185A에 나타난 방법에 따라 3-{2-페닐에티닐}-1H-인다조일-5-카르복사미드(73.8 mg, 0.282 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었고, 준비된 HPLC를 통해 정제하였다(11.7 mg, 수율: 14.6 %): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.71 (br, 1H), 8.46 (s, and br s, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.78-7.65 (in, 3H), 7.51-7.47 (m, 3H); ES-MS (m/z) 286 $[\text{M}+1]^+$.

실시예 211

N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다조일-3-일))페닐]-3-피리딜카르복사미드의 합성



A. N-(3-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일))페닐)-3-피리딜카르복사미드

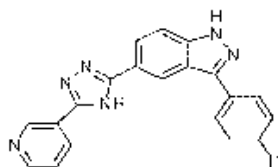
테트라하이드로피란(5 mL)에 들어있는 3-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일)페닐아민(0.250 mg, 0.415 mmol) 용액에 니코티노일 클로라이드-염산(0.148 g, 0.83 mmol), 트리에틸아민(0.210 g, 2.07 mmol, 0.289 mL) 및 2 mL의 디메틸 포름아미드를 첨가하였다. 반응혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 생성물을 10 mL 에틸아세테이트에 녹이고 물(5 mL)로 3번 씻었다. 생성된 물질을 정제없이 사용하였다. ES-MS (m/z) 708 $[\text{M}+1]^+$.

B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다조일-3-일))페닐]-3-피리딜카르복사미드

4 mL의 4.0 N 상용 HCl 디옥산 용액과 2 mL의 6.0 N 염산수용액에 들어있는 N-(3-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다조일-3-일))페닐)-3-피리딜카르복사미드(0.186 g, 0.207 mmol)을 실온에서 18시간 동안 교반하여 가수분해를 수행하였다. 생성된 상기 표제 화합물을 준비된 HPLC(15-80% 아세토니트릴/물)를 통해 정제한 다음, 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다(0.050 g, 수율: 50%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8-7.7 (m, 4H), 7.5 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.6 (m, 1H); ES-MS (m/z) 382 $[\text{M}+1]^+$.

<1290> 실시예 212

<1291> 5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-3-(3-피리딜)-4H-1,2,4-트리아졸의 합성

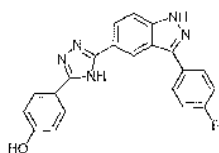


<1292>

<1293> 실시예 123에 나타난 방법에 따라 에폭시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메틸아니민 염산(200 mg, 0.62 mmol), 트리아틸아민(0.25 mL, 1.86 mmol) 및 니코티닉 히드라자이드(171.4 mg, 1.25 mmol)를 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(124 mg, 수율: 56 %): ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.8 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.0-8.1 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), ES-MS m/z 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<1294> 실시예 213

<1295> 4-{5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸}페닐의 합성

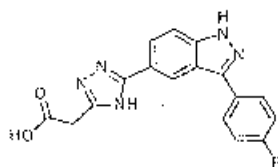


<1296>

<1297> 1-{5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](4H-1,2,4-트리아졸-3-일)]-4-메톡시벤젠(100 mg, 0.26 mmol)가 들어 있는 둥근바닥 플라스크에 무수 디클로로메탄(2mL)를 첨가하였다. 상기 플라스크를 질소기체하의 물/소금 배쓰에 넣고, 삼브로모화붕소(1.3 mL, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 반응은 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 4시간 더 교반하여 진행하였다. 물로 반응을 중지하고 용매를 제거하였다. 생성물을 반응 혼합물로부터 에틸아세테이트를 이용하여 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과 및 농축시켰다. 생성물을 반준비 HPLC(20-80% 아세토니트릴, 30분이상)로 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(18 mg, 수율: 18.7 %): ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.1 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), ES-MS m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<1298> 실시예 214

<1299> 2-{5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸}아세트산의 합성

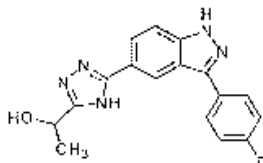


<1300>

<1301> 2-{5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](4H-1,2,4-트리아졸-3-일)]아세테이트(100 mg, 0.27 mmol)가 들어 있는 둥근바닥 플라스크에 에탄올(1.5 mL)를 첨가하여 상기 화합물이 용매에 녹았다. 이 플라스크에 10% 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 3시간 동안 교반하여 반응시켰다. 상기 화합물이 수용층에 녹아들어난 다음, 용매를 제거하였다. 상기 화합물을 메탄올에 녹이고, 이 용액을 여과하였다. 유기층을 농축하고, 생성물을 반준비 HPLC(20-80% 아세토니트릴, 30분이상)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(24 mg, 수율: 26 %): ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 13.5 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.0-8.1 (in, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 2.6 (s, 2H), ES-MS m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<1302> 실시예 215

<1303> 1-{5-[3-(4-플루오로페닐)1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}에탄-1-올의 합성

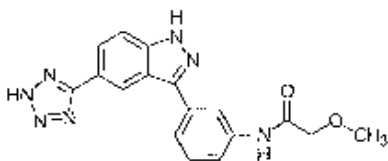


<1304>

<1305> 등근바닥 플라스크에 에탄올(12 mL), 히드라진 모노하이드레이트(0.61 mL, 0.0127 mol) 및 메틸 락테이트(1.8 mL, 0.019 mol)를 첨가하였다. 이를 60 °C에서 3시간 동안 가열한 다음, 75 °C에서 3시간 가열하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매 및 과량의 메틸 락테이트를 감압하에 제거하고, 에탄올을 추가하여 반응 혼합물을 희석하였다. 염산가스하에 고체가 형성되었고, 이를 여과하여 수집하고 에탄올로 씻어서 N-아미노-2-하이드록시프로판아미드를 얻었다. 등근바닥 플라스크에 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메틸아미닌 염산(200 mg, 0.62 mmol), 트리에틸아민(0.25 mL, 1.86 mmol) 및 N-아미노-2-하이드록시프로판아미드(150 mg, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 이 반응혼합물을 무수 에탄올(10 mL)에 녹이고, 황산나트륨을 첨가하였다. 질소기체하에 75 °C에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 남은 물질은 반준비 HPLC(20-80% 아세토니트릴, 30분이상)을 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(24 mg, 수율: 26 %): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.4 (t, 2H), 4.9 (m, 1H), 1.5 (d, 3H), ES-MS m/z 324 [M+H]⁺.

<1306> 실시예 216

<1307> N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-메톡시아세트아미드의 합성



<1308>

<1309> A. 2-(5-(2H-1,2,3,4-테트라아졸-3-일)-3-브로모-1H-인다조일)피하이드로-2H-피란

<1310> 30 mL의 톨루엔에 들어있는 3-브로모-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(1.0 g, 3.27 mmol) 용액에 트리부틸틴(2.207 mL, 8.2 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 환류온도에서 8시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질은 감압하여 제거하였다. 기름 생성물을 20 mL의 톨루엔에 녹이고, 염산가스를 상기 용액에 20분동안 기포화하여 주입한 결과, 서스펜션이 형성되었다. 반응 pH는 5로 조절하였고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다(0.560 g, 수율: 48.5%) ; ES-MS (m/z) 350 [M+H]⁺.

<1311> B. 2-{3-브로모-5-[2-(트리페닐메틸)(1,2,3,4-테트라아졸-5-일)]-1H-인다졸}피하이드로-2H-피란

<1312> 디메틸 포름아미드(5 mL)에 들어있는 2-(5-(2H-1,2,3,4-테트라아졸-3-일)-3-브로모-1H-인다조일)피하이드로-2H-피란(0.554 g, 1.59 mmol) 용액에 트리페닐메틸 클로라이드(0.662 g, 2.38 mmol) 및 트리에틸아민(1.110 mL, 7.95 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 환류온도에서 3.5시간 동안 가열하고, 실온에서 밤새 방치하였다. 감압하여 용매를 제거하고, 그 결과 얻은 생성물을 20 mL의 에틸아세테이트에 녹인 다음, 10 mL의 물로 씻었다. 이렇게 얻은 상기 표제 화합물을 컬럼크로마토그래피(실리카, 20% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하였다(0.754 g, 수율: 70%) ; ES-MS(m/z)는 측정하지 않음.

<1313> C. 3-{1-피하이드로-2H-피란-2-일-5-[2-(트리페닐메틸)(1,2,3,4-테트라아졸-5-일)]-1H-인다조일-3-일}페닐아민

<1314> 실시예 209A의 제조방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(12 mL), 3-아미노페닐 붕산(0.296 g, 1.91 mmol),

[1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.147 g, 0.127 mmol), 인산 칼륨(1.35 g, 6.35 mmol)에 들어있는 2-{3-브로모-5-[2-(트리페닐메틸)(1,2,3,4-테트라아졸-5-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(0.754 g, 1.27 mmol) 용액을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다. 그리고, 컬럼 크로마토그래피(40% 에틸아세테이트/헥산)로 정제한 다음 분리하였다(0.346 g, 수율: 32 %):ES-MS(m/z)604[M+1]⁺.

D. 2-메톡시-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[2-(트리페닐메틸)(1,2,3,4-테트라아졸-5-일)]-1H-인다조일-3-일}페닐)아세트아미드

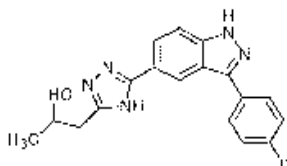
테트라하이드로퓨란(4 mL)에 들어있는 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[2-(트리페닐메틸)(1,2,3,4-테트라아졸-5-일)]-1H-인다조일-3-일}페닐아민 용액에 2-메톡시아세틸 클로라이드(0.056 g, 0.61 mmol, 0.025 mL), 트리에틸아민(0.284 g, 2.035 mmol)를 첨가하였다. 반응혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 에틸아세테이트와 물로 분획하였다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하였다(0.104 g, 수율: 38 %):ES-MS(m/z) M⁺측정하지 않음.

E. N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-메톡시아세트아미드

2-메톡시-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[2-(트리페닐메틸)(1,2,3,4-테트라아졸-5-일)]-1H-인다조일-3-일}페닐)아세트아미드를 3 mL의 4.0 N 염산 디옥산 용액에 녹였다. 염산수용액(1.0 mL, 6.0 N)을 첨가하고 이 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응혼합물의 pH는 2.0 N 수산화나트륨 수용액으로 낮추고, 유기성 불순물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 염산수용액을 사용하여 수용층의 pH를 4-5로 조절하고, 생성된 화합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 표제 화합물을 준비된 HPLC(15-80 % 아세토니트릴/물)를 통해 정제하였다(0.025 g, 수율: 48%).¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.6 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 5.7 (s, 2H), 4.4 (s, 3H); ES-MS (m/z) 350 [M+H]⁺.

실시예 217

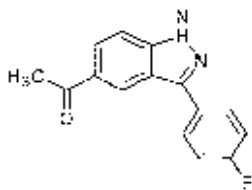
1-{5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}프로판-2-올의 합성



플라스크에 에틸-3-하이드록시부티레이트(2.46 mL, 0.019 mmol), 히드라진 모노하이드레이트(0.61 mL, 0.0127 mmol) 및 에탄올(12 mL)를 첨가하였다. 이를 질소분위기, 75 °C에서 밤새 교반하였다. 염산가스를 기포화하여 주입하여 고체가 형성되었고, 이를 여과하여 수집하였다. 이 화합물은 N-아미노-3-하이드록시프로판아미드로 판정되었다. 둥근바닥 플라스크에 메톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메틸아미닌 염산(200 mg, 0.62 mmol), 트리에틸아민(0.25 mL, 1.86 mmol) 및 N-아미노-2-하이드록시부탄아미드(175 mg, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 이 반응혼합물을 무수 에탄올(10 mL)에 녹이고, 황산나트륨을 첨가하였다. 질소분위기, 75 °C에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 남은 물질은 반준비 HPLC(20-80% 아세토니트릴, 30분 이상)을 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(60 mg, 수율: 28 %):¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (t, 2H), 4.1 (m, 1H), 2.85 (d, 2H), 1.15 (d, 3H); ES-MS m/z 338 [M+H]⁺.

실시예 218

<1324> 1-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-에탄-1-온의 합성



<1325>

<1326> A. 1-[3-(4-플루오로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-일]-에탄-1-온

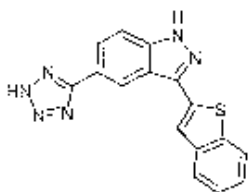
<1327> -78 °C THF(10 mL)에 들어 있는 3-(4-플루오로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(215 mg, 0.67 mmol) 용액에 메틸리튬(1.0 mL의 1.0 몰 용액, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 실온까지 온도를 높이고 3시간 이상 반응시키면서, 물(80 mL)로 퀀칭한 다음, 에틸아세테이트(30 mL, 3회)로 추출하였다. 에틸아세테이트 층을 건조하고(황산나트륨), 기름으로 농축하였다. 미정제 물질을 크로마토그래피(실리카겔, 20% 에틸아세테이트/헥산)로 처리하여 100 mg의 흰고체를 얻었다(수율: 44%). :ES-MS(m/z)339[M+1]⁺.

<1328> B. 1-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-에탄-1-온

<1329> 메탄올(30 mL)에 들어있는 1-[3-(4-플루오로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-일]-에탄-1-온(100 mg, 0.30 mmol) 용액에 6 N HCl(30 mL)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 4.5시간 동안 교반하면서, 메탄올을 제거하였고, 포화 탄산나트륨을 사용하여 염기화하였다. 상기 서스펜션을 여과하고, 건조하여 상기 표제 화합물을 얻었다(83 mg, 수율: 100%)¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.40 (t, 2H), 2.69-2.0 (s, 3H); ES-MS (m/z) 255 [M+1]⁺.

<1330> 실시예 219

<1331> 2-(5-(1H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조[b]티오펜의 합성



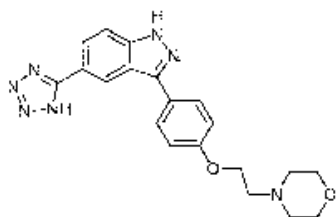
<1332>

<1333> A. 2-(5-(1H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)벤조[b]티오펜

<1334> 실시예 170A에 나타낸 방법에 따라 3-벤조[b]티오펜-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(294 mg, 1.07 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(19.5 mg, 수율: 5.7 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.72 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H); ES-MS (m/z) 319 [M+1]⁺.

<1335> 실시예 220

<1336> 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-(2-모폴린-4-일에톡시)벤젠의 합성



<1337>

<1338> A. 3-[4-(2-모폴린-4-일-에톡시)페닐]-1H-인다졸-5-카보니트릴

<1339> 3-(4-하이드록시페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(400 mg, 1.25 mmol), 트리페닐포스핀(Ph_3P , 1.31 g, 5.00 mmol, 4.00 당량), 4.00 mL THF, 4-(2-하이드록시에틸)-모폴린(656 mg, 5.00 mmol, 4.00 당량), 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD, 871 mg, 5.00 mmol, 4.00 당량)의 혼합물을 실온에서 5일동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석한 다음, 6.0 N 염화나트륨 수용액으로 2번 씻었다. 수용층을 EtOAc로 2 번 추출하였고, 산성을 띠는 수용층을 실온에서 5시간 동안 방치한 다음, pH를 12 이상이 될 때까지 충분한 양의 6.0 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 여과 및 농축시켰다. 용리액으로서 0-5% 메탄올/EtOAc용액을 이용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 기름을 얻었다.

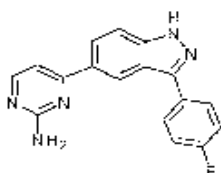
15 mL의 10% EtOAc/헥산 용액에 들어있는 상기 기름을 초음파처리하여 침전물을 얻었다. 이 혼합물을 18 mL의 헥산으로 희석하고, 초음파처리한 다음, 여과하여 상기 표제의 화합물을 얻었다(310 mg, 수율 :71.1%):ES-MS(m/z)349[M+1]⁺.

<1340> B. 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-4-(2-모폴린-4-일에톡시)벤젠

<1341> 3-[4-(2-모폴린-4-일-에톡시)페닐]-1H-인다졸-5-카보니트릴(290 mg, 0.832 mmol), 아지도트리부틸틴(Bu_3SnN_3 , 1.56 g, 4.70 mmol, 5.65 당량), 9.0 mL 톨루엔의 혼합물을 17.5시간 동안 환류한 다음, 기름으로 농축하였다. 이 기름에 6.5 mL 디옥산과 6.5 mL의 6.0 N 염산수용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 6.0 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 헥산으로 3번 추출하고, Et_2O 으로 3번 추출하였다. 수용층을 여과하여 침전물을 제거하였다. 최대한 혼탁하도록 6.0 N 염산수용액을 사용하여 pH를 조절한 다음(약 pH 5.0-5.5), EtOAc로 2번 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 생성물을 5% EtOAc 헥산용액에 넣고 마쇄하였다. 이 고체를 여과 및 건조하여 상기 표제 화합물을 얻었다(29.0 mg, 수율: 8.90%) ¹H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 4.30 (t, 2H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.07 (t, 2H), 2.89-2.80 (m, 4H); ES-MS (m/z) 392 [M+1]⁺.

<1342> 실시예 221

<1343> 4-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]피리미딘-2-일아민의 합성



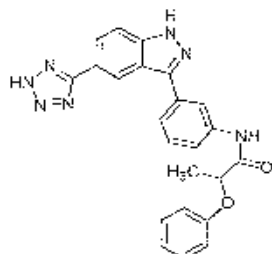
<1344>

<1345> 디메톡시 DMF 아세트알(25 mL)에 들어있는 1-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]에탄-1-온(73 mg, 0.29 mmol) 용액을 90 °C에서 밤새 가열하였다. 진공에서 이 용액을 농축하여 기름으로 만들고, 메탄올(10 mL), 구아니딘(55 mg, 0.57 mmol), 및 NaOMe(290 μl 의 2 N 용액, 0.58 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 봉한 관에 넣고 120 °C에서 밤새 가열하였다. 트리플루오로아세트산으로 산성화시킨 다음 준비된 HPLC(CH_3CN /물 0.1%

TFA)를 통해 최종 화합물을 얻었다(3 mg, 수율: 3 %): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.5 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.06 (dd, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38 (t, 2H); ES-MS (m/z) 306 $[\text{M}+1]^+$.

<1346> 실시예 222

<1347> N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-페녹시프로판아미드의 합성



<1348>

<1349> A. 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴

<1350> 실시예 161의 제조방법에 따라 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(60 mL), 3-아미노 봉산(1.72 g, 11.10 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.641 g, 0.555 mmol), 인산 칼륨(5.89 g, 27.75 mmol)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(2.0 g, 6.53 mmol) 용액을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다. 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(70 mL), 3-아미노 봉산(2.025 g, 13.06 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.755 g, 0.653 mmol), 인산 칼륨(6.92 g, 32.65 mmol)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(1.7 g, 5.55 mmol) 용액을 사용하여 두번째 화합물을 얻었다. 이 두 화합물을 합하고, 컬럼 크로마토그래피(30% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하였다(3.2 g, 수율: 82 %):ES-MS(m/z)319 $[\text{M}+1]^+$.

<1351> B. N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-페녹시프로판아미드

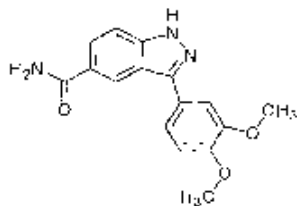
<1352> 디클로로메탄(10 mL)에 들어있는 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.300 g, 0.94 mmol) 용액에 2-페녹시 프로피온산 (0.172 g, 1.034 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산 (0.216 g, 1.13 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새 반응시킨 다음, 반응혼합물을 디클로로메탄과 물로 분획하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조하고, 증발시켜 건조하였다. 이렇게 얻은 상기 표제 화합물을 컬럼크로마토그래피(실리카, 25% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하였다(0.370 g, 수율: 84%) ; ES-MS(m/z)489 $[\text{M}+\text{Na}]$, 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<1353> C. N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-페녹시프로판아미드

<1354> 톨루엔(10 mL)에 들어있는 N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-페녹시프로판아미드(0.370 g, 0.79 mmol) 용액에 아지도트리부틸틴(0.952 mL, 3.48 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 용매의 환류온도에서 밤새 교반하였다. 감압하에 휘발성 물질을 제거하였다. 유성을 띤 수득물을 20 mL 톨루엔에 녹이고, 염산 기체를 용액속에 기포화하여 20분동안 침투하였다. 이 서스펜션을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 가만히 따른 다음, 소량의 톨루엔으로 3번 씻었다. 생성물을 준비된 HPLC(15-80% 아세토니트릴/물)로 정제하였다(0.107 g, 수율: 32 %): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 1.6 (d, 3H); ES-MS (m/z) 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<1355> 실시예 223

<1356> 3-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성



<1357>

<1358> A. 3-(3,4-디메톡시페닐)-1-피하이드로-2H-피란-1H-인다졸-5-카르보니트릴

<1359>

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(35 mL)에 들어있는 3-브로모-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴 (1.0 g, 0.327 mmol) 용액에 3,4-디메톡시페닐 붕산(892 mg, 4.9 mmol), 인산 칼륨(6.9 g, 33 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(267 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 12시간 동안 환류시키고 감압하여 용매를 제거하였으며, 반응혼합물을 컬럼 크로마토그래피(25% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하였다(550 mg, 수율: 46 %) :ES-MS(m/z)364[M+1]⁺.

<1360>

B. 3-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카르보니트릴

<1361>

메탄올(30 mL)에 들어있는 3-(3,4-디메톡시페닐)-1-피하이드로-2H-피란-1H-인다졸-5-카르보니트릴(550 mg, 1.51 mmol) 용액에 6 N 수산화나트륨(30 mL)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물(80 mL)를 첨가한 다음, 생성된 서스펜션을 여과하고 건조하여 상기 표제 화합물을 얻었다(390 mg, 수율: 93 %) :ES-MS(m/z)280[M+1]⁺.

<1362>

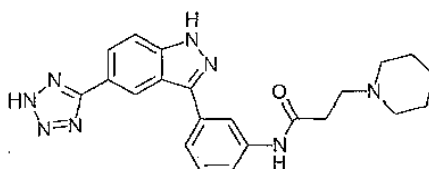
C. 3-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카르복사미드

<1363>

에탄올(3.5 mL)에 들어있는 3-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (200 mg, 0.72 mmol) 용액에 6 N 수산화나트륨(0.5 mL)과 과산화수소(2.0 mL, 30% 용액)를 차례로 첨가하였다. 이 용액을 45℃에서 1시간 동안 가열하고, 물(80 mL)를 첨가한 다음, 3 N 염산을 사용하여 pH를 1 이하로 조절하였다. 반응물을 여과한 뒤, 건조하여 상기 표제 화합물을 얻었다(180 mg, 61 mmol, 수율: 84 %) :¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.3 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.3 (br s, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); ES-MS (m/z) 298 [M+1]⁺.

<1364>

실시예 224. N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피페리딘프로판아미드의 합성



<1365>

A. N-[3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피페리딘프로판아미드

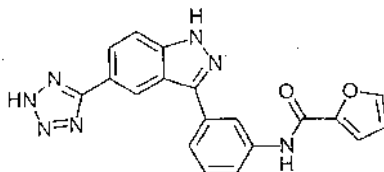
<1367>

표제 화합물을 디클로로메탄(10 mL) 중의 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴(0.300 g, 0.94 mmol), 1-피페리딘프로피온산(0.162 g, 1.034 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.216 g, 1.13 mmol)를 사용하여 실시예 222B에 개시된 바와 같이 제조하였다. 생성물을 크로마토그래피 정제 없이 사용하였다(0.362 g, 84%). ES-MS(m/z) 458[M+H]⁺.

<1368> B. N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피페리딜프로판아미드

<1369> 표제 화합물을 톨루엔(8 mL) 중의 N-[3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피페리딜프로판아미드(0.362 g, 0.74 mmol) 및 아지도트리부틸틴(0.477 mL, 1.74 mmol)을 사용하여 화합물 222C의 제조에 대해 개시된 과정에 따라 제조하였다. 생성물을 예비 HPLC(15 내지 80% 아세토니트릴/물)에 의해 정제하였다(0.077 g, 2 단계에 걸쳐 25% 수율). ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.7(s, 1H), 8.2(s, 1H), 8.1(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.74(d, 2H), 7.64(d, 1H), 7.5(s, 1H), 3.2(t, 2H), 3.0(br s, 4H), 2.8(t, 2H), 1.8(quint, 4H), 1.6(m, 2H); ES-MS(m/z) 417[M+H]⁺.

<1370> 실시예 225: N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-푸릴카르복스아미드의 합성



<1371>

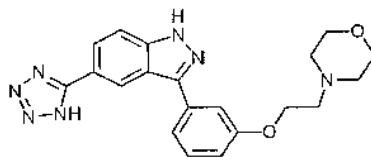
<1372> A. N-[3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-푸릴카르복스아미드

<1373> 테트라하이드로푸란(10 mL) 중의 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보닐트릴(0.300 g, 0.94 mmol) 용액에 2-푸로일 클로라이드(0.139 mL, 1.41 mmol) 및 트리에틸 아민(0.655 mL, 4.7 mmol)을 가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기 상을 진공 하에서 건조시키고 표제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 20 내지 30% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켰다(0.370 g, 95%): ES-MS(m/z) 413[M+H]⁺.

<1374> B. N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-푸릴카르복스아미드

<1375> 표제 화합물을 톨루엔(8 mL) 중의 N-[3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-푸릴카르복스아미드(0.370 g, 0.89 mmol) 및 아지도트리부틸틴(1.08 mL, 3.94 mmol)을 사용하여 화합물 222C의 제조에 대해 개시된 과정에 따라 제조하였다. 생성물을 예비 HPLC(15 내지 80% 아세토니트릴/물)에 의해 정제하였다(0.042 g, 2 단계에 걸쳐 13% 수율). ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.8(s, 1H), 8.4(t, 1H), 8.1(dd, 1H), 7.8-7.7(m, 4H), 7.5(t, 1H), 7.3(dd, 1H), 6.67(dd, 1H); ES-MS(m/z) 372[M+H]⁺.

<1376> 실시예 226. 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠의 합성



<1377>

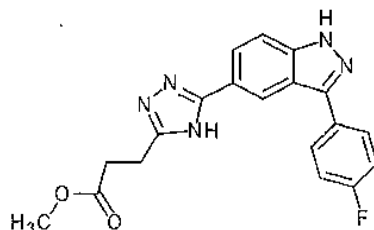
<1378> A. 1-(5-(1H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠

<1379> 3-(3-하이드록시페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보닐트릴(400 mg, 1.25 mmol), 트리페닐포스핀(Ph_3P , 1.31 g, 5.00 mmol, 4.00 당량), THF 4.00 mL, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린(656 mg, 5.00 mmol, 4.00 당량) 및 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD, 871 mg, 5.00 mmol, 4.00 당량)의 혼합물을 실온에서 3 일간 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고 2×6.0 N 수성 HCl로 세척하였다. 합한 수성 층들을 2×EtOAc로 추출하였다. 산성 수성 층을 실온에서 5 시간 동안 정치시키고, 이어서 최종 pH>12.0이 되기에 충분한 6.0 N 수성 NaOH에 가하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고 농축시켰다. 용출제로서 EtOAc 중의 0 내지 5% MeOH를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 오일을 수득하였

다. 상기 오일(1.25 mmol), 아지도트리부틸틴(Bu_3SnN_3 , 2.35 g, 7.08 mmol, 5.66 당량) 및 13.5 mL의 톨루엔의 혼합물을 17.5 시간 동안 환류시키고 오일로 농축시켰다. 상기 오일에 디옥산 6.5 mL 및 6.0 N 수성 HCl 6.5 mL을 가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고 이어서 6.0 N 수성 NaOH 25 mL에 가하였다. 혼합물을 3×헥산 및 3×Et₂O로 추출하였다. 수성 층을 여과하여 미립자들을 제거하였다. pH를 6.0 N 수성 HCl로 조절하여 최대 가시 혼탁도(대략 pH 5.0 내지 5.5)를 제공하였고 상기 혼합물을 2×EtOAc로 추출하였다. 합한 유기물질들을 건조(Na_2SO_4)시키고 여과하고 농축시켰다. 용출제로서 EtOAc 중의 0 내지 20% MeOH를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의한 정제로 표제 화합물을 수득하였다(43.1 mg, 8.82% 수율). ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 13.54(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.52-7.45(m, 2H), 7.06(d, 1H), 4.23(t, 2H), 3.65-3.56(m, 4H), 2.82(t, 2H), 2.52-2.45(m, 4H); ES-MS(m/z) 392[M+H]⁺.

<1380>

실시예 227. 3-{5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}프로파노에이트의 합성



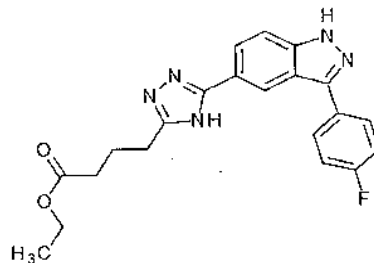
<1381>

<1382>

3 급 부틸 카르바제이트(1.0 g, 0.008 몰)를 함유하는 환저 플라스크에 질소 분위기 하에서 디클로로메탄(16 mL) 및 트리에틸아민(1.06 mL, 0.008 몰)을 가하였다. 상기 플라스크를 빙욕에 넣고 반응물에 에틸 글리타릴 클로라이드(1.38 mL, 0.0088 몰)를 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고 물질을 무수 에탄올에 용해시켰다. 기상 염산을 반응물에 발포시키고 고체가 용액으로부터 석출되어 이를 여과에 의해 수거하였다. 상기 화합물은 에틸 3-(N-아미노카바모일)프로파노에이트인 것으로 판단되었다. 환저 플라스크에 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메틸아민 하이드로클로라이드(200 mg, 0.62 mmol), 트리에틸아민(0.25 mL, 1.86 mmol) 및 3-(N-아미노카바모일)프로파노에이트(243 mg, 1.25 mmol)를 가하였다. 이를 무수 에탄올(10 mL)에 용해시키고 분자체를 반응 혼합물에 가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에서 밤새 75 °C에서 교반하였다. 용매를 제거하고 물질을 예비 HPLC(20 분에 걸쳐 30 내지 100% 아세토니트릴)에 의해 정제시켜 표제 화합물(38 mg, 16% 수율)을 수득하였다. 체류 시간 9.764 분 20 내지 100% ODS 1 mL/분; ES-MS(m/z) 380[M+H]⁺.

<1383>

실시예 228. 4-{5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}부타노에이트의 합성



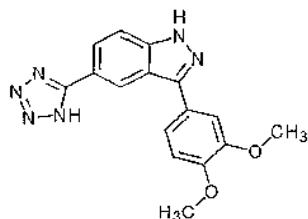
<1384>

<1385>

3 급 부틸 카르바제이트(5.0 g, 0.044 몰)를 함유하는 환저 플라스크에 질소 분위기 하에서 디클로로메탄(50 mL) 및 트리에틸아민(5 mL, 0.04 몰)을 가하였다. 상기 플라스크를 빙욕에 넣고 반응물에 에틸 숙시닐 클로라이드(6.22 mL, 0.044 몰)를 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고 물질을 무수 에탄올에 용해시켰다. 기상 염산을 반응물에 발포시키고 고체가 용액으로부터 석출되어 이를 여과에 의해 수거하였다. 상기 화합물은 에틸 4-(N-아미노카바모일)부타노에이트인 것으로 판단되었다. 환저 플라스크에 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메틸아민 하이드로클로라이드(200 mg, 0.62 mmol), 트리에틸아민(0.25 mL, 1.86 mmol) 및 3-(N-아미노카바모일)프로파노에이트(260 mg, 1.25 mmol)를 가하였다. 이를 무수

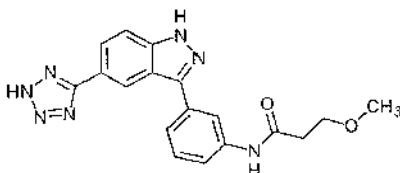
에탄올(10 mL)에 용해시키고 분자체를 반응 혼합물에 가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에서 밤새 75 °C에서 교반하였다. 용매를 제거하고 물질을 예비 HPLC(20 분에 걸쳐 30 내지 100% 아세토니트릴)에 의해 정제시켜 표제 화합물(9 mg, 3.7% 수율)을 수득하였다. 체류 시간 9.8 분 20 내지 100% ODS 1 mL/분; ES-MS(m/z) 394[M+H]⁺.

실시예 229. 4-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-1,2-디메톡시벤젠의 합성



톨루엔(10 mL) 중의 3-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인다졸-5-카르보니트릴(190 mg, 0.68 mmol) 용액에 트리부틸틴 아지드(930 μ l, 3.4 mmol)를 가하였다. 상기 용액을 12 시간 동안 가열환류시키고 이때 3N NaOH(80 mL)를 가하고 용액을 에틸 아세테이트(2×20 mL)로 추출하였다. 이어서 수성 층을 4 N HCl로 pH<1로 산성화시키고 에틸 아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합산 유기 층들을 건조(Na₂SO₄)시키고 오일로 농축시켰다. 실온에서 14 시간 동안 잔류시킨 후에, 용액으로부터 결정화된 생성물을 회수하고, 여과 및 건조시킨 후에 표제 화합물을 수득하였다(115 mg, 53% 수율). ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 13.4(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.49(s, 1H), 7.12(d, 1H), 3.85(s, 3H), 3.81(s, 3H); ES-MS(m/z) 323[M+1]⁺.

실시예 230. N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-메톡시프로판아미드의 합성



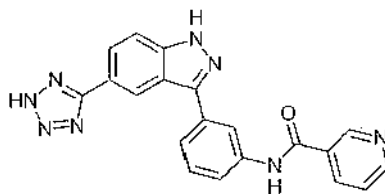
A. N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-메톡시프로판아미드

표제 화합물을 디클로로메탄(10 mL) 중의 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴(0.300 g, 0.94 mmol), 3-메톡시프로피온산(0.097 mL, 1.034 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.216 g, 1.13 mmol)를 사용하여 실시예 222B에 개시된 바와 같이 제조하였다. 생성물을 크로마토그래피 정제 없이 사용하였다(0.437 g, 정량적 수율). ES-MS(m/z) 405[M+H]⁺.

B. N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-플루메톡시프로판아미드

표제 화합물을 톨루엔(8 mL) 중의 N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-메톡시프로판아미드(0.437 g, 0.94 mmol) 및 아지도트리부틸틴(1.13 mL, 4.13 mmol)을 사용하여 화합물 222C의 제조에 대해 개시된 과정에 따라 제조하였다. 생성물을 예비 HPLC(15 내지 80% 아세토니트릴/물)에 의해 정제하였다(0.189 g, 3 단계에 걸쳐 55% 수율). ¹H NMR(CD₃OD) δ 10.06(s, 1H), 8.7(s, 1H), 8.2(s, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.77(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.5(t, 1H), 3.76(t, 2H), 3.38(s, 3H), 2.68(t, 2H); ES-MS(m/z) 364[M+H]⁺.

<1395> 실시예 231. N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피페리딜카복스아미드의 합성



<1396>

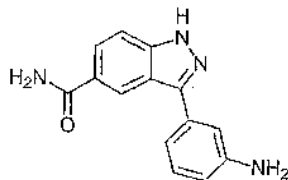
<1397> A. N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피페리딜카복스아미드

<1398> 표제 화합물을 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴(0.300 g, 0.94 mmol), 니코티노일 클로라이드 하이드로클로라이드(0.334 mL, 1.88 mmol) 및 트리에틸아민(0.655 mL, 4.7 mmol)을 사용하여 실시예 225A에 개시된 과정에 따라 제조하였다. 표제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 디클로로메탄 중의 5% 메탄올)에 의해 정제시켰다(0.215 g, 54% 수율). ES-MS(m/z) 424[M+H]⁺.

<1399> B. N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피리딜카복스아미드

<1400> 표제 화합물을 톨루엔(6 mL) 중의 N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피리딜카복스아미드(0.215 g, 0.508 mmol) 및 아지도트리부틸틴(0.612 mL, 2.23 mmol)을 사용하여 화합물 222C의 제조에 대해 개시된 과정에 따라 제조하였다. 생성물을 예비 HPLC(수 중 15 내지 80% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다(0.035 g, 2 단계에 걸쳐 18% 수율). ¹H NMR(CD_3OD) δ 9.1(s, 1H), 8.8(s, 1H), 8.7(d, 1H), 8.4(d, 1H), 8.2(s, 1H), 8.1(d, 1H), 8.0(d, 1H), 7.9(d, 1H), 7.6-7.5(m, 4H); ES-MS(m/z) 383[M+H]⁺.

<1401> 실시예 232. 3-(3-아미노페닐)-1H-인다졸-5-카복스아미드의 합성



<1402>

<1403> A. N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일)페닐]-2-메톡시아세트아미드

<1404> 표제 화합물을 테트라하이드로푸란(5 mL) 중의 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴(0.150 g, 0.47 mmol), 2-메톡시아세트 클로라이드(0.086 mL, 0.94 mmol) 및 트리에틸아민(0.327 mL, 2.35 mmol)을 사용하여 제조하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 반응 혼합물을 분배시킨 후에 분리하였다. 수율은 계산되지 않았다. ES-MS(m/z) 391[M+H]⁺.

<1405> B. 3-[3-(2-메톡시아세트아미노)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카복스아미드

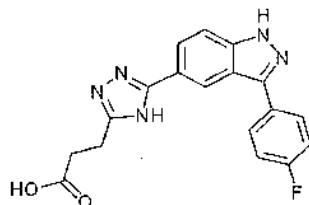
<1406> 에탄올 4 mL 중의 N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-메톡시아세트아미드 용액에 30 중량%의 상업적인 과산화 수소 용액 4 mL 및 6.0 N 수성 수산화나트륨 용액 0.200 mL을 가하였다. 반응물을 60 °C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 몇 방울의 6.0 N 수성 염화 수소 용액으로 산성화시키고 생성물을 물 20 mL을 첨가하여 추가로 침전시켰다. 중간체를 여과에 의해 분리시키고, 5 mL 분취량의 물로 3 회 세척하고 진공 오븐에서 밤새 건조시켰다. 수율은 계산되지 않았다. ES-MS(m/z) 409[M+H]⁺.

<1407> C. 3-(3-아미노페닐)-1H-인다졸-5-카복스아미드

<1408> 중간체 3-[3-(2-메톡시아세트아미노)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카복스아미드를 메탄올 5 mL

에 용해시키고 염화 수소 기체를 상기 용액을 통해 20 분간 발포시켰다. 생성된 현탁액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 중탄산 나트륨의 첨가를 통해 염기성으로 만들고 조 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 표제 화합물을 예비 HPLC(수 중 15 내지 80% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다(0.043 g, 3 단계에 걸쳐 36% 수율). ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.6(s, 1H), 7.9(dd, 1H), 7.6(d, 1H), 7.3-7.2(m, 3H), 6.8(dt, 1H); ES-MS(m/z) 253[M+H] $^+$.

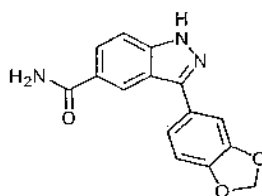
<1409> 실시예 233. 3-{5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}프로파노산의 합성



<1410>

<1411> 에틸 3-{5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}프로파노에이트(37 mg, 0.1 mmol)를 함유하는 플라스크에 수산화리튬 일수화물(8.2 mg, 0.2 mmol)을 가하였다. 이를 테트라하이드로푸란에 용해시키고 질소 분위기 하에서 밤새 교반하였다. 반응물을 가볍게 산성화시켰다. 생성물은 수성 층과 유기 층 모두에 가용성인 것으로 밝혀졌다. 상기 층들을 농축시키고 생성물을 반예비 HPLC(30 분에 걸쳐 0.1% 포름산과 함께 20 내지 80% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 상기 화합물을 함유하는 분획들을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다(11 mg, 32% 수율). ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.5(s, 1H), 8.6(s, 1H), 8.0(m, 3H), 7.6(d, 1H), 7.4(t, 2H), 2.95(m, 2H), 2.7(m, 2H); ES-MS(m/z) 352[M+H] $^+$.

<1412> 실시예 234. 3-(2H-벤조[D]1,3-디옥솔렌-5-일)-1H-인다졸-5-카복사미드의 합성

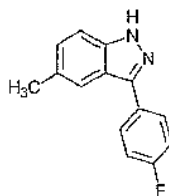


<1413>

<1414> A. 3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5-일)-1H-인다졸-5-카복사미드

<1415> 표제 화합물을 3-(2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌-5-일)-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (256 mg, 0.97 mmol)을 사용하여 실시예 149F에 개시된 바와 같이 제조하였다(169 mg, 62% 수율). ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.33(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.60-7.53(m, 3H), 7.32(s, 1H), 7.09(d, 1H), 6.11(s, 2H); ES-MS(m/z) 282[M+1] $^+$.

<1416> 실시예 235. 5-메틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸의 합성



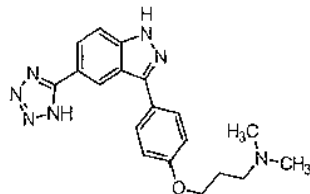
<1417>

<1418> 표제 화합물을 2-아미노-5-메틸페닐 4-플루오로페닐 케톤(4.61 g, 20.1 mmol)을 사용하여 실시예 12A에 개시된

바와 같이 제조하였다(2.5 mg, 60% 수율). ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 13.1(s, 1H), 8.04-7.98(m, 2H), 7.83(br s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.37-7.3(m, 3H), 7.24(d, 1H), 2.45(s, 3H); ES-MS(m/z) 227[M+1] $^+$.

<1419>

실시예 236. {3-[4-(5-(1H-1,2,3,4-테트라조-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]프로필}디메틸아민의 합성



<1420>

<1421>

A. 3-[4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐]-1H-인다졸-5-카르보니트릴

<1422>

트리페닐포스핀(1.31 g, 5.00 mmol), THF(4.0 mL), 3-N,N-디메틸아미노프로판올(0.592 mL, 5.00 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.788 mL, 5.00 mmol)를 3-(4-하이드록시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴(0.400 g, 1.25 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 15.5 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(30 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N NaOH(30 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 2% 트리에틸아민/헥산에 이어서 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 생성물을 에틸 아세테이트(3 mL) 중에서 초음파 처리하고, 헥산(20 mL)을 가하고 여과하여 표제 화합물(0.206 g, 51% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 321[M+1] $^+$.

<1423>

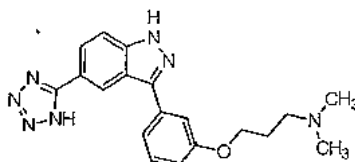
B. {3-[4-(5-(1H-1,2,3,4-테트라조-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]프로필}디메틸아민

<1424>

3-[4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐]-1H-인다졸-5-카르보니트릴(0.206 g, 0.643 mmol) 및 트리-n-부틸틴 아지드(0.967 mL, 3.53 mmol)를 19 시간 동안 무수 염산으로 포화시킨 톨루엔(6.77 mL) 중에서 환류시켰다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 디옥산(6.5 mL) 및 수성 6 N 염산(6.5 mL)을 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 4 시간 동안 교반하고 이어서 진한 수산화암모늄(30 mL)에 가하였다. 헥산(3×)에 이어서 에테르(3×)으로 추출하여 조 고체를 수득하였고 이를 여과하였다. 메탄올을 여액에 가하고 고체 생성물을 수거하였다. 상기 단계를 반복하였다. 나머지 여액을 디메틸 설펍사이드/메탄올에 용해시키고 생성된 고체를 수거하였다. 합한 고체를 예비 HPLC(30 내지 80% 물/아세트오니트릴)에 의해 정제시키고 표제 화합물(0.154 g, 69% 수율)을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.77(m, 1H), 8.09(dd, 1H), 8.00(m, 2H), 7.77(dd, 1H), 7.17(m, 2H), 4.20(t, 2H), 3.39(t, 2H), 2.95(s, 6H), 2.25(m, 2H); ES-MS(m/z) 364[M+1] $^+$.

<1425>

실시예 237. {3-[3-(5-(1H-1,2,3,4-테트라조-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]프로필}디메틸아민의 합성



<1426>

<1427>

A. 3-(3-하이드록시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴

<1428>

디메톡시에탄(24.0 mL) 중의 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴(1.47 g, 4.82 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보르산(1.60 g, 7.27 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.396 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.12 g, 24.1 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 중탄산 나트륨으로 세척하고, 무수

황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(1.31 g, 85% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z)320[M+1]⁺.

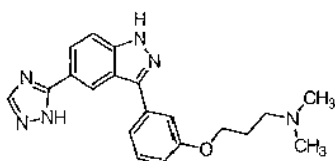
<1429> B. 3-{3-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-1H-인다졸-5-카르보니트릴

<1430> 트리페닐포스핀(1.31 g, 5.00 mmol), 테트라하이드로푸란(4.00 mL), 3-N,N-디메틸아미노프로파놀(0.592 mL, 5.00 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.788 mL, 5.00 mmol)를 3-(3-하이드록시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴(0.400 g, 1.25 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 15.5 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(30 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(30 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 2% 트리에틸아민/헥산에 이어서 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 생성물을 에틸 아세테이트(3 mL) 중에서 초음파 처리하고, 헥산(20 mL)을 가하고 여과하여 표제 화합물(0.225 g, 56% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z)321[M+1]⁺.

<1431> B. {3-[3-(5-(1H-1,2,3,4-테트라조-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]프로필}디메틸아민

<1432> 3-{3-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-1H-인다졸-5-카르보니트릴(0.225 g, 0.702 mmol) 및 트리-n-부틸틴 아지드(1.06 mL, 3.87 mmol)를 19 시간 동안 무수 염산으로 포화시킨 톨루엔(7.42 mL) 중에서 환류시켰다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 디옥산(6.5 mL) 및 수성 6 N 염산(6.5 mL)을 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 4 시간 동안 교반하고 이어서 진한 수산화암모늄(30 mL)에 가하였다. 헥산(3×)에 이어서 에테르(3×)로 추출하여 조 고체를 수득하였고 이를 여과하였다. 여액을 메탄올에 용해시키고 고체 생성물을 수거하였다. 상기 단계를 반복하였다. 나머지 여액을 디메틸 설펍사이드/메탄올에 용해시키고 생성된 고체를 수거하였다. 합한 고체를 예비 HPLC(30 내지 80% 물/아세트니트릴)에 의해 정제시키고 표제 화합물(0.170 g, 67% 수율)을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 8.76(m, 1H), 8.06(dd, 1H), 7.76(dd, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.58(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.06(m, 1H), 4.25(t, 2H), 3.41(m, 2H), 3.00(s, 6H), 2.30(m, 2H); ES-MS(m/z) 364[M+1]⁺.

<1433> 실시예 238. {3-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]프로필}디메틸아민의 합성



<1434> A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

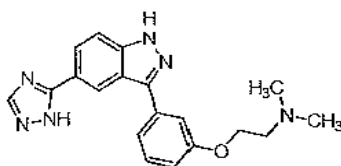
<1435> 디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-(3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일)퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 중탄산 나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362[M+1(-Tr)]⁺.

<1437> B. {3-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]프로필}디메틸아민

<1438> 트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), 3-N,N-디메틸아미노프로파놀(0.314 mL,

2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.418 mL, 2.65 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 0.662 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 23 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(30 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(30 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 2% 트리에틸아민/헥산에 이어서 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.0681 g, 28% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 8.72(m, 1H), 8.35(s, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.60(dt, 1H), 7.54(m, 1H), 7.46(t, 1H), 7.02(m, 1H), 4.18(t, 2H), 2.63(m, 2H), 2.33(s, 6H), 2.07(m, 2H); ES-MS(m/z) 363[M+1]⁺.

실시예 239. {2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]에틸}디메틸아민의 합성



A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

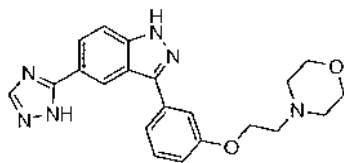
디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸일}퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z)362[M+1(-Tr)]⁺.

B. {2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]에틸}디메틸아민

트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), 2-N,N-디메틸아미노에탄올(0.266 mL, 2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.418 mL, 2.65 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 0.662 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 23 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(30 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(30 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 2% 트리에틸아민/헥산에 이어서 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.0878 g, 38% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 8.73(m, 1H), 8.35(br s, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.58(m, 1H), 7.48(t, 1H), 7.60(m, 1H), 4.25(t, 2H), 2.75(t, 2H), 2.40(s, 6H); ES-MS(m/z)349[M+1]⁺.

실시예 240

<1446> 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-모르폴린-4-일-에톡시)벤젠의 합성



<1447>

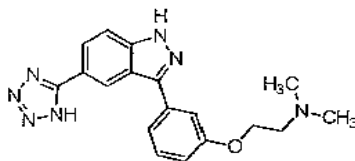
<1448> A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

<1449> 디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸일}퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362[M+1(-Tr)]⁺.

<1450> B. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-모르폴린-4-일에톡시)벤젠

<1451> 트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), 2-모르폴리노에탄올(0.321 mL, 2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.418 mL, 2.65 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 0.662 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 23 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(30 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(30 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 2% 트리에틸아민/헥산에 이어서 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.0774 g, 30% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 8.72(m, 1H), 8.36(br s, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.68(d, 1H), 7.62(dt, 1H), 7.56(t, 1H), 7.46(t, 1H), 7.04(m, 1H), 4.28(t, 2H), 3.72(t, 4H), 2.89(t, 2H), 2.65(t, 4H); ES-MS(m/z) 391[M+1]⁺.

<1452> 실시예 241. {2-[3-(5-(1H-1,2,3,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]에틸}디메틸아민의 합성



<1453>

<1454> A. 3-(3-하이드록시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴

<1455> 디메톡시에탄(24.0 mL) 중의 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴(1.47 g, 4.82 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산 (1.60 g, 7.27 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.396 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.12 g, 24.1 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(1.31 g, 85% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 320[M+1]⁺.

<1456> B. 3-(4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐)-1H-인다졸-5-카르보니트릴

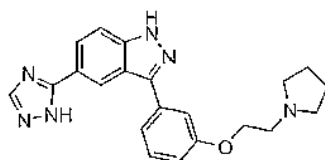
<1457> 트리페닐포스핀(1.31 g, 5.00 mmol), 테트라하이드로푸란(4.00 mL), 2-N,N-디메틸아미노에탄올(0.503 mL, 5.00

mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.788 mL, 5.00 mmol)를 3-(3-하이드록시페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보닐트릴(0.400 g, 1.25 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 15.5 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(30 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(30 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 2% 트리에틸아민/헥산에 이어서 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 생성물을 에틸 아세테이트(3 mL)에서 초음파 처리하고, 헥산(20 mL)을 가하고 여과하여 표제 화합물(0.177 g, 41% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 307[M+]⁺.

<1458> C. {2-[3-(5-(1H-1,2,3,4-테트라조-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]에틸}디메틸아민의 합성

<1459> 3-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-1H-인다졸-5-카르보닐트릴(0.177 g, 0.578 mmol) 및 트리-n-부틸틴 아지드(0.869 mL, 3.17 mmol)를 17 시간 동안 무수 염산으로 포화시킨 톨루엔(6.08 mL) 중에서 환류시켰다. 혼합물을 농축시키고, 이어서 디옥산(6.5 mL) 및 수성 6 N 염산(6.5 mL)을 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 4 시간 동안 교반하고 이어서 진한 수산화암모늄(30 mL)에 가하였다. 헥산(3×)에 이어서 에테르(2×)로 추출하여 조 고체를 수득하였고 이를 여과하였다. 메탄올을 여액에 가하고 고체 생성물을 수거하였다. 상기 단계를 반복하였다. 나머지 여액을 디메틸설폭사이드/메탄올에 용해시키고 생성된 고체를 수거하였다. 합한 고체를 예비 HPLC(30 내지 80% 물/아세토니트릴)에 의해 정제시키고 표제 화합물(0.0376 g, 19% 수율)을 모노 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 8.80(m, 1H), 8.60(dd, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.65(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.15(m, 1H), 4.49(t, 2H), 3.66(t, 2H), 3.03(s, 6H), ES-MS(m/z) 350[M+]⁺.

<1460> 실시예 242. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피롤리딘에톡시)벤젠의 합성



<1461>

<1462> A. 3-{1-피하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

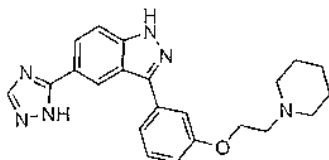
<1463> 디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일}피하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362[M+(-Tr)]⁺.

<1464> B. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피롤리딘에톡시)벤젠

<1465> 트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), 피롤리딘에탄올(0.310 mL, 2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.418 mL, 2.65 mmol)를 3-{1-피하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 0.662 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 23 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(30 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(30 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 2% 트리에틸아민/헥산에 이어서 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획들을 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용

해시키고, 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(0.114 g, 46% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.72(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.67(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.57(m, 1H), 7.47(t, 1H), 7.04(m, 1H), 4.26(t, 2H), 3.02(t, 2H), 2.73(m, 4H), 1.87(m, 4H); ES-MS(m/z) 375 $[\text{M}+1]^+$.

실시예 243. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페리딜에톡시)벤젠의 합성



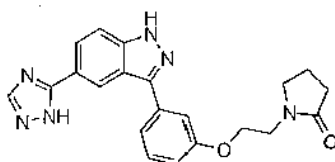
A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-(3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸일)퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362 $[\text{M}+1(-\text{Tr})]^+$.

B. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페리딜에톡시)벤젠

트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), 2-피페리딜에탄올(0.352 mL, 2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.418 mL, 2.65 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 0.662 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 23 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(30 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(30 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 2% 트리에틸아민/헥산에 이어서 0 내지 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획들을 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(0.124 g, 48% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.72(m, 1H), 8.34(s, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.62(dt, 1H), 7.58(m, 1H), 7.47(t, 1H), 7.04(m, 1H), 4.27(t, 2H), 2.89(t, 2H), 2.63(m, 4H), 1.68(m, 4H), 1.51(m, 2H); ES-MS(m/z) 389 $[\text{M}+1]^+$.

실시예 244. 1-{2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페녹시]에틸}피롤리딘-2-온의 합성



A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

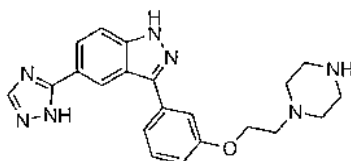
디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-(3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸일)퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362 $[\text{M}+1(-\text{Tr})]^+$.

스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362[M+1(-Tr)]⁺.

B. 1-{2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페녹시]에틸}피롤리딘-2-온

트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘-2-온(0.299 mL, 2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트 (0.418 mL, 2.65 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 0.662 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 23 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(25 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(25 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 2% 트리에틸아민/헥산에 이어서 0 내지 15% 메탄올/에틸 아세테이트로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획들을 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(0.0768 g, 30% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 13.41(br s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.50(m, 2H), 7.05(m, 1H), 4.20(t, 2H), 3.60(t, 2H), 3.50(t, 2H), 2.25(t, 2H), 1.95(m, 2H); ES-MS(m/z) 389[M+1]⁺.

실시예 245. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페라지닐에톡시)벤젠의 합성



A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

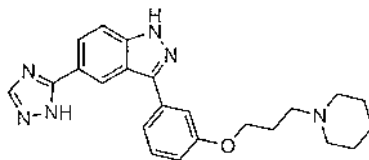
디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362[M+1(-Tr)]⁺.

B. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페라지닐에톡시)벤젠

트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), 2-(3-급-부틸옥시카르보닐)피페라지닐에탄올(0.610 g, 2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.418 mL, 2.65 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 0.662 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 23 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(25 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(25 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 예비 HPLC(5 내지 70% 아세토니트릴/물)에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획들을 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨

상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(0.132 g, 52% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(D_2O) δ 8.26(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.31(m, 2H), 7.19(m, 1H), 6.90(m, 1H), 4.35(m, 2H), 3.62(m, 6H), 3.52(m, 4H); ES-MS(m/z) 390[M+1] $^+$.

<1484> 실시예 246. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(3-피페리딜프로폭시)벤젠의 합성



<1485>

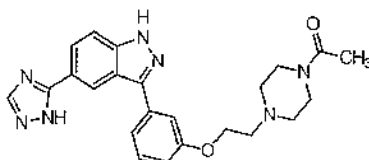
<1486> A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

<1487> 디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362[M+1(-Tr)] $^+$.

<1488> B. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(3-피페리딜프로폭시)벤젠

<1489> 트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), 3-피페리딜프로판올(0.379 mL, 2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.418 mL, 2.65 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 0.662 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 24 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(25 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(25 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 2% 트리에틸아민/헥산에 이어서 0 내지 20% 메탄올/에틸 아세테이트로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획들을 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(0.0847 g, 32% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.71(m, 1H), 8.34(s, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.60(dt, 1H), 7.53(m, 1H), 7.45(t, 1H), 7.01(m, 1H), 4.14(t, 2H), 2.61(m, 2H), 2.05(m, 2H), 1.65(m, 4H), 1.50(m, 2H); ES-MS(m/z) 403[M+1] $^+$.

<1490> 실시예 247. 4-{2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페녹시]에틸}-1-아세틸피페라진의 합성



<1491>

<1492> A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

<1493> 디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을

48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362[M+1(-Tr)]⁺.

<1494> B. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일))(1H-인다졸-3-일)-3-(2-피페라지닐에톡시)벤젠

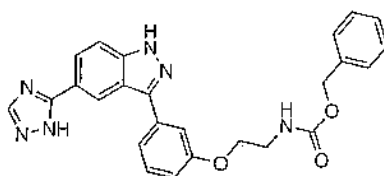
<1495> 트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), 3급-부틸카복시피페라지닐에탄올(0.610 mL, 2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트 (0.418 mL)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 1.25 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 21 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(30 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(30 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 주변 온도에서 70 분 동안 트리플루오로아세트산(3.0 mL)과 함께 교반하였다. 예비 HPLC(5 내지 70% 아세토니트릴/물)에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.132 g, 27% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 390[M+1]⁺.

<1496> C. 4-{2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일)페녹시]에틸}-1-아세틸피페라진

<1497> 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일))(1H-인다졸-3-일)-3-(2-피페라지닐에톡시)벤젠(0.066 g, 0.169 mmol)을 주변 온도에서 피리딘(0.50 mL, 6.18 mmol), 트리에틸아민(0.10 mL, 0.717 mmol) 및 아세트산 무수물(0.10 mL, 1.06 mmol)과 함께 교반하였다. 2 시간 후에, 수산화암모늄(0.50 mL)을 가하고 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다.

상기 혼합물을 증발시켜 표제 화합물(0.0064 g, 9% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 8.71(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.08(dd, 1H), 7.66(d, 1H), 7.61(dt, 1H), 7.55(m, 1H), 7.44(t, 1H), 7.01(m, 1H), 4.25(t, 2H), 3.58(dt, 4H), 2.85(t, 2H), 2.60(dt, 4H), 2.08(s, 3H); ES-MS(m/z) 432[M+1]⁺.

<1498> 실시예 248. N-{2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일)페녹시]에틸}(페닐메톡시)카복사미드의 합성



<1499>

<1500> A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

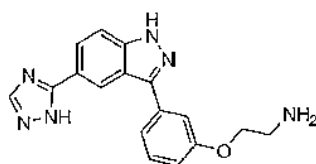
<1501> 디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-(3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일)퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362[M+1(-Tr)]⁺.

<1502> B. N-{2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일)페녹시]에틸}(페닐메톡시)카복사미드

<1503> 트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), N-(카르보닐벤질옥시)아미노에탄올(0.517 mL, 2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트 (0.418 mL, 2.65 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-

(트리페닐메틸) (1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 0.662 mmol)에 가하였다. 혼합물을 실온에서 23 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(25 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(25 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 2% 트리에틸아민/에틸 아세테이트에 이어서 50 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산으로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획들을 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 트리페닐포스핀 옥사이드로 오염된 표제 화합물(0.127 g, 42% 수율)을 수득하였다. 목적하는 화합물을 예비 HPLC(30 내지 80% 아세토니트릴/물)에 의해 추가로 정제시켰다. $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8.71(m, 1H), 8.08(br s, 1H), 7.67(br s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.56(s, 1H), 7.45(t, 1H), 7.30(m, 5H), 7.03(m, 1H), 5.08(s, 2H), 4.16(t, 2H), 3.57(t, 2H); ES-MS(m/z) 455[M+1]⁺.

<1504> 실시예 249. 2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페녹시]에틸아민의 합성

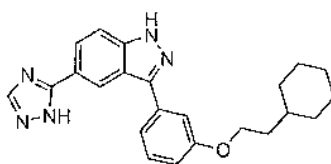


<1505>

<1506> A. 2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-인다졸-3-일)페녹시]에틸아민

<1507> N-{2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일)페녹시]에틸}(페닐메톡시)카복사미드(0.056 g, 0.123 mmol)를 포름산(2 mL), 메탄올(0.088 mL) 및 10% 탄소상 팔라듐(0.060 g)으로 질소 하에서 3 시간 동안 처리하였다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔사를 수성 6 N 염산에 용해시키고 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 층을 pH 11로 조절하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 분획들을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 잔사를 예비 HPLC(30 내지 80% 아세토니트릴/물)에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.0062 g, 16% 수율)을 모노 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8.77(d, 1H), 8.54(s, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.73(m, 1H), 7.70(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.54(t, 1H), 7.13(m, 1H), 4.38(t, 2H), 3.44(t, 2H). ES-MS(m/z) 321[M+1]⁺.

<1508> 실시예 250. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-사이클로헥실에톡시)벤젠의 합성



<1509>

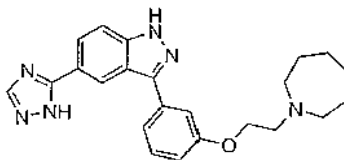
<1510> A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

<1511> 디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-(3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸)퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362[M+1(-Tr)]⁺.

<1512> B. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-사이클로헥실에톡시)벤젠

<1513> 트리페닐포스핀(0.951 g, 3.63 mmol), 테트라하이드로푸란(2.90 mL), 1-(사이클로헥실)에탄올(0.506 mL, 3.63 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.573 mL, 3.63 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.547 g, 0.906 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 23 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(25 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(25 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 예비 HPLC(30 내지 80% 아세토니트릴/물)에 의해 정제시켜 오일을 수득하였다. 소량의 상기 오일을 플래시 크로마토그래피(50 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획들을 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하여 표제 화합물(18.4 mg, 52% 수율)을 백색 포움으로서 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.71(s, 1H), 8.20(br s, 1H), 8.08(br s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.59(dt, 1H), 7.52(m, 1H), 7.44(t, 1H), 7.42(s, 1H), 4.14(t, 2H), 3.36(m, 1H), 1.74(m, 6H), 1.55(m, 1H), 1.26(m, 3H), 1.01(m, 2H); ES-MS(m/z) 388[M+1]⁺.

<1514> 실시예 251. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-아자퍼하이드로에피넬에톡시)벤젠의 합성



<1515>

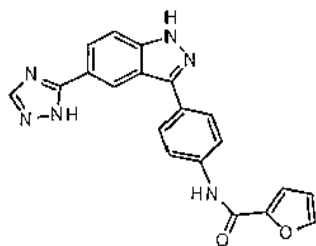
<1516> A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

<1517> 디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362[M+1(-Tr)]⁺.

<1518> B. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-아자퍼하이드로에피넬에톡시)벤젠

<1519> 트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), 2-아자퍼하이드로에피넬에탄올(0.380 mL, 2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.418 mL, 2.65 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 0.662 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 24 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(25 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(25 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 2% 트리에틸아민/에틸 아세테이트에 이어서 0 내지 20% 메탄올/에틸 아세테이트로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획들을 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하고 증발시켜 표제 화합물(0.0948 g, 36% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.73(m, 1H), 8.35(s, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.25(dt, 1H), 7.57(m, 1H), 7.48(t, 1H), 7.04(m, 1H), 4.26(t, 2H), 3.07(t, 2H), 2.91(t, 4H), 1.70(m, 8H); ES-MS(m/z) 403[M+1]⁺.

<1520> 실시예 252. N-[4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-푸릴 카복스아미드의 합성



<1521>

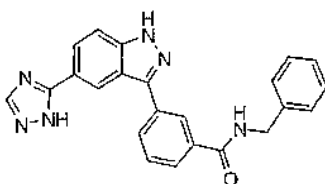
<1522> A. 4-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민

<1523> 디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 4-아미노페닐보론산(1.80 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 50 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.01 g, 91% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.54(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.62(d, 2H), 7.42(m, 10H), 7.18(m, 7H), 6.73(d, 2H), 5.85(dd, 1H), 3.90(m, 1H), 3.76(m, 1H), 2.50(m, 2H), 2.05(m, 2H), 1.60(m, 2H).

<1524> B. N-[4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-푸릴 카복스아미드

<1525> 4-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민(0.300 g, 0.498 mmol) 용액에 테트라하이드로푸란(4.50 mL), 트리에틸아민(0.345 mL, 2.48 mmol) 및 2-푸로일 클로라이드(0.058 mL, 0.735 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 16 시간 동안 교반하고 포화된 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 예비 HPLC(30 내지 80% 아세토니트릴/물)에 의해 정제시킨 다음 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하여 표제 화합물(0.0086 g, 5% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.75(d, 1H), 8.10(m, 6H), 7.74(m, 1H), 7.39(d, 1H), 6.75(m, 1H). ES-MS(m/z)371[M+1]⁺.

<1526> 실시예 253. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-벤질 카복스아미드의 합성



<1527>

<1528> A. 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1529> 디메톡시에탄(49.9 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반된 용액에 3-(카복스메틸)페닐보론산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol) 및 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 가하고 혼합물을 60 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(6.05 g, 94% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m,

10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

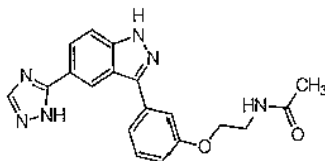
<1530> B. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐-N-벤질카복사아미드

<1531> 테트라하이드로푸란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL) 중의 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 g, 0.619 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 일수화물(0.078 g, 1.86 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 60 °C에서 21 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물에 테트라하이드로푸란(2.00 mL), 벤질아민(0.203 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.356 g, 1.86 mmol)를 가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(2×)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 수성 포화된 탄산수소나트륨에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 30 내지 60% 에틸 아세테이트/헥산으로 플래시크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.232 g, 78% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 479[M+1(-Tr)]⁺.

<1532> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-벤질카복사아미드

<1533> (3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)-N-벤질카복사아미드(0.232 g, 0.322 mmol)의 교반된 용액에 디옥산(10.0 mL) 및 수성 6 N 염산(10.0 mL)을 가하고 상기 혼합물을 50 °C에서 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 수성 6 N 수산화나트륨(20 mL)을 가하였다. 수성 층을 수성 6 N 염산으로 중화시킨 다음 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 예비 HPLC(15 내지 80% 아세토니트릴/물)에 의해 정제시킨 다음 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하여 표제 화합물(0.0230 g, 18% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 8.78(s, 1H), 8.49(t, 1H), 8.21(dt, 1H), 8.11(br d, 1H), 7.93(dt, 1H), 7.69(t, 1H), 7.65(d, 1H), 7.40(dd, 2H), 7.32(m, 2H), 7.24(m, 1H), 4.64(s, 2H); ES-MS(m/z) 395[M+1]⁺.

<1534> 실시예 254. N-{2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]에틸}아세트아미드의 합성



<1535>

<1536> A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페놀

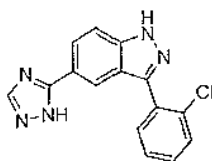
<1537> 디메톡시에탄(27.1 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 3-하이드록시페닐보론산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol) 및 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 가하고 혼합물을 48 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(3.16 g, 96% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 362[M+1(-Tr)]⁺.

<1538> B. N-{2-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페녹시]에틸}아세트아미드

<1539> 트리페닐포스핀(0.694 g, 2.65 mmol), 테트라하이드로푸란(2.12 mL), 2-N-아세틸아미노에탄올(0.387 g, 2.65 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.418 mL, 2.65 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메

틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.400 g, 0.662 mmol)에 가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 24 시간 동안 교반하고 수성 6 N 염산(25 mL)에 부었다. 주변 온도에서 4 시간 동안 교반한 후에 혼합물을 에테르(3×)로 추출하였다. 수성 분획을 수성 6 N 수산화나트륨(25 mL)에 가하고 pH를 11로 조절하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고 유기 분획들을 합하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 2% 트리에틸아민/에틸 아세테이트에 이어서 5 내지 10% 메탄올/에틸 아세테이트로 전 처리한 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 분획들을 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(0.0088 g, 4% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.72(s, 1H), 8.40(br s, 1H), 8.09(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.61(dt, 1H), 7.56(m, 1H), 7.45(t, 1H), 7.03(m, 1H), 4.15(t, 2H), 3.61(t, 2H), 1.98(s, 3H); ES-MS(m/z) 363[M+1]⁺.

실시예 255. 5-[3-(2-클로로페닐)-1H-인다졸-3-일]-1H-1,2,4-트리아졸의 합성



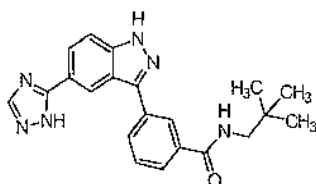
A. 2-{3-(2-클로로페닐)-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란

디메톡시에탄(3.36 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(0.400 g, 0.619 mmol)의 교반된 용액에 2-클로로페닐보론산(0.160 g, 1.02 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.0554 g, 0.068 mmol) 및 인산 칼륨(0.718 g, 3.38 mmol)을 가하고 혼합물을 60 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 30 내지 40% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(0.327 g, 85% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 622[M+1]⁺.

B. 5-[3-(2-클로로페닐)-1H-인다졸-3-일]-1H-1,2,4-트리아졸의 합성

2-{3-(2-클로로페닐)-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(0.328 g, 0.527 mmol)의 교반된 용액에 디옥산(10.0 mL) 및 수성 6 N 염산(10.0 mL)을 가하고 상기 혼합물을 60 °C에서 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 수성 6 N 수산화나트륨(20 mL)을 가하였다. 수성 층을 수성 6 N 염산으로 pH 7로 중화시킨 다음 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 예비 HPLC(15 내지 80% 아세토니트릴/물)에 의해 정제시킨 다음 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하여 표제 화합물(0.0388 g, 25% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.31(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.62(m, 2H), 7.48(m, 2H); ES-MS(m/z) 296[M+1]⁺.

실시예 256. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(2,2-디메틸프로필)카복사미드의 합성



<1548> A. 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸) (1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1549> 디메톡시에탄(49.9 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸일}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반된 용액에 3-(카복스메틸)페닐보론산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol) 및 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 가하고 혼합물을 60 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산 수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(6.05 g, 94% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

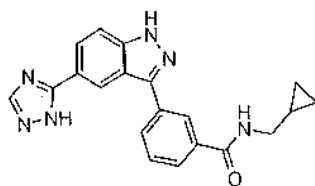
<1550> B. N-(2,2-디메틸프로필)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸) (1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일})페닐)카복사미드

<1551> 테트라하이드로푸란/물 혼합물(2.70 mL/1.62 mL) 중의 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.431 g, 0.667 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 일수화물(0.0840 g, 2.00 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 60 °C에서 21 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물에 테트라하이드로푸란(2.16 mL), 2,2-디메틸프로필아민(0.174 g, 2.00 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(0.270 g, 2.00 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.384 g, 2.00 mmol)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 주변 온도에서 67 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(2×)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 수성 포화된 탄산수소나트륨 용액에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 40 내지 60% 에틸 아세테이트/헥산으로 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.337 g, 72% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 459[M+1(-Tr)]⁺.

<1552> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(2,2-디메틸프로필)카복사미드

<1553> N-(2,2-디메틸프로필)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일})페닐)카복사미드(0.337 g, 0.481 mmol)의 교반된 용액에 디옥산(4.0 mL) 및 수성 6 N 염산(4.0 mL)을 가하고 상기 혼합물을 60 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 수성 포화된 탄산수소나트륨 (50 mL)에 부었다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 추가의 에틸 아세테이트(5 mL)로 결정 성장을 개시시키고 에틸 아세테이트 층을 피펫팅하였다. 결정을 여과하고 헥산으로 세척하여 표제 화합물 (0.0381 g, 21% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 8.80(s, 1H), 8.60(br t, 1H), 8.45(t, 1H), 8.20(br d, 1H), 7.89(dt, 1H), 7.70(d, 1H), 7.67(t, 1H), 3.27(s, 2H), 1.01(s, 9H); ES-MS(m/z) 375[M+1]⁺.

<1554> 실시예 257. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(사이클로프로필메틸)카복사미드의 합성



<1555> A. 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸) (1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1557> 디메톡시에탄(49.9 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반된 용액에 3-(카복스메틸)페닐보론산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol) 및 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 가하고 혼합물을 60 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(6.05 g, 94% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CDCI₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

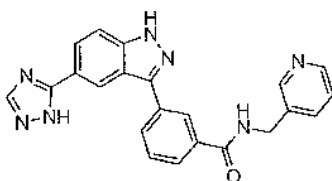
<1558> B. N-(사이클로프로필메틸)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카복사미드

<1559> 테트라하이드로푸란/물 혼합물(2.70 mL/1.62 mL) 중의 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.431 g, 0.667 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 일수화물(0.0840 g, 2.00 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 60 °C에서 21 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물에 테트라하이드로푸란(2.00 mL), 사이클로프로필메틸 아민(0.161 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 하이드로클로라이드(0.356 g, 1.86 mmol)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 주변 온도에서 67 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(2×)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 수성 포화된 탄산수소나트륨 용액에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 40 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산으로 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.241 g, 53% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 443[M+1(-Tr)]⁺.

<1560> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(사이클로프로필메틸)카복사미드의 합성

<1561> N-(사이클로프로필메틸)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카복사미드(0.241 g, 0.352 mmol)의 교반된 용액에 디옥산(4.0 mL) 및 수성 6 N 염산(4.0 mL)을 가하고 상기 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 수성 포화된 탄산수소나트륨 (50 mL)에 부었다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 추가의 에틸 아세테이트(5 mL)로 결정 성장을 개시시키고 에틸 아세테이트 층을 피펫팅하였다. 결정을 여과하였다. 예비 HPLC(30 내지 80% 아세토니트릴/물)에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.0682 g, 54% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CD₃OD) δ 8.79(s, 1H), 8.45(m, 1H), 8.19(dt, 1H), 8.11(d, 1H), 7.90(dt, 1H), 7.69(d, 1H), 7.66(t, 1H), 3.30(m, 2H), 1.18(m, 1H), 0.55(m, 2H), 0.32(m, 2H); ES-MS(m/z) 359[M+1]⁺.

<1562> 실시예 258. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(3-피리딜메틸)카복사미드의 합성



<1563> A. 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1565> 디메톡시에탄(49.9 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다조일}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반된 용액에 3-(카복스메틸)페닐보론산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol) 및 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 가하고

혼합물을 60 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 75% 에틸 아세테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(6.05 g, 94% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

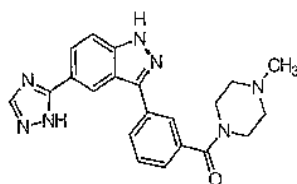
<1566> B. 3-{[1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)]페닐}-N-(3-피리딜메틸)카복사미드

<1567> 테트라하이드로푸란/물 혼합물(2.70 mL/1.62 mL) 중의 메틸 3-{[1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)]벤조에이트(0.431 g, 0.667 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 일수화물(0.0840 g, 2.00 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 60 °C에서 21 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물에 테트라하이드로푸란(2.00 mL), 3-피리딜메틸아민 (0.189 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.356 g, 1.86 mmol)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 주변 온도에서 67 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트(2×)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 수성 포화된 탄산수소나트륨 용액에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 5% 메탄올/에틸 아세테이트로 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물(0.242 g, 50% 수율)을 수득하였다. ES-MS(m/z) 480[M+1(-Tr)]⁺.

<1568> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(3-피리딜메틸)카복사미드의 합성

<1569> (3-{[1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)]페닐}-N-(3-피리딜메틸)카복사미드(0.242 g, 0.335 mmol)의 교반된 용액에 디옥산(4.0 mL) 및 수성 6 N 염산(4.0 mL)을 가하고 상기 혼합물을 50 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 수성 포화된 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 추가의 에틸 아세테이트(5 mL)로 결정 성장을 개시시키고 에틸 아세테이트 층을 피펫팅하였다. 결정을 여과하였다. 예비 HPLC(5 내지 70% 아세트니트릴/물)에 의해 정제시킨 다음 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하여 표제 화합물(0.0230 g, 17% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.79(s, 1H), 8.60(m, 1H), 8.49(m, 1H), 8.44(dd, 1H), 8.22(dt, 1H), 8.10(d, 1H), 7.93(m, 2H), 7.69(m, 2H), 7.43(m, 1H), 4.67(s, 1H). ES-MS(m/z) 396[M+1]⁺.

<1570> 실시예 259. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-4-메틸 피페라지닐 케톤의 합성



<1571>

<1572> A. 메틸 3-{[1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)]벤조에이트

<1573> 디메톡시에탄(49.9 mL) 중의 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반된 용액에 3-(카복스메틸)페닐보론산g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol) 및 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 가하고 혼합물을 60 시간 동안 가열환류시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기 추출물을 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 20 내지 75% 에틸 아세

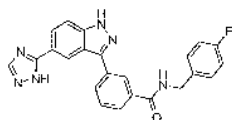
테이트/헥산으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물(6.05 g, 94% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

<1574> B. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일)페닐]-4-메틸 피페라지닐 케톤의 합성

<1575> 테트라하이드로푸란/물 혼합물(5.0 mL/2.0 mL) 중의 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.800 g, 1.24 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 일수화물(0.156 g, 3.72 mmol)을 가하고 상기 혼합물을 52 °C에서 17 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물에 테트라하이드로푸란(4.0 mL), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(0.502 g, 3.72 mmol) 및 N-메틸피페라진(0.413 mL, 3.72 mmol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 주변 온도에서 10 시간 동안 교반하였다. 추가의 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(0.356 g, 2.64 mmol) 및 N-메틸피페라진(0.206 mL, 1.86 mmol)을 가하고 혼합물을 주변 온도에서 추가로 63 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 수성 6 N 염산에 붓고 상기 혼합물을 주변 온도에서 24 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 에테르(2×)로 추출하였다. 수성 층을 수성 6 N 수산화나트륨으로 pH 10으로 조절하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 예비 HPLC(5 내지 70% 아세트오닐/물)에 의해 정제시킨 다음 포화된 탄산수소나트륨으로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하여 표제 화합물(0.140 g)을 수득하였다. ^1H NMR(CD_3OD) δ 8.73(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.16(dt, 1H), 8.10(dd, 1H), 8.06(m, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.66(t, 1H), 7.49(dt, 1H), 3.83(br s, 2H), 3.60(br s, 2H), 2.54(br d, 4H), 2.34(s, 3H); ES-MS(m/z) 388[M+1]⁺.

<1576> 실시예 260

<1577> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]카르복사미드의 합성



<1578> A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1579> 디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카르복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

<1581> B. N-[(4-플루오로페닐)메틸][3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일))(1H-인다졸-3-일)}페닐]카르복사미드

<1582> 테트라하이드로푸란/물 혼합물(2.70 mL/1.62 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.431 mg, 0.667 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0840 g, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로푸란(2.00 mL), 4-플루오로벤질아민(0.212 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다.

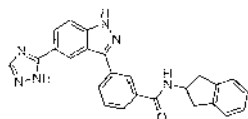
유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(30-60% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.342 g, 수율: 74%). ES-MS(m/z) 497[M+1(-Tr)]⁺

<1583> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)((1H-인다졸-3-일))페닐)-N-[(4-플루오로페닐)메틸]카르복사미드

<1584> 교반한 N-[(4-플루오로페닐)메틸](3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)]페닐}카르복사미드(0.423 g, 0.573 mmol) 용액에 디옥산(4.0 mL)과 6 N 염산(4.0 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 50 °C에서 5.5시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0723 g, 수율: 31%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.78(s, 1H), 8.49(t, 1H), 8.22(dt, 1H), 8.13(d, 1H), 7.94(dt, 1H), 7.70(d, 1H), 7.68(t, 1H), 7.43(m, 2H), 7.07(m, 2H), 4.60(s, 2H). ES-MS(m/z) 413[M+1]⁺

<1585> 실시예 261

<1586> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)((1H-인다졸-3-일))페닐)-N-인단-2-일카르복사미드의 합성



<1587>

<1588> A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1589> 디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카르복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

<1590> B. N-인단-2-일(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)]페닐}카르복사미드

<1591> 테트라하이드로퓨란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 mg, 0.619 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0780 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 18시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), 2-아미노인단(0.316 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(30-60% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.423 g, 수율: 86%). ES-MS(m/z) 505[M+1(-Tr)]⁺

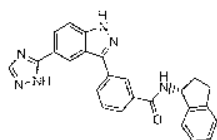
<1592> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-인단-2-일카르복사미드

<1593> 교반한

N-인단-2-일(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드(0.342 g, 0.458 mmol) 용액에 디옥산(4.0 mL)과 6 N 염산(4.0 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 50 °C에서 5.5시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0414 g, 수율: 22%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.79(s, 1H), 8.50(m, 1H), 8.21(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.69(m, 2H), 7.25(m, 2H), 7.17(m, 2H), 4.83(m, 1H), 3.34(dd, 2H), 3.07(dd, 2H). ES-MS(m/z) 421[M+1]⁺

<1594> 실시예 262

<1595> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-((1R)인다닐)카르복사미드의 합성



<1596>

<1597> A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1598> 디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카르복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

<1599> B. N-((1R)인다닐)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

<1600> 테트라하이드로퓨란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 mg, 0.619 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0780 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), (R)-(-)-1-아미노인단(0.239 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(30-60% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.292 g, 수율: 63%). ES-MS(m/z) 505[M+1(-Tr)]⁺

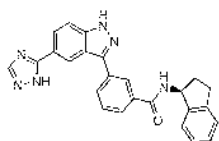
<1601> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-((1R)인다닐)카르복사미드

<1602> 교반한 N-((1R)인다닐)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드(0.292 g, 0.391 mmol) 용액에 디옥산(4.0 mL)과 6 N 염산(4.0 mL)를 첨가하고, 이 혼

합물을 50 °C에서 5.5시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0150 g, 수율: 9%). ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.80(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.96(dd, 1H), 7.70(m, 2H), 7.36(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.23(m, 2H), 5.67(t, 1H), 3.08(m, 1H), 2.92(m, 1H), 2.60(m, 2H), 2.08(m, 1H). ES-MS(m/z) 421[M+1]⁺

실시예 263

[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)((1H-인다졸-3-일))페닐)-N-((1S)인다닐)카르복사미드의 합성



A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카르복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

B. N-((1S)인다닐)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

테트라하이드로퓨란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 mg, 0.619 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0780 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), (S)-(+)-1-아미노인단(0.239 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(30-60% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.277 g, 수율: 60%). ES-MS(m/z) 505[M+1(-Tr)]⁺

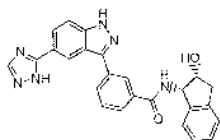
C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)((1H-인다졸-3-일))페닐)-N-((1S)인다닐)카르복사미드

교반한 N-((1S)인다닐)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드(0.277 g, 0.371 mmol) 용액에 디옥산(4.0 mL)과 6 N 염산(4.0 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 50 °C에서 5.5시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한

다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0133 g, 수율: 9%). ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.81(s, 1H), 8.54(m, 1H), 8.39(br s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.96(m, 1H), 7.70(m, 2H), 7.37(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.22(m, 2H), 5.70(t, 1H), 3.09(m, 1H), 2.61(m, 2H), 2.09(m, 1H). ES-MS(m/z) 421[M+1] $^+$

<1612> 실시예 264

<1613> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-((1S,2R)-2-하이드록시인다닐)카르복사미드의 합성



<1615> A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1616> 디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카르복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

<1617> B. N-((1S,2R)-2-하이드록시인다닐)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

<1618> 테트라하이드로퓨란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 mg, 0.619 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0780 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), (1S,2R)-(-)-시스-1-아미노-2-인다놀(0.277 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(30-60% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.342 g, 수율: 72%). ES-MS(m/z) 521[M+1(-Tr)] $^+$

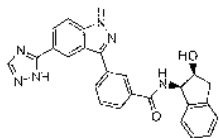
<1619> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-((1S,2R)-2-하이드록시인다닐)카르복사미드

<1620> 교반한 N-((1S,2R)-2-하이드록시인다닐)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드(0.342 g, 0.448 mmol) 용액에 4.0 M 염산의 디옥산 용액(10 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 대기온도에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0233 g, 수율: 12%). ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.82(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.12(br d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.01(t, 2H), 7.37(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.24(m, 2H), 5.63(m, 1H), 4.74(m, 1H), 3.26(m, 1H),

3.05(1H).ES-MS(m/z)437[M+1]⁺

실시예 265

[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)((1H-인다졸-3-일))페닐)-N-((2S,1R)-2-하이드록시인다닐)카르복사미드의 합성



A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카르복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다.

컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

B. N-((1R,2S)-2-하이드록시인다닐)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

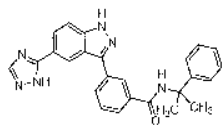
테트라하이드로퓨란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 mg, 0.619 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0780 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), (1R,2S)-(+)-시스-1-아미노-2-인다놀(0.277 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(30-60% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.339 g, 수율: 72%).ES-MS(m/z)521[M+1(-Tr)]⁺

C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)((1H-인다졸-3-일))페닐)-N-((2S,1R)-2-하이드록시인다닐)카르복사미드

교반한 N-((1R,2S)-2-하이드록시인다닐)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드(0.339 g, 0.444 mmol) 용액에 4.0 M 염산의 디옥산 용액(10 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 대기온도에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0440 g, 수율: 23%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.82(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.70(t, 2H), 7.37(d, 1H), 7.27(m, 3H), 5.63(d, 1H), 4.74(m, 1H), 3.26(dd, 1H), 3.05(dt, 1H).ES-MS(m/z)437[M+1]⁺

실시예 266

[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(1-메틸-1페닐에틸)카르복사미드의 합성



A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카르복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다.

유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다.

컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

B. N-(1-메틸-1-페닐에틸)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

테트라하이드로퓨란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 mg, 0.619 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0780 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), 큐밀아민(cumylamine)(0.270 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다.

이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다.

플래시 크로마토그래피(40-100% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.376 g, 수율: 81%). ES-MS(m/z)507[M+1(-Tr)]⁺

C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(1-메틸-1페닐에틸)카르복사미드

교반한 N-(1-메틸-1-페닐에틸)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드(0.376 g, 0.502 mmol) 용액에 4.0 M 염산의 디옥산 용액(10 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 대기온도에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다.

에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0686 g, 수율: 32%).

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.77(m, 1H), 8.43(t, 1H), 8.21(dt, 1H), 8.12(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.68(m, 2H), 7.48(m, 2H), 7.31(m, 2H), 7.20(m, 1H), 1.80(s, 6H). ES-MS(m/z)423[M+1]⁺

실시예 267

<1640> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(t-부틸)카르복사미드의 합성

<1641>

<1642> A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1643>

디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카르복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

<1644>

B. N-(t-부틸)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

<1645>

테트라하이드로퓨란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 mg, 0.619 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0780 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), t-부틸아민(tert-butylamine)(0.195 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(40-100% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.334 g, 수율: 78%). ES-MS(m/z)445[M+1(-Tr)]⁺

<1646>

C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(t-부틸)카르복사미드

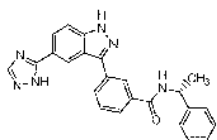
<1647>

교반한 N-(t-부틸)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드(0.334 g, 0.486 mmol) 용액에 4.0 M 염산의 디옥산 용액(10 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 대기온도에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0964 g, 수율: 55%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.77(m, 1H), 8.37(m, 1H), 8.35(br s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.64(t, 1H), 1.51(s, 9H). ES-MS(m/z)361[M+1]⁺

<1648>

실시예 268

<1649> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-((1R)-1-페닐에틸)카르복사미드의 합성



<1650>

<1651> A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1652> 디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카르복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다.

유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

<1653> B. N-((1R)-1-페닐에틸)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

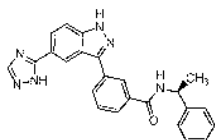
<1654> 테트라하이드로퓨란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 mg, 0.619 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0780 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), (R)-(+)-α-메틸벤질아민(0.240 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(40-100% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.393 g, 수율: 86%). ES-MS(m/z)493[M+1(-Tr)]⁺

<1655> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-((1R)-1-페닐에틸)카르복사미드

<1656> 교반한 N-((1R)-1-페닐에틸)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드(0.393 g, 0.535 mmol) 용액에 4.0 M 염산의 디옥산 용액(10 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 대기온도에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0860 g, 수율: 39%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.81(s, 1H), 8.51(t, 1H), 8.23(dd, 1H), 8.13(br d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.70(m, 2H), 7.47(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.25(m, 1H), 5.28(q, 1H), 1.59(d, 3H). ES-MS(m/z)409[M+1]⁺

<1657> 실시예 269

<1658> 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))-3-(2-파이퍼리딜에톡시)벤젠의 합성



<1659>

<1660> A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1661> 디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카르복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다.

컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

<1662> B. N-((1S)-1-페닐에틸)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

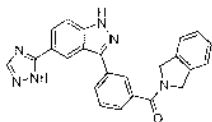
<1663> 테트라하이드로퓨란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 mg, 0.619 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0780 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), (S)-(-)-α-메틸벤질아민(0.240 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(30-60% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.368 g, 수율: 81%). ES-MS(m/z)493[M+1(-Tr)]⁺

<1664> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-((1S)-1-페닐에틸)카르복사미드

<1665> 교반한 N-((1R)-1-페닐에틸)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드(0.368 g, 0.501 mmol) 용액에 4.0 M 염산의 디옥산 용액(10 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 대기온도에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0884 g, 수율: 43%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.80(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.12((br d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.69(q, 2H), 7.46(d, 2H), 7.35(t, 2H), 7.51(t, 1H), 5.28(q, 1H), 1.59(d, 3H). ES-MS(m/z)409[M+1]⁺

<1666> 실시예 270

<1667> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐-이소인돌린-2일 케톤의 합성



<1668>

<1669> A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1670> 디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다.

유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다.

컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

<1671>

B. 이소인돌린-2-일-3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)]}페닐 케톤

<1672> 테트라하이드로퓨란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 mg, 0.619 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0780 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), 이소인돌린(0.211 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다.

이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(30-60% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.240 g, 수율: 53%). ES-MS(m/z) 491[M+1(-Tr)]⁺

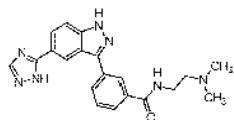
<1673> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐-이소인돌린-2일 케톤

<1674> 교반한 이소인돌린-2-일-3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)]}페닐 케톤(0.240 g, 0.327 mmol) 용액에 4.0 M 염산의 디옥산 용액(10 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 대기온도에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다.

에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0458 g, 수율: 34%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.74(s, 1H), 8.50(br s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.19(m, 1H), 8.10(br s, 1H), 7.68(m, 3H), 7.37(d, 1H), 7.26(m, 3H), 5.00(s, 2H), 4.93(s, 2H). ES-MS(m/z) 407[M+1]⁺

<1675> 실시예 271

<1676> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]카르복사미드의 합성



<1677>

<1678> A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1679> 디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카르복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다.

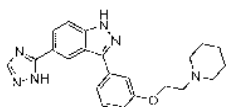
컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

<1680> B. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-[2-(디메틸아미노)에틸]카르복사미드

<1681> 테트라하이드로퓨란/물 혼합물(2.50 mL/1.00 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.400 mg, 0.619 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.0780 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), N,N'-디메틸아미노에틸 아민(0.204 mL, 1.86 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.251 g, 1.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산(0.356 g, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반하였다. 이 용액에 6.0 M 염산의 디옥산 용액(25.0 mL)을 첨가하고, 대기온도에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.0719 g, 수율: 31%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.82(m, 1H), 8.51(t, 1H), 8.36(s, 1H), 8.22(dt, 1H), 8.14(dd, 1H), 7.93(dt, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.67(t, 1H), 3.59(t, 2H), 2.65(t, 2H), 2.35(s, 6H). ES-MS(m/z) 376[M+1]⁺

<1682> 실시예 272

<1683> 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))-3-(2-파이퍼리딜에톡시)벤젠의 합성



<1684>

<1685> A. 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀

<1686> 디메톡시에탄(27.1 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(3.22 g, 5.46 mmol)의 교반한 용액에 3-하이드록시페닐붕산(1.81 g, 8.22 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.447 g, 0.485 mmol), 인산 칼륨(5.78 g, 27.2 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 48시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-50% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(3.16 g, 수율: 96%). ES-

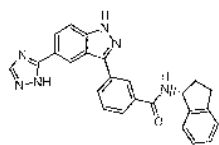
MS(m/z)362[M+1(-Tr)]⁺

<1687> B. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))-3-(2-파이퍼리딘에톡시)벤젠

<1688> 트리페닐포스핀(0.210 g, 0.801 mmol), 테트라하이드로퓨란(0.62 mL), 1-파이퍼리딘에탄올(0.683 mL, 5.14 mmol) 및 디에틸아조디카복실레이트(0.806 mL, 5.12 mmol)를 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페놀(0.654 g, 1.08 mmol)에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 23시간 동안 교반한 다음, 6.0 M 염산 수용액(30 mL)에 부었다. 대기온도에서 4시간 동안 교반한 후, 에테르로 3번 추출하였다. 수용층을 6 N 수산화나트륨 수용액(30 mL)에 첨가하고, pH를 11로 조절하였다. 이 용액을 에틸아세테이트로 3번 추출하고, 그 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다. 준비된 HPLC(5-70% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.248 g, 수율: 59%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.72(m, 1H), 8.35(s, 1H), 8.09(m, 1H), 7.64(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.50(m, 1H), 7.04(m, 1H), 4.26(s, 2H), 2.87(s, 2H), 2.62(s, 4H), 1.65(s, 4H), 1.50(s, 2H). ES-MS(m/z)389[M+1]⁺

<1689> 실시예 273

<1690> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(1R)인다닐벤젠의 합성



<1691>

<1692> A. 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트

<1693> 디메톡시에탄(49.9 mL)에 들어 있는 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸}퍼하이드로-2H-피란(5.92 g, 10.04 mmol)의 교반한 용액에 3-(카복시메틸)페닐붕산(2.72 g, 15.11 mmol), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(0.822 g, 1.01 mmol), 인산 칼륨(10.64 g, 50.1 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류온도에서 60시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기성 추출물을 포화 탄산수소나트륨으로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카, 20-75% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물을 정제하였다(6.05 g, 수율: 94%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.70(d, 2H), 8.20(m, 2H), 8.07(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(t, 1H), 7.33(m, 10H), 7.22(m, 7H), 5.78(d, 1H), 3.82(s, 3H).

<1694> B. N-((1R)인다닐)(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)페닐)카복사미드

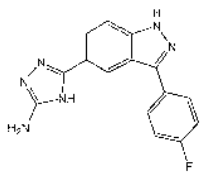
<1695> 테트라하이드로퓨란/물 혼합물(3.75 mL/1.50 mL)에 들어있는 메틸3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트(0.600 mg, 0.929 mmol)의 교반한 용액에 수산화리튬-1수화물(0.117 g, 2.79 mmol)을 첨가하였다. 반응혼합물을 60 °C에서 21시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 테트라하이드로퓨란(2.00 mL), (R)-(-)-1-아미노인단(0.358 mL, 2.79 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(0.376 g, 2.79 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산(0.534 g, 2.79 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트로 2번 추출하였다. 유기층 추출물을 포화탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 차례로 씻고, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(30-60% 에틸아세테이트/헥산)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.625 g, 수율: 90%). ES-MS(m/z)505[M+1(-Tr)]⁺

<1696> C. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일))((1H-인다졸-3-일))페닐]-N-((1R)인다닐)벤젠

<1697> 교반한 N-((1R)인다닐)(3-(1-피하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)]카르복사미드(0.625 g, 0.837 mmol) 용액에 4.0 M 염산의 디옥산 용액(15.0 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 식히고, 포화 탄산수소나트륨(50 mL)에 부었다. 수용층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층은 포화 탄산수소나트륨으로 씻은 다음, 무수 황산나트륨 위에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 에틸아세테이트(5 mL)를 첨가하여 결정을 자라나게 하였고, 에틸아세테이트 층을 피펫으로 제거하였다. 결정을 여과한 다음 준비된 HPLC(30-80% 아세토니트릴/물)로 정제한 다음, 포화 탄산수소나트륨으로 씻고 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.1442 g, 수율: 41%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.81(s, 1H), 8.57(t, 1H), 8.24(dt, 1H), 8.13(br d, 1H), 7.97(dt, 1H), 7.70(m, 2H), 7.37(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.22(m, 2H), 5.69(t, 1H), 3.09(m, 1H), 2.92(m, 1H), 2.60(m, 2H), 2.10(m, 1H). ES-MS(m/z) 421[M+1]⁺

<1698> 실시예 274

<1699> 5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일-아민의 합성



<1700>

<1701> A. N-아미노[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복사미드

<1702> 피리딘(30 mL)에 들어있는 tert-부틸 카바자이트(0.79 g, 0.006 mol) 용액에 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카보닐 클로라이드(1.7 g, 0.005 mol)를 첨가하였다. 반응혼합물을 대기온도에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 물을 첨가하였다. 반응물을 에틸아세테이트로 추출하고, 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복시산을 분리하였다. 반응 혼합물을 tert-부틸 카바자이트의 당량으로 처리한 다음, 디클로로메탄에 들어있는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산을 밤새 교반하였다. 반응물을 에틸아세테이트로 추출하고 생성물을 0.3% 암모니아의 메탄올 용액(~50 mL)에 녹인 다음, 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 이 물질을 실리카겔 크로마토그래피(2% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하였다. 생성물을 에탄올에 녹인 다음, 염산 가스를 기포화시켜 이 용액에 주입하였다. 고체가 침전되었고 여과하여 수집하였다. 이 물질을 건조하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.91 g, 수율: 56%). ES-MS(m/z) 271[M+1]⁺

<1703> B. 5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일-아민

<1704> 물(~15 mL)에 들어 있는 N-아미노[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르복사미드(0.440 g, 1.6 mmol)와 3,5-디메틸피라졸(321 mg, 1.6 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.21 mL, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 가열하여 밤새 환류시켰다. 용매를 제거하고, 흡수제(molecular sieves)의 존재하에 반응 혼합물을 부탄올에 녹였다. 반응물을 가열하여 밤새 환류시켰다. 흡수제를 제거하고 이 용액을 농축하였다. 준비된 HPLC로 정제한 다음, 에틸아세테이트에 녹이고 탄산수소나트륨 수용액으로 씻었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과 및 농축하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.022 g, 수율: 4.6%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5(s, 1H), 12.0(s, 1H), 8.5(s, 1H), 8.0(m, 3H), 7.7(d, 1H), 7.4(m, 2H), 6.1(s, 2H), ES-MS(m/z) 295[M+1]⁺.

<1705> 실시예 275

<1706> {5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-[1,2,4]-트리아졸-3-일메틸}-디메틸-아민의 합성

<1707>

<1708> A. N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드

<1709> 디클로로메탄(~5 mL)에 들어있는 tert-부틸 카바자이트(376 mg, 2.86 mmol)와 N,N-디메틸 글리신 염산(400 mg, 2.86 mmol)의 용액을 질소분위기의 대기온도에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 이 물질을 에탄올에 녹인 다음, 염산가스를 기포화시켜 이 용액에 주입하였다. 침전물이 발생하였고, 이를 수집하여 NMR로 측정한 결과, 목적하는 물질임이 확인되었다(247 mg, 수율: 56%). ^1H NMR (DMSO- d_6) 4.1(s, 2H), 2.9(s, 6H)

<1710> B. {5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-[1,2,4]-트리아졸-3-일메틸}-디메틸-아민

<1711> 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄아민 염산(220 mg, 0.62 mmol)와 N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드(147.5 mg, 0.95 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.25 mL, 1.86 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소분위기의 75 °C에서 밤새 교반하였다. 프리트화한 깔대기를 사용하여 상기 반응물을 여과하고, 여과한 물질을 농축하였다. 이를 반-준비된 HPLC로 정제하였다. 정제된 물질을 에틸아세테이트에 녹이고, 탄산수소나트륨 수용액으로 씻었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과 및 농축하여 상기 표제 화합물을 얻었다(192 mg, 수율: 23%). ^1H NMR (CDCl₃) δ 8.7(s, 1H), 8.0-8.1(m, 3H), 7.7(d, 1H), 7.25(t, 2H) 4.5(s, 2H), 3.0(s, 6H), ES-MS(m/z)337[M+1]⁺.

<1712> 실시예 276

<1713> (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-(메틸에틸)카르복사미드의 합성

<1714>

<1715> A. 에틸-3-벤조[d]퓨란-2-일-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복실레이트

<1716> 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(12 mL)에 들어있는 3-브로모-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보닐트릴(500 g, 1.41 mmol), 2-벤조퓨란 봉산(454 mg, 2.82 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)디클로로팔라듐(II)]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(163 mg, 0.141 mmol), 인산 칼륨(1.5 g, 7.05 mmol)의 용액을 질소분위기 90 °C에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(2.0 g, 수율: 90 %) :ES-MS(m/z)391[M+1]⁺.

<1717> B. 3-벤조[d]퓨란-2-일-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복시산

<1718> 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(2:1:1)(4 mL)에 들어있는 에틸-3-벤조[d]퓨란-2-일-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복실레이트(550 mg, 1.2 mmol) 용액에 수산화나트륨(200 mg, 5 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 65 °C에서 밤새 환류시켰다. 상기 용액을 1N HCl로 중화한 다음, 에틸아세테이트로 추출하여 상기 표제 화합물을 얻었다(350 mg, 수율: 40 %) :ES-MS(m/z)363[M+1]⁺.

<1719> C. (3-벤조[d]퓨란-2-일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-(메틸에틸)카르복사미드

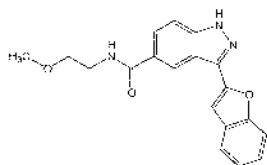
<1720> 디메틸포름아미드에 들어있는 3-벤조[d]퓨란-2-일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복시산(190 mg, 0.52 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보이미드 염산(109.3 mg, 0.57 mmol)의 용액에 이소프로필아민(48 μ l, 0.57 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 질소대기에서 2일동안 교반하였다. 추가로 2당량의 이소프로필아민을 상기 반응물에 첨가한 다음 하루 더 교반하였다. 용매를 제거하고 반응물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 생성물을 준비된 HPLC로 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(209 mg, 수율: 81 %) :ES-MS(m/z)404[M+1]⁺.

<1721> D. (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-(메틸에틸)카르복사미드

<1722> (3-벤조[d]퓨란-2-일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-(메틸에틸)카르복사미드(170 mg, 0.41 mmol)를 4 N HCl 디옥산 용액에 녹이고, 밤새 교반하였다. 반응물을 pH 7로 중화하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조, 여과 및 농축한 다음, 반-준비된 HPLC로 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(9 mg, 수율: 7 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.8(s, 1H), 8.7(s, 1H), 8.4(d, 1H), 8.0(d, 1H), 7.6-7.8(m, 4H), 7.4(m, 2H), 4.2(m, 1H), 3.2(d, 1H), 1.2(d, 6H)

<1723> 실시예 277

<1724> (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-(2-메톡시에틸)카르복사미드의 합성

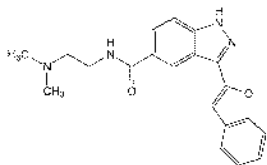


<1726> A. (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-(2-메톡시에틸)카르복사미드

<1727> N,N-디메틸포름아미드에 들어있는 3-벤조[d]퓨란-2-일-1-퍼하이드로-2H-피란-1H-인다졸-5-카르복시산(218 mg, 0.60 mmol) 용액에 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로니움 헥사플루오로포스페이트(250 mg, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 다음, 용매를 제거하고 에틸아세테이트로 추출하였으며, 이 추출물을 1 N HCl과 포화 탄산나트륨 수용액으로 씻었다. 유기층을 건조하고, 여과 및 농축시켰다. 이 농축물을 4 N HCl 디옥산 용액에 녹인 다음, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 pH 7로 중화하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 생성물을 반-준비된 HPLC로 정제하였고, 이를 에틸아세테이트에 녹이고 탄산수소나트륨 수용액으로 씻었다(45 mg, 수율: 35%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.8(s, 1H), 8.8(m, 1H), 8.0(d, 1H), 7.6-7.8(m, 4H), 7.4(m, 2H), 3.5(s, 4H), 3.3(s, 3H), ES-MS(m/z)336[M+1]⁺.

<1728> 실시예 278

<1729> (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-[(2-디메틸아미노)에틸]카르복사미드의 합성



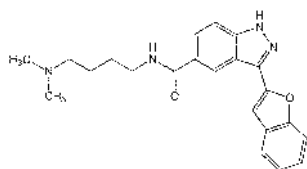
<1730>
<1731> A. (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-[2-(디메틸아미노)에틸]카르복사미드

<1732> 실시예 277의 방법에 따라 3-벤조[d]퓨란-2-일-1-퍼하이드로-2H-피란-1H-인다졸-5-카르복시산(250 mg, 0.70

mmol), 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(292 mg, 0.77 mmol) 및 N,N-디메틸 에틸렌 디아민(153 μ l, 1.4 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(245 mg, 수율: 37%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.8(s, 1H), 8.7(s, 1H), 8.0(d, 1H), 7.6-7.8(m, 4H), 7.4(m, 2H), 3.3-3.6(m, 4H), 2.3(s, 6H), ES-MS(m/z)349[M+1] $^+$.

<1733> 실시예 279

<1734> (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-[4-(디메틸아미노)부틸]카르복사미드의 합성



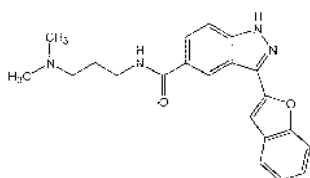
<1735>

<1736> A. (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-[4-(디메틸아미노)부틸]카르복사미드

<1737> 실시예 277의 방법에 따라 3-벤조[d]퓨란-2-일-1-피하이드로-2H-피란-1H-인다졸-5-카르복시산(210 mg, 0.58 mmol), 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(242 mg, 0.63 mmol) 및 4-디메틸아미노부틸 아민(139 μ l, 1.2 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(67 mg, 수율: 30%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.8(s, 1H), 8.7(s, 1H), 8.0(d, 1H), 7.6-7.8(m, 4H), 7.4(m, 2H), 3.3-3.6(m, 4H), 2.3(s, 6H), ES-MS(m/z)377[M+1] $^+$.

<1738> 실시예 280

<1739> (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-[3-(디메틸아미노)프로필]카르복사미드의 합성



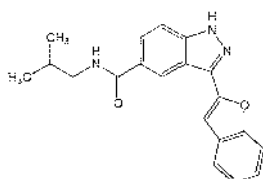
<1740>

<1741> A. (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-[4-(디메틸아미노)프로필]카르복사미드

<1742> 실시예 277의 방법에 따라 3-벤조[d]퓨란-2-일-1-피하이드로-2H-피란-1H-인다졸-5-카르복시산(250 mg, 0.7 mmol), 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(292 mg, 0.77 mmol) 및 3-디메틸아미노프로필 아민(176 μ l, 1.4 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(87 mg, 수율: 34%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.8(s, 1H), 8.7-8.8(m, 2H), 8.0(d, 1H), 7.6-7.8(m, 4H), 7.3-7.5(m, 2H), 2.3(s, 2H), 1.75(m, 2H), ES-MS(m/z)363[M+1] $^+$.

<1743> 실시예 281

<1744> (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-(2-디메틸프로필)카르복사미드의 합성



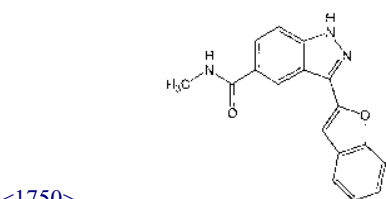
<1745>

<1746> A. (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-(2-디메틸프로필)카르복사미드

<1747> 실시예 277의 방법에 따라 3-벤조[d]퓨란-2-일-1-피하이드로-2H-피란-1H-인다졸-5-카르복시산(200 mg, 0.55 mmol), O-벤조트리아졸-1-일-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(231 mg, 0.61 mmol) 및 이소부틸아민(60 μ l, 0.61 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(71 mg, 수율: 19%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.8(s, 1H), 8.7-8.8(m, 2H), 8.0(d, 1H), 7.6-7.8(m, 4H), 7.3-7.5(m, 2H), 3.2(m, 2H), 2.0(m, 1H), 1.0(d, 6H), ES-MS(m/z)334[M+1]⁺.

<1748> 실시예 282

<1749> (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-메틸카르복사미드의 합성

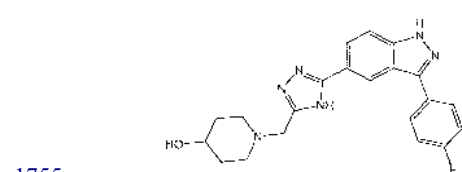


<1750> A. (3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))-N-메틸카르복사미드

<1752> 실시예 277의 방법에 따라 3-벤조[d]퓨란-2-일-1-피하이드로-2H-피란-1H-인다졸-5-카르복시산(300 mg, 0.82 mmol), O-벤조트리아졸-1-일-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(341 mg, 0.9 mmol) 및 메틸아민(45 mL, 0.9 mmol)을 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(15 mg, 수율: 6%). RT 7.164.20-100% ODS(1 mL/분) 방법, ES-MS(m/z)292[M+1]⁺

<1753> 실시예 283

<1754> 1-({5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}메틸)파이퍼리딘-4-올의 합성



<1755> A. N-아미노-2-(4-하이드록시하이퍼리딜)아세트아미드

<1757> 아세트니트릴(~20 mL)에 들어있는 4-하이드록시파이퍼리딘(1.1 g, 0.011 mol)와 탄산칼륨(1.52 g, 0.011 mol)의 용액에 메틸브로모아세트레이트(0.93 mL, 0.01 mol)를 첨가하고, 질소분위기의 대기온도에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 이 물질을 메탄올에 녹인 다음, 염산가스를 기포화시켜 이 용액에 주입하였다. 메탄올을 제거한 다음, 테트라하이드로퓨란에 녹이고 초음파처리하였다. 프릿화된 깔대기로 침전물을 수집한 다음, 에틸아세트레이트에 녹였다. 탄산나트륨을 상기 용액에 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 여과하여 상기 탄산나트륨을 제거하고 유기층을 농축하였다. 무수 에탄올(~1 mL)과 히드라진(0.167 mL, 5.34 mmol)을 사용하여 생성물의 용액을 만들었다. 용매를 제거하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.875 g, 수율: 50%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.8(s, 1H), 4.6(s, 1H), 4.2(s, 2H), 2.8(s, 2H), 2.6(m, 2H), 2.0(m, 2H), 1.6(m, 2H), 1.4(m, 2H).

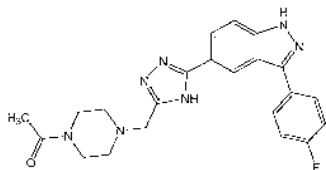
<1758> B. 1-({5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}메틸)파이퍼리딘-4-올

<1759> 메탄올(~8 mL)에 들어있는 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄아민 염산(521 mg, 1.63 mmol)와 N-아미노-2-(4-하이드록시하이퍼리딜)아세트아미드(850 mg, 4.9 mmol) 및 소듐 메톡사이드(1.2 mL, 4.9

mmol)의 용액을 봉한 관에 넣고 실온에서 25분간 교반한 다음, 95 °C에서 밤새 가열하였다. 염산을 사용하여 반응물을 산화시켜 중성으로 만들었다. 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 이 물질을 농축하고, HPLC로 정제하였다. 정제된 물질을 에틸아세테이트에 넣고 탄산수소나트륨 수용액으로 씻어서 상기 표제 화합물을 얻었다(47 mg, 수율: 7%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4(br s, 1H), 8.6(s, 1H), 8.0(m, 3H), 7.6(m, 1H), 7.4(t, 2H), 3.6-3.8(m, 2H), 3.4(m, 2H), 3.2(d, 1H), 2.4(m, 2H), 2.0(s, 4H)H, ES-MS(m/z)393[M+1] $^+$.

<1760> 실시예 284

<1761> 1-아세틸-4-({5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)})메틸)파이퍼라진의 합성



<1762> A. 2-(4-아세틸파이퍼라지닐)-N-아미노아세트아미드

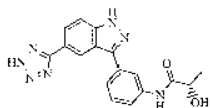
<1763> 실시예 283A의 방법에 따라 메틸브로모아세테이트(1.5 g, 0.01 mol), 1-아세틸파이퍼라진(1.4 g, 0.011 mol) 및 탄산칼륨(1.52 g, 0.011 mol)을 사용하여 제조하였다. 1일 후, 메틸브로모아세테이트의 0.3 당량을 추가적으로 상기 반응물에 첨가하였다. 생성물을 약 2 mL의 에탄올에 넣고, 히드라진을 이 용액(0.25 mL, 0.008 mol)에 첨가하였다. 이 용액을 85 °C에서 4시간 동안 봉한 관에 넣고 가열하였다. 용매를 제거하여 상기 표제 화합물을 얻었다(1.6 g, 수율: 80%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.0(s, 1H), 4.2(br s, 2H), 3.5(m, 4H), 2.9(s, 2H), 2.4(m, 4H), 2.0(s, 3H).

<1765> B. 1-아세틸-4-({5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](4H-1,2,4-트리아졸-3-일)})메틸)파이퍼라진

<1766> 실시예 283B에 기술된 방법에 따라 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄이민 염산(600 mg, 1.88 mmol), 2-(4-아세틸파이퍼라지닐)-N-아미노아세트아미드(1.12 g, 5.64 mmol), 소듐메톡사이드(1.3 mL, 5.64 mmol) 및 메탄올(8 mL)를 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다(41 mg, 수율: 5%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.8(s, 1H), 8.6(s, 1H), 8.0(m, 5H), 7.6(m, 2H), 7.4(t, 3H), 4.6(m, 2H), ES-MS(m/z)420[M+1] $^+$.

<1767> 실시예 285

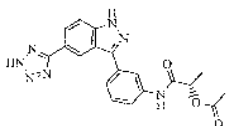
<1768> N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](2S)-2-하이드록시프로판아미드의 합성



<1769> 실시예 286에 기술된 화합물을 정제하는 동안 분리하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.024 g, 2단계까지 수율: 6.5%). ^1H NMR (CD $_3$ OD) δ 8.76(s, 1H), 8.28(t, 1H), 8.1(dd, 1H), 7.8-7.7(m, 3H), 7.53(t, 1H), 4.31(q, 1H), 1.47(d, 3H); ES-MS(m/z)350[M+H] $^+$.

<1771> 실시예 286

<1772> (1S)-1-{N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]카바모일}에틸아세테이트의 합성



<1773>

<1774> A. (1S)-1-{N-[3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]카바모일}에틸아세테이트

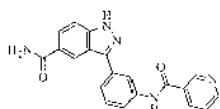
<1775> 디클로로메탄(50 mL)에 들어있는 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보니트릴(0.400 g, 1.25 mmol) 용액에 (S)-(-)-2-아세톡시프로피온산(0.128 g, 1.38 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산(EDCI)(0.287 g, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새 반응시킨 다음, 카르복시산의 0.6 당량과 EDCI를 첨가하였다. 실온에서 12시간이 경과한 후, 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄과 물로 분획하였다. 유기층을 진공에서 건조하고, 상기 표제 화합물을 더 이상의 정제없이 다음 단계에서 사용되었다(0.460 g, 수율: 85%); ES-MS(m/z)433[M+H]⁺.

<1776> B. (1S)-1-{N-[3-(5-(2H-1,2,3,4-테트라아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]카바모일}에틸아세테이트

<1777> 실시예 222C의 제조방법에 따라 톨루엔(10 mL)과 아지도트리부틸탄(1.28 mL, 4.68 mmol)에 들어있는 (1S)-1-{N-[3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]카바모일}에틸아세테이트(0.460 g, 1.064 mmol)를 사용하여 상기 표제 화합물을 얻었다. 산성분위기(HCl 기체를 상기 톨루엔 용액에 기포화하여 주입)에서 주석(tin)치환의 가수분해에 의해 하이드록시기의 부분적인 디프로텍션이 관찰되었다. 준비된 HPLC(30-90% 아세토니트릴/물)에 의해 2가지 성분이 분리되었다(0.170 g, 2단계까지 수율: 41%). 약 24 mg의 불순물 하이드록시 유도체는 분리되었다: ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.7(s, 1H), 8.2(t, 1H), 8.1(dd, 1H), 7.8-7.7(m, 4H), 7.5(t, 1H), 5.16(q, 1H), 2.1(s, 3H), 1.55(d, 3H); ES-MS(m/z)392[M+H]⁺.

<1778> 실시예 287

<1779> 3-[3-(3-피리딜카보닐아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성



<1780>

<1781> A. 1-피하이드로-2H-피란-2-일-3-[3-(3-피리딜카보닐아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드

<1782> 테트라하이드로퓨란(5 mL)에 들어있는 3-브로모-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카보닐(0.300 g, 0.98 mmol) 용액에 니코티노일 클로라이드 염산(0.167 mg, 0.94 mmol)과 트리에틸아민(0.327 mL, 2.35 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 다음 상기 혼합물을 에틸아세테이트와 물로 분획하였다. 생성된 화합물을 점착성의 고체로서 분리하였다. 수율은 계산하지 않았다. :ES-MS(m/z)424[M+H]⁺.

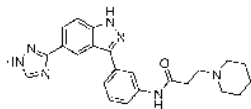
<1783> B. 3-[3-(3-피리딜카보닐아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드

<1784> 전구체인 1-피하이드로-2H-피란-2-일-3-[3-(3-피리딜카보닐아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드를 에탄올(4 mL)에 녹였다. 4.0 mL의 30중량% 상용 과산화수소수를 상기 용액에 첨가한 다음, 0.2 mL의 6.0 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하였다. 60 °C에서 3.5시간 동안 가열한 결과, 상기 서스펜션은 흰색이 되었다. 시료를 초과량 첨가하여도 반응이 완결되지 않았다. 반응혼합물을 중화시키고, 물을 첨가하여 흰색 침전이 형성되었다. 이 고체를 여과하여 수집하고, 진공하 40 °C 오븐에서 밤새 건조하였다. 10 mL의 톨루엔에 들어있는 상기 고체의 서스펜션을 0 °C로 냉각하였다. 염소기체를 상기 서스펜션에 기포화하여 10분동안 주입한 다음, 실온에서 2시간 동안 플라스크의 내용물을 교반하였다. 목적하는 생성물을 준비된 HPLC로 정제하였다(0.049 g, 3단계까지 수율 : 30%): ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.2(d, 1H), 8.77(s, 1H), 8.7(s, 1H), 8.4(s,

1H), 8.39(dt, 1H), 7.9-7.8(m, 3H), 7.6-7.5(m, 4H); ES-MS(m/z)358[M+H]⁺.

<1785> 실시예 288

<1786> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-파이퍼리딜프로판아미드의 합성



<1787>

<1788> A. N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)-3-파이퍼리딜프로판아미드

<1789> 디클로로메탄(7 mL)에 들어있는 3-파이퍼리딜 프로피온산(0.125 g, 0.796 mmol) 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카보다이미드 염산(0.190 g, 0.99 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10분이 경과한 다음, 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민(0.200 g, 0.59 mmol)을 고체로서 첨가하였으며, 뒤따라 2 mL의 디메틸포름아미드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 시료를 1당량 추가하여 반응시키고 실온에서 24시간 동안 교반하여 반응이 완료되었다.

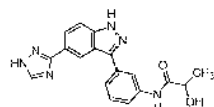
미정제 혼합물을 물과 디클로로메탄으로 분획하였고, 정제는 거치지 않았다(수율은 계산하지 않음). ES-MS(m/z)742[M+H]⁺

<1790> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-파이퍼리딜프로판아미드

<1791> N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)-3-파이퍼리딜프로판아미드를 4.0 HCl 1,4-디옥산 용액(4 mL)에 녹였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화한 다음, 미정제 반응 혼합물을 건조될때까지 증발시키고 준비된 HPLC로 정제하였다(0.106 g, 2단계까지 수율: 38 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.73(br s, 1H), 8.35(br s, 1H), 8.17(dd, 1H), 7.7-7.6(m, 3H), 7.5(t, 1H), 2.8(t, 2H), 2.66(t, 2H), 2.58(br s, 4H), 1.65(m, 4H), 1.5(m, 2H); ES-MS(m/z)416[M+H]⁺.

<1792> 실시예 289

<1793> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-하이드록시프로판아미드의 합성



<1794>

<1795> A. N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카바모일)에틸아세테이트

<1796> 디클로로메탄(9 mL)에 들어있는 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민(0.502 g, 0.83 mmol) 용액에 2-아세톡시 프로피온산(0.100 mL, 0.916 mmol)과 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카보다이미드 염산(0.191 g, 0.996 mmol)을 첨가하였다. 반응을 완료시키기 위하여 필요한 산과 커플링 시료를 1.2당량 추가하고 실온에서 24시간 동안 반응시켰다. 미정제 반응물을 디클로로메탄과 물로 분획하였고, 정제는 거치지 않았으며, 수율을 계산하지 않았다(0.141 g, 수율: 99%). ES-MS(m/z)717[M+H]⁺

<1797> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-하이드록시프로판아미드

<1798>

중간체인

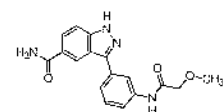
N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카바모일]에틸아세테이트를 20 mL 톨루엔과 혼합하여 혼합시켰다. 상기 반응 혼합물에 염산가스를 기포화시켜 15 분간 주입하였다. 이 비균일한 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 여과를 통해 고체 생성물을 수집하고 소량의 톨루엔으로 씻었다. 준비된 HPLC(30-90% 아세토니트릴/물)로 정제하여 상기 표제 화합물을 얻었다(0.072 g, 2단계까지 수율: 27 %) ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.7, 8.5(br s, 1H), 8.2, 8.1(s, 2H), 7.87(d, 1H), 7.7(br d, 1H), 7.5(t, 1H), 4.2(q, 1H), 1.47(d, 3H); ES-MS(m/z) 349[M+H] $^+$.

<1799>

실시예 290

<1800>

3-[3-(2-메톡시아세틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성



<1801>

A. 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드

에탄올(20 mL)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-1H-인다졸-5-카보니트릴(2.7 g, 8.82 mmol) 용액에 20 mL의 30% 상용 과산화수소 용액과 2.8 mL의 6.0 N NaOH 수용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 경과후, 상기 반응 혼합물을 6.0 N HCl 수용액으로 산성화시켰다. 물을 첨가하여 침전을 발생시키고, 여과를 통해 이 고체를 수집한 다음 소량의 물로 씻었다. 고체 생성물을 진공에서 건조하였다(2.77 g, 수율: 97%): ES-MS(m/z) 325[M+H] $^+$

<1804>

B. 3-[3-아미노페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(15 mL)에 들어있는 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드(500 g, 1.54 mmol) 용액에 3-아미노페닐 붕산(0.358 g, 2.31 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)]과 디클로로메탄의 1:1 복합체(0.178 g, 0.098 mmol), 및 인산 칼륨(1.63 g, 7.7 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 용매의 환류온도에서 18시간 동안 가열하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 미정제 물질을 에틸아세테이트와 물로 분획한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다(실리카, 6% 메탄올/ CH_2Cl_2)(0.457 g, 수율: 88 %) :ES-MS(m/z) 337[M+H] $^+$.

<1806>

C. 3-[3-(2-메톡시아세틸아미노)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드

3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드/테트라하이드로퓨란 (6 mL)의 용액에 2-메톡시아세틸 클로라이드(0.065 mL, 0.713 mmol)를 첨가하고, 트리에틸 아민 (0.414 mL, 2.97 mmol)을 첨가하였다. 소량의 디메틸 포름아미드를 용해도 증가를 위해 첨가하였다 (1 mL). 반응 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매는 감압 하에서 제거하였고, 미정제 생성물은 에틸 아세테이트 및 물 층으로 분획하였고, 기름 형태의 황색 잔류물로 분리하였다 (수율은 계산하지 않았다): ES-MS (m/z) 409 [M+H] $^+$.

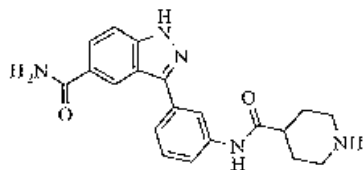
<1808>

D. 3-[3-(2-메톡시아세틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드

3-[3-(2-메톡시아세틸아미노)페닐]-1-퍼하이드로-1H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드를 톨루엔 (10 mL)에 현탁화시킨 현탁액에 HCl 가스를 20 분 동안 버블링하였다. 실온에서 6 시간 후에, 반응은 종결되었다. 반응 혼합물의 pH는 탄산수소나트륨 포화 수용액을 이용하여 중화시키고, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 표제 화합물은 HPLC (30-100% 아세토니트릴/물)를 이용하여 정제함으로써 백색의 고체 형태로 수득하였다 (0.078g, 40.5% yield): ^1H NMR (CD_3OD) 8.63 (dd, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.74 (td, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.49 (t, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); ES-MS (m/z) 325 [M+H] $^+$.

실시예 291

3-[3-(4-피페리딜카르복시아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드



A. t-부틸 4-{N-[3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)페닐]카르바모일}피페리딘카르복실레이트

1-[(t-부틸)옥시카르보닐]피페리딘-4-카르복실산 (0.317 g, 1.38 mmol)을 12 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI) (0.287 g, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 10 분 동안 교반 한 후에, 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보닐트릴 (0.400 g, 1.25 mmol)을 고체 형태로 첨가하였다 (코아를 포함하는 플라스크를 세척하기 위하여 소량의 디클로로메탄을 사용하였다). 실온에서 12 시간동안 교반하면서 반응을 수행하였다. 0.5 당량의 카르복실산 및 EDCI를 첨가한 후에도 반응을 완료시킬 수 없었다. 미정제 혼합물은 물과 디클로로메탄 층으로 분획되었으며, 갈색 오일로 분리되었다. 수율은 계산할 수 없었다.

B. t-부틸 4-{N-[3-(5-카르바모일-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)페닐]카르바모일}피페리딘카르복실레이트

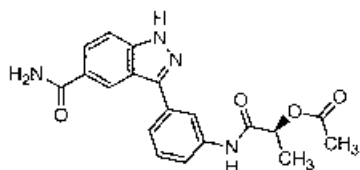
t-부틸 4-{N-[3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)페닐]카르바모일}피페리딘카르복실레이트를 3 mL의 에탄올에 녹인 용액에 3 mL의 30% 상용으로 구입가능한 과산화수소수를 첨가하고 0.280 mL의 6.0 N NaOH 수용액을 첨가하였다. 30분 이내에 과량의 회색의 침전물이 형성되는 것을 관찰할 수 있었다. 이 혼합물에 6.0 N HCl 수용액을 추가하였다. 물 20 mL를 첨가하였을 때 침전물이 형성됨을 확인할 수 있었다. 필터를 이용하여 그 고체를 모으고 약간의 물로 세척을 한 후에 진공에서 밤새 건조하였다. 원하는 생성물은 순수한 흰색 고체 형태로 분리되었다 (0.227 g, 2 단계 동안 40 %): ES-MS (m/z) 548 [M+H]⁺.

C. 3-[3-(4-피페리딜카르복시아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드t-부틸

4-{N-[3-(5-카르바모일-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)페닐]카르바모일}피페리딘카르복실레이트를 10 mL의 톨루엔에 현탁화시키고 HCl 가스를 15 분 동안 버블링하고 밤새 실온에서 교반하였다. 용매는 중화시키고 나서 감압 하에서 제거하고, HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.015 g, 8% 수율): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.59 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.73 (dt, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (t, 2H); ES-MS (m/z) 311 [M+H]⁺.

실시예 292

(1S)-1-{N-[3-(5-카르바모일(1H-인다졸-3-일))페닐]카르바모일}에틸 아세테이트



A. (1S)-1-{N-[3-(5-카르바모일-1-피하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]카르바모일}에틸 아세테이트

(S)-2-아세틸 프로피온산 (0.118 g, 0.89 mmol)을 82 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로

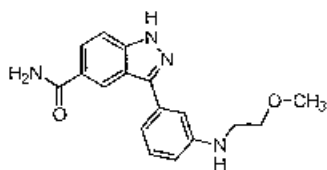
필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI) (0.212 g, 1.11 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 10 분 동안 교반 한 후에, 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (0.250 g, 0.74 mmol)를 고체 형태로 첨가하였다 (코아를 포함하는 플라스크를 세척하기 위하여 소량의 디클로로메탄을 사용하였다). 실온에서 12 시간동안 교반하면서 반응을 수행하였다. 반응 혼합물은 물과 디클로로메탄 층으로 분획되었으며, 미정제 생성물은 갈색 오일로 분리되었고, 수율은 계산할 수 없었다. ES-MS (m/z) 451 [M+H]⁺.

B. (1S)-1-{N-[3-(5-카르바모일(1H-인다졸-3-일))페닐]카르바모일}에틸 아세테이트

20 mL의 톨루엔에 (1S)-1-{N-[3-(5-카르바모일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]카르바모일}에틸 아세테이트를 현탁화한 현탁액에 HCl 가스를 20 분 동안 버블링하고 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물은 탄산수소나트륨 포화 수용액을 이용하여 중화시키고 감압 하에서 건조시켰다. HPLC를 이용하여 정제한 후에도 원하는 생성물에는 디-아세틸화 생성물이 불순물로 존재하였다. 혼합물은 10 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹이고 2 mL의 2.0 N NaOH 수용액을 첨가하였다. 실온에서 12 시간동안 교반한 후에 비율은 1:1에 가까웠으며, 이 두 종류는 HPLC를 이용해 분리하였다 (0.043 g, 3 단계 동안 16%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.47 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.76 (dt, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.34 (br s, 1H), 5.07 (q, 1H), 2.1 (s, 32H), 1.46 (d, 3H); ES-MS (m/z) 367 [M+H]⁺.

실시예 293

3-{3-[(2-메톡시에틸)아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드



A. 3-{3-[(2-메톡시에틸)아미노]페닐}-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드

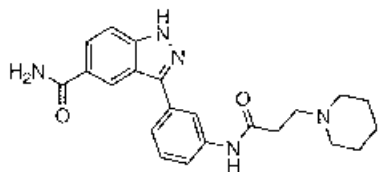
3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (0.200 g, 0.59 mmol)를 6 mL의 디메틸포름아미드에 녹인 용액을 제조하였다. 과량의 탄산칼륨을 고체의 형태로 첨가하고 (200 mg) 2-브로모-1-메톡시에탄 (0.062 mL, 0.65 mmol)을 첨가하였다. 40 °C에서 12 시간 동안 유지하고 난후에 60 °C에서 4 시간동안 유지하였다. 약 50 %의 낮은 전환율이 관찰되었고, 약간의 분해가 관찰되었다. 반응 혼합물은 물로 희석시키고 미정제 생성물은 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 컬럼 크로마토그래피 (4% MeOH의 CH₂Cl₂ 용액)를 이용한 정제는 만족스럽지 않았으며 늘어난 분액은 다음단계로 넘겨졌다. 수율은 계산하지 않았다; ES-MS (m/z) 395 [M+H]⁺.

B. 3-{3-[(2-메톡시에틸)아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드

20 mL의 톨루엔에 3-{3-[(2-메톡시에틸)아미노]페닐}-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드를 현탁화한 현탁액에 HCl 가스를 20 분 동안 버블링하고 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물은 탄산수소나트륨 포화 수용액을 이용하여 중화시키고 감압 하에서 건조시켰다. 2 시간 동안 HPLC를 이용하여 정제한 후에, 소량의 순수 물질을 분리하였다. (0.015 g, 2단계 동안 8%): ¹H NMR (CD₃OD d₆) δ 8.59 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.56 (ds, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.73 (dt, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.334 (t, 2H); ES-MS (m/z) 311 [M+H]⁺.

실시예 294

<1834> 3-[3-(3-피페리딜프로파노일아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드



<1835>

<1836> A. 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-[3-(3-피페리딜프로파노일아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드

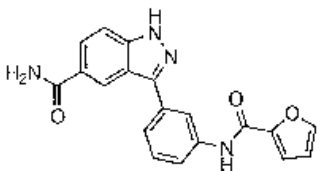
<1837> 3-피페리딜프로파논산 (0.102 g, 0.65 mmol)을 6 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI) (0.135 g, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10 분 동안 유지한 후, 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (0.200 g, 0.59 mmol)를 고체의 형태로 첨가하였고, 2 mL의 디메틸 포름아미드를 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 혼합물은 물과 에틸 아세테이트 층으로 분획하였고, 미정제 혼합물은 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 476 [M+H]⁺.

<1838> B. 3-[3-(3-피페리딜프로파노일아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드

<1839> 1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-3-[3-(3-피페리딜프로파노일아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드를 20 mL의 톨루엔에 현탁화한 후 HCl 가스를 15 분 동안 버블링하였다. 반응 혼합물은 점성이 높아졌고 밤새 실온에서 교반하였다. 부유액은 다른 곳에 옮겨졌고, 잔류물은 HPLC를 이용해서 정제하였다. (0.017 g, 2 단계 동안 7%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.48 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (br s, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.4 (br s, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.40 (m, 2H); ES-MS (m/z) 392 [M+H]⁺.

<1840> 실시예 295

<1841> 3-[3-(2-푸릴카르보닐아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드



<1842>

<1843> A. 3-[3-(2-푸릴카르보닐아미노)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드

<1844> 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (0.200 g, 0.59 mmol)를 6 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 2-퓨란산 클로라이드 (0.064 g, 0.65 mmol)를 첨가하고, 트리에틸 아민 (0.091 mL, 0.65 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 미정제 혼합물은 물과 에틸 아세테이트 층으로 분획하였고, 추출물을 건조하였다. 미정제 혼합물은 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 431 [M+H]⁺.

<1845> B. 3-[3-(2-푸릴카르보닐아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드

<1846> 3-[3-(2-푸릴카르보닐아미노)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드를 10 mL의 톨루엔에 현탁화한 후 HCl 가스를 15 분 동안 버블링하였고, 밤새 실온에서 교반하였다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시킨 후, 반응 혼합물은 증발시켜 건조시키고 HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.111 g, 54 %): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5 (br s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (t, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.7 (t, 1H); ES-MS (m/z) 347 [M+H]⁺.

<1847> 실시예 296

<1848> N-[3-(5-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)페닐]-2-(디메틸아미노)아세트아미드

<1849>

<1850> A. 2-(디메틸아미노)N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)아세트아미드

<1851> 2-(디메틸아미노)아세트산 하이드로클로라이드 (0.077 g, 0.55 mmol)를 5 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보다이미드 하이드로클로라이드 (EDCI) (0.105 g, 0.55 mmol) 및 트리에틸 아민 (0.077 mL, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하고, 1 mL의 디클로로메탄에 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.300 g, 0.498 mmol)을 녹인 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물은 물 및 디클로로메탄 층으로 분획하였고, 추출물을 건조하여 미정제 물질을 수득하였으며, 추가적으로 정제는 하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 688 [M+H]⁺.

<1852> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)페닐)-2-(디메틸아미노)아세트아미드

<1853> 2-(메틸아미노)-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐아미노)아세트아미드](1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)}페닐)아세트아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산 용액에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 반응생성물을 건조시키고 나서 HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.023 g, 2 단계 동안 13 %): ¹H NMR (CD₃OD d₆) δ 8.7 (d, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.7 (t, 2H), 7.6 (dd, 1H), 7.4 (t, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.38 (s, 6H); ES-MS (m/z) 362 [M+H]⁺.

<1854> 실시예 297

<1855> N-[3-(5-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일]페닐부탄아미드

<1856>

<1857> A. N-[3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐]부탄아미드

<1858> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.200 g, 0.33 mmol)을 4 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 부타노일 클로라이드 (0.052 g, 0.49 mmol) 및 트리ethyl 아민 (0.230 mL, 0.167 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 물과 에틸 아세트레이트 층으로 분획하였고, 잔류물은 정제는 하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 673 [M+H]⁺.

<1859> B. N-[3-(5-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일]페닐부탄아미드

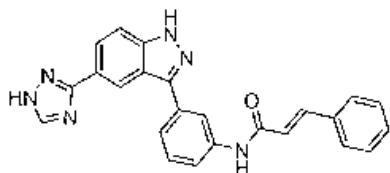
<1860> N-[3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐]부탄아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산 용액에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반시켰다. 탄

산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 반응생성물을 증발건조시키고 나서 HPLC를 이용하여 정제하였다.

(0.031 g, 2 단계 동안 27 %): ^1H NMR (CD_3OD d_6) δ 8.75 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.7-7.6 (m, 3H), 7.5 (t, 1H), 2.4 (t, 2H), 1.72 (sextet, 2H), 1.0 (t, 3H); ES-MS (m/z) 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<1861> 실시예 298

<1862> (2E)-N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]3-페닐프로프-2-엔아미드



<1863>

<1864> A. (2E)-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)-3-페닐프로프-2-엔아미드

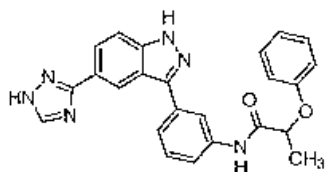
<1865> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로에 녹인 용액에 (2E)-3-페닐프로프-2-페노일 클로라이드 (0.062 g, 0.372 mmol) 및 트리에틸 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 물과 에틸 아세테이트 층으로 분획하였고, 잔류물은 정제는 하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 733 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<1866> B. (2E)-N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]3-페닐프로프-2-엔아미드

<1867> (2E)-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)-3-페닐프로프-2-엔아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산 용액에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시킨 후, 화합물이 침전되었다. 고체는 필터를 이용하여 모아졌고 HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.036 g, 2 단계 동안 33 %): ^1H NMR (CD_3OD d_6) δ 8.7 (s, 1H), 8.3 (br s, 1H), 8.1 (br d, 1H), 7.8-7.6 (m, 6H), 7.54 (t, 1H), 7.45-7.4 (m, 3H), 6.85 (d, 1H); ES-MS (m/z) 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<1868> 실시예 299

<1869> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-페녹시프로판아미드



<1870>

<1871> A. N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)-2-페녹시프로판아미드

<1872> 2-페녹시프로판산 (0.045 g, 0.274 mmol)을 2.5 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI) (0.057 g, 0.298 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 나서, 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 1 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 물 및 디클로로메탄 층으로 분획하였고, 추출물을 증발시켜 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z)

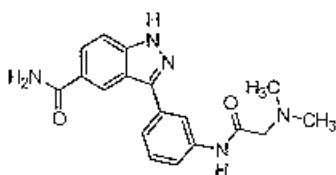
751 [M+H]⁺.

B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-페녹시프로판아미드

N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)-2-페녹시프로판아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산 용액에 용해시키고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 반응 혼합물을 증발건조시키고 HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.062 g, 2 단계 동안 59 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8-7.67 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 3H), 4.87 (q, 1H), 1.68 (d, 3H); ES-MS (m/z) 425 [M+H]⁺.

실시예 300

3-{3-[2-(디메틸아미노)아세틸아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드



A. 3-{3-[2-(디메틸아미노)아세틸아미노]페닐}-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드

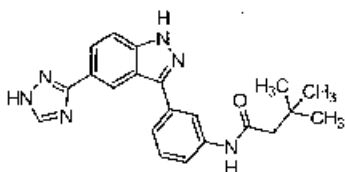
2-(디메틸아미노)아세트산 하이드로클로라이드 (0.091 g, 0.649 mmol)를 6 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI) (0.135 g, 0.708 mmol) 및 트리에틸아민 (0.090 mL, 0.649 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 나서, 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (0.200 g, 0.59 mmol)를 1 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액을 첨가하였다. 디메틸 포름아미드 (2 mL)를 용해도 향상을 위해 첨가하였다. 반응을 종결시키기 위해서는 추가적인 시약 (1 당량)이 필요하였다. 반응 혼합물은 디클로로메탄 및 물 층으로 분획하였고, 추출물을 증발시켜 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 422 [M+H]⁺.

B. 3-{3-[2-(디메틸아미노)아세틸아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드

3-{3-[2-(디메틸아미노)아세틸아미노]페닐}-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드를 톨루엔 (10 mL)에 현탁화시킨 현탁액에 15 분 동안 HCl 가스로 버블링시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 반응 혼합물을 증발건조시키고 HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.027 g, 2 단계 동안 13.5 %): ¹H NMR (CD₃OD) 8.66 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.75 (t, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.51 (t, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.41 (s, 6H); ES-MS (m/z) 338 [M+H]⁺.

실시예 301

N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3,3-디메틸부탄아미드



A. 3,3-디메틸-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)부탄아미드

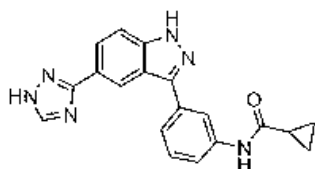
<1886> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 3,3-디메틸부타노일 클로라이드 (0.050 g, 0.372 mmol) 및 트리에틸 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반하고 나서, 반응 혼합물은 물과 에틸 아세테이트 층으로 분획하였고, 잔류물은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 701 [M+H]⁺.

<1887> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3,3-디메틸부탄아미드

<1888> 3,3-디메틸-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)부탄아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 반응 혼합물을 증발건조시키고 HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.027 g, 2 단계 동안 29 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.75 (t, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 2.30 (s, 2H), 1.12 (t, 9H); ES-MS (m/z) 375 [M+H]⁺.

<1889> 실시예 302

<1890> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]사이클로프로필카르복사미드



<1891>

<1892> A. 사이클로프로필-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

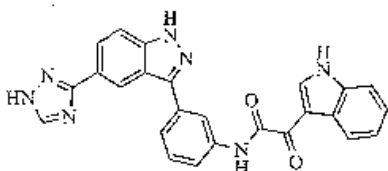
<1893> 사이클로프로판카르복실산 (0.024 g, 0.274 mmol)을 2.5 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI) (0.057 g, 0.298 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반하고 나서, 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 1 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였으며, 1 당량의 시약을 2 번 첨가할 필요가 있었다. 그리고 나서, 반응 혼합물은 디클로로메탄 및 물 층으로 분획하였고, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 672 [M+2H]⁺.

<1894> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]사이클로프로필카르복사미드

<1895> 사이클로프로필-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 반응 혼합물을 증발건조시키고 HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.026 g, 2 단계 동안 30 %): ¹H NMR (DMSO, d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.5 (t, 1H), 1.83 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 4H); ES-MS (m/z) 345.

<1896> 실시예 303

<1897> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-인돌-3-일-2-옥소아세트아미드



<1898>

<1899> A. 2-인돌-3-일-2-옥소-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일))페닐}아세트아미드

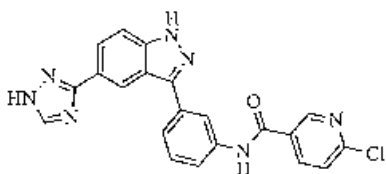
<1900> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 2-인돌-3-일-2-옥소아세트아미드 클로라이드 (0.103 g, 0.496 mmol)를 첨가하고 트리에틸 아민 (0.173 mg, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고, 물과 에틸 아세테이트 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 774 [M+H]⁺.

<1901> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-인돌-3-일-2-옥소아세트아미드

<1902> 2-인돌-3-일-2-옥소-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일))페닐}아세트아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 반응 혼합물을 증발건조시키고 HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.018 g, 2 단계동안 16 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 11.93 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H); ES-MS (m/z) 449.

<1903> 실시예 304

<1904> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](6-클로로(3-피리딜))카르복사미드



<1905>

<1906> A. 6-클로로(3-피리딜))-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일))페닐}카르복사미드

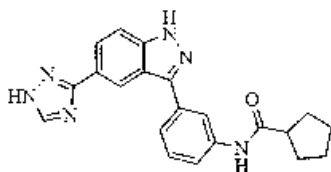
<1907> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 6-클로로피리딘-3-카르보닐 클로라이드 (0.087 g, 0.496 mmol)를 첨가하고 트리에틸 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고, 물과 에틸 아세테이트 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 743 [M+H]⁺.

<1908> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](6-클로로(3-피리딜))카르복사미드

<1909> 6-클로로(3-피리딜))-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일))페닐}카르복사미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 반응 혼합물을 증발건조시키고 HPLC를 이용하여 정제하였다. 분액을 중화시켰을 때, 표제 화합물이 흰 고체로 침전되었고, 필터를 이용하여 모으고 나서, 물로 세척한 후, 진공오븐에서 건조시켰다. (0.019 g, 2 단계 동안 18 % 수율): ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.00 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.65-7.54 (m, 3H); ES-MS (m/z) 416.

<1910> 실시예 305

<1911> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]사이클로펜틸카르복사미드



<1912>

<1913> A. 사이클로펜틸-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

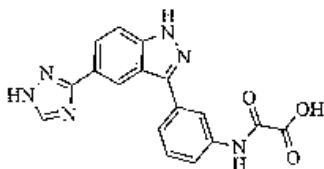
<1914> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 사이클로펜탄카르보닐 클로라이드 (0.060 g, 0.496 mmol)를 첨가하고 트리에틸 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 반응을 종결시키기 위하여 추가적으로 2 당량의 시약을 첨가할 필요가 있었으며, 총 반응시간은 실온에서 48 시간이었다. 반응혼합물을 물과 에틸 아세테이트 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 699 [M+H]⁺.

<1915> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]사이클로펜틸카르복사미드

<1916> 사이클로펜틸-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 반응 혼합물을 증발건조시키고 HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.043 g, 2 단계 동안 46 % 수율): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.36(br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.5 (t, 1H), 2.85 (quintet, 1H), 2.04-1.63 (m, 8H); ES-MS (m/z) 373.

<1917> 실시예 306

<1918> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]메탄 카르복실산



<1919>

<1920> A. 메틸[N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르바모일]포르메이트

<1921> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 메틸(클로로카르보닐)포르메이트 (0.068 g, 0.496 mmol)를 첨가하고 트리에틸 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 물과 에틸 아세테이트 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 689 [M+H]⁺.

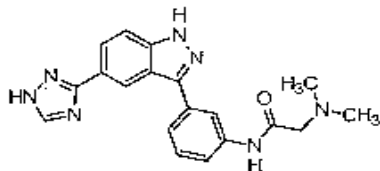
<1922> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]메탄 카르복실산

<1923> 메틸[N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르바모일]포르메이트를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 이러한 조건들은 트리아졸 및 인다졸의 디프로텍션 (deprotection) 뿐만 아니라 에스테르의 가수분해에도 영향을 미쳤다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 반응 혼합물을 증발건조시키고 HPLC를 이용하여 정제하였다. 분액의 pH는 4로 유지하여 순수한 생성물의 추출물이 에틸 아세테이트 내에 존재할 수 있도록 하였다 (0.011 g, 2 단계 동안 12 % 수율): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.77 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.5 (t, 1H), 2.85 (quintet, 1H), 2.04-1.63 (m, 8H); ES-MS (m/z) 373.

1H), 7.86 (br s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.57 (t, 1H); ES-MS (m/z) 349 [M+H]⁺.

실시예 307

N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]벤조[b]티오펜-2-카르복사미드



A. 벤조[b]티오펜-2-일-[N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일))}페닐]카르복사미드

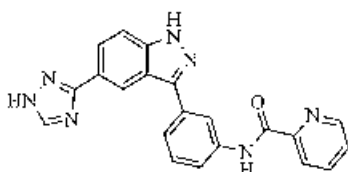
3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 2-벤조[b]티오펜-2-카르보닐 클로라이드 (0.098 g, 0.496 mmol)를 첨가하고 triethyl 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 물과 에틸 아세테이트 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 763 [M+H]⁺.

B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]벤조[b]티오펜-2-카르복사미드

벤조[b]티오펜-2-일-[N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일))}페닐]카르복사미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 3 일 동안 교반시켰다. 반응을 관찰한 결과 THP 그룹을 제거하게 되면 반응시간이 평상시보다 길어진다는 것을 확인하였다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 반응 혼합물을 증발건조시키고, 에틸 아세테이트를 이용하여 추출되었으며, 생성물은 HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.027 g, 2 단계 동안 25 % 수율): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H); ES-MS (m/z) 437.

실시예 308

N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-피리딜카르복사미드



A. [N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일))}페닐]-2-피리딜카르복사미드

3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 피리딘-2-카르보닐 클로라이드 (0.089 g, 0.496 mmol)를 첨가하고 triethyl 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 물과 에틸 아세테이트 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 708 [M+H]⁺.

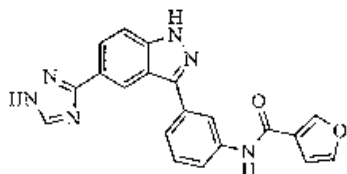
B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-피리딜카르복사미드

[N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일))}페닐]-2-피

리딜카르복사미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 미정제 생성물은 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.037 g, 2 단계 동안 39 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.76 (dt, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.25 (dt, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.09 (td, 1H), 8.00 (dt, 1H), 7.85 (dt, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H); ES-MS (m/z) 382 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

<1938> 실시예 309

<1939> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-푸릴카르복사미드



<1940> A. 3-푸릴-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

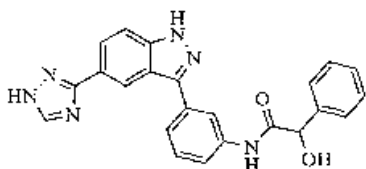
<1942> 푸란-3-카르복실산 (0.056 g, 0.496 mmol)을 2.5 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI)를 고체 형태로 (0.105 g, 0.546 mmol) 첨가하고 나서, 10 분 동안 실온에서 교반한 후, 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 1 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 디클로로메탄 및 물 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 697 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

<1943> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-푸릴카르복사미드

<1944> 3-푸릴-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 미정제 생성물은 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.034 g, 2 단계 동안 37 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.01 (d, 1H); ES-MS (m/z) 371.

<1945> 실시예 310

<1946> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-히드록시-2-페닐아세트아미드



<1947> A. N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르바모일)페닐메틸 아세테이트

<1949> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 3-아세트옥시 페닐 아세틸 클로라이드 (0.105 g, 0.496 mmol)를 첨가하고 트리에틸 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 물과 에틸 아세테이트 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 799 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

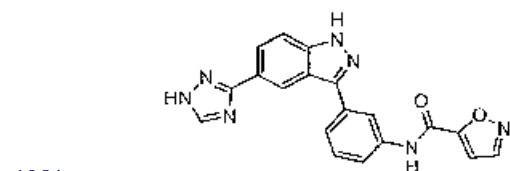
<1950> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-히드록시-2-페닐아세트아미드

<1951> N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르바모일)페닐메틸 아세테이트를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 관찰한 결과 이러한 조건들은 트리아졸 및 인다졸의 확실한 디프로텍션에 영향을 주는 것을 확인할 수 있었다.

탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 중간생성물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.060 g) 그리고 나서, 이 중간생성물을 3 mL의 MeOH에 녹이고, 0.5 mL의 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 처리하였다. 실온에서 2 시간 동안 유지한 후, 반응 혼합물을 2.0 N HCl 수용액으로 중화시키고 나서, 원하는 생성물을 HPLC를 이용하여 정제하였다 (0.030g, 3 단계 동안 30 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.73 (br s, 1H), 8.58 (br s, <1H), 8.2 (br s, 1H), 8.0 (br s, <1H), 7.78 (d, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 3H), 5.21 (s, 1H); ES-MS (m/z) 411 [M+H]⁺.

<1952> 실시예 311

<1953> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]이소옥사졸-5-일카르복사미드



<1954>

<1955> A. 이소옥사졸-5-일-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

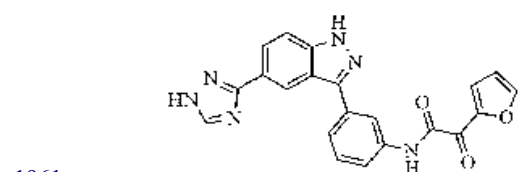
<1956> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드 (0.066 g, 0.496 mmol)를 첨가하고 난 후, 트리에틸 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 698 [M+H]⁺.

<1957> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]이소옥사졸-5-일카르복사미드

<1958> 이소옥사졸-5-일-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.005 g, 2 단계 동안 5 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.65 (t, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (br s, <1H), 8.10 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.32 (d, 1H); ES-MS (m/z) 372 [M+H]⁺.

<1959> 실시예 312

<1960> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-(2-푸릴)-2-옥소아세트아미드



<1961>

<1962> A. 2-(2-푸릴)-2-옥소-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)아세트아미드

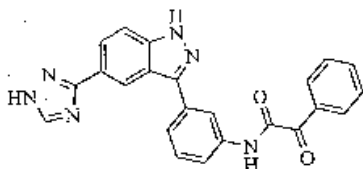
<1963> 2-(2-푸릴)-2-옥소아세트산 (0.070 g, 0.496 mmol)을 2.0 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI)를 고체 형태로 (0.098 g, 0.510 mmol) 첨가하고, 실온에서 15 분 동안 교반하고 난 후, 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 1 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응혼합물을 디클로로메탄 및 물 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 725 [M+H]⁺.

<1964> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-(2-푸릴)-2-옥소아세트아미드

<1965> 2-(2-푸릴)-2-옥소-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)아세트아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 4 시간 동안 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.0048 g, 2 단계 동안 5 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (br d, 1H), 7.58 (t, 1H), 6.77 (dt, 1H); ES-MS (m/z) 399.

<1966> 실시예 313

<1967> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-옥소-2-페닐아세트아미드



<1968>

<1969> A. 2-옥소-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)-2-페닐아세트아미드

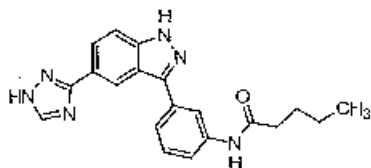
<1970> 2-옥소-2-페닐아세트산 (0.074 g, 0.498 mmol)을 2.0 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI)를 고체 형태로 (0.098 g, 0.510 mmol) 첨가하고, 실온에서 10 분 동안 교반하고 난 후, 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 1 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 유지한 후, 반응은 완결되지 않았다. 추가적으로 2 당량의 EDCI를 혼합물에 첨가한 후에, 12 시간 내에 반응이 완결되었다. 반응혼합물을 디클로로메탄 및 물 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 735 [M+H]⁺.

<1971> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-옥소-2-페닐아세트아미드

<1972> 2-옥소-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)-2-페닐아세트아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 4 시간 동안 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.014 g, 2 단계 동안 14 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.39 (t, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.94 (dt, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.82-7.69 (m, 3H), 7.64-7.57 (m, 3H); ES-MS (m/z) 409 [M+H]⁺.

<1973> 실시예 314

<1974> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]펜탄아미드



<1975>

<1976> A. N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐)펜탄아미드

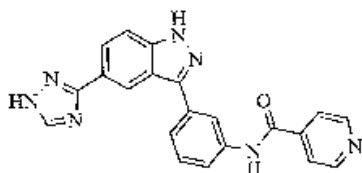
<1977> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 펜타노일 클로라이드 (0.060 g, 0.496 mmol)를 첨가하고, 트리에틸 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10 분 동안 교반하고 난 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 687 [M+H]⁺.

<1978> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]펜탄아미드

<1979> N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐)펜탄아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 4 시간 동안 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.046 g, 2 단계 동안 51.5 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.65 (t, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.66 (dd, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (t, 1H), 2.34 (t, 2H), 1.63 (quintet, 2H), 1.35 (sextet, 2H), 0.90 (t, 3H); ES-MS (m/z) 361 [M+H]⁺.

<1980> 실시예 315

<1981> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-4-피리딜카르복사미드



<1982>

<1983> A. N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일})-4-피리딜카르복사미드

<1984> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 피리딘-4-카르보닐 클로라이드 하이드로클로라이드 (0.088 g, 0.496 mmol)를 첨가하고, 트리에틸 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반하고 난 후, 반응혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 층으로 분획하였으며, 추출물을 증발건조하여 수득한 미정제 물질은 더 이상 정제하지 않았다 (수율은 계산하지 않았다). ES-MS (m/z) 708 [M+H]⁺.

<1985> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-4-피리딜카르복사미드

<1986> N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일})-4-피리딜카르복사미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 4 시간 동안 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.007 g, 2 단계 동안 7.5 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.71 (br s, 1H), 8.68 (dt, 2H), 8.25 (br s, 1H), 8.01 (br d, 1H), 7.89-7.83 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (t, 1H); ES-MS (m/z) 382 [M+H]⁺.

<1987> 실시예 316

<1988> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-사이클로헥실아세트아미드

<1989>

<1990> A. 2-사이클로헥실-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)아세트아미드

<1991> 2-사이클로헥실아세트산 (0.071 g, 0.498 mmol)을 2.0 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI)를 고체 형태로 (0.105 g, 0.548 mmol) 첨가하고, 실온에서 10 분 동안 교반하고 나서, 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 1 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반하고 난 후, 반응혼합물을 디클로로메탄 및 물 층으로 분획하였다. (수율은 계산하지 않았다) ES-MS (m/z) 727 [M+H]⁺.

<1992> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-사이클로헥실아세트아미드

<1993> 2-사이클로헥실-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)아세트아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.034 g, 2 단계 동안 34 %): ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.38 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.76 (td, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 2.30 (d, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (m, 4H), 1.3 (m, 4H), 1.07 (m, 2H); ES-MS (m/z) 401 [M+H]⁺.

<1994> 실시예 317

<1995> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-프로판아미드

<1996>

<1997> A. N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)-3-페닐프로판아미드

<1998> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 2.5 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액에 3-페닐 프로판노일 클로라이드 (0.084 g, 0.498 mmol)를 첨가하고, 트리에틸 아민 (0.173 mL, 1.24 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반하고 난 후, 반응혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 층으로 분획하였다. (수율은 계산하지 않았다) ES-MS (m/z) 735 [M+H]⁺.

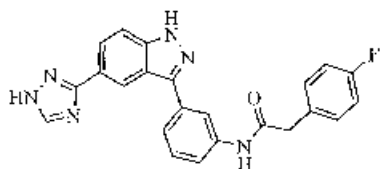
<1999> B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-프로판아미드

<2000> N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)-3-페닐 프로판아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다.

(0.049 g, 2 단계 동안 48 %): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.40 (br s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.50 (t, 1H), 7.28 (d, 4H), 7.18 (sextet, 1H); ES-MS (m/z) 409.

실시예 318

N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트산



A. 2-(4-플루오로페닐)-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)아세트아미드

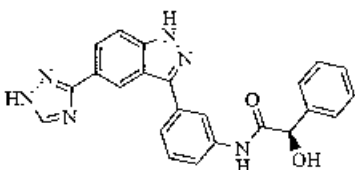
2-(4-플루오로페닐)아세트산 (0.102 g, 0.66 mmol)을 3.0 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI)를 고체 형태로 (0.140 g, 0.726 mmol)를 첨가하고, 실온에서 10 분 동안 교반하고 난 후, 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.200g, 0.330 mmol)을 2 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고, 디클로로메탄 및 물 층으로 분획하였다. (수율은 계산하지 않았다) ES-MS (m/z) 739 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-(4-플루오로페닐)아세트산

2-(4-플루오로페닐)-N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)아세트아미드를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.065 g, 2 단계 동안 64 %): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.73 (s, 2H); ES-MS (m/z) 413.

실시예 319

N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](2R)-2-히드록시-2-페닐아세트아미드



A. (1R)[N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르바모일]페닐메틸 아세테이트

(R)-2-아세톡시-2-페닐아세트산 (0.097 g, 0.498 mmol)을 2.0 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDCI)를 고체 형태로 (0.100 g, 0.520 mmol)로 첨가하고, 실온에서 10 분 동안 교반하고 난 후, 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.150 g, 0.248 mmol)을 1 mL의 디클로로메탄에 녹인 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 디클로로메탄 및 물 층으로 분획하였다. (수율은 계산하지 않았다) ES-MS (m/z) 779 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](2R)-2-히드록시-2-페닐아세트아미드

(1R)[N-(3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카

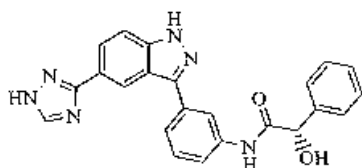
르바모일]페닐메틸 아세테이트를 4 mL의 4.0 N HCl/1,4-디옥산에 녹인 후 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응을 관찰한 결과 이러한 조건들 하에서는 알코올 작용기가 부분적으로 디프로텍트된다는 것을 관찰할 수 있었다.

48 시간 후에 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 나서, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였고, 잔류물을 2 mL의 MeOH에 녹이고 난 후, 0.5 mL의 탄산칼륨 포화 수용액으로 처리를 하였다. 실온에서 2 시간 후에 디프로텍션이 완료되었다. 반응 혼합물을 중화하고 나서, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였고, HPLC를 이용하여 정제하였다.

(0.036 g, 2 단계 동안 35 %): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.74, 8.55 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.10 (br s, 2H), 7.78 (dt, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.382-7.30 (m, 3H), 5.21 (s, 1H); ES-MS (m/z) 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 320

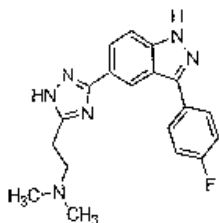
N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](2S)-2-히드록시-2-페닐아세트아미드



(2S)-2-아세틸록시-2-페닐 아세트산을 이용하여 실시예 319에서 설명한 바와 같이 실시하였다 (0.021 g, 3 단계 동안 20 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.74, 8.55 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.10 (br s, 2H), 7.78 (dt, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.382-7.30 (m, 3H), 5.21 (s, 1H); ES-MS (m/z) 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 321

(2-{3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일)}에틸)디메틸아민



A. N-아미노-3-(디메틸아미노)프로판아미드

메틸 3-(디메틸아미노)프로판노에이트 (1.0 g, 7.62 mmol)를 1 mL의 무수 에탄올에 녹인 용액에 무수 히드라진 (0.370 mL, 7.62 mmol)을 첨가하고, 환류 온도까지 밤새 가열하였다. 용매는 감압 하에서 제거하였다. (정량적 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.49 (br s, 1H), 3.88 (br s, 2H), 2.53-2.52 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.24 (s, 6H); ES-MS (m/z) 132 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B. 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄이민 하이드로클로라이드

3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.500 g, 2.10 mmol)을 25 mL의 에탄올에 녹인 용액을 0 °C로 냉각시키고, HCl 가스로 15 분 동안 버블링 시켰다. 생성된 현탁액은 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되었을 때, 용매를 감압 하에서 제거하였다. ES-MS (m/z) 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

C. (2-{3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일)}에틸)디메틸아민

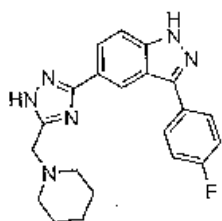
소듐 에톡사이드를 에탄올에 녹인 0.148 M 용액을 0.155 g의 소듐을 32.25 mL의 무수 에탄올에 용해함으로써 제조하였다. 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄이민 (0.200 g, 0.62 mmol) 용액을 NaOEt/에탄

을(12.5 mL)에 질 소하에서 제조하였다. 과량의 N-아미노-3-(디메틸아미노)프로판아미드 (0.163 g, 1.24 mmol)를 1 mL의 에탄올에 첨가하고 용해시켰다. 환류 온도에서 2 시간 동안 가열한 후, 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 및 생성물 혼합물을 관찰하였다. 과량의 염기 및 이미데이트를 첨가한 후에는 더 이상의 전환은 얻을 수 없었다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트에 분획함으로써 워크업하였다.

추출물은 HPLC를 이용하여 정제하였다. (0.010 g, 2 단계 동안 4.6 %): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.30 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.73 (s, 6H); ES-MS (m/z) 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2028> 실시예 322

<2029> 3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-5-(피페리딜메틸)-1H-1,2,4-트리아졸



<2030> A. N-아미노-2-피페리딜아세트아미드

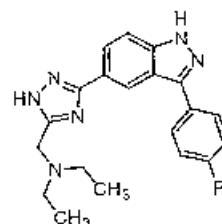
<2031> 메틸 2-피페리딜아세테이트 (1.082 g, 5.84 mmol)를 1 mL의 무수 에탄올에 녹인 용액에 무수 히드라진 (0.283 mL, 5.84 mmol)을 첨가하고, 환류 온도까지 밤새 가열하였다. 용매는 감압 하에서 제거하였고 점성이 있는 흰 고체로 정량적 수율로 분리되었으며 추가적인 정제 없이 사용되었다: ES-MS (m/z) 158 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2032> B. 3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-5-(피페리딜메틸)-1H-1,2,4-트리아졸

<2033> 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄이민 하이드로클로라이드 (0.250 g, 0.78 mmol)를 10 mL의 무수 에탄올에 현탁화한 현탁액을 제조하고 0 °C로 냉각시켰다. NaOEt를 에탄올에 녹여 새로 만든 용액 (1.17 mL, 1.0 M)을 첨가하고 2 당량의 N-아미노-2-피페리딜아세트아미드 (0.245 g, 1.56 mmol)를 고체 형태로 첨가하였다. 반응 혼합물은 환류 온도에서 밤새 가열하였다. 과량의 N-아미노-2-피페리딜아세트아미드 및 소듐 에톡사이드를 첨가하자 더 이상의 전환은 관찰되지 않았다. 반응은 물을 첨가하여 중지시켰고 미정제 생성물은 에틸 아세테이트로 추출하였고 잔류물은 HPLC를 이용하여 정제하였다 (0.047 g, 16 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.71 (d, 1H), 8.11-8.02 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.56 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.48 (m, 2H); ES-MS (m/z) 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2034> 실시예 323

<2035> 디에틸({3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일)}메틸)아민



<2036> A. N-아미노-2-(디에틸아미노)아세트아미드

<2037> 메틸 2-(디에틸아미노)아세테이트 (4.167 g, 27.55 mmol)를 4 mL의 무수 에탄올에 녹인 용액에 무수 히드라진 (1.336 mL, 27.55 mmol)을 첨가하고, 환류 온도까지 밤새 가열하였다. 용매는 감압 하에서 제거하였고 점성

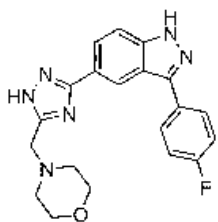
이 있는 흰 고체로 정량적 수율로 분리되었으며 추가적인 정제 없이 사용되었다: ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.3 (br s, 1H), 3.83 (br s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.51 (q, 4H), 1.00 (t, 6H); ES-MS (m/z) 146 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B. 디에틸({3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일)}메틸)아민

에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄아민 하이드로클로라이드 (0.400 g, 1.25 mmol)를 4 mL의 무수 에탄올에 현탁화한 현탁액을 제조하고 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 상용으로 구입한 소듐 메톡사이드를 과량 메탄올에 첨가하였고 (0.858 mL, 4.37 M), 3 당량의 N-아미노-2-(디에틸아미노)아세트아미드 (0.545 g, 3.75 mmol)를 고체 형태로 첨가하였다. 반응 혼합물은 실링된 튜브 내에서 환류 온도까지 2 일 동안 가열하였다. 반응은 물을 첨가하여 중지시켰고, pH는 중성으로 조절하였으며, 미정제 생성물은 에틸 아세테이트로 추출하였고, 잔류물은 HPLC를 이용하여 정제하였다 (0.052 g, 11 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.11-8.02 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.29 (td, 2H), 3.8 (s, 1H), 2.68 (q, 4H), 1.15 (t, 3H); ES-MS (m/z) 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 324

4-({3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-1H-1,2,4-트리아졸-5-일}메틸)모르폴린



A. N-아미노-2-모르폴린-4-일아세트아미드

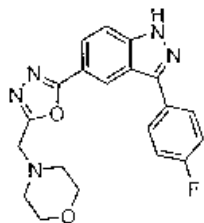
메틸 2-모르폴린-4-일아세테이트 (1.0 g, 6.28 mmol)를 1 mL의 무수 에탄올에 녹인 용액에 무수 히드라진 (0.305 mL, 6.28 mmol)을 첨가하고, 환류 온도까지 밤새 가열하였다. 용매는 감압 하에서 제거하였고 점성이 있는 흰 고체로 정량적 수율로 분리되었으며 추가적인 정제 없이 사용되었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.11 (br s, 1H), 3.87 (br s, 2H), 3.71 (t, 4H), 3.09 (s, 6H), 2.53 (t, 4H); ES-MS (m/z) 160 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B. 4-({3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-1H-1,2,4-트리아졸-5-일}메틸)모르폴린

에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄아민 하이드로클로라이드 (0.300 g, 0.94 mmol)를 4 mL의 무수 에탄올에 현탁화한 현탁액을 제조하고 0 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 소듐 메톡사이드를 메탄올에 첨가하여 새로 제조한 용액을 과량 첨가하였고 (1.41 mL, 2.0 M), 3 당량의 N-아미노-2-모르폴린-4-일아세트아미드 (0.449 g, 2.82 mmol)를 고체 형태로 첨가하였다. 반응 혼합물은 실링된 튜브 내에서 환류 온도까지 2 일 동안 가열하였다. 반응은 물을 첨가하여 중지시켰고, pH는 중성으로 조절하였으며, 미정제 생성물은 에틸 아세테이트로 추출하였고, 미정제 혼합물의 성분들은 HPLC를 이용하여 분리하였다 (표제 화합물: 0.017 g, 5 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.71 (d, 1H), 8.08-8.03 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.3 (t, 2H), 3.73 (m, 6H), 2.59 (m, 4H); ES-MS (m/z) 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 325

<2050> 4-({5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1,3,4-옥사디아졸-2-일}메틸)모르폴린

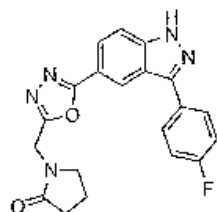


<2051>

<2052> 표제 화합물은 실시예 324의 정제 과정에 분리하였다 (0.053 g, 14.08 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.68 (d, 1H), 8.13-8.03 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.35 (t, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.69 (t, 4H), 2.62 (t, 4H); ES-MS (m/z) 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2053> 실시예 326

<2054> 1-({3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-일}메틸)피롤리딘-2-온



<2055>

<2056> A. N-아미노-2-(2-옥소피롤리디닐)아세트아미드

<2057> 메틸 2-(2-옥소피롤리디닐)아세테이트 (0.884 g, 6.36 mmol)를 1 mL의 무수 에탄올에 녹인 용액에 무수 히드라진 (0.308 mL, 6.36 mmol)을 첨가하고, 환류 온도까지 밤새 가열하였다. 용매는 감압 하에서 제거하였고 점성이 있는 흰 고체로 정량적 수율로 분리되었으며 추가적인 정제 없이 사용되었다: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.17 (br s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.10 (quintet, 2H); ES-MS (m/z) 158 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2058> B. 1-({3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-일}메틸)피롤리딘-2-온

<2059> 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄아민 하이드로클로라이드 (0.300 g, 0.94 mmol) 및 N-아미노-2-(2-옥소피롤리디닐)아세트아미드 (0.442 g, 2.81 mmol)를 4 mL의 무수 메탄올에 현탁화한 현탁액을 제조하였고, 상용으로 구입한 소듐 메톡사이드를 메탄올에 녹인 용액을 과량 첨가하였다 (0.643 mL, 4.37 M). 염기성 용액을 첨가하였을 때, 반응 혼합물은 맑아지고 나서 흐려졌다. 1 시간 후에, 환류 온도까지 가열하고 48 시간 동안 유지하였다. 반응은 물을 첨가하여 중지시켰고, pH는 중성으로 조절하였으며, 미정제 생성물은 에틸 아세테이트로 추출하였고, 표제 화합물은 HPLC를 이용하여 분리하였다 (0.118 g, 34 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.10 (quintet, 2H); ES-MS (m/z) 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2060> 실시예 327

<2061> ({3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-일}메틸)메틸아민

<2062>

<2063> A. N-아미노-2-(메틸아미노)아세트아미드

<2064>

메틸 2-(메틸아미노)아세트레이트 하이드로클로라이드 (2.0 g, 14.33 mmol)를 10 mL의 무수 에탄올에 녹인 용액에 과량의 포타슘 카보네이트 (0.300 g)를 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 유지하고 나서, 용액을 필터링한 후 실링된 튜브에 옮겼다. 무수 히드라진을 첨가하고 나서 (0.695 mL, 14.33 mmol), 환류 온도까지 밤새 가열하였다. 용매는 감압 하에서 제거하였고, 생성물은 오일 형태로 분리하였으며, 추가적인 정제 없이 사용되었다: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.1 (br s, 1H), 2.8 (br s, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.76 (s, 3H); ES-MS (m/z) 104 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2065>

B. ({3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸-5-일}메틸)메틸아민

<2066>

에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄아민 하이드로클로라이드 (0.300 g, 0.94 mmol) 및 N-아미노-2-(메틸아민)아세트아미드 (0.290 g, 2.81 mmol)를 4 mL의 무수 메탄올에 현탁화한 현탁액을 제조하였고, 소듐 메톡사이드를 메탄올에 녹인 상용 용액을 과량 첨가하였다 (0.643 mL, 4.37 M). 1 시간 후에, 환류 온도까지 가열하고, 24 시간 이후부터는 추가적인 전환이 관찰되지 않았지만 48 시간 동안 유지하였다. 반응은 물을 첨가하여 중지시켰고, pH는 중성으로 조절하였으며, 미정제 생성물은 에틸 아세테이트로 추출하였고, 표제 화합물은 HPLC를 이용하여 분리하였다 (0.034 g, 11 % 수율): $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.11-8.03 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.3 (t, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); ES-MS (m/z) 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

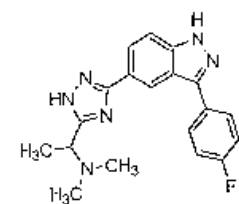
<2067>

실시예 328

<2068>

({3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일)}에틸)디메틸아민

<2069>



<2070>

A. N-아미노-2-(디메틸아미노)프로판아미드

<2071>

디메틸아민을 THF에 녹인 2.0 N 상용 용액 2 당량을 (36.0 mL, 35.91 mmol)을 메틸 2-브로모프로판오에이트 (2.672 mL, 23.94 mmol)에 첨가하고, 1 당량의 포타슘 카보네이트를 첨가하였다 (5.0 g, 36.1 mmol). 불균일 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 필터링하고 실링된 튜브에 옮겼다. 무수 히드라진을 첨가하였고 (1.161 mL, 23.94 mmol), 반응 혼합물을 환류 온도까지 밤새 가열하였다. 형성된 희색의 침전물을 필터링하고 용액을 농축시켰다. 표제 화합물은 추가적인 정제 없이 사용하였다.: $^1\text{H NMR}$ (DMSO, d_6) δ 8.91 (br s, 1H), 3.56 (br s, 2H), 2.89 (q, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.06 (d, 3H); ES-MS (m/z) 132 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2072>

B. ({3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일)}에틸)디메틸아민

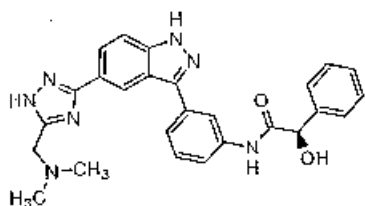
<2073>

에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄아민 하이드로클로라이드를 (0.400 g, 1.25 mmol) 3 mL의 무수 메탄올에 현탁화한 현탁액에 3.5 당량의 N-아미노-2-(디메틸아미노)프로판아미드 (0.575 g, 4.38 mmol)를 2 mL의 무수 메탄올에 녹인 용액을 첨가하였고, 소듐 메톡사이드를 메탄올에 녹인 상용요액을 3.5 당량 첨가하였다

(1.0 mL, 4.37 M). 1 시간 후에, 환류 온도까지 가열하고, 24 시간 이후부터는 추가적인 전환이 관찰되지 않았지만 48 시간 동안 유지하였다. 반응은 물을 첨가하여 중지시켰고, pH는 중성으로 조절하였으며, 미정제 생성물은 에틸 아세테이트로 추출하였고, 표제 화합물은 HPLC를 이용하여 분리하였다 (0.036 g, 8 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.12-8.03 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 3.93 (q, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.55 (d, 3H); ES-MS (m/z) 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 329

(2R)-N-[3-{5-(디메틸아미노)메틸}(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-히드록시-2-페닐아세트아미드



A. (1R)-{N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]카르바모일}페닐메틸 아세테이트

R-2-아세트산 프로피온산 (1.22 g, 6.28 mmol)을 디클로로메탄에 녹인 용액에 1-(3-메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보다이미드 하이드로클로라이드 (EDCI) (1.26 g, 6.59 mmol)를 첨가하고, 실온에서 10 분 동안 교반하고 나서, 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보닐트릴 (1.0 g, 3.14 mmol)을 고체 형태로 첨가하였다. 반응은 실온에서 밤새 유지하였다. 미정제 생성물은 물 및 디클로로메탄 층으로 분획하였으며, 유기 추출물은 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다 (30-35% 에틸 아세테이트/헥산) (1.0g, 64% 수율): ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71-7.26 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.28-2.1 (m, 4H), 1.78-1.62 (m, 6H); ES-MS (m/z) 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B. (2R)-N-[3-{5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)}페닐]-2-하이드록시-2-페닐아세트아미드 하이드로클로라이드

(1R)-{N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]카르바모일}페닐메틸 아세테이트를 (1.0 g, 2.02 mmol) 20 mL의 에탄올에 녹인 용액을 0 °C로 냉각하고 나서, HCl 가스로 10 분 동안 버블링하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였고, 하이드록시 기의 디프로텍션 및 이미테이트의 형성을 관찰할 수 있었다. 에탄올을 감압 하에서 제거하였고, 잔류물은 트리에틸 에테르 내에서 분말화하였다. 표제 화합물은 필터링을 통해 모았고, 2 시간 동안 진공 오븐에서 건조하고, 미세한 노란색의 고체 형태로 분리하였다 (0.860 g, 94 % 수율): ES-MS (m/z) 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

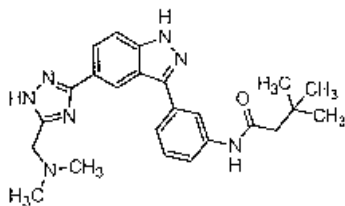
C. (2R)-N-[3-{5-(디메틸아미노)메틸}(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-히드록시-2-페닐아세트아미드

(2R)-N-[3-{5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)}페닐]-2-하이드록시-2-페닐아세트아미드 하이드로클로라이드 (0.500 g, 1.11 mmol)를 메탄올 (10 mL)에 현탁화시킨 현탁액에 3 당량의 N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (0.390 g, 3.33 mmol) 및 2.5 당량의 소듐 메톡사이드/메탄올 용액 (0.635 mL, 4.3 M)을 첨가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반하고 나서, 반응 혼합물을 95 °C로 가열하여 48 시간 동안 유지하였다. 반응은 물을 첨가하여 중지시키고, pH는 중성이 되도록 조절하였으며, 미정제 생성물은 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 표제 화합물은 HPLC를 이용하여 정제하였다 (0.050 g, 9 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 5.21 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); ES-MS (m/z) 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2083> 실시예 330

<2084> N-[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-3,3-디메틸부탄아미드

<2085>



<2086>

A. N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3,3-디메틸부탄아미드

<2087>

3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.700 g, 2.2 mmol), 3,3-디메틸부탄노일 클로라이드 (0.458 mL, 3.3 mmol)를 22 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액을 이용하여 실온에서 12 시간 동안 표제 화합물을 제조하였다. 생성물은 회백색의 고체 형태로 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 분리하였다 (35% 에틸 아세테이트/헥산) (0.600 g, 65% 수율): ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.5-7.45 (m, 1H), 5.8 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.28 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.62 (br, s, 2H), 1.13 (s, 9H); ES-MS (m/z) 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2088>

B. N-{3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3,3-디메틸부탄아미드 하이드로 클로라이드

<2089>

N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3,3-디메틸부탄아미드 (0.800 g, 1.92 mmol)를 50 mL의 에탄올에 녹인 용액을 이용하여 실시예 329 B에 기재한 방법과 같이 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물은 디에틸 에테르에서 분말화한 후 옅은 황색의 고체 형태로 (0.810 g, 정량적 수율) 분리되었다; ES-MS (m/z) 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2090>

C. N-[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-3,3-디메틸부탄아미드

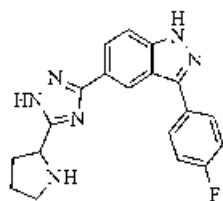
<2091>

N-{3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3,3-디메틸부탄아미드 하이드로 클로라이드 (0.360 g, 0.87 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (0.304 g, 2.60 mmol) 및 메탄올에 소듐 메톡사이드를 녹인 용액 (0.398 mL, 4.37 M)을 이용하여 실시예 329의 방법과 같이 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물은 HPLC를 이용하여 정제하고 난 후 분리되었다 (0.093 g, 25 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.08 (dt, 1H), 7.75 (dt, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.30 (s, 2H), 1.12 (s, 9H); ES-MS (m/z) 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2092> 실시예 331

<2093> 3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-5-(피롤리딘메틸)-1H-1,2,4-트리아졸

<2094>



<2095>

A. N-아미노피롤리딘-2-일카르복사미드

<2096>

메틸 피롤리딘-2-카르복실레이트 하이드로클로라이드 (1.5 g, mmol) 용액에 포타슘 카보네이트 (1.0 g)를 첨가하였고, 실온에서 1 시간동안 교반하고 나서, 자유 염기 (free base)를 필터링을 통해 분리하였고 1 당량의 히드

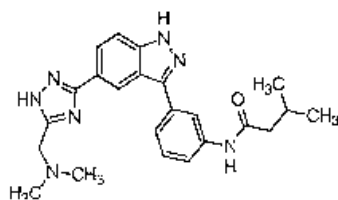
라진과 환류 온도에서 밤새 반응시켰다. 히드라진은 감압 하에서 용매를 제거하고 난 후 엷은 황색 오일 형태로 분리되었으며 추가적인 정제 없이 사용하였다: ^1H NMR (DMSO , d_6) δ 3.57 (dd, 1H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 3H); ES-MS (m/z) 130 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2097> B. 3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-5-(피롤리딘닐메틸)-1H-1,2,4-트리아졸

<2098> 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄아민 하이드로클로라이드 (0.500 g, 1.56 mmol) 및 N-아미노피롤리딘-2-일카복사미드 (0.606 g, 4.69 mmol)를 4 mL의 무수 메탄올에 현탁화한 현탁액을 제조하였다. 소듐 메톡사이드를 메탄올에 녹인 상용 용액을 과량 첨가하였다 (0.727 mL, 4.37 M). 2 시간 후에, 온도를 환류 온도까지 가열하고 48 시간 동안 유지하였다. 혼합물을 분석한 결과 대응하는 옥소디아졸이 부반응으로 형성되었음을 확인할 수 있었다. 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, pH는 중성이 되도록 유지하였으며 미정제 생성물은 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 표제 화합물은 HPLC를 이용하여 정제하였다 (0.030g, 5%): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.69 (t, 1H), 8.10-8.02 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.05 (t, 2H), 4.52 (t, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.39-1.99 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.30 (s, 2H), 1.12 (s, 9H); ES-MS (m/z) 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2099> 실시예 332

<2100> N-[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-메틸부탄아미드



<2102> A. N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3,3-디메틸부탄아미드

<2103> 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (1.0 g, 3.0 mmol), 3,3-디메틸부타노일 클로라이드 (0.550 mL, 4.5 mmol)를 30 mL의 테트라하이드로퓨란에 녹인 용액을 이용하여 실시예 330 A의 방법과 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물은 회백색의 고체로 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 분리하였다 (35% 에틸 아세테이트/헥산) (0.720 g, 60% 수율): ES-MS (m/z) 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2104> B. N-[3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-메틸부탄아미드 하이드로클로라이드

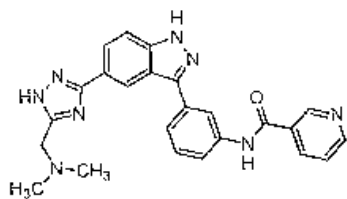
<2105> N-[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3,3-디메틸부탄아미드 (0.720 g, 1.79 mmol)를 50 mL의 에탄올에 녹인 용액을 이용하여 실시예 329 B에 기재한 방법과 같이 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물은 디에틸 에테르에서 분말화한 후 엷은 황색의 고체 형태로 (0.710 g, 정량적 수율) 분리되었다; ES-MS (m/z) 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2106> C. N-[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-메틸부탄아미드

<2107> N-[3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-메틸부탄아미드 하이드로 클로라이드 (0.400 g, 0.997 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (0.350 g, 2.99 mmol) 및 메탄올에 소듐 메톡사이드를 녹인 용액 (0.348 mL, 4.37 M)을 이용하여 실시예 329 C의 방법과 같이 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물은 HPLC를 이용하여 정제하고 난 후 분리되었다 (0.074 g, 18 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.75 (t, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.3 (d, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.04 (d, 6H); ES-MS (m/z) 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2108> 실시예 333

<2109> N-[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피리딜카르복사미드



<2110>

<2111> A. N-[3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-메틸부탄아미드

<2112> 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보닐트릴 (1.0 g, 3.0 mmol), 피리딘-3-카르보닐 클로라이드 (1.07 mL, 6.0 mmol)를 30 mL의 테트라하이드로퓨란 및 1 mL의 디메틸 포름아미드에 녹인 용액을 이용하여 실시예 330 A의 방법과 같이 표제 화합물을 제조하였다. 생성물은 회백색의 고체로 컬럼 크로마토 그래피를 이용하여 분리하였다 (2.5-5% 메탄올/디클로로메탄) (0.600 g, 47 % 수율); ES-MS (m/z) 424 [M+H]⁺.

<2113> B. N-{3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피리딜카르보사미드 하이드로클로라이드

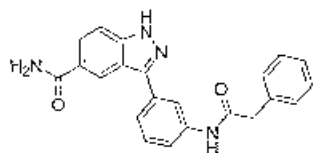
<2114> N-[3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-메틸부탄아미드 (0.860 g, 2.00 mmol)를 50 mL의 에탄올에 녹인 용액을 이용하여 실시예 329 B에 기재한 방법과 같이 표제 화합물을 제조하였으나, 반응의 완결을 위해서는 용액을 재포화시키는 것이 3 번 필요했으며 총 반응시간은 1 주일이었다. 표제 화합물은 디에틸 에테르에서 분말화한 후 옅은 황색의 고체 형태로 (0.920 g, 정량적 수율) 분리되었다; ES-MS (m/z) 386 [M+H]⁺.

<2115> C. N-[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피리딜카르복사미드

<2116> N-{3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피리딜카르복사미드 하이드로 클로라이드 (0.400 g, 0.873 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (0.306 g, 2.62 mmol) 및 메탄올에 소듐 메톡사이드를 녹인 용액 (0.609 mL, 4.37 M)을 이용하여 실시예 329 C의 방법과 같이 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물은 HPLC를 이용하여 정제하고 난 후 분리되었다 (0.037 g, 10 % 수율): ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.16 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.43 (dt, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 4.06 (br s, 2H), 2.61 (br s, 6H); ES-MS (m/z) 439 [M+H]⁺.

<2117> 실시예 334

<2118> 3-[3-(2-페닐아세틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

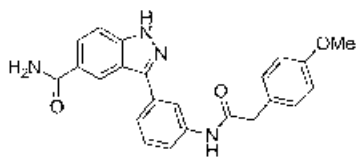


<2119>

<2120> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (250 mg, 0.74 mmol)를 페닐아세트산 (0.15 g, 0.89 mmol) 및 EDCI (0.21 g, 1.11 mmol)을 반응시켜 32 mg (12% 수율)의 표제 화합물을 백색 고체형태로 합성하였다: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.2 (br s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (bs, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.8-7.5 (m, 2H), 7.6 (dd, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 1H), 3.7 (s, 2H); ES-MS (m/z) 371 [M+H]⁺.

<2121> 실시예 335

<2122> 3-{3-[2-(4-메톡시페닐)아세틸아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

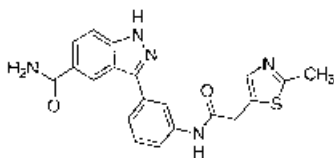


<2123>

<2124> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (250 mg, 0.74 mmol)를 4-메톡시페닐아세트산 (0.15 g, 0.89 mmol) 및 EDCI (0.21 g, 1.11 mmol)을 반응시켜 27 mg (11% 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.2 (br s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (bs, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 2H), 6.9 (d, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 2H); ES-MS (m/z) 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2125> 실시예 336

<2126> 3-{3-[2-(2-메틸-1,3-디아졸-5-일)아세틸아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

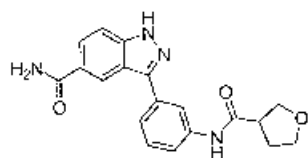


<2127>

<2128> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (250 mg, 0.74 mmol)를 2-(2-메틸-1,3-디아졸-4-일)아세트산 (0.14 g, 0.89 mmol) 및 EDCI (0.21 g, 1.11 mmol)을 반응시켜 32 mg (11% 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.2 (br s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.3 (br s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8-7.7 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.3 (br s, 1H), 7.3 (s, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.6 (s, 3H); ES-MS (m/z) 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2129> 실시예 337

<2130> 3-[3-(옥소란-3일카르보닐아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

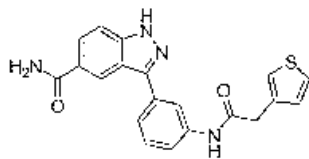


<2131>

<2132> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (250 mg, 0.74 mmol)를 테트라하이드로-3-푸르산 (0.10 g, 0.89 mmol) 및 EDCI (0.21 g, 1.11 mmol)을 반응시켜 40 mg (15% 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.2 (br s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.4 (s, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.2-2.0 (m, 2H); ES-MS (m/z) 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2133> 실시예 338

<2134> 3-[3-(2-(3-티에닐)에세틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

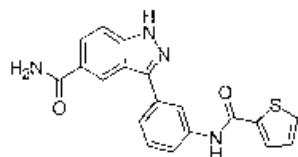


<2135>

<2136> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (250 mg, 0.74 mmol)를 3-티오펜아세트산 (0.13 g, 0.89 mmol) 및 EDCI (0.21 g, 1.11 mmol)을 반응시켜 13 mg (5% 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4 (br s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.8-7.7 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 3.7 (s, 2H); ES-MS (m/z) 377 [M+H] $^+$.

<2137> 실시예 339

<2138> 3-[3-(2-티에닐카르보닐아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

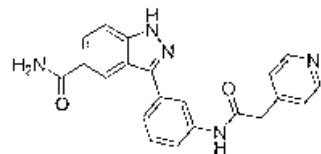


<2139>

<2140> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 2-티오펜카르복실산 (0.92 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 56 mg (26% 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.2 (br s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (br s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.3 (br s, 1H), 7.2 (t, 1H); ES-MS (m/z) 363 [M+H] $^+$.

<2141> 실시예 340

<2142> 3-[3-(2-(4-피리딜)아세틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

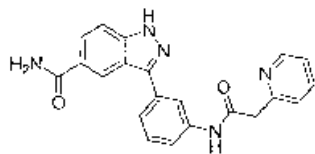


<2143>

<2144> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (250 mg, 0.74 mmol)를 4-피리딜아세트산 하이드로클로라이드 (0.15 g, 0.89 mmol) 및 EDCI (0.21 g, 1.11 mmol)을 반응시켜 12 mg (4% 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.2 (br s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.5 (dd, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 2H), 3.8 (s, 2H); ES-MS (m/z) 372 [M+H] $^+$.

<2145> 실시예 341

<2146> 3-[3-(2-(2-피리딜)아세틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

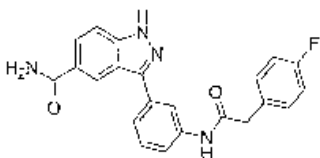


<2147>

<2148> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 2-피리딜아세트산 하이드로클로라이드 (0.12 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 22 mg (10 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4 (br s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.5 (dd, 1H), 8.2 (br s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.2 (m, 2H), 3.8 (s, 2H); ES-MS (m/z) 372 [M+H] $^+$.

<2149> 실시예 342

<2150> 3-[3-(2-(4-플루오로페닐)아세틸아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

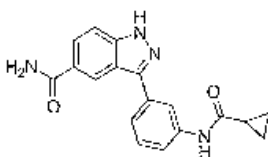


<2151>

<2152> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 4-플루오로페닐아세트산 (0.11 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 52 mg (23 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.2 (br s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 3.7 (s, 2H); ES-MS (m/z) 389 [M+H] $^+$.

<2153> 실시예 343

<2154> 3-[3-(사이클로프로필카르보닐아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

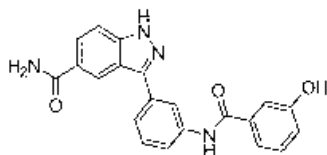


<2155>

<2156> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (600 mg, 1.79 mmol)를 사이클로프로판카르복실산 (0.43 mL, 0.46 g, 5.4 mmol) 및 EDCI (1.06 g, 5.4 mmol)을 반응시켜 140 mg (26 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4 (br s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 1.9-1.68 (m, 1H), 0.8 (m, 4H); ES-MS (m/z) 321 [M+H] $^+$.

<2157> 실시예 344

<2158> 3-{3-[(3-히드록시페닐)카르보닐아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

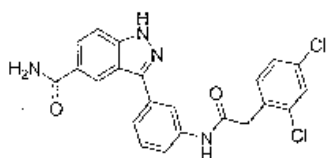


<2159>

<2160> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 3-히드록시벤조산 (0.098 g, 0.71 mmol) 및 (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 7 mg (3 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4 (br s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 6.8 (m, 1H); ES-MS (m/z) 373 [M+H] $^+$.

<2161> 실시예 345

<2162> 3-{3-[2-(2,4-디클로로페닐)아세틸아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

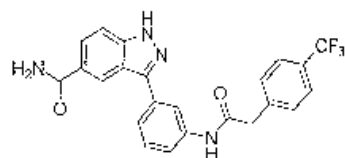


<2163>

<2164> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 2,4-디클로로페닐아세트산 (0.15 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 8 mg (3 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4 (br s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.52-7.4 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 3.9 (s, 2H); ES-MS (m/z) 439 [M+H] $^+$.

<2165> 실시예 346

<2166> 3-(3-[2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸아미노]페닐)-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

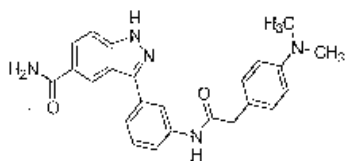


<2167>

<2168> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 4-(트리플루오로메틸)페닐아세트산 (0.15 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 28 mg (11 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.8-7.68 (m, 3H), 7.6 (m, 3H), 7.5 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 3.8 (s, 2H); ES-MS (m/z) 439 [M+H] $^+$.

<2169> 실시예 347

<2170> 3-(3-{2-[4-(디메틸아미노)페닐]아세틸아미노}페닐)-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

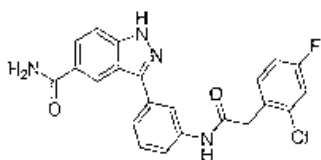


<2171>

<2172> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 4-(디메틸아미노)페닐아세트산 (0.13 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 33 mg (13 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.68 (d, 2H), 3.5 (s, 2H), 2.9 (s, 6H); ES-MS (m/z) 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2173> 실시예 348

<2174> 3-{3-[2-(2-클로로-4-플루오로페닐)아세틸아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

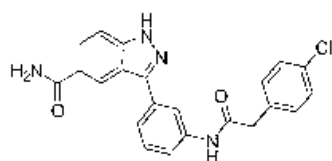


<2175>

<2176> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 2-클로로-4-플루오로페닐아세트산 (0.13 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 38 mg (14 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.52-7.4 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 3.9 (s, 2H); ES-MS (m/z) 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2177> 실시예 349

<2178> 3-{3-[2-(4-클로로페닐)아세틸아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

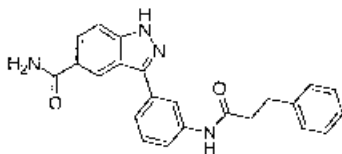


<2179>

<2180> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 4-클로로페닐아세트산 (0.11 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 35 mg (14 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.45 - 7.3 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 3.7 (s, 2H); ES-MS (m/z) 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<2181> 실시예 350

<2182> 3-[3-(3-페닐프로판노일아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

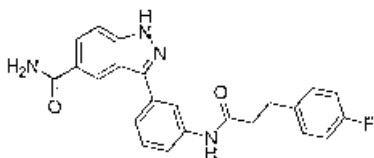


<2183>

<2184> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 하이드로신남산 (0.11 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 31 mg (13 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 5H), 2.95 (t, 2H), 2.68 (t, 2H); ES-MS (m/z) 385 [M+H] $^+$.

<2185> 실시예 351

<2186> 3-{3-[3-(4-플루오로페닐)프로판노일아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

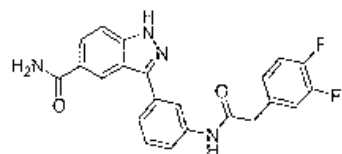


<2187>

<2188> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 3-(4-플루오로페닐)프로판산 (0.12 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 22 mg (9 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.4 - 7.3 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.65 (t, 2H); ES-MS (m/z) 403 [M+H] $^+$.

<2189> 실시예 352

<2190> 3-{3-[2-(3,4-디플루오로페닐)아세틸아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

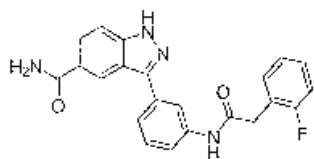


<2191>

<2192> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 3,4-디플루오로페닐아세트산 (0.12 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 22 mg (9 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.52-7.3 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 3.7 (s, 2H); ES-MS (m/z) 407 [M+H] $^+$.

<2193> 실시예 353

<2194> 3-{3-[2-(2-플루오로페닐)아세틸아미노]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

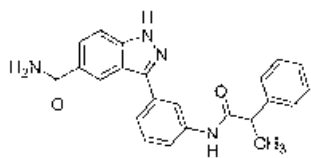


<2195>

<2196> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 2-플루오로페닐아세트산 (0.11 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 30 mg (12 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (br s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.45-7.29 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 2H), 3.8 (s, 2H); ES-MS (m/z) 389 [M+H] $^+$.

<2197> 실시예 354

<2198> 3-[3-(2-페닐프로피온아미노)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성

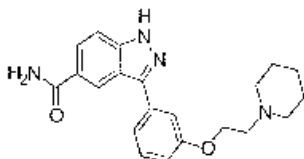


<2199>

<2200> 실시예 290과 같은 방법으로 3-(3-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (200 mg, 0.56 mmol)를 2-페닐프로피온산 (97 μl , 0.11 g, 0.71 mmol) 및 EDCI (0.17 g, 0.89 mmol)을 반응시켜 40 mg (17 % 수율)의 표제 화합물을 합성하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 3.8 (s, 1H), 1.4 (d, 3H); ES-MS (m/z) 385 [M+H] $^+$.

<2201> 실시예 355

<2202> 3-[3-(2-피페리딜에톡시)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성



<2203>

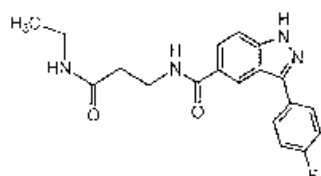
<2204> A. 3-(3-하이드록시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴

<2205> 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (7.9 g, 24.2 mmol), 3-하이드록시페닐보론산 (5 g, 36.3 mmol), Pd(dppf)Cl $_2$ (1.97 g, 2.42 mmol) 및 인산칼륨(25.62 g, 120.8 mmol)을 90 mL의 DME에서 24 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 EtOAc로 희석시켰으며, 셀라이트 패드 (celite pad)로 필터링하고 물, 염수로 세척하고, 건조하고 나서 (황산나트륨), 필터링하였다. 그리고 나서, 농축시키고, 잔류물은 20-75 %의 EtOAc/헥산을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하였으며, 표제 화합물은 5.4 g (74% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6 - d_6) 10.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 7.9(dd, 2H), 7.4 (m, 3H), 6.8 (dd, 1H), 6.0 (m, 1H), 3.95-3.7 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.6 (m, 2H); ES-MS (m/z) 320 [M+H] $^+$.

- <2206> B. 3-[3-(2-피페리딜에톡시)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴
- <2207> 3-(3-하이드록시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (1.0 g, 3.13 mmol), 1-(2-클로로에틸)피페리딘 모노하이드로클로라이드 (0.87 g, 4.70 mmol) 및 탄산칼륨 (1.3 g, 9.40 mmol)을 80 °C의 DMF에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응을 냉각시키고 EtOAc 및 물 층으로 분획하였다. 유기층은 물, 염수로 세척하고, 건조하고 나서(황산나트륨), 필터링하였다. 그리고 농축시키고 나서, 잔류물은 20-50%의 EtOAc/헥산을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1.2 g (89% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ES-MS (m/z) 431 [M]⁺.
- <2208> C. 3-[3-(2-피페리딜에톡시)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드
- <2209> 3-[3-(2-피페리딜에톡시)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.67 g, 1.6 mmol)을 2 mL의 EtOH에 용해시키고 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 6 N NaOH 수용액 (1.04 mL, 0.25 g, 6.2 mmol) 및 30% 물2 수용액 (0.7 mL, 0.21 g, 6.2 mmol)을 첨가하고, 실온으로 온도를 높이고 1.5 시간 동안 교반하였다. 6 N HCl을 첨가하여 반응을 중지시키고, 탄산수소나트륨 포화수용액을 첨가하여 중화시키고 나서 EtOAc를 이용하여 추출하였다. 유기층은 물, 염수로 세척하고, 건조하고 나서(황산나트륨), 필터링하였다. 그리고 나서 농축을 시키고 0.61 g (87%)의 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다. ES-MS (m/z) 449 [M+H]⁺.
- <2210> D. 3-[3-(2-피페리딜에톡시)페닐]-1H-인다졸-5-카르복사미드
- <2211> 3-[3-(2-피페리딜에톡시)페닐]-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (0.61 g, 1.4 mmol)를 10 mL의 4 M HCl/디옥산에 현탁화시키고 나서, 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 반응을 탄산수소나트륨 포화수용액으로 중지시키고 나서, EtOAc로 추출하였다. 유기 용액을 건조시키고 (황산나트륨) 필터링하고 나서, 농축시키고, 잔류물은 HPLC (20-80% 아세토니트릴/물)로 정제하여 65 mg (13% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆-d₆) 13.4 (br s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.18 (t, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (m, 4H), 1.5 (m, 4H), 1.4 (m, 2H); ES-MS (m/z) 365 [M+H]⁺.

<2212> 실시예 356

<2213> N-에틸-3-([3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르보닐아미노) 프로판아미드



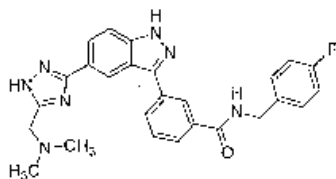
- <2214>
- <2215> A. N-에틸-3-([3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르보닐아미노) 프로판아미드

<2216> 테트라하이드로푸란 (5 mL)에 실시예 88 (0.200 g, 0.611 mmol)을 포함하는 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.247 g, 1.83 mmol)를 첨가하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.351 g, 1.83 mmol), 에틸아민 (0.915 mL, 1.83 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 물 (40 mL)을 첨가하고, 반응 혼합액에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 복합 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 필터링하고, 증발건조하였다. 잔류물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물)을 이용하여 건조하였다. 순수 분액을 암모늄 하이드록사이드를 이용하여 염기성화시키고, 감압 하에서 증발건조하고, 물로 희석시키고 필터링하여 표제 화합물을 수득하였다. (0.128 g, 59% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆-d₆) d13.43 (s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (AB quartet, 2H), 7.90 (dd, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 0.99 (t, 3H); ES-MS (m/z) 355 [M+1]⁺.

<2217> 실시예 357

<2218> [3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]카르복사미드의 합성

<2219>



<2220>

메틸 3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (10 g, 27.6 mmol) 및 LiOH·물 (3.5 g, 82.8 mmol)을 200 mL THF + 80 mL 물 혼합액에서 실온을 유지하여 18 시간 동안 교반하였다. THF는 감압 하에서 제거하였고, 현탁액에 1M HCl을 첨가하여 pH가 4가 되도록 유지하였다. EtOAc을 이용하여 혼합액을 추출하였고, 유기층은 건조시키고 (황산나트륨), 필터링하였다. 그리고 나서, 농축하여 디클로로메탄에 용해된 황색 고체로 얻었다. hexan을 첨가함으로써 6.9 g (72%)의 표제 화합물을 백색 고체로 침전시켰다.

^1H NMR (DMSO- d_6 - d_6) 11.5 (bs, 1H), 8.65 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 6.0 (d, 1H), 3.9 (m, 2H), 2.15 (d, 1H), 1.9-1.6 (m, 4H); ES-MS (m/z) 349 [M+H] $^+$.

<2221>

A. [3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]카르복사미드

<2222>

3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)벤조산 (1.0 g, 2.87 mmol), HOBT (1.16 g, 8.62 mmol), EDCI (1.64 g, 8.62 mmol) 및 4-플루오로벤질아민 (0.98 mL, 1.07 g, 8.62 mmol)을 반응시켜 1.2 g (90% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ES-MS (m/z) 455 [M] $^+$.

<2223>

B. [3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]카르복사미드

<2224>

[3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(4-플루오로페닐)메틸]카르복사미드 (1.0 g, 2.2 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (0.77 g, 6.59 mmol) 및 NaOMe (1.9 mL의 25중량% MeOH 용액, 0.47 g, 8.79 mmol) 용액을 10 mL MeOH에서 실링 튜브 내에서 100 °C를 유지하여 20 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 오일 형태로 농축시키고 컬럼 크로마토그래피 (10-50% MeOH/EtOAc)를 이용하여 정제함으로써 0.42 g (34%)의 표제 화합물을 수득하였다. ES-MS (m/z) 554 [M+H] $^+$.

<2225>

C. [3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]카르복사미드

<2226>

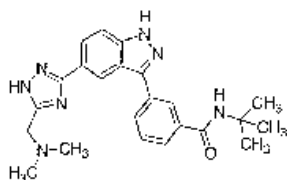
[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]카르복사미드 (0.42 g, 0.76 mmol)를 8 mL의 4 M HCl/디옥산 용액에 현탁화시켰다. 10 mL 톨루엔을 첨가하고 현탁액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응은 탄산수소나트륨 포화 수용액을 첨가하여 중지시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물은 DMSO에 녹여 필터링하였다. HPLC (15-80% 아세토니트릴/물)로 정제하여 50 mg (14% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6 - d_6) 14.0 (s, 1H), 13.4 (s, 1H), 9.3 (t, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.8-7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 4.5 (d, 2H), 3.6 (s, 2H), 2.45 (s, 6H); ES-MS (m/z) 470 [M+H] $^+$.

<2227>

실시예 358

<2228>

[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-[(t-부틸)메틸]카르복사미드의 합성



<2229>

<2230>

<2231>

<2232>

<2233>

<2234>

<2235>

<2236>

<2237>

<2238>

<2239>

<2240>

<2241>

<2242>

A. N-((t-부틸)[3-(5-시아노-1-페하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]카르복사미드

3-(5-시아노-1-페하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)벤조산 (0.8 g, 2.3 mmol), HOBT (1.16 g, 8.62 mmol), EDCI (1.64 g, 8.62 mmol) 및 t-부틸아민 (0.73 mL, 0.5 g, 6.9 mmol)을 실시예 357과 같은 방법으로 반응시켜 0.72 g (74% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ES-MS (m/z) 403 [M+H]⁺.

B. [3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}-1-페하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐-N-(t-부틸)카르복사미드

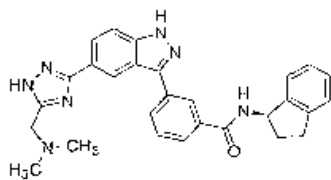
[3-(5-시아노-1-페하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)페닐]-N-(4-플루오로페닐)메틸카르복사미드 (0.4 g, 0.99 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (0.35 g, 2.98 mmol) 및 NaOMe (0.64 mL of 25중량% MeOH 용액, 0.16 g, 2.98 mmol)의 용액을 4 mL MeOH에서 실링 튜브 내에서 100 °C를 유지하여 36 시간 동안 가열하였다. 반응 화합물을 오일로 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (10-50% MeOH/EtOAc)로 정제하여 0.3 g (60% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ES-MS (m/z) 502 [M+H]⁺.

C. [3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-[(t-부틸)메틸]카르복사미드

[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}-1-페하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐-N-(t-부틸)카르복사미드 (0.3 g, 0.59 mmol)를 10 mL의 4M HCl/디옥산 용액에 현탁화시켰다. 톨루엔 (10 mL)을 첨가하고 현탁액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응을 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 중지시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO에 녹이고 필터링시켰으며, HPLC (15-80% 아세토니트릴/물)을 이용하여 정제함으로써 30 mg (12% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) 13.4 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75-7.6 (m, 2H), 3.4 (s, 2H), 2.4 (s, 6H), 1.4 (s, 9H); ES-MS (m/z) 418 [M+H]⁺.

실시예 359

N-((1R)인다닐)[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]카르복사미드의 합성



A. N-((1R)인다닐)[3-(5-시아노-1-페하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]카르복사미드

3-(5-시아노-1-페하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)벤조산 (0.6 g, 1.72 mmol), HOBT (0.7 g, 5.2 mmol), EDCI (0.99 g, 5.2 mmol) 및 t-부틸아민 (0.66 mL, 0.68 g, 5.2 mmol)을 실시예 357과 동일한 방법으로 실시하여 0.45 g (56% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ES-MS (m/z) 463 [M]⁺.

B. N-((1R)인다닐)[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}-1-페하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]카르복사미드

N-((1R)인다닐)[3-(5-시아노-1-페하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]카르복사미드 (0.45 g, 0.97 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (0.34 g, 2.91 mmol) 및 NaOMe (0.63 mL의 25중량% MeOH 용액,

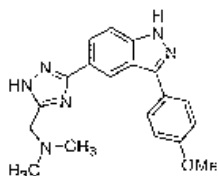
0.16 g, 2.91 mmol)의 용액을 28 mL MeOH에서 실링된 튜브 내에서 100 °C를 유지하여 39 시간 동안 가열하였다. 반응혼합물을 오일로 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (10-50% MeOH/EtOAc)로 정제함으로써 0.39 g (71% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ES-MS (m/z) 562 [M+H]⁺.

C. N-((1R)인다닐)[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}(1H-인다졸-3-일))페닐]카르복사미드

N-((1R)인다닐)[3-(5-{5-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-3-일)}-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]카르복사미드 (0.39 g, 0.69 mmol)를 10 mL의 4 M HCl/디옥산 용액에 현탁화시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응을 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 중지시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO에 녹이고 필터링하였다. HPLC (15-80% 아세토니트릴/물)으로 정제하여 39 mg (12% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) 13.6 (s, 1H), 9.01 (m, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.2-7.95 (m, 3H), 7.67 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 5.6 (q, 1H), 3.4 (s, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.4 (s, 6H), 2.4-2.0 (m, 2H); ES-MS (m/z) 478 [M+H]⁺.

실시예 360

((3-[3-(4-메톡시페닐)(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))메틸)디메틸아민의 합성



A. 3-(4-메톡시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴

3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (5.0 g, 16.3 mmol), 4-메톡시페닐보론산 (3.7 g, 24.5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.33 g, 1.63 mmol) 및 인산칼륨 (17.31 g, 81.66 mmol)을 120 mL DME에 녹인 혼합물을 24 시간 동안 환류시키고, 냉각시키고 나서 EtOAc로 희석시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드로 필터링하여 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 나서 (황산나트륨), 필터링하였다. 진공에서 용매를 제거하고 나서 크로마토그래피로 잔류물 (10-50% EtOAc/헥산)을 정제하여 4 g (73% 수율)의 표제 화합물을 백색 고체형태로 수득하였다. ES-MS (m/z) 334 [M+H]⁺.

B. ((3-[3-(4-메톡시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))메틸)디메틸아민

3-(4-메톡시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.8 g, 2.4 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (0.84 g, 7.2 mmol) 및 NaOMe (1.6 mL의 25중량% MeOH 용액, 0.39 g, 7.2 mmol)의 용액을 28 mL의 MeOH에서 실링된 튜브 내에서 100 °C를 유지하며 36 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물은 오일 형태로 농축하였고, 컬럼 크로마토그래피 (10-50% MeOH/EtOAc)로 정제하여 0.57 g (55% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ES-MS (m/z) 433 [M+H]⁺.

C. ((3-[3-(4-메톡시페닐)(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))메틸)디메틸아민

((3-[3-(4-메톡시페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))메틸)디메틸아민 (0.57 g, 1.32 mmol)을 10 mL의 4 M HCl/디옥산 용액에 현탁화시켰다. 톨루엔 (10 mL)을 첨가하고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응은 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 중지시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO에 녹이고 필터링하였다. HPLC (15-80% 아세토니트릴/물)을 이용하여 정제함으로써 92 mg (20% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) 14.0 (s, 1H), 13.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 2.2 (s, 6H); ES-MS (m/z) 349 [M+H]⁺.

<2254> 실시예 361

<2255> {[3-(3-(2H-벤조[d]1,3-디옥소렌-5-일))(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일)}메틸}디메틸아민의 합성

<2256>

<2257> A. 3-(2H-벤조[d]1,3-디옥소렌-5-일)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴

<2258> 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (5.0 g, 16.3 mmol), 3,4-메틸렌디옥시페닐보론산 (4.07 g, 24.5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.33 g, 1.63 mmol) 및 인산칼륨(17.31 g, 81.66 mmol)을 85 mL DME에 녹인 혼합물을 24 시간 동안 환류시켰다. 반응을 냉각시키고 나서 EtOAc로 희석시켰다. 혼합물은 셀라이트 패드로 필터링하고 물, 염수로 세척하고 나서, 건조시킨 후 (황산나트륨), 필터링하였다. 진공에서 용매를 제거하고 나서, 크로마토그래피로 잔류물 (10-50% EtOAc/헥산)을 정제함으로써 4 g (70% 수율)의 표제 화합물을 백색 고체 형태로 수득하였다. ES-MS (m/z) 348 [M+H]⁺.

<2259> B. {[3-(3-(2H-벤조[d]1,3-디옥소렌-5-일)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일))(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)]메틸}디메틸아민

<2260> 3-(2H-벤조[d]1,3-디옥소렌-5-일)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.5 g, 1.44 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (0.5 g, 4.31 mmol) 및 NaOMe (1.2 mL의 25중량% MeOH 용액, 0.31 g, 5.75 mmol)의 혼합물을 25 mL MeOH에서 실링 튜브 내에서 100 °C를 유지하며 36 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 오일로 농축시키고 나서 컬럼 크로마토그래피 (10-50% MeOH/EtOAc)로 정제함으로써 0.5 g (64% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ES-MS (m/z) 447 [M+H]⁺.

<2261> C. {[3-(3-(2H-벤조[d]1,3-디옥소렌-5-일))(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일)}메틸}디메틸아민

<2262> {[3-(3-(2H-벤조[d]1,3-디옥소렌-5-일)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일))(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)]메틸}디메틸아민 (0.5 g, 1.12 mmol)을 10 mL의 4 M HCl/디옥산 용액에 현탁화시켰다. 톨루엔 (10 mL)을 첨가하고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응을 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 중지시키고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물은 DMSO에 녹이고 필터링하였다. HPLC (15-80% 아세토니트릴/물)로 정제하여 47 mg (11% 수율)의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) 14.0 (br s, 1H), 13.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.1 (s, 2H), 3.4 (s, 2H), 2.2 (s, 6H); ES-MS (m/z) 363 [M+H]⁺.

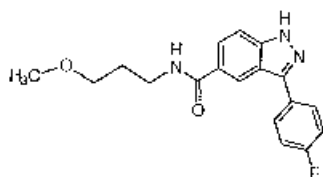
<2263> 실시예 362

<2264> [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-메톡시프로필)카르복사미드의 합성

<2265>

<2266> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-메톡시프로필)카르복사미드

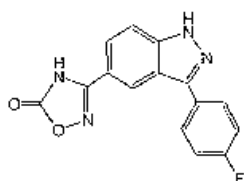
<2267> 표제 화합물을 실시예 68과 같은 방법으로 제조하였다. 1-아세틸-3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르보닐 클로라이드 (0.200 g, 0.632 mmol)를 피리딘 (4 mL)에 녹인 용액에 2-메톡시프로필아민 (0.274 mL, 3.16 mmol)



1)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 나서, 물 (40 mL)을 첨가하여 반응을 종결시키고 난 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 복합 유기층을 1 N 염산으로 세척하고 무수 소듐 설페이트를 이용하여 건조시키고 나서, 필터링한 후, 증발시켰다. 잔류물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물)을 이용하여 정제하고, 순수 분액은 암모늄 하이드록사이드로 염기화시키고, 감압 하에서 증발건조시켜, 물로 희석화한 후에, 필터링함으로써 표제 화합물 (0.073 g, 35% 수율)을 수득하였다: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.42 (br s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (AB quartet, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.79 (m, 2H); ES-MS (m/z) 328 $[\text{M}+1]^+$.

<2268> 실시예 363

<2269> 3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1,2,4-옥사디아졸린-5-온의 합성



A. 3-(4-플루오로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일)](하이드록시이미노) 메틸아민

3-(4-플루오로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (400 mg, 1.25 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (434 mg, 6.25 mmol) 및 탄산칼륨 (864 mg, 6.25 mmol)을 에탄올 (7.0 mL)에 녹인 용액을 스크루-탑 프레스 튜브에 위치시키고, 100 °C 오일 배스에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 신테링된 글래스 판넬로 필터링하고, 가열한 에탄올로 세척하고 나서 진공에서 농축시킴으로써 옅은 백색의 고체 형태로 원하는 생성물을 수득하였다 (283 mg, 64%). ES-MS (m/z) 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$

B. 2-아미노-1-아자-2-[3-(4-페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일)]비닐 에톡시포르메이트

[3-(4-플루오로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일)](하이드록시이미노)메틸아민 (125 mg, 0.35 mmol)/무수 클로로포름 (1.5 mL, 30.85 mmol)의 슬러리에 트리에틸아민 (64 mL, 0.46 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트 (38 mL, 0.39 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 2 시간 동안 교반하고 나서 디클로로메탄으로 희석시키고, 염수로 세척하고 난 후, 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고, 진공에서 농축시킴으로써 옅은 고체 형태로 원하는 생성물을 수득하고 별도의 정제 없이 다음단계에 사용하였다.

C. 3-[3-(4-플루오로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-일]-1,2,4-옥사디아졸린-5-온

앞의 반응에서 수득한 2-아미노-1-아자-2-[3-(4-페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일)]비닐 에톡시포르메이트 및 무수 톨루엔 (3.0 mL)을 스크루-탑 프레스 튜브에 위치시키고 135 °C의 오일 배스에서 15 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 뜨거운 메탄올로 희석시키고 나서, 신테링된 글래스 판넬로 필터링하여 진공에서 농축시킴으로써 어두운 갈색의 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 및 10% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 갈색 고체 형태로 수득하였다. (88 mg, 2 단계 동안 66%). ES-MS (m/z) 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$

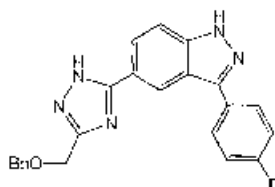
D. 3-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1,2,4-옥사디아졸린-5-온

3-[3-(4-플루오로페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-일]-1,2,4-옥사디아졸린-5-온 (88 mg, 0.23 mmol)을 디옥산 (4.0 mL)에 녹인 용액에 6 N HCl (4.0 mL)를 실온에서 첨가하였다. 16 시간 동안 교반하고 나서 추가적으로 디옥산 (1.0 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C의 오일 배스에서 4 시간 동안 천천히 교반하고 나서 추가적으로 6 N HCl (1.0 mL) 및 몇 방울의 메탄올을 첨가하였다. 4 시간 동안 가열하고 나서 격렬히 교반되는 6 N NaOH (6.0 mL) 수용액에 천천히 부어 반응을 종결시켰다. 용액에 4 N HCl을 첨가하여 pH를 8로 유지하고, 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 유기층은 염수를 이용하여 세척하고, 황산마그네슘으로 건조한 후 진공에서 농축시킴으로써 옅은 오렌지색의 고체로 수득하였으며, 실리카 겔 위에서 10% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 크로마토그래피로 정제함으로써 옅은 오렌지색 고체를 수득하였으며, 이를 최소한의 양의 메탄올에 용해시키고 에틸 에테르 및 헥산으로 침전시킴으로써 옅은 분말의 형태로 원하는 생성물

을 수득하였다. (13 mg, 19% 수율) ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 13.6 (s, 1H), 13.0 (br s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.8 (q, 2H), 7.3 (t, 2H); ES-MS (m/z) 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 364

(5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄-1-올의 합성



A. (5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-3-일))(페닐메톡시)메탄

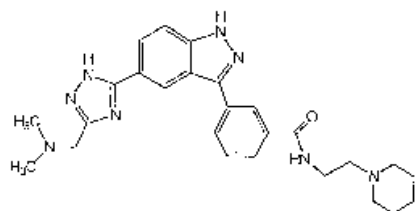
스크루-탑 프레스 튜브에 있는 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄아민 · 2HCl (307 mg, 0.96 mmol) 및 N-아미노-2-(페닐메톡시)아세트아미드 (259 mg, 1.44 mmol)를 무수 메탄올 (3.0 mL)에 현탁화시킨 현탁액에 새로 제조한 소듐 메톡사이드 (615 μL 의 3.12 M 메탄올 용액)를 첨가하였다. 튜브를 실링하고 90 $^{\circ}\text{C}$ 오일 배스에서 17 시간 동안 가열하였다. 반응을 냉각시키고, 증발건조한 후, 에틸 아세테이트 및 NH_4Cl 포화 용액에 분획하였다. 유기층을 분리하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고 난 후, 진공에서 농축시킴으로써 오일 형태의 갈색 잔류물을 얻었으며, 이를 실리카 겔 상에서 5% 메탄올/디클로로메탄 (R_f = 0.43)을 사용하여 플라시 크로마토그래피로 정제함으로써 얇은 고체를 (155 mg) 얻고 이를 다시 30% 헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 정제함으로써 미량의 색깔을 띤 불순물을 제거하였다.

B. (5-[3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-일]-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메탄-1-올

위에서 얻은 (5-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-3-일))(페닐메톡시)메탄 용액을 60 psi 하에서 메탄올 (20 mL)을 용매로 하여 수산화팔라듐/카본 (200 mg, 25%w/w) 상에서 20 시간 동안 하이드로제네이트시켰다. 반응은 셀라이트 패드로 필터링하고, 메탄올로 세척하고 나서, 진공에서 농축시킴으로써 잔류물을 수득하였고, 이를 실리카 겔 상에서 10% 메탄올/디클로로메탄 및 20% 메탄올/디클로로메탄을 이용하여 정제하였다. 원하는 생성물을 포함하는 분액을 풀링(pool)하고 나서 증발건조시켜 얇은 고체를 수득하였으며 에틸 에테르로 세척함으로써 표제 화합물 (35 mg, 수율 2 단계 동안 12%)을 수득하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ w/ 100 μL $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) 8.6 (s, 1H), 8.0-7.9 (m, 3H), 7.6 (d, 1H), 7.3 (t, 2H), 4.6 (s, 2H); ES-MS (m/z) 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 365

[3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(2-피페리디네틸)카르복사미드의 합성



A. [3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(2-피페리디네틸)카르복사미드

3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)벤조산 (1.50 g, 4.31 mmol)을 무수 THF (50.0 mL) 및 무수 DMF (20.0 mL)에 녹인 일부 용액에 HOBt (1.74 g, 12.93 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 30 분 후에, EDAC · HCl (2.47 g, 12.93 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피페리딘 (1.84 mL, 12.93 mmol)을 첨가하고, 20 시간 동

안 교반하였다. 반응혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 층으로 분획하고, 염수로 세척하고 황산나트륨을 이용하여 건조시켰으며, 진공에서 농축시켰으며, 이 동안 무색의 침전물이 침전되기 시작하였고, 헥산을 첨가하고 진공필터링으로 원하는 생성물을 수득하였다. (1.8 g, 91% 수율) ES-MS (m/z) 458 [M+H]⁺.

B. (3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐)-N-(2-피페리딜에틸)카르복사미드 · 3HCl

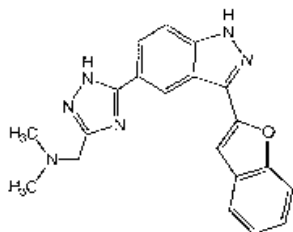
무수 염화수소 가스를 [3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(2-피페리딜에틸)카르복사미드 (952 mg, 2.08 mmol)/무수 에탄올 (70 mL)의 현탁액에 0 °C에서 10 분간 버블링하였다. 반응 혼합물을 실링하고, 실온에서 며칠 동안 교반하였으며, 진공에서 벌크 에탄올을 제거함으로써 옅은 백색의 고체를 얻었다. 고체를 무수 에틸 에테르에 현탁화시키고, 질 소화에서 필터링하고, 에틸 에테르로 세척하고, 진공에서 건조함으로써 흡습성의 고체의 형태로 원하는 생성물을 수득하였다. (1.07g, 97% 수율) ES-MS (m/z) 421 [M+H]⁺ (HCl 염은 관찰되지 않았다).

C. [3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(2-피페리딜에틸)카르복사미드

(3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐)-N-(2-피페리딜에틸)카르복사미드 · 3HCl (412 mg, 0.78 mmol) 및 N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (275 mg, 2.35 mmol)를 무수 메탄올 (5.0 mL)에 스크루-탑 프레스 튜브에서 현탁화시킨 현탁액에 소듐 메톡사이드 (626 mL의 25% w/w/메탄올)를 첨가하였다. 튜브를 실링하고 105 °C의 오일 배스에서 48시간 동안 가열하고 건조하여 농축시켰다. 잔류물을 TLC로 40% 에틸 아세테이트/메탄올을 이용하여 정제하였고, 메탄올/에틸 아세테이트로부터 에틸 에테르 (12 mg, 3% 수율)를 이용하여 침전 시킴으로써 원하는 생성물을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) 13.7 (br s, 1H), 8.7 (br s, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.85 (br d, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 3.6 (s, 2H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.5-2.2 (m, 6H), 2.2 (s, 6H), 1.6-1.3 (m, 6H); ES-MS (m/z) 473 [M+H]⁺.

실시예 366

([5-(3-벤조[D]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)]메틸)디메틸아민의 합성



A. 3-벤조[d]퓨란-2-일-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴

3-브로모-1-(테트라하이드로-2-피란일)-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (1.00g, 3.27 mmol), 2-벤조퓨란보론산 (795 mg, 4.90 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (266 mg) 및 포타슘 포스페이트 (3.47 g, 16.35 mmol)를 1,2-디메톡시에탄 (16.0 mL)에 녹인 용액을 스크루-탑 프레스 튜브에 위치시키고, 95 °C의 오일 배스에서 21 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 디클로로메탄 및 물 층으로 분획시켰다. 유기층을 분리하고 탄산수소나트륨 포화 용액 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고 난후, 진공에서 농축시킴으로써 잔류물을 얻고, 실리카 겔 상에서 30% 에틸 아세테이트/헥산 (R_f = 0.49)을 이용하여 플라시 크로마토그래피로 정제함으로써 원하는 생성물을 옅은 오렌지 거품 형태로 수득하였다. (167 mg, 15% 수율)

B. ([5-(3-벤조[d]퓨란-2-일-1-피하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일))(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)]메틸)디메틸아민

3-벤조[d]퓨란-2-일-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (167 mg, 0.49 mmol) 및 N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (171 mg, 1.46 mmol)를 무수 메탄올 (1.0 mL)에 스크루-탑 프레스 튜브에서 현탁화시킨 현탁액에 소듐 메톡사이드 (445 μL의 25% w/w/메탄올)를 첨가하였다. 튜브를 실링하고 나서 100 °C의 오일 배스로 21 시간동안 가열하였다. N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (171 mg, 1.46 mmol)를

첨가하고 2 일 동안 추가로 가열하였다. 반응을 냉각시키고 나서 증발건조하고 나서, 에틸 아세테이트 및 암모늄 클로라이드 층으로 분획하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고 나서 진공에서 농축시킴으로써 황색의 고체를 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 5% 메탄올/디클로로메탄 및 20% 메탄올/디클로로메탄을 이용하여 플라시 크로마토그래피로 정제함으로써 원하는 생성물을 옅은 황색 거품 형태로 수득하였다 (15 mg, 7% 수율). ES-MS (m/z) 443 [M+H]⁺.

C. [(5-(3-벤조[d]퓨란-2-일(1H-인다졸-5-일))(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)]메틸)디메틸아민

[(5-(3-벤조[d]퓨란-2-일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-5-일))(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)]메틸)디메틸아민 (15 mg, 0.034 mmol)을 무수 HCl (5.0 mL의 4 N 용액/1,4-디옥산)에 녹인 용액을 실온에서 18 시간 동안 격렬히 교반하고, 탄산수소나트륨 포화 용액을 천천히 첨가하여 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다.

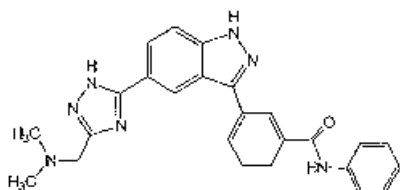
유기층은 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조하고 진공에서 농축시켜 고체를 얻었고 최소한의 양의 에틸 아세테이트에 녹이고, 헥산으로 침전시킴으로써 원하는 생성물을 옅은 백색의 분말로 수득하였으며, 추가적으로 30-80% 아세토니트릴/물 (0.1% CF₃CO₂H)을 이용하여 HPLC로 정제하였다. 원하는 생성물을 포함하

는 분액을 폴링하였으며 증발건조함으로써 옅은 황색의 고체를 얻었고, 에틸 아세테이트 및 포화 탄산수소나트륨 층에 분획하였다. 유기층을 분리하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 이용하여 건조하였으며, 진공에서 농축시킴으로써 고체를 얻고 이를 최소한의 양의 메탄올/에틸 아세테이트에 녹이고 헥산으로 침전시켜 고체를 얻고, 에틸 에테르/헥산으로 세척하고 나서 진공에서 건조함으로써 원하는 생성물을 옅은 고체형태로 수득하였다.

(5.0 mg, 41% 수율) ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.9 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.8-7.6 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.4-7.26 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 1.85 (s, 6H); ES-MS (m/z) 359 [M+H]⁺.

실시예 367

[3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-벤자미드의 합성



A. [3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-벤자미드

3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)벤조산 (800 mg, 2.30 mmol)을 무수 THF (20.0 mL)에 녹인 일부 용액에 HOBT (931 mg, 6.88 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 30 분 후에 EDAC·HCl (1.32 g, 6.88 mmol), 아닐린 (628 μL, 7.48 mmol) 및 무수 DMF (10.0 mL)를 첨가하였다. 밤새 교반하고 나서, 휘발성 물질은 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 층으로 분획하였다. 유기층은 분리하여 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고 진공에서 농축시킴으로써 고체를 얻었고 이를 에틸 아세테이트 및 메탄올로부터 헥산을 이용하여 침전시킴으로써 원하는 생성물을 갈색 분말로 수득하였다. (799 mg, 82% 수율) ES-MS (m/z) 423 [M+H]⁺.

B. (3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐)-N-벤자미드 · 2HCl

무수 염화수소 가스를 [3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-벤자미드 (620 mg, 1.47 mmol)를 무수 에탄올 (30 mL)에 현탁화시킨 현탁액에 0 °C에서 10 분 동안 버블링시켰다. 반응 혼합물을 실링하고 실온에서 며칠 동안 교반하고 벌크 에탄올을 진공에서 제거함으로써 옅은 백색의 고체를 얻었다.

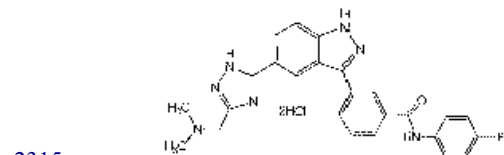
이를 무수 에틸 에테르에 현탁화하고 필터링하고 난 후, 에틸 에테르로 세척하고 진공에서 건조함으로써 원하는 생성물을 옅은 백색 고체의 형태로 수득하였다 (599 mg, 89% 수율). ¹H NMR (DMSO-d₆) 12.1 (br s, 1H), 11.1 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.3 (d, 3H), 8.1 (t, 2H), 7.9-7.6 (5H), 7.45 (t, 2H), 7.1 (t, 1H), 4.65 (q, 2H), 1.5 (t, 3H).

<2311> C. [3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-벤자미드

<2312> (3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐)-N-벤자미드 · 2HCl (250 mg, 0.55 mmol) 및 N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (192 mg, 1.64 mmol)를 무수 메탄올 (3.0 mL)에 현탁화시킨 현탁액에 스크루-탑 프레스 튜브에서 소듐 메톡사이드 (314 μ l의 25% w/w/메탄올)를 첨가하였다. 튜브를 실링하고 100 °C의 오일 배스에서 48 시간 동안 가열하고 건조시켜 농축시켰다. 잔류물을 50 % 에틸 아세테이트/메탄올을 이용하여 TLC로 정제함으로써 원하는 생성물을 얻고, 이를 메탄올로부터 에틸 아세테이트 및 에테르를 이용하여 침전시킴으로써 표제 화합물을 얇은 백색 분말의 형태로 수득하였다. (47 mg, 20%) ^1H NMR (DMSO- d_6) 10.45 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.1 (t, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.2 (s, 6H); ES-MS (m/z) 438 [M+H] $^+$.

<2313> 실시예 368

<2314> [3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(4-플루오로페닐)카르복사미드 · 2HCl



<2316> A. [3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(4-플루오로페닐)카르복사미드

<2317> 다음의 시약을 이용하여 실시예 367의 방법과 같이 표제 화합물을 황색 고체의 형태로 제조하였다: 3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)벤조산 (2.65 g, 7.63 mmol), 4-플루오로아닐린 (2.20 mL, 23.22 mmol), HOBT (3.1 g, 22.95 mmol), EDAC · HCl (4.4 g, 22.95 mmol), 무수 THF (50.0 mL) 및 무수 DMF (15.0 mL) (2.99 g, 89% 수율). ES-MS (m/z) 441 [M+H] $^+$.

<2318> B. [3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐]-N-(4-플루오로페닐)카르복사미드 · 2HCl

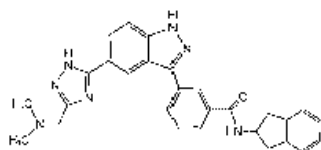
<2319> 표제 화합물을 실시예 367 B의 방법과 같이 [3-(5-시아노-1-피하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(4-플루오로페닐)카르복사미드 (2.99 g, 6.79 mmol)를 무수 에탄올 (500 mL)에 녹인 용액을 이용하여 실온에 5 일 동안 반응시켜 제조하였으며 황색 고체의 형태로 원하는 화합물을 수득하였다. (2.37 g, 74%) ES-MS (m/z) 403 [M+H] $^+$ (HCl 염 관찰되지 않음).

<2320> C. [3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(4-플루오로페닐)카르복사미드 · 2HCl

<2321> 실시예 367 C의 방법과 같이 (3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐)-N-(4-플루오로페닐)카르복사미드 · 2HCl (1.50 g, 3.15 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노) 아세트아미드 (1.2 g, 10.33 mmol) 및 소듐 메톡사이드 (1.8 mL의 25% w/w/메탄올)를 무수 메탄올 (20.0 mL)에 녹인 용액을 이용하여 1.5 일 동안 반응시켜 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 겔 상에서 50% 메탄올/에틸 아세테이트를 이용하여 크로마토그래피로 정제함으로써 고체를 얻고, 이를 무수 메탄올에 용해하고 무수 염화수소 가스를 10 분 동안 0 °C에서 처리하였다. 실온에서 5 분 동안 교반하고 나서 무수 에틸 아세테이트를 첨가함으로써 원하는 생성물을 수득하고 이를 신테링된 글래스 판넬에서 모으고 메탄올 및 에틸 아세테이트로 세척하고 진공에서 건조함으로써 표제 화합물을 얇은 황색의 고체로 수득하였다. (267 mg, 50% 수율) ^1H NMR (DMSO- d_6) 13.5 (br s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.2 (br d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.84 (dd, 2H), 7.75-7.6 (m, 2H), 7.2 (t, 2H), 3.6 (bs, 2H), 2.2 (s, 6H), ES-MS (m/z) 456 [M+H] $^+$.

<2322> 실시예 369

<2323> [3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-인단-2-일-카르복사미드의 합성



<2324>

<2325> A. [3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-인단-2-일카르복사미드

<2326> 표제 화합물을 실시예 367과 같은 방법으로 다음의 시약을 이용하여 제조하였다: 3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)벤조산 (800 mg, 2.29 mmol), 2-아미노인단 하이드로클로라이드 (652 mg, 3.84 mmol), HOBT (931 mg, 6.89 mmol), EDAC·HCl (1.32g, 6.89 mmol) 및 트리에틸아민 (535 μ l, 3.85 mmol)을 무수 THF (20.0 mL)에 녹인 용액 및 무수 DMF (7.0 mL). 메탄올 및 에틸 아세테이트로부터 헥산을 이용하여 침전시킴으로써 원하는 화합물을 옅은 백색의 분말의 형태로 수득하였다. (824 mg, 78% 수율) ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.87 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.3-7.1 (m, 4H), 6.02 (dd, 1H), 4.78-4.7 (m, 1H), 3.9-3.7 (m, 2H), 3.27 (dd, 2H), 2.98 (dd, 2H), 2.1-1.5 (m, 6H).

<2327> B. (3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐)-N-인단-2-일카르복사미드·2HCl

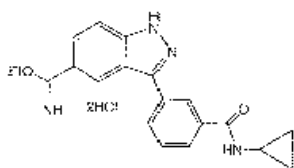
<2328> 표제 화합물을 실시예 367 B와 같은 방법으로 [3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-인단-2-일카르복사미드 (820 mg, 1.77 mmol)를 무수 에탄올 (40 mL)에 녹인 용액을 이용하여 19 시간 동안 반응시켜 원하는 화합물을 옅은 황색의 분말로 수득하였다. (870 mg, 98% 수율) ^1H NMR (DMSO- d_6) 12.27 (br s, 1H), 11.2 (br s, 1H), 9.1 (s, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.98 (t, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.24-7.10 (m, 4H), 4.8-4.7 (m, 1H), 4.64 (q, 2H), 3.24 (dd, 2H), 3.06 (dd, 2H), 1.5 (t, 3H).

<2329> C. [3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-인단-2-일카르복사미드

<2330> 표제 화합물을 실시예 367 C와 같은 방법으로 (3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐)-N-인단-2-일카르복사미드·2HCl (360mg, 0.72 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노) 아세트아미드 (254 mg, 2.17 mmol) 및 소듐 메톡사이드 (415 μ l의 25% w/w/메탄올)를 무수 메탄올 (4.0 mL)에 녹인 용액을 이용하여 48 시간 동안 반응시켜 제조하였다. 잔류물을 50 % 에틸 아세테이트/메탄올을 이용하여 TLC로 정제함으로써 원하는 생성물을 얻고, 메탄올 및 에틸 아세테이트로부터 헥산 및 에틸 에테르로 침전시킴으로써 표제 화합물을 무색 분말의 형태로 수득하였다. (86 mg, 25% 수율) ^1H NMR (DMSO- d_6) 13.9 (br s, 1H), 13.4 (br s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.6 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 4H), 4.8-4.7 (m, 1H), 3.6 (br s, 2H), 3.25 (dd, 2H), 3.0 (dd, 2H), 2.2 (s, 6H); ES-MS (m/z) 478 [M+H] $^+$.

<2331> 실시예 370

<2332> [3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-사이클로프로필카르복사미드의 합성



<2333>

<2334> A. [3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-사이클로프로필카르복사미드

<2335> 표제 화합물을 실시예 367과 같은 방법으로 다음의 시약을 이용하여 옅은 고체의 형태로 수득하였다: 3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일) 벤조산 (600 mg, 1.73 mmol), 사이클로프로필 아민 (358 μ l, 5.17 mmol), HOBT (700 mg, 5.20 mmol), EDAC·HCl (1.00 g, 5.20 mmol), 무수 THF (15.0 mL) 및 무수 DMF (4.0 mL) (528 mg, 79% 수율). ES-MS (m/z) 387 [M+H]⁺.

<2336> B. N-사이클로프로필(3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐)카르복사미드·2HCl

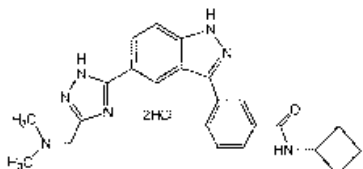
<2337> 실시예 367 B와 같은 방법으로 [3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-사이클로프로필카르복사미드 (528 mg, 1.37 mmol)를 무수 에탄올 (50.0 mL)에 녹인 용액을 이용하여 23 시간 동안 반응시킴으로서 옅은 분말의 형태로 수득하였다. (520 mg, 90% 수율) ES-MS (m/z) 349 [M+H]⁺ (HCl 염 관찰되지 않음).

<2338> C. [3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-사이클로프로필카르복사미드

<2339> 표제 화합물을 실시예 367 C와 같은 방법으로 N-사이클로프로필(3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐)카르복사미드·2HCl (377 mg, 0.89 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노) 아세트아미드 (315 mg, 2.69 mmol) 및 소듐 메톡사이드 (515 μ l의 25% w/w/메탄올)를 무수 메탄올 (5.0 mL)에 녹인 용액을 이용하여 24 시간 동안 반응시킴으로서 제조하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 50% 메탄올/에틸 아세테이트로 정제함으로써 원하는 생성물을 옅은 오렌지의 고체의 형태로 수득하였다. (145 mg, 40% 수율) ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.8 (br d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.2 (s, 6H); ES-MS (m/z) 402 [M+H]⁺.

<2340> 실시예 371

<2341> [3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-사이클로부틸카르복사미드·2HCl의 합성



<2342> A. [3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-사이클로부틸카르복사미드

<2344> 표제 화합물을 실시예 367과 같은 방법으로 다음의 시약을 이용하여 수득하였다: 3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)벤조산 (800 mg, 2.29 mmol), 사이클로부틸 아민 (738 μ l, 8.64 mmol), HOBT (1.17 g, 8.70 mmol), EDAC·HCl (1.67 g, 8.70 mmol)을 무수 THF (25.0 mL)에 녹인 용액 및 무수 DMF (7.0 mL). 메탄올 및 에틸 아세테이트로부터 hexanes을 이용하여 정제함으로써 원하는 화합물을 옅은 백색의 분말로 수득하였다. (826 mg, 72% 수율)ES-MS (m/z) 401 [M+H]⁺.

<2345> B. N-사이클로부틸(3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐)카르복사미드·2HCl

<2346> 표제 화합물을 실시예 367 B와 같은 방법으로 [3-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-사이클로부틸카르복사미드 (826 mg, 2.06 mmol)를 무수 에탄올 (65.0 mL)에 녹인 용액을 이용하여 48 시간 동안 반응시킴으로 옅은 백색의 분말로 수득하였다. (709 mg, 79% 수율) ¹H NMR (DMSO-d₆) 12.3 (br s, 1H), 11.2 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.96 (dd, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 4.65 (q, 2H), 4.55-4.40 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.5 (t, 3H).

<2347> C. [3-(5-(3-[(디메틸아미노)메틸](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-사이클로부틸카르복사미드·2HCl

<2348>

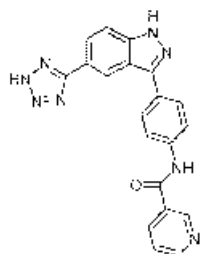
표제 화합물을 실시예 367 C와 같은 방법으로 N-사이클로부틸(3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐)카르복사미드·2HCl (460 mg, 1.06 mmol), N-아미노-2-(디메틸아미노) 아세트아미드 (372 mg, 3.17 mmol) 및 소듐 메톡사이드 (608 μ l의 25% w/w/메탄올)를 무수 메탄올 (7.0 mL)에 녹인 용액을 이용하여 44 시간동안 반응시킴으로써 제조하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 50% 메탄올/에틸 아세테이트를 이용하여 플라시 크로마토그래피로 정제함으로써 옅은 황색의 형태로 수득하였다. 잔류물은 최소한의 양의 무수 메탄올에 녹이고 과량의 1.0 N HCl/무수 에틸 에테르를 한 방울씩 첨가함으로써 원하는 생성물을 비스-하이드로클로라이드 염의 형태로 수득하였고, 생성물을 모으고 진 공하에서 건조함으로써 표제 화합물을 옅은 황색 분말의 형태로 수득하였다. (27 mg, 5% 수율) ^1H NMR (DMSO- d_6) 10.6 (br s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 4.5-4.4 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.23-2.0 (m, 4H), 1.72-1.62 (m, 2H); ES-MS (m/z) 416 [M+H] $^+$ (HCl 염 관찰되지 않음).

<2349>

실시예 372

<2350>

N-[4-(5-(2H-1,2,3,4-테트라조-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피리딜카르복사미드



<2351>

<2352>

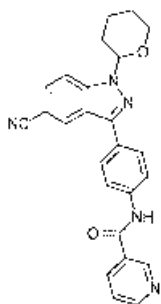
A. 3-(4-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴

<2353>

표제 화합물을 실시예 308과 같은 방법으로 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (2.102 g, 6.86 mmol), 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (35 mL), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (2.274 g, 10.38 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센] 및 디클로로메탄의 복합물 (1:1) (0.573 g, 0.70 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (7.337 g, 34.56 mmol)를 이용하여 제조하였다. (0.416 g, 19% 수율): ES-MS (m/z) 319 [M+1] $^+$.

<2354>

B. N-[4-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피리딜카르복사미드

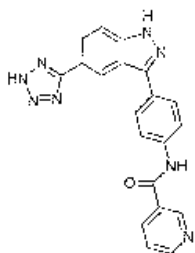


<2355>

<2356>

3-(4-아미노페닐)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.459 g, 1.44 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (15 mL)에 녹인 용액에 니코티노일 클로라이드 하이드로클로라이드 (0.386 g, 2.17 mmol) 및 트리에틸아민 (1.00 mL, 7.17 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고 나서 에틸 아세테이트 및 물 층으로 분획하였다. 미정제 생성물은 에틸 아세테이트에 녹이고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고 분획하였다. 수용성층은 에틸 아세테이트를 이용하여 2 번 추출하고, 유기물들을 모으고 황산나트륨으로 건조시키고 필터링하고 휘발성 물질을 제거하였으며, 미정제 물질을 별도의 정제 없이 사용하였다. (0.433 g, 71% 수율): ES-MS (m/z) 424.0 [M+1] $^+$.

<2357> C. N-[4-(5-(2H-1,2,3,4-테트라조-5-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피리딜카르복사미드

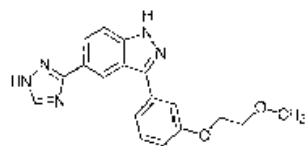


<2358>

<2359> 표제화합물을 N-[4-(5-시아노-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-피리딜카르복사미드 (0.433 g, 1.02 mmol), 아지도트리부틸 주석 (1.54 mL, 5.62 mmol)을 톨루엔 (10.5 mL)에 녹인 용액을 이용하여 제조하였고, 115 °C에서 밤새 가열하였다. 휘발성 물질을 제거하고 나서 반응을 실온에서 냉각시켜 갈색의 오일을 얻었다. 미정제 생성물은 톨루엔 (35 mL)에 녹이고 하이드로젠 클로라이드를 용액에 가스가 포화될 때까지 버블링하였다. 반응을 밤새 실온에서 교반하고, 생성물을 실시예 161 C의 방법과 같이 분리하였다. (0.062 g, 16% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) 13.30 (br s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.01 (m, 4H), 7.59 (m, 2H); ES-MS (m/z) 383.0 [M+1]⁺.

<2360> 실시예 373

<2361> 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-메톡시에톡시)벤젠

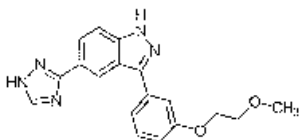


<2362>

<2363> A. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-메톡시에톡시)벤젠

<2364> 표제 화합물을 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-일)페놀 (0.401 g, 0.66 mmol), 트리페닐 포스핀 (0.709 g, 2.70 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.43 mL, 2.70 mmol), 2-메톡시에탄올 (0.21 mL, 2.70 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (2.6 mL)에 녹인 용액을 이용하여 제조하였고, 실온에서 밤새 교반하였으며, 에틸 아세테이트를 이용하여 생성물을 회색시키고, 탄산수소나트륨 (포화수용액)으로 세척하였다. 여러 층을 분획하여 수용성 층은 에틸 아세테이트 (2x)를 이용하여 추출하였다. 유기성 분액은 결합하여 소듐 설페이트로 건조하고, 필터링하고 난후 농축시켰으며, 화합물은 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 이용하여 정제하고, 미정제 중간물은 별도의 정제 없이 사용하였다.: ES-MS (m/z) 420 [M+1]⁺.

<2365> B. 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-메톡시에톡시)벤젠



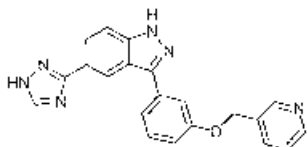
<2366>

<2367> 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-메톡시에톡시)벤젠에 6 N 염산 수용액 (10 mL) 및 메탄올 (10 mL)을 처리하고, 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응을 실온에서 냉각시키고, 6 N 수산화나트륨 수용액을 이용하여 pH가 14가 되도록 하였으며, 이용을 에틸 아세테이트 (3x)를 이용하여 추출하였다. 그리고 나서, 6 N 염산 수용액을 이용하여 pH가 2가 되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3x)를 이용하여 추출하였으며, 유기 분액을 결합하였다. 유기물들은 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고 나서, 필터링하고 농축시켰다. 화합물은 HPLC (15-80% 아세토니트릴/물, 30 분)

로 정제하였다. (0.014 g, 2 단계 동안 6 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) 8.71 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.75 (br s, 1H); ES-MS (m/z) 383 $[\text{M}+1]^+$.

실시예 374

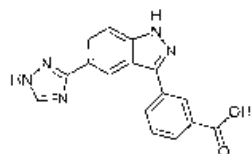
1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일)-3-(3-피리딜메톡시)벤젠



표제 화합물을 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)페놀 (0.394 g, 0.65 mmol), 트리페닐 포스핀 (0.685 g, 2.61 mmol), 디에틸 아조디카르복실레이트 (0.41 mL, 2.61 mmol), 3-피리딜카르비놀 (0.26 mL, 2.67 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (2.5 mL)에 녹인 용액을 이용하여 제조하였고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물에 6 N 하이드로젠 클로라이드 (20 mL)를 첨가하고 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 그리고 나서 디에틸 에테르 (3x)로 추출하고, 6 N 수산화나트륨 수용액으로 pH가 11이 되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 유기 분액은 결합하여 소듐 설페이트로 건조하고, 필터링한 후 농축시켰으며, 화합물은 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 100% 에틸 아세테이트/헥산 ~ 95% 에틸 아세테이트/5% 메탄올) 및 preparative HPLC (15-80% 아세트ونی트릴 ~ 물, 30 분)을 이용하여 정제하였다 (0.028 g, 12 % 수율 2 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.72 (m, 2H), 8.51 (dd, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 5.30 (s, 2H); ES-MS (m/z) 369 $[\text{M}+1]^+$.

실시예 375

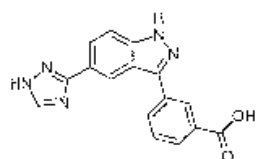
3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)벤조산



A. 메틸 3-{[1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일]}벤조에이트

표제 화합물을 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,3-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸일}퍼하이드로-2H-피란 (2.019 g, 3.42 mmol), 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (17 mL), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)아닐린 (0.880 g, 4.89 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)] 및 디클로로메탄 복합물 (1:1) (0.281 g, 0.34 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (3.581 g, 16.87 mmol)를 이용하여 제조하였다 (1.988 g, 90 % 수율): ES-MS (m/z) 646.6 $[\text{M}+1]^+$.

B. 3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)벤조산

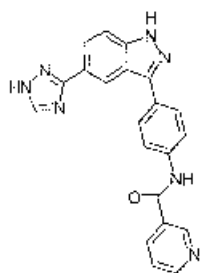


표제 화합물을 메틸

3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.125 g, 0.19 mmol), 6 N 수산화나트륨 (수용액) (3 mL), 및 메탄올 (3 mL)을 이용하여 제조하였으며, 60 °C에서 6 시간 동안 가열하였다. 실온에서 냉각하였으며, 디에틸 에테르 (2x)를 이용하여 추출하였다. 수용성 분액을 6 N 염산 수용액에 한 방울씩 첨가시켜 백색의 침전물을 형성시켰다. 이를 필터링하고 진공오븐에서 가열하였다. (0.018 g, 30% 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.91 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.75 (m, 2H); ES-MS (m/z) 306 $[\text{M}+1]^+$.

<2380> 실시예 376

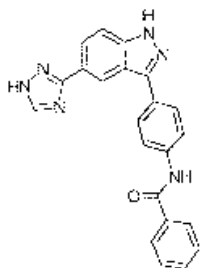
<2381> N-[4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-(3-피리딜)아세트아미드



<2382>
<2383> 4-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.306 g, 0.51 mmol)을 테트라하이드로퓨란 (4.5 mL)에 녹인 용액에 니코티노일 클로라이드 하이드로클로라이드 (0.409 g, 0.79 mmol) 및 트리에틸아민 (0.35 mL, 2.52 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반하고 메탄올 (0.20 mL)로 반응을 중지시켰다. 탄산수소나트륨 (수용액)으로 세척하고 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 유기층을 결합하여, 마그네슘 설페이트로 건조하고 필터링하였으며, 농축된 미정제 고체 (0.346 g)는 별도의 정제 없이 사용하였다. 이 고체를 6 N 염산 수용액 (5 mL) 및 1,4-디옥산 (5 mL)에 녹이고 밤새 실온에서 교반하였으며, 탄산수소나트륨 (포화 수용액)을 한 방울씩 첨가하여 침전물을 형성시켰으며, 이를 필터링하고 진공 오븐에서 밤새 건조시켰다. (0.109 g, 56% 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) 9.12 (d, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (dt, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (m, 5H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (ddd, 1H); ES-MS (m/z) 382 $[\text{M}+1]^+$.

<2384> 실시예 377

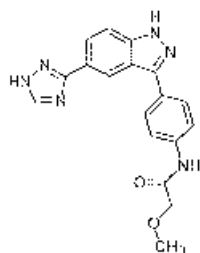
<2385> N-[4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-페닐아세트아미드



<2386>
<2387> 표제 화합물을 실시예 376과 같은 방법으로 4-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.303 g, 0.50 mmol), 테트라하이드로퓨란 (4.5 mL), 벤조일 클로라이드 (0.10 mL, 0.76 mmol) 및 트리에틸아민 (0.35 mL, 2.52 mmol)을 이용하여 제조하였으며, 최종 미정제 생성물은 HPLC (30-80% 아세토니트릴/물, 30 분)을 이용하여 정제하였다. (0.010 g, 5 % 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) 10.37 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95 (br s, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.30 (m, 5H), 3.69 (s, 2H); ES-MS (m/z) 395 $[\text{M}+1]^+$.

<2388> 실시예 378

<2389> N-[4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-메톡시아세트아미드

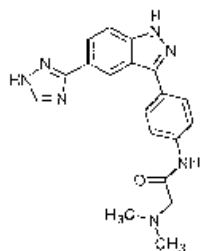


<2390>

<2391> 표제 화합물을 실시예 376과 같은 방법으로 4-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.302 g, 0.50 mmol), 테트라하이드로퓨란 (4.5 mL), 메톡시아세틸 클로라이드 (0.07 mL, 0.75 mmol) 및 트리에틸아민 (0.35 mL, 2.52 mmol)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (5-100% 아세토니트릴/물, 30 분)을 이용하여 정제하였다. (0.015 g, 9 % 수율): ¹H NMR (CD₃OD) 8.75 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.68 (dd, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.52 (s, 3H); ES-MS (m/z) 349 [M+1]⁺.

<2392> 실시예 379

<2393> N-[4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-(디메틸아미노)아세트아미드

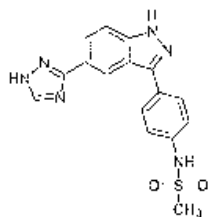


<2394>

<2395> 표제 화합물을 실시예 379와 같은 방법으로 4-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.304 g, 0.50 mmol), 메틸렌 클로라이드 (3 mL), N,N-디메틸글리신 하이드로클로라이드 (0.137 g, 0.98 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.081 g, 0.60 mmol), 및 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보다이미드 하이드로클로라이드 (0.115 g, 0.60 mmol)를 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (10-70% 아세토니트릴/물, 20 분)을 이용하여 정제하였다. (0.029 g, 16 % 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) 14.3 (br s, 1H), 13.38 (br s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.30 (s, 6H); ES-MS (m/z) 362 [M+1]⁺.

<2396> 실시예 380

<2397> [4-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](메틸술포닐)아민

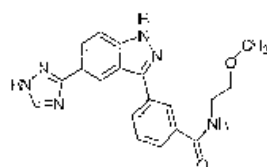


<2398>

<2399> 표제 화합물을 실시예 376과 같은 방법으로 4-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.258 g, 0.43 mmol), 테트라하이드로퓨란 (4.5 mL), 메탄술포닐 클로라이드 (0.05 mL, 0.64 mmol) 및 트리에틸아민 (0.30 mL, 2.14 mmol)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (10-100% 아세토니트릴/물, 20 분)이용하여 정제하였다. (0.042 g, 28 % 수율): ^1H NMR (CD_3OD) 7.93 (dd, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 3.23 (s, 3H); ES-MS (m/z) 355 $[\text{M}+1]^+$.

<2400> 실시예 381

<2401> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(2-메톡시에틸)카르복사미드



<2402>

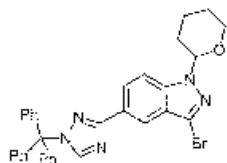
A. 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드

<2404> 표제 화합물을 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보닐트릴 (15.20 g, 49.65 mmol), 에탄올 (130 mL), 30% 과산화수소수 (수용액) (130 mL), 및 6 N 수산화나트륨 (수용액) (9 mL)을 2 리터의 둥근 바닥의 플라스크에 첨가함으로써 제조하였다. 이 혼합물을 50 °C에서 1 시간 동안 가열하고, 실온에서 냉각하였다. pH는 6 N 염산 수용액을 첨가하여 3으로 유지하였으며, 이로부터 침전물이 형성되었으며, 이를 필터링하고 물로 세척하였다. (15.13 g, 94%): ES-MS (m/z) 324 $[\text{M}+1]^+$.

<2405> B. 2-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-브로모-1H-인다졸일)퍼하이드로-2H-피란

<2406> 표제 화합물을 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (15.13 g, 46.67 mmol)와 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (134 mL)과 반응시키고 80 °C에서 3 시간 동안 가열함으로써 제조하였다. 실온에서 냉각시키고 나서, 농축시켜 갈색의 오일을 얻었으며, 이는 대기 중의 노출을 최소화하였다. 미정제 오일에 글라시알 아세트산 (220 mL) 및 히드라진 (23 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 115 °C에서 1.5 시간동안 가열하였다. 반응을 실온에서 냉각하고 물 (500 mL)을 첨가하여 백색의 침전물을 형성시켰으며, 이를 필터링하고 진공오븐에서 건조시켰다 (15.05 g, 93% 수율): ES-MS (m/z) 350 $[\text{M}+1]^+$.

<2407> C. 2-{3-브로모-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸일}-퍼하이드로-2H-피란



<2408>

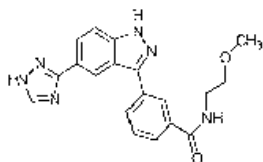
<2409> 2-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-브로모-1H-인다졸일)퍼하이드로-2H-피란 (15.05 g, 43.22 mmol), 트리페닐메틸 클로라이드 (19.54 g, 70.09 mmol), 및 트리에틸아민 (9.9 mL, 71.02 mmol)을 피리딘 (115 mL)에 녹이고,

50 °C에서 밤새 가열하였다. 반응은 메탄올 (10 mL)로 중지시키고, 실온에서 냉각시키고 난 후, 농축시켰다. 갈색의 오일을 에틸 아세테이트에 녹이고 탄산수소나트륨 (포화 수용액)으로 세척하였다. 초음파 배스에서 소니케이션 함으로서 황색의 침전물을 얻었으며, 이를 필터링하고 10% 에틸 아세테이트/헥산 용액으로 세척하였으며, 이를 진공오븐에서 밤새 건조시켰다 (23.80 g, 93% 수율): ES-MS (m/z) 590 [M+1]⁺.

D. 메틸 3-{1-(퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조 에이트

표제 화합물을 실시예 375 A와 같은 방법으로 제조하였다.

E. [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)1H-인다졸-3-일)페닐]-N-(2-메톡시에틸)카르복사미드

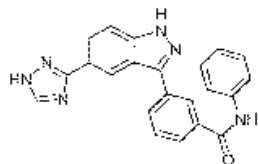


표제 화합물을 메틸

3-{1-(퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.403 g, 0.62 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.052 g, 2.17 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 및 물 (2 mL)에 용해함으로써 제조하였다. 이를 50 °C에서 밤새 가열하고, 박막크로마토그래피 (100% 에틸 아세테이트)를 이용하여 반응을 관찰하였다. 이 반응에 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.256 g, 1.89 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.369 g, 1.92 mmol), 및 2-메톡시에틸아민 (0.16 mL, 1.87 mmol)을 첨가하고, 밤새 실온에서 교반하였다. 그리고 나서, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 소듐 클로라이드 (포화 수용액):탄산수소나트륨 (포화 수용액) 1:1 용액으로 세척하고 분획하였다. 수용성층은 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하였으며, 유기층은 결합하여 소듐 설페이트로 건조하였으며, 필터링한 후에 농축시켰다. 미정제 고체는 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (8 mL)에 녹이고, 50 °C에서 밤새 교반하였다. 반응은 탄산수소나트륨 (포화 수용액) (100 mL)을 한 방울씩 첨가하여 중단시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)를 이용하여 추출하였으며, 유기물을 모으고, 소듐 설페이트로 건조시키고 나서, 필터링하고, 농축시켰다. 화합물은 HPLC (10-80% 아세토니트릴/물, 20 분)을 이용하여 정제하였다. (0.019 g, 9 % 수율): ¹H NMR (CD₃OD) 8.74 (s, 1H), 8.41 (t, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.15 (dt, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.63 (dd, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.35 (s, 3H); ES-MS (m/z) 363 [M+1]⁺.

실시예 382

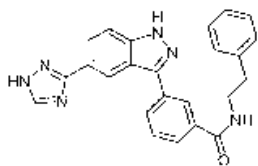
[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-벤자미드



표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-(퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.407 g, 0.63 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.065 g, 2.17 mmol), 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.255 g, 1.89 mmol), 아닐린 (0.172 mL, 1.89 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.362 g, 1.89 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물을 HPLC (10-80% 아세토니트릴/물, 20 분)을 이용하여 정제하였다. (0.007 g, 3 % 수율 3 단계 동안): ¹H NMR (CD₃OD) 8.82 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.25 (dt, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.01 (dt, 1H), 7.73 (m, 4H), 7.38 (t, 2H), 7.17 (t, 1H); ES-MS (m/z) 381.0 [M+1]⁺.

<2419> 실시예 383

<2420> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(2-페네틸)카르복사미드

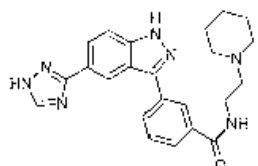


<2421>

<2422> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.405 g, 0.63 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.061 g, 2.04 mmol), 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.256 g, 1.89 mmol), 페네틸아민 (0.239 mL, 1.89 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.363 g, 1.89 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물, 20 분)을 이용하여 정제하였다. (0.020 g, 8 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.77 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 3.66 (t, 2H), 2.97 (t, 2H); ES-MS (m/z) 409 $[\text{M}+1]^+$.

<2423> 실시예 384

<2424> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-N-(2-피페리딜에틸)카르복사미드

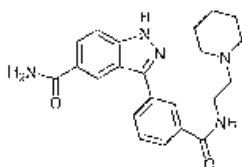


<2425>

<2426> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.402 g, 0.62 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.083 g, 1.98 mmol), 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.255 g, 1.89 mmol), 1-(2-아미노에틸)피페리딘 (0.267 mL, 1.87 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.361 g, 1.88 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물, 20 분)를 이용하여 정제하였다. (0.072 g, 28 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.80 (dd, 1H), 8.47 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (dt, 2H), 8.13 (dd, 1H), 7.91 (dt, 1H), 7.67 (d, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.55 (br s, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.48 (d, 2H); ES-MS (m/z) 416 $[\text{M}+1]^+$.

<2427> 실시예 385

<2428> 3-{3-[N-(2-피페리딜에틸)카르바모일]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드

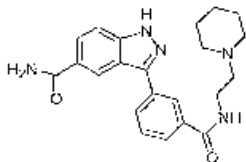


<2429>

<2430> A. 메틸 3-(5-카르바모일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)벤조에이트

<2431> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르복사미드 (5.007 g, 15.54 mmol), 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (77 mL), 3-메톡시카르보닐페닐 보론산 (4.175 g, 23.20 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센] 및 디클로로메탄 복합물 (1:1) (1.105 g, 1.35 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (16.408 g, 77.29 mmol)를 이용하여 제조하였다. (1.190 g, 20% 수율): ES-MS (m/z) 380 [M+1]⁺.

<2432> B. 3-{3-[N-(2-피페리딜에틸)카르바모일]페닐}-1H-인다졸-5-카르복사미드

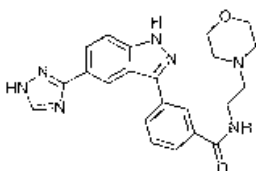


<2433>

<2434> 표제 화합물을 실시예 381 E와 같은 방법으로 메틸 3-(5-카르바모일-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)벤조에이트 (0.297 g, 0.78 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.102 g, 2.43 mmol), 테트라하이드로퓨란 (2.5 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (0.325 g, 2.39 mmol), 1-(2-아미노에틸)피페리딘 (0.335 mL, 2.39 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.452 g, 2.35 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (5-40% 아세토니트릴/물, 30 분)을 이용하여 정제하였다. (0.025 g, 8 % 수율 3 단계 동안): ¹H NMR (CD₃OD) 8.71 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 8.19 (dt, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.91 (dt, 1H), 7.66 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.57 (br s, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.51 (d, 2H); ES-MS (m/z) 392.4 [M+1]⁺.

<2435> 실시예 386

<2436> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-(2-모르폴린-4-일에틸)카르복사미드

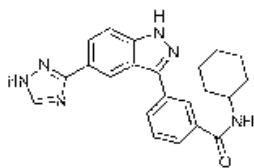


<2437>

<2438> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.595 g, 0.92 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.069 g, 2.87 mmol), 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.373 g, 2.76 mmol), 4-(2-아미노에틸)모르폴린 (0.362 mL, 2.76 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.535 g, 2.79 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물, 20 분)을 이용하여 정제하였다. (0.030 g, 8 % 수율 3 단계 동안): ¹H NMR (CD₃OD) 8.82 (t, 1H), 8.47 (t, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (dt, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.92 (dt, 1H), 7.67 (t, 2H), 3.70 (t, 4H), 3.62 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.58 (t, 4H); ES-MS (m/z) 418 [M+1]⁺.

<2439> 실시예 387

<2440> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-사이클로헥실카르복사미드

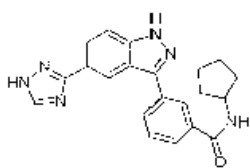


<2441>

<2442> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.401 g, 0.62 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.046 g, 1.92 mmol), 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.252 g, 1.86 mmol), 사이클로헥실아민 (0.213 mL, 1.86 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보다이미드 하이드로클로라이드 (0.357 g, 1.86 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물, 20 분)을 이용하여 정제하였다. (0.015 g, 6 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.79 (s, 1H), 8.43 (t, 1H), 8.40 (brs, 1H), 8.19 (dt, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 3.92 (br s, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.71 (d, 1H), 1.43 (m, 4H), 1.25 (m, 1H); ES-MS (m/z) 387 $[\text{M}+1]^+$.

<2443> 실시예 388

<2444> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-사이클로펜틸카르복사미드

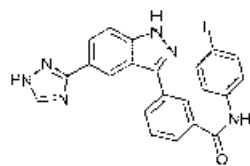


<2445>

<2446> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.402 g, 0.62 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.045 g, 1.88 mmol), 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.253 g, 1.87 mmol), 사이클로펜틸아민 (0.184 mL, 1.87 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보다이미드 하이드로클로라이드 (0.360 g, 1.88 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물, 20 분)을 이용하여 정제하였다. (0.012 g, 5 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.80 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 4H); ES-MS (m/z) 373 $[\text{M}+1]^+$.

<2447> 실시예 389

<2448> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-(4-플루오로페닐)카르복사미드



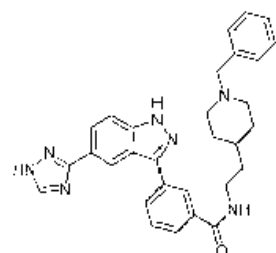
<2449>

<2450> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.400 g, 0.62 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.046 g, 1.92 mmol), 테트라하이드로퓨란 (3 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.254 g, 1.88 mmol), 4-플루오

로아닐린 (0.176 mL, 1.86 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.361 g, 1.88 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (30-80% 아세토니트릴/물, 20 분)을 이용하여 정제하였다. (0.017 g, 7 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.82 (dd, 1H), 8.57 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (dt, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.01 (dt, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.13 (t, 2H); ES-MS (m/z) 399 $[\text{M}+1]^+$.

실시예 390

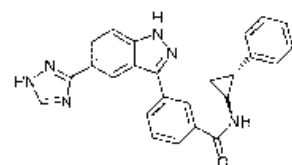
[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-(2-[1-벤질(4-피페리딘)]에틸카르복사미드



표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.800 g, 1.24 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.090 g, 3.76 mmol), 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.506 g, 3.74 mmol), 4-(2-아미노에틸)-1-벤질피페리딘 (0.820 mL, 3.72 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.716 g, 3.74 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (4 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (15 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물, 20 분)을 이용하여 정제하였다 (0.007 g, 1 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.80 (s, 1H), 8.43 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (dt, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 3.62 (s, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.17 (t, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.62 (dd, 2H), 1.40 (m, 3H); ES-MS (m/z) 506 $[\text{M}+1]^+$.

실시예 391

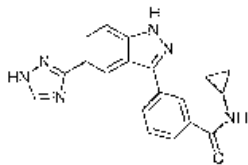
[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-((1R,2R)-2-페닐사이클로프로필)카르복사미드



표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.600 g, 0.93 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.067 g, 2.79 mmol), 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.380 g, 2.81 mmol), 트랜스-2-페닐사이클로프로필아민 하이드로클로라이드 (0.474 g, 2.79 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.540 g, 2.81 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (4 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (12 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 헥산/에틸 아세테이트로부터 침전시킴으로써 정제하였다 (0.046 g, 12 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.99 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 8.21 (dt, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.92 (dt, 1H), 7.68 (dd, 2H), 7.23 (m, 5H), 3.11 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.37 (m, 2H); ES-MS (m/z) 421 $[\text{M}+1]^+$.

<2459> 실시예 392

<2460> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-사이클로프로필카르복사미드

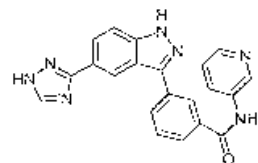


<2461>

<2462> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.405 g, 0.63 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.050 g, 2.09 mmol), 테트라하이드로퓨란 (2.5 mL) 및 물 (1.5 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.257 g, 1.90 mmol), 사이클로프로필아민 (0.130 mL, 1.88 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.364 g, 1.90 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2.5 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 헥산/에틸 아세테이트를 침전시킴으로써 정제하였다. (0.073 g, 34 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.79 (s, 1H), 8.43 (t, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.20 (dt, 1H), 8.12 (dd, 1H) 7.88 (dt, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 2.92 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.72 (m, 2H); ES-MS (m/z) 345 $[\text{M}+1]^+$.

<2463> 실시예 393

<2464> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-(3-피리딜)카르복사미드

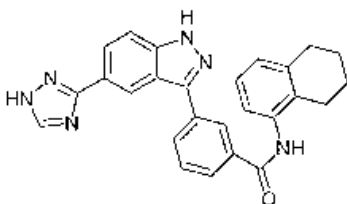


<2465>

<2466> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.400 g, 0.62 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.045 g, 1.88 mmol)/테트라하이드로퓨란 (2.5 mL) 및 물 (1.5 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.255 g, 1.89 mmol), 3-아미노피리딘 (0.257 g, 2.73 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.357 g, 1.86 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2.5 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 정제하였다. (0.045 g, 19 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 9.02 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.03 (dt, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (t, 1H) 7.61 dd, 1H), 7.48 (m, 1H); ES-MS (m/z) 382 $[\text{M}+1]^+$.

<2467> 실시예 394

<2468> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-(5,6,7,8-테트라하이드로나프틸)카르복사미드



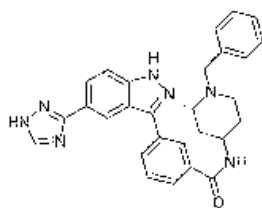
<2469>

<2470> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.401 g, 0.621 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.048 g, 2.00

mmol)/테트라하이드로퓨란 (2.5 mL) 및 물 (1.5 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.252 g, 1.86 mmol), 1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아민 (0.288 mL, 1.96 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보다이미드 하이드로클로라이드 (0.360 g, 1.88 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2.5 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 HPLC (30-80% 아세토니트릴/물, 20 분)을 이용하여 정제하였다. (0.035 g, 13 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.82(s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.26 (dt, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.72 (t, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 2.81 (m, 4H), 1.81 (m, 4H); ES-MS (m/z) 435 $[\text{M}+1]^+$.

<2471> 실시예 395

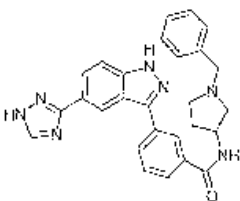
<2472> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-[1-벤질(4-피페리딘)]카르복사미드



표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.401 g, 0.62 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.049 g, 2.05 mmol)/테트라하이드로퓨란 (2.5 mL) 및 물 (1.5 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.254 g, 1.88 mmol), 4-아미노-1-벤질피페리딘 (0.380 mL, 1.86 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보다이미드 하이드로클로라이드 (0.360 g, 1.88 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 헥산/에틸 아세테이트로부터 침전시킴으로써 정제하였다 (0.040 g, 13 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.80 (dd, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.20 (dt, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.89 (ddd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.34 (m, 5H), 3.98 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.77 (m, 2H); ES-MS (m/z) 478 $[\text{M}+1]^+$.

<2475> 실시예 396

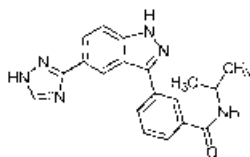
<2476> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-[1-벤질피롤리딘-3-일]카르복사미드



표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.402 g, 0.62 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.048 g, 2.00 mmol)/테트라하이드로퓨란 (2.5 mL) 및 물 (1.5 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.254 g, 1.88 mmol), 1-벤질-3-아미노피롤리딘 (0.336 g, 1.91 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보다이미드 하이드로클로라이드 (0.359 g, 1.87 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 헥산/에틸 아세테이트로부터 침전시킴으로써 정제하였다 (0.015 g, 5 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.79 (dd, 1H), 8.46 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (dt, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.90 (dt, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.33 (m, 5H), 4.62 (m, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.00 (dd, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.92 (m, 1H); ES-MS (m/z) 464 $[\text{M}+1]^+$.

<2479> 실시예 397

<2480> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-(메틸에틸)카르복사미드

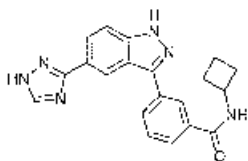


<2481>

<2482> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.402 g, 0.62 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.046 g, 1.92 mmol)/테트라하이드로퓨란 (2.5 mL) 및 물 (1.5 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.255 g, 1.89 mmol), iso프로필아민 (0.159 mL, 1.87 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보다이미드 하이드로클로라이드 (0.360 g, 1.88 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 헥산/에틸 아세테이트로부터 침전시킴으로써 정제하였다. (0.060 g, 28 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.79 (dd, 1H), 8.43 (t, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.19 (dt, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.88 (dt, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 4.27 (m, 1H), 1.30 (d, 6H); ES-MS (m/z) 347 $[\text{M}+1]^+$.

<2483> 실시예 398

<2484> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-사이클로부틸카르복사미드

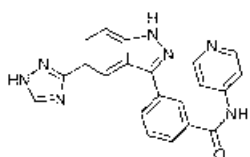


<2485>

<2486> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.647 g, 1.00 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.073 g, 3.05 mmol)/테트라하이드로퓨란 (3.5 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.406 g, 3.00 mmol), 사이클로부틸아민 (0.256 mL, 3.00 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보다이미드 하이드로클로라이드 (0.575 g, 3.00 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 헥산/에틸 아세테이트로부터 침전시킴으로써 정제하였다. (0.023 g, 6 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 9.29 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.20 (dt, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.92 (dt, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 4.57 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.82 (m, 2H); ES-MS (m/z) 359 $[\text{M}+1]^+$.

<2487> 실시예 399

<2488> [3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐-N-(4-피리딜)카르복사미드



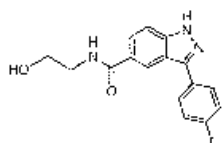
<2489>

<2490> 표제 화합물을 실시예 381과 같은 방법으로 메틸 3-(1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.647 g, 1.00 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.073 g, 3.05 mmol)/테트라하이드로퓨란 (3.5 mL) 및 물 (2 mL); 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.406 g, 3.00 mmol), 4-피리딘아민 (0.256 mL, 3.00 mmol), 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필) 카르보다이미드 하이드로클로라이드 (0.575 g, 3.00 mmol), 및 별도의 테트라하이드로퓨란 (2 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 제조하였다. 최종 미정제 생성물은 헥산/에틸 아세테이트로부터 침전시킴으로써 정제하였다. (0.023 g, 6 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 9.29 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.20 (dt, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.92 (dt, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.68 (t, 1H), 4.57 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.82 (m, 2H); ES-MS (m/z) 359 $[\text{M}+1]^+$.

리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}벤조에이트 (0.499 g, 0.773 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 (0.057 g, 2.38 mmol)/테트라하이드로퓨란 (2 mL) 및 물 (1.5 mL)을 이용하여 제조하였고; 커플링을 휘발성 물질을 제거하고 나서 O-벤조트리아졸-1-일-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.326 g, 0.859 mmol), 4-아미노 피리딘 (0.085 g, 0.903 mmol), 및 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL); 4 N 하이드로클로라이드 용액/디옥산 (10 mL)을 이용하여 수행하였다. 최종 미정제 생성물은 헥산/에틸 아세테이트로부터 침전시킴으로써 정제하였다 (0.023 g, 6 % 수율 3 단계 동안): ^1H NMR (CD_3OD) 8.85 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.47 (dd, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.03 (dt, 1H), 7.92 (dd, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.68 (d, 1H); ES-MS (m/z) 382 $[\text{M}+1]^+$.

<2491> 실시예 400

<2492> [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(2-하이드록시에틸)카르복사미드의 합성

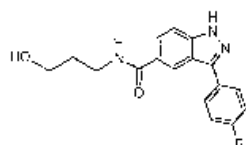


<2493> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(2-하이드록시에틸)카르복사미드

<2494> 표제 화합물을 실시예 76의 방법과 같이 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 (0.200 g, 0.781 mmol)/ 테트라하이드로퓨란 (5mL) 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.316 g, 2.34 mmol)를 첨가하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.449 g, 2.34 mmol), 에탄올아민 (0.141 mL, 2.34 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가함으로써 제조하였다. 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 물 (40 mL)을 첨가하고 고체를 필터링하고, 진공오븐에서 건조함으로써 표제 화합물을 수득하였다 (0.161 g, 69% 수율): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) d13.45 (s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08 (AB quartet, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (t, 2H), 4.76 (t, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.80 (q, 2H); ES-MS (m/z) 300 $[\text{M}+1]^+$.

<2496> 실시예 401

<2497> [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-하이드록시프로필)카르복사미드의 합성

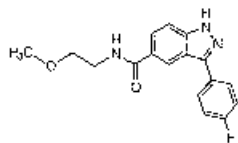


<2498> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-하이드록시프로필)카르복사미드

<2499> 표제 화합물을 실시예 76과 같은 방법으로 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 (0.200 g, 0.781 mmol)/ 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.316 g, 2.34 mmol)를 첨가하고 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.449 g, 2.34 mmol), 3-아미노-1-프로판 ool (0.178 mL, 2.34 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가함으로써 제조하였다. 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 물 (40 mL)을 첨가하고 나서, 고체를 필터링하고 진공에서 건조시킴으로써 표제 화합물을 수득하였다 (0.192 g, 78% 수율): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) d13.45 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (AB quartet, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (t, 2H), 4.50 (t, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.36 (q, 2H), 1.71 (pendent, 2H); ES-MS (m/z) 314 $[\text{M}+1]^+$.

<2501> 실시예 402

<2502> [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(2-메톡시에틸)카르복사미드의 합성



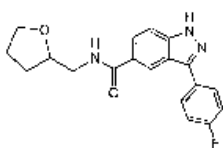
<2503>

<2504> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(2-메톡시에틸)카르복사미드

<2505> 표제 화합물을 실시예 76과 동일한 방법으로 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 (0.200 g, 0.781 mmol)/테트라하이드로퓨란 (5 mL)에 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.316 g, 2.34 mmol)를 첨가하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.449 g, 2.34 mmol), 2-메톡시에틸아민 (0.203 mL, 2.34 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가하여 제조하였다. 용액을 16 시간 동안 실온에서 교반하고, 물 (40 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모으고 무수 소듐 설페이트를 이용해 건조하고 필터링하고 증발건조하였다. 잔류물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물)을 이용하여 정제하였다. 순수 분액을 암모늄 하이드록사이드를 이용하여 염기화하고, 용액을 감압 하에서 증발시키고, 물로 희석시키고 나서 필터링함으로써 표제 화합물을 수득하였다 (0.162 g, 66% 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.45 (s, 1H), 8.70 (t, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08 (AB quartet, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.40 (t, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.28 (s, 2H); ES-MS (m/z) 314 [M+1] $^+$.

<2506> 실시예 403

<2507> [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(옥소란-2-일메틸)카르복사미드의 합성



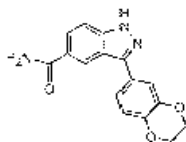
<2508>

<2509> A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(옥소란-2-일메틸)카르복사미드

<2510> 표제 화합물을 실시예 76과 동일한 방법으로 3-(4-플루오로페닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 (0.200 g, 0.781 mmol)/테트라하이드로퓨란 (5 mL)에 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.316 g, 2.34 mmol)를 첨가하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.449 g, 2.34 mmol), 테트라하이드로푸르푸릴아민 (0.242 mL, 2.34 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가하여 제조하였다. 용액을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 (40 mL)을 추가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 이용하여 건조시키고, 필터링하고 증발시켰다. 잔류물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물)을 이용하여 정제하였다. 순수 분액을 암모늄 하이드록사이드를 이용하여 염기성화시키고, 용액을 감압 하에서 증발건조하고 나서, 물로 희석시키고, 필터링함으로써 표제 화합물을 수득하였다 (0.198 g, 74% 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.43 (s, 1H), 8.71 (t, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.08 (AB quartet, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.40 (t, 2H), 4.01 quartet, 1H), 3.79 (q, 1H), 3.63 (q, 1H), 3.36 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.62 (m, 1H); ES-MS (m/z) 340 [M+1] $^+$.

<2511> 실시예 404

<2512> 3-(2H,3H-벤조[E]1,4-디옥신-6-일)-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성



<2513>

<2514> A. 3-(2H,3H-벤조[E]1,4-디옥신-6-일)-1H-인다졸-5-카르보니트릴

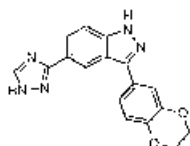
<2515> 표제 화합물을 실시예 405와 같은 방법으로 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.354 g, 1.15 mmol)/에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (20 mL), 2H,3H-벤조[E]1,4-디옥신-6-보론산 (0.250 g, 1.39 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)] 및 디클로로메탄 복합체 (1:1) (0.094 g, 0.11 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (2.40 g, 11.5 mmol)를 이용하여 제조하였다. 용매는 회전 증발기를 이용하여 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서, 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 이용하여 정제함으로써 고체를 얻었다. 메탄올 (30 mL) 및 6 N 염산 (30 mL) 수용액을 고체에 첨가하고, 혼합물을 45 °C에서 5 시간 동안 가열하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고 고체를 필터링하고 진공 오븐에서 건조함으로써 표제 화합물을 수득하였다 (0.230 g, 71% 수율 2 단계 동안): ES-MS (m/z) 278 [M+1]⁺.

<2516> A. 3-(2H,3H-벤조[E]1,4-디옥신-6-일)-1H-인다졸-5-카르복사미드

<2517> 3-(2H,3H-벤조[E]1,4-디옥신-6-일)-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.230 g, 0.83 mmol), 95% 에탄올, 수용성 30% 과산화수소수 (3 mL), 및 6.0 N 수용성 수산화나트륨 (1 mL)을 45 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (80 mL)로 희석시키고 3 N 염산으로 pH를 6으로 조절하였다. 고체를 필터링하고, 진공오븐에서 건조함으로써 표제 화합물을 수득하였다 (0.098 g, 50% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ13.31 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.32 (s, 4H); ES-MS (m/z) 296 [M+1]⁺.

<2518> 실시예 405

<2519> 6-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)-2H,3H-벤조[E]1,4-디옥신의 합성



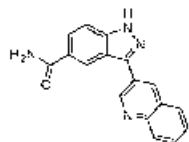
<2520>

<2521> A. 6-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)-2H,3H-벤조[E]1,4-디옥신

<2522> 표제 화합물을 3-(2H,3H-벤조[E]1,4-디옥신-6-일)-1H-인다졸-5-카르복사미드 (0.098 g, 0.33 mmol), 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (30 mL)의 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 가열함으로써 제조하였다. 반응 혼합물을 증발건조시켰다. 농축액에 글라시알 아세트산 (40 mL) 및 무수 히드라진 (0.50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 물 (40 mL)을 혼합물에 첨가하고 아세트산은 회전 증발기에서 제거하였다. 잔류 혼합물은 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였으며, 유기 추출물은 무수 소듐 설페이트를 이용하여 건조하고 필터링하고, 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서, 75% 에틸 아세테이트/헥산)를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.80 g, 75% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ14.33 (br d, 1H), 13.38 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.33 (s, 4H); ES-MS (m/z) 320 [M+1]⁺.

<2523> 실시예 406

<2524> 3-(3-퀴놀릴)-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성



<2525>

<2526> A. 3-(1,1-디메틸-1-스타나에틸)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴

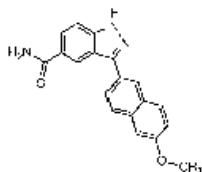
<2527> 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.311 g, 1.0 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.115 g, 0.1 mmol) 및 헥사메틸디주석 (1.0 g, 3.0 mmol)/디옥산 (10 mL)의 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 수용성 10% 포타슘 플로라이드 (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트를 이용하여 건조하고 필터링하고 난후 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서, 7-10% 에틸 아세테이트/헥산)를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.250 g, 63% 수율): ES-MS (m/z) 390 [M+1]⁺.

<2528> B. 3-(3-퀴놀릴)-1H-인다졸-5-카르복사미드

<2529> 3-(1,1-디메틸-1-스타나에틸)-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.250 g, 0.64 mmol), 3-브로모퀴놀린 (0.088 mL, 0.64 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.074 g, 0.064 mmol)/N,N-디메틸포름아미드 (5 mL)의 혼합물을 80 °C에서 14 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각하고, 물로 희석시키고 나서, 고체를 필터링한 후, 진공 오븐에서 건조하였다. 고체를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서, 30% 에틸 아세테이트/헥산)를 이용하여 정제함으로써 중간물 고체를 얻고 이를 메탄올 (30 mL)에 용해시켰다. 수용성 6 N 염산 (30 mL)을 첨가하고 혼합물을 45 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고 포타슘 카보네이트를 이용하여 염기화하고 나서, 황색 고체를 석션 필터링하여 수득하였다. 생성물, 메탄올 (20 mL), 수용성 6 N 수산화나트륨 (2 mL) 및 수용성 30% 과산화수소수 (3 mL)의 혼합액을 45 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고 고체를 모으고 나서, 잔류물을 HPLC (20-80% 아세토니트릴/물)을 이용하여 정제함으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.075 g, 41% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.73 (s, 1H), 9.61 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.71 (t, 2H), 7.43 (br s, 1H); ES-MS (m/z) 289 [M+1]⁺.

<2530> 실시예 407

<2531> 3-(6-메톡시-2-나프틸)-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성



<2532>

<2533> A. 3-(6-메톡시-2-나프틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴

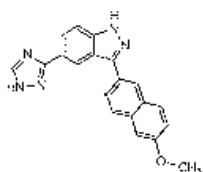
<2534> 표제 화합물을 실시예 408과 같은 방법으로 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.500 g, 1.6 mmol)/에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (30 mL), 6-메톡시나프탈렌-2-보론산 (0.395 g, 2.0 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센] 및 디클로로메탄 복합체 (1:1) (0.133 g, 0.16 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (3.5 g, 16.3 mmol)를 이용하여 제조하였다. 용매를 회전 증발기를 이용하여 제거하였고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서, 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 이용하여 정제함으로써 고체를 수득하였다. 메탄올 (50 mL) 및 수용성 6 N 염산 (50 mL)을 고체에 첨가하여 혼합물을 45 °C에서 5 시간 동안 가열하였다. 메탄올의 반을 증발시키고, 물을 첨가하고 고체를 필터링하여 진공오븐에서 건조시킴으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.230 g, 47% 수율 2 단계 동안): ES-MS (m/z) 300 [M+1]⁺.

<2535> B. 3-(6-메톡시-2-나프틸)-1H-인다졸-5-카르복사미드

<2536> 3-(6-메톡시-2-나프틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.230 g, 0.77 mmol), 95% 에탄올 (6 mL), 수용성 30% 과산화수소 (3 mL), 및 6.0 N 수용성 수산화나트륨 (1 mL, mmol)의 혼합액을 45 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합액을 물 (30 mL)로 희석시키고 3 N 염산으로 pH를 6으로 조절하였다. 고체를 필터링하고 진공 오븐에서 건조함으로써 생성물을 수득하였다. (0.050 g, 20% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.45 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H); ES-MS (m/z) 318 [M+1]⁺.

<2537> 실시예 408

<2538> 6-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))-2-메톡시나프탈렌의 합성



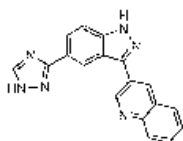
<2539>

<2540> A. 6-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)-2H,3H-벤조[e]1,4-디옥신

<2541> 3-(6-메톡시-2-나프틸)-1H-인다졸-5-카르복사미드 (0.10 g, 0.31 mmol), 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (50 mL)의 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합액을 증발시키고 나서, 농축액에 글라시알 아세트산 (40 mL) 및 무수 히드라진 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 가열하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고 나서, 아세트산을 회전 증발기로 제거하였다. 잔류 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 필터링하고 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서, 75% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (0.065 g, 25% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.32 (d, 1H), 13.46 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.08 (m, 4H), 7.73 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (t, 1H); ES-MS (m/z) 342 [M+1]⁺.

<2542> 실시예 409

<2543> 3-(3-(3-퀴노일)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸의 합성



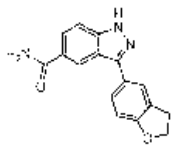
<2544>

<2545> A. 3-(3-(3-퀴노일)-1H-인다졸-5-일)-1H-1,2,4-트리아졸

<2546> 3-(3-퀴놀릴)-1H-인다졸-5-카르복사미드 (0.045 g, 0.16 mmol), 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (30 mL)의 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합액을 증발하고, 농축액에 글라시알 아세트산 (30 mL) 및 무수 히드라진 (0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합액을 밤새 실온에서 교반하였다. 물 (30 mL)을 혼합물에 첨가하고 아세트산을 회전 증발기로 제거하였다. 잔류 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 소듐 설페이트로 건조하고 필터링한 후 증발시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서, 75% 에틸 아세테이트/헥산)를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.025 g, 50% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.56 (t, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.65 (d, 2H); ES-MS (m/z) 313 [M+1]⁺.

<2547> 실시예 410

<2548> 3-(2,3-디하이드로벤조[B]퓨란-5-일)-1H-인다졸-5-카르복사미드의 합성



<2549>

<2550> A. 3-(2,3-디하이드로벤조[b]퓨란-5-일)-1H-인다졸-5-카르보니트릴

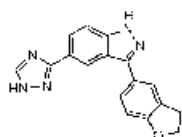
<2551> 표제 화합물을 실시예 411과 같은 방법으로 3-브로모-1-피하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.750 g, 2.45 mmol)/에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (50 mL), 2,3-디하이드로벤조[b]퓨란-5-보론산 (0.480 g, 2.9 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센) 및 디클로로메탄 복합물 (1:1) (0.200 g, 0.20 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (5.2 g, 24 mmol)를 이용하여 제조하였다. 용매는 회전 증발기를 이용하여 제거하였고, 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (20% 에틸 아세테이트/헥산)를 이용하여 정제함으로써 고체를 수득하였다. 메탄올 (50 mL) 및 수용성 6 N 염산 (50 mL)을 고체에 첨가하고 혼합물은 45 °C에서 5 시간 동안 가열하였다. 물 (40 mL)을 추가하고, 고체를 필터링하고 진공오븐에서 건조함으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.350 g, 64 % 수율 2 단계 동안): ES-MS (m/z) 262 [M+1]⁺.

<2552> B. 3-(2,3-디하이드로벤조[b]퓨란-5-일)-1H-인다졸-5-카르복사미드

<2553> 3-(2,3-디하이드로벤조[b]퓨란-5-일)-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.50 g, 1.9 mmol), 95% 에탄올 (6 mL), 수용성 30% 과산화수소수 (3 mL), 및 6.0 N 수용성 수산화나트륨 (1 mL)의 혼합물을 45 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합액을 (40 mL)로 희석하고, 3N 염산으로 산성화시켜 pH가 6이 되도록 조절하였다. 고체를 필터링하여 진공오븐에서 건조시킴으로써 생성물을 수득하였다. (0.080 g, 53% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.28 (t, 2H); ES-MS (m/z) 280 [M+1]⁺.

<2554> 실시예 411

<2555> 5-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[B]퓨란의 합성



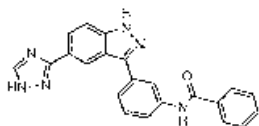
<2556>

<2557> A. 5-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b]퓨란

<2558> 3-(2,3-디하이드로벤조[b]퓨란-5-일)-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.080 g, 0.29 mmol), 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (80 mL)의 혼합물을 90 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합액은 증발시키고, 농축액에 글라시알 아세트산 (40 mL) 및 무수 히드라진 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였다. 물 (40 mL)을 혼합물에 첨가하고 아세트산을 회전 증발기로 제거하였다. 잔류 혼합물은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 필터링하고 증발시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서, 75% 에틸 아세테이트/헥산)를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.095 g, 100% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.20 (br s, 1H), 13.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.62 (t, 2H), 3.31 (t, 2H); ES-MS (m/z) 304 [M+1]⁺.

<2559> 실시예 412

<2560> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]벤자미드의 합성



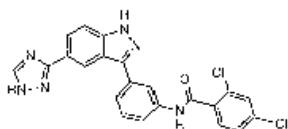
<2561>

<2562> A. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]벤자미드

<2563> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.200 g, 0.33 mmol)/피리딘 (2 mL)의 용액에 벤조일 클로라이드 (0.046 mL, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응은 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고 고체를 석션 필터링하여 모으고 고체는 진공 오븐에서 3 시간 동안 건조시켰다. 잔류물은 4 N 염산/1,4-디옥산 (10 mL)에 녹이고 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 수용성 탄산수소나트륨으로 중화시키고 나서, 반응 혼합액은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 분액은 무수 소듐 설페이트로 건조시키고 필터링하고 나서 증발시켰다. 잔류물에 디클로로메탄 (10 mL)을 첨가함으로써 고체를 얻고 필터링하여 분리하였다. (0.069 g, 55% 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 14.10 (br s, 1H), 13.44 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (td, 4H), 7.74 (m, 2H), 7.58 (m, 4H); ES-MS (m/z) 381 [M+1] $^+$.

<2564> 실시예 413

<2565> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](2,4-디클로로페닐)카르복사미드의 합성



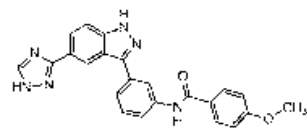
<2566>

<2567> A. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](2,4-디클로로페닐) 카르복사미드

<2568> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.200 g, 0.33 mmol)/피리딘 (2 mL)에 2,4-디클로로벤질 클로라이드 (0.056 mL, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응은 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고 고체는 석션 필터링으로 모으고, 진공오븐에서 3 시간 동안 건조하였다. 잔류물은 4 N 염산/1,4-디옥산 (10 mL)에 녹이고 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 수용성 탄산수소나트륨으로 중화시키고 나서, 반응 혼합액은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 분액은 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 필터링하여 증발시켰다. 디클로로메탄 (10 mL)을 잔류물에 첨가하여 표제 화합물을 수득하였으며 (0.070 g, 55% 수율), 필터링으로 이를 분리하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 14.20 (br s, 1H), 13.44 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.55 (m, 2H); ES-MS (m/z) 449 [M+1] $^+$.

<2569> 실시예 414

<2570> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](4-메톡시페닐)카르복사미드의 합성



<2571>

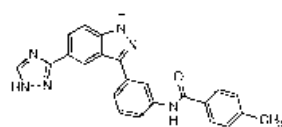
<2572> A. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](4-메톡시페닐)카르복사미드

<2573> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.200 g, 0.33 mmol)/피리딘 (2 mL)의 용액에 4-메톡시벤조일 클로라이드 (0.068 g, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반

응은 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고 고체를 석션 필터링하여 모으고, 진공오븐에서 3 시간 동안 교반하였다. 잔류물은 4 N 염산/1,4-디옥산 (10 mL)에 녹이고 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 수용성 탄산수소나트륨으로 중화시키고 나서, 반응 혼합액을 에틸 아세테이트로 추출하고 나서, 유기 분액을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 필터링한 후 증발시켰다. 디클로로메탄 (10 mL)을 잔류물에 첨가하여 표제 화합물을 수득하였으며 (0.090 g, 66% 수율), 이를 필터링하여 분리하였다: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) d 10.33 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.09 (d, 2H), 3.85 (s, 3H); ES-MS (m/z) 411 $[\text{M}+1]^+$.

<2574> 실시예 415

<2575> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](4-메틸페닐)카르복사미드의 합성

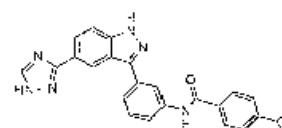


<2576> A. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](4-메틸페닐)카르복사미드

<2577> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.140 g, 0.23mmol)/피리딘 (2 mL)의 용액에 4-메틸벤조일 클로라이드 (0.053 mL, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응은 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고 고체를 석션 필터링하여 모으고, 진공오븐에서 교반 3 시간 동안 가열하였다. 잔류물은 4 N 염산/1,4-디옥산 (10 mL)에 녹이고 혼합물은 실온에서 교반 2 시간 동안 가열하였다. 수용성 탄산수소나트륨으로 중화시키고 나서, 반응 혼합액을 에틸 아세테이트로 추출하고 나서, 유기 분액을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 필터링한 후 증발시켰다. 디클로로메탄 (10 mL)을 잔류물에 첨가하여 표제 화합물을 수득하였으며 (0.060 g, 65% 수율), 이를 필터링하여 분리하였다: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) d10.41 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.94 (d, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 2.40 (s, 3H); ES-MS (m/z) 395 $[\text{M}+1]^+$.

<2579> 실시예 416

<2580> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](4-클로로페닐)카르복사미드의 합성

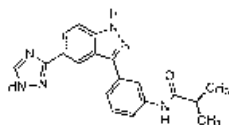


<2581> A. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐](4-클로로페닐) 카르복사미드

<2582> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.210 g, 0.35 mmol)/피리딘 (2 mL)의 용액에 4-클로로벤조일 클로라이드 (0.051 mL, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응은 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고 고체를 석션 필터링하여 모으고, 진공오븐에서 교반 3 시간 동안 가열하였다. 잔류물은 4 N 염산/1,4-디옥산 (10 mL)에 녹이고 혼합물은 실온에서 교반 2 시간 동안 가열하였다. 수용성 탄산수소나트륨으로 중화시키고 나서, 반응 혼합액을 에틸 아세테이트로 추출하고 나서, 유기 분액을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 필터링한 후 증발시켰다. 디클로로메탄 (10 mL)을 잔류물에 첨가하여 표제 화합물을 수득하였으며 (0.090 g, 62% 수율), 이를 필터링하여 분리하였다: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) d14.20 (br s, 1H), 13.45 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.56 (t, 1H); ES-MS (m/z) 415 $[\text{M}+1]^+$.

<2584> 실시예 417

<2585> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-메틸프로판아미드의 합성



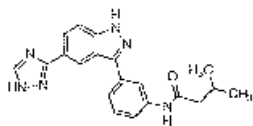
<2586>

<2587> A. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-메틸프로판아미드

<2588> 3-{1-피라이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.190g, 0.33 mmol)/피리딘 (2 mL)의 용액에 2-메틸프로판노일 클로라이드 (0.042 mL, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 반응은 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고 석션 필터링으로 고체를 모으고, 진공 오븐에서 3 시간 동안 건조하였다. 잔류물은 4 N 염산/1,4-디옥산 (10 mL)에 녹이고 혼합물은 실온에서 교반 2 시간 동안 가열하였다. 수용성 탄산수소나트륨으로 중화시키고 나서, 반응 혼합액을 에틸 아세테이트로 추출하고 나서, 유기 분액을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 필터링한 후 증발시켰다. 디클로로메탄 (10 mL)을 잔류물에 첨가하여 표제 화합물을 수득하였으며 (0.005 g, 5% 수율), 이를 필터링하여 분리하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.19 (d, 6H); ES-MS (m/z) 347 [M+1] $^+$.

<2589> 실시예 418

<2590> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-메틸부탄아미드의 합성



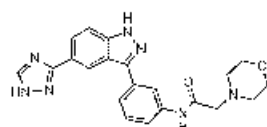
<2591>

<2592> A. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-3-메틸부탄아미드

<2593> 3-{1-피라이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.400 g, 0.66 mmol)/피리딘 (4 mL)의 용액에 3-메틸부타노일 클로라이드 (0.100 mL, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 반응은 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하고 고체를 석션 필터링하여 모으고, 진공 오븐에서 교반 3 시간 동안 가열하였다. 잔류물은 4 N 염산/1,4-디옥산 (10 mL)에 녹이고 혼합물은 실온에서 교반 2 시간 동안 가열하였다. 수용성 탄산수소나트륨으로 중화시키고 나서, 반응 혼합액을 에틸 아세테이트로 추출하고 나서, 유기 분액을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 필터링한 후 증발시켰다. 디클로로메탄 (10 mL)을 잔류물에 첨가하여 표제 화합물을 수득하였으며 (0.005 g, 5% 수율), 이를 필터링하여 분리하였다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 14.20 (br s, 1H), 13.43 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (t, 3H), 7.49 (t, 1H), 2.24 (d, 2H), 2.18 (m, 1H), 0.96 (d, 6H); ES-MS (m/z) 361 [M+1] $^+$.

<2594> 실시예 419

<2595> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-모르폴린-4-일아세트아미드의 합성



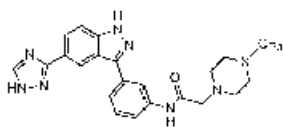
<2596>

<2597> A. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-모르폴린-4-일-아세트아미드

<2598> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.400 g, 0.66 mmol)/테트라하이드로퓨란 (4 mL)의 용액에 2-클로로아세틸 클로라이드 (0.030 mL, 0.36 mmol)를 첨가하고, N,N-디isopro필에틸아민 (0.116 mL, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 반응은 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고 반응 혼합액은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 소듐 설페이트로 건조하고 필터링하고 증발시켰다. 잔류물은 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL)에 녹이고 모르폴린 (0.577 mL, 6.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물은 실온에 14 시간 동안 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 분액은 무수 소듐 설페이트를 이용하여 건조하였고, 필터링 한 후 증발시켰다. 잔류물은 4N 염산/1,4-디옥산 (10 mL)에 녹이고 혼합물은 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 디옥산을 회전 증발기로 제거하고 잔류물은 HPLC를 이용하여 정제하였다. 원하는 분액을 암모늄 하이드록사이드로 중화시키고 나서, 부탄올로 추출하고 증발건조시킴으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.130 g, 49% 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 14.22 (br d, 1H), 13.50 (d, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.32 (t, 4H), 1.24 (t, 4H); ES-MS (m/z) 404 [M+1] $^+$.

<2599> 실시예 420

<2600> N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-(4-메틸피페라지닐)아세트아미드의 합성



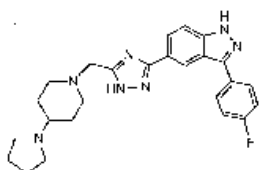
<2601>

<2602> A. N-[3-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)(1H-인다졸-3-일))페닐]-2-(4-메틸피페라지닐) 아세트아미드

<2603> 3-{1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-5-[1-(트리페닐메틸)(1,2,4-트리아졸-3-일)]-1H-인다졸-3-일}페닐아민 (0.400 g, 0.66 mmol)/테트라하이드로퓨란 (4 mL)의 용액에 2-클로로아세틸 클로라이드 (0.083 mL, 1.0 mmol)를 첨가하고, N,N-디isopro필에틸아민 (0.116 mL, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 반응은 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고 반응 혼합액은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물은 무수 소듐 설페이트로 건조하고 필터링하고 증발시켰다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL)에 녹이고, N-메틸피페라진 (0.320 mL, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물은 실온에 14 시간 동안 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 분액은 무수 소듐 설페이트를 이용하여 건조하였고, 필터링 한 후 증발시켰다. 잔류물은 4 N 염산/1,4-디옥산 (10 mL)에 녹이고 혼합물은 실온에서 교반 2 시간 동안 가열하였다. 디옥산을 회전 증발기로 제거하고 잔류물은 HPLC를 이용하여 정제하였다. 원하는 분액을 암모늄 하이드록사이드로 중화시키고 나서, 부탄올로 추출하고 증발건조시킴으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.150 g, 54% 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.45 (br s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.48 (t, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.80 (m, 8H), 1.33 (s, 3H). ES-MS (m/z) 417 [M+1] $^+$.

<2604> 실시예 421

<2605> 3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-3-일)]-5-[(4-피롤리디닐피페리딜)메틸]-1H-1,2,4-트리아졸의 합성



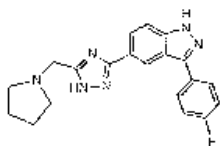
<2606>

<2607> A. 3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-3-일)]-5-[(4-피롤리디닐피페리딜) 메틸]-1H-1,2,4-트리아졸

<2608> 메틸 2-(4-피롤리디닐피페리딜)아세테이트 (0.500 g, 2.2 mmol)/무수 에탄올 (0.5 mL)의 용액에 히드라진 (0.070 mL, 2.2 mmol)을 첨가하고 혼합물을 80 °C에서 14 시간 동안 가열하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하였고, 생성물은 6 시간 동안 진공 오븐에서 건조하였다. 메탄올 (4 mL)에 녹은 잔류물에 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄이민 하이드로클로라이드 (0.300 g, 0.94 mmol)를 첨가하고, 4.37 M 소듐 메톡사이드 (0.480 mL)의 상용 용액을 첨가하였다. 혼합물을 90 °C에서 14 시간 동안 가열하고, 반응은 물로 중지시켰다. pH는 중성이 되도록 조절하고, 미정제 생성물은 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 잔류물은 HPLC를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.018 g, 5% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.00 (br s, 1H), 13.45 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.43 (t, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.83 (d, 3H), 2.10 (t, 4H), 1.80 (d, 3H), 1.64 (s, 5H), 1.40 (d, 3H), 1.22 (s, 1H); ES-MS (m/z) 446 [M+1]⁺.

<2609> 실시예 422

<2610> 3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-3-일)]-5-(피롤리디닐메틸)-1H-1,2,4-트리아졸의 합성



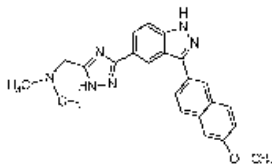
<2611>

<2612> A. 3-[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-3-일)]-5-(피롤리디닐메틸)-1H-1,2,4-트리아졸

<2613> 피롤리딘 (2.0 mL, 24 mmol)/아세트니트릴 (20 mL)의 용액에 과량의 포타슘 카보네이트(2.0 g) 및 메틸 브로모아세테이트 (2.5 mL, 26 mmol)에 첨가하였다. 혼합물은 실온에 14 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 필터링하고 아세트니트릴을 회전 증발기로 제거하였다. 고체는 진공오븐에서 4 시간 동안 건조하였다. 생성물은 에탄올 (5 mL)에 녹이고, 히드라진 (0.750 mL)을 추가하고 나서, 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하여 고체 히드라지드를 얻었다. 에톡시[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]메탄이민 하이드로클로라이드 (0.500 g, 1.56 mmol)/메탄올 (5 mL)의 현탁액에 히드라지드 (0.670 g, 4.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실링튜브에서 95 °C를 유지하며 48 시간 동안 가열하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하여 고체 잔류물을 얻었다. 잔류물은 HPLC로 정제함으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.200 g, 35% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.00 (br s, 1H), 13.40 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.27 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.49 (t, 2H), 1.72 (m, 4H); ES-MS (m/z) 363 [M+1]⁺.

<2614> 실시예 423

<2615> ({3-[3-(6-메톡시(2-나프틸))(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일)}메틸)디메틸아민의 합성



<2616>

<2617> A. 3-(6-메톡시-2-나프틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴

<2618> 표제 화합물을 실시예 161과 같은 방법으로 3-브로모-1-퍼하이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.500 g, 1.6 mmol)/에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (30 mL), 6-메톡시나프탈렌-2-보론산 (0.395 g, 2.0 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센) 및 디클로로메탄 복합물 (1:1) (0.133 g, 0.16 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (3.5 g, 16.3 mmol)를 이용하여 제조하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하였고 잔류물은 컬럼 크로마토그래

피 (실리카 겔 상에서, 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 이용하여 정제함으로써 고체를 얻었다. 메탄올 (50 mL) 및 수용성 6 N 염산 (50 mL)을 고체에 첨가하고 혼합물은 45 °C에서 5 시간 동안 가열하였다. 메탄올의 반을 증발시키고, 물을 첨가하고, 고체를 필터링 한 후에 진공오븐에서 건조시킴으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.230 g, 47% 수율 2 단계 동안): ES-MS (m/z) 300 [M+1]⁺.

<2619> B. 에톡시[3-(6-메톡시(2-나프틸))(1H-인다졸-5-일)]메탄이민

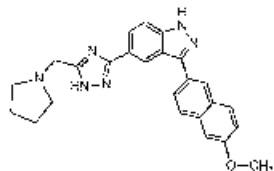
<2620> 압력 튜브에 있는 3-(6-메톡시-2-나프틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.430 g, 1.12 mmol) 및 순수 (absolute) 에탄올 (50 mL)의 용액을 얼음 배쓰를 이용하여 0 °C로 냉각하였다. 무수 염산을 5 분 동안 버블링하고 나서, 반응 혼합액을 실링하고 나서, 72 시간 동안 실온에서 가열하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하였고, 황색 고체는 에테르로 교반하고, 필터링하고, 진공오븐에서 건조하여 에톡시[3-(6-메톡시(2-나프틸))(1H-인다졸-5-일)]메탄이민 하이드로클로라이드를 수득하였다. (0.388 g, 100% 수율): ES-MS (m/z) 346 [M+1]⁺.

<2621> C. ((3-[3-(6-메톡시(2-나프틸))(1H-인다졸-5-일)](1H-1,2,4-트리아졸-5-일))메틸) 디메틸아민

<2622> 에톡시[3-(6-메톡시(2-나프틸))(1H-인다졸-5-일)]메탄이민 (0.430 g, 1.13 mmol)/메탄올 (5 mL)의 현탁액에 N-아미노-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (0.396 g, 3.38 mmol) 및 4.3 M 소듐 메톡사이드 (0.578 mL, 2.49 mmol)를 첨가하였다. 혼합액은 실링한 튜브에서 95 °C를 유지하며 16 시간 동안 가열하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하여 고체 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC (10-80%, 아세토니트릴/물)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (0.025 g, 5% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.95 (br s, 1H), 13.40 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (t, 2H), 8.00 (t, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.22 (s, 6H); ES-MS (m/z) 399 [M+1]⁺.

<2623> 실시예 424

<2624> 2-메톡시-6-{5-[5-(피롤리딘닐메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}나프탈렌의 합성



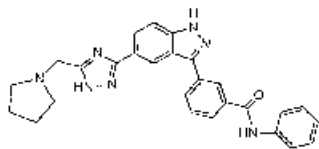
<2625>

<2626> A. 2-메톡시-6-{5-[5-(피롤리딘닐메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}나프탈렌

<2627> 표제 화합물은 실시예 423과 같은 방법으로 제조하였다. 에톡시[3-(6-메톡시(2-나프틸))(1H-인다졸-5-일)]메탄이민 (0.386 g, 1.01 mmol)/메탄올 (5 mL)의 현탁액에 N-아미노-2-피롤리딘닐아세트아미드 (0.433 g, 3.03 mmol) 및 4.3 M 소듐 메톡사이드 (0.518 mL, 2.23 mmol)를 첨가하였다. 혼합액은 실링한 튜브 내에서 95 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하여 고체 잔류물을 얻었다. HPLC (30-100%, 아세토니트릴/물)을 이용하여 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (0.045 g, 10% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.41 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (t, 2H), 8.00 (t, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.49 (m, 4H); ES-MS (m/z) 425 [M+1]⁺.

<2628> 실시예 425

<2629> N-페닐(3-{5-[5-(피롤리딘메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드의 합성



<2630>

<2631> A. 3-(5-시아노-1-피라이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐-N-벤자미드

<2632> 표제 화합물은 실시예 365와 동일한 방법으로 제조하였다. 3-(5-시아노-1-피라이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-3-일)벤조산 (0.600 g, 1.73 mmol)/무수 THF (15 mL) 및 무수 DMF (6.5 mL)의 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.701 g, 5.19 mmol)을 첨가하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.995 g, 5.19 mmol) 및 아닐린 (0.473 mL, 5.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합액은 실온에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합액은 에틸 아세테이트 및 물 층으로 분획하고 염수로 세척하고 나서 황산나트륨으로 건조한 후 증발시켰으며, 이 동안 생성물이 무색의 고체로 침전되기 시작했다. 헥산을 첨가하여 원하는 생성물을 진공 필터링하여 수득하였다 (0.630 g, 86%) ES-MS (m/z) 423 [M+H]⁺.

<2633> B. {3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐}-N-벤자미드

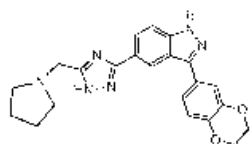
<2634> 압력 튜브에 있는 3-(5-시아노-1-피라이드로-2H-피란-2-일(1H-인다졸-3-일))페닐-N-벤자미드 (0.430 g, 1.12 mmol) 및 순수 에탄올 (50 mL)의 용액을 얼음 배스에서 0 °C로 냉각하였다. 무수 염산을 5 분 동안 버블링하고, 반응 혼합액을 실링하여 용액을 72 시간 동안 실온에서 가열하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하였고, 황색 고체는 에테르로 교반하고, 필터링하고 나서, 진공오븐에서 건조시키고, 이를 통해 {3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐}-N-벤자미드 하이드로클로라이드를 수득하였다 (0.431 g, 100% 수율): ES-MS (m/z) 385 [M+1]⁺.

<2635> C. N-페닐(3-{5-[5-(피롤리딘메틸)(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)](1H-인다졸-3-일)}페닐)카르복사미드

<2636> {3-[5-(에톡시이미노메틸)(1H-인다졸-3-일)]페닐}-N-벤자미드 (0.450 g, 0.984 mmol)/메탄올 (5 mL)의 현탁액에 N-아미노-2-피롤리딘아세트아미드 (0.422 g, 2.95 mmol) 및 4.3 M 소듐 메톡사이드 (0.503 mL, 2.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합액을 실링 튜브 내에서 95 °C를 유지하며 14 시간 동안 가열하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하였고, 이를 통해 고체 잔류물을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 (30% 메탄올/에틸 아세테이트)로 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. (0.153 g, 33% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.58 (br s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.11 (t, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.48 (m, 4H); ES-MS (m/z) 464 [M+1]⁺.

<2637> 실시예 426

<2638> 6-{5-[5-(피롤리딘메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인다졸-3-일}-2H,3H-벤조[E]1,4-디옥신의 합성



<2639>

<2640> A. 3-(2H,3H-벤조[e]1,4-디옥신-6-일)-1H-인다졸-5-카르보니트릴

<2641> 표제 화합물은 3-브로모-1-피라이드로-2H-피란-2-일-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.354 g, 1.15 mmol)/에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (20 mL), 2H,3H-벤조[e]1,4-디옥신-6-보론산 (0.250 g, 1.39 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노-페로센)] 및 디클로로메탄 복합물 (1:1) (0.094 g, 0.11 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (2.40 g, 11.5 mmol)를 이용하여 제조하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하였고 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔 상에서, 20% 에틸 아세테이트/헥산)를 이용하여 정제함으로써 고체를 얻었다. 메탄올 (30 mL) 및 수용성 6

N 염산 (30 mL)을 고체에 첨가하고 혼합물은 45 °C에서 5 시간 동안 가열하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고 고체를 필터링하고 진공오븐에서 건조함으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.230 g, 71% 수율 2 단계 동안): ES-MS (m/z) 278 [M+1]⁺.

B. (3-(2H,3H-벤조[e]1,4-디옥신-6-일)(1H-인다졸-5-일))에톡시메탄이민

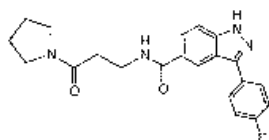
압력 튜브에 있는 3-(2H,3H-벤조[e]1,4-디옥신-6-일)-1H-인다졸-5-카르보니트릴 (0.430 g, 1.12 mmol) 및 순수 에탄올 (50 mL)의 용액을 얼음 배쓰를 이용하여 0 °C로 냉각시켰다. 무수 염산으로 5 분 동안 버블링하고, 반응 혼합액을 실링하고 용액을 72 시간 동안 실온에서 가열하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하였다. 황색 고체는 에테르로 교반하고, 필터링하고 난 후, 진공오븐에서 건조시켜 (3-(2H,3H-벤조[e]1,4-디옥신-6-일)(1H-인다졸-5-일))에톡시메탄이민 하이드로클로라이드를 수득하였다 (0.363 g, 100% 수율): ES-MS (m/z) 324 [M+1]⁺.

C. 6-{5-[5-(피롤리딘닐메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1H-인다졸-3-일}-2H,3H-벤조[e]1,4-디옥신

(3-(2H,3H-벤조[e]1,4-디옥신-6-일)(1H-인다졸-5-일))에톡시메탄이민 (0.336 g, 0.935 mmol)/메탄올 (5 mL)의 용액에 N-아미노-2-피롤리딘아세트아미드 (0.400 g, 2.80 mmol) 및 4.3 M 소듐 메톡사이드 (0.479 mL, 2.06 mmol)를 첨가하였다. 혼합액을 실링 튜브에서 95 °C를 유지하며 14 시간 동안 가열하였다. 용매는 회전 증발기로 제거하여 고체 잔류물을 얻었다. HPLC (30-100% 아세토니트릴/물)를 이용하여 잔류물을 정제함으로써 표제 화합물을 수득하였다. (0.061 g, 16% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.90 (br s, 1H), 13.30 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.48 (m, 4H); ES-MS (m/z) 403 [M+1]⁺.

실시예 427

[3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-옥소-3-피롤리딘프로필) 카르복사미드의 합성

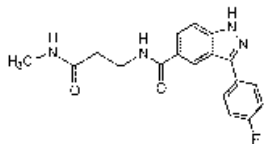


A. [3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]-N-(3-옥소-3-피롤리딘프로필)카르복사미드

테트라하이드로퓨란 (4 mL)에 실시예 88 (0.155 g, 0.474 mmol)을 녹인 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.192 g, 1.42 mmol)를 첨가하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.272 g, 1.42 mmol) 피롤리딘 (0.119 mL, 1.42 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가하였다. 용액을 16 시간 동안 실온에서 가열하였다. 물 (40 mL)을 첨가하고, 반응 혼합액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층은 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 필터링하고, 증발시켰다. HPLC (10-90% 아세토니트릴/물)를 이용하여 잔류물을 정제하였고, 순수 분액은 암모늄 하이드록사이드를 이용하여 염기성화하였고, 감압 하에서 증발시켰으며, 물로 희석시키고 나서, 필터링하여 표제 화합물을 수득하였다. (0.120 g, 66% 수율): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.50 (s, 1H), 8.73 (t, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (AB quartet, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (t, 2H), 3.57 (q, 1H), 3.46 (t, 1H), 3.35 (t, 2H), 2.62 (t, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.90 (quartet, 1H), 1.80 (quartet, 1H); ES-MS (m/z) 381 [M+1]⁺.

실시예 428

<2652> 3-{{3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)}카르보닐아미노}-N-메틸 프로판아미드의 합성



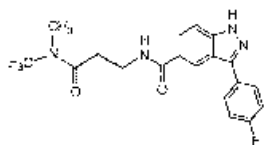
<2653>

<2654> A. 3-{{3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)}카르보닐아미노}-N-메틸 프로판아미드

<2655> 테트라하이드로퓨란 (5 mL)에 실시예 88 (0.200 g, 0.611 mmol)을 녹인 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.247 g, 1.83 mmol)를 첨가하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.351 g, 1.83 mmol), 메틸 아민 (2 M/테트라하이드로퓨란; 0.915 mL, 1.83 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가하였다. 용액을 3 시간 동안 실온에서 가열하였다. 물 (40 mL)을 첨가하고, 반응 혼합액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층은 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 필터링하고 나서 증발시켰다. HPLC (10-90% 아세토니트릴/물)을 이용하여 잔류물을 정제하였으며, 순수 분액은 암모늄 하이드록사이드를 이용하여 염기성화시켰으며, 용액을 감압 하에서 증발시키고 나서, 물로 희석시킨 후, 필터링하여 표제 화합물을 수득하였다. (0.130 g, 63% 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.45 (s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (AB quartet, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 3.49 (q, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.57 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (t, 1H); ES-MS (m/z) 341 [M+1] $^+$.

<2656> 실시예 429

<2657> 3-{{3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)}카르보닐아미노}-N,N-디메틸 프로판아미드의 합성



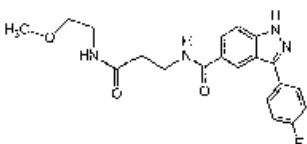
<2658>

<2659> A. 3-{{3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)}카르보닐아미노}-N,N-디메틸 프로판아미드

<2660> 테트라하이드로퓨란 (5 mL)에 실시예 88 (0.200 g, 0.611 mmol)을 녹인 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.247 g, 1.83 mmol)를 첨가하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.351 g, 1.83 mmol), 디메틸 아민 (2 M/테트라하이드로퓨란; 0.915 mL, 1.83 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가하였다. 용액을 3 시간 동안 실온에서 가열하였다. 물 (40 mL)을 첨가하고 반응 혼합액을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였으며, 유기층은 무수 소듐 설페이트로 건조시키고 필터링하고 증발시켰다. 잔류물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물)로 정제하였으며, 순수 분액은 암모늄 하이드록사이드로 염기성화시켰으며 감압 하에서 증발시키고 나서, 물로 희석시킨 후 필터링하여 표제 화합물을 수득하였다. (0.140 g, 65% 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.43 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (AB quartet, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (t, 2H), 3.50 (q, 2H), 2.97 (m, 3H), 2.83 (m, 3H), 2.61 (t, 2H); ES-MS (m/z) 355 [M+1] $^+$.

<2661> 실시예 430

<2662> 3-{{3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)}카르보닐아미노}-N-(2-메톡시에틸)프로판아미드의 합성



<2663>

- <2664> A. 3-([3-(4-플루오로페닐)(1H-인다졸-5-일)]카르보닐아미노}-N-(2-메톡시에틸) 프로판아미드
- <2665> 테트라하이드로퓨란 (5 mL)에 실시예 88 (0.200 g, 0.611 mmol)을 녹인 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (0.247 g, 1.83 mmol)를 첨가하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.351 g, 1.83 mmol), 2-메톡시에틸아민 (0.159 mL, 1.83 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)를 첨가하였다. 용액을 3 시간 동안 실온에서 가열하였다. 물 (40 mL)을 첨가하고, 반응혼합액을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하고, 유기층은 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 필터링하고 증발시켰다. 잔류물은 HPLC (10-90% 아세토니트릴/물)으로 정제하였고, 순수 분액은 암모늄 하이드록사이드로 염기성화시켰으며, 감압 하에서 증발시켰으며, 물로 희석시키고 필터링하여 표제 화합물을 수득하였다. (0.143 g, 61% 수율): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.42 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (AB quartet, 2H), 7.99 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 3.50 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.18 (d, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.41 (t, 2H); ES-MS (m/z) 385 [M+1] $^+$.
- <2666> **실시예 437. 화합물의 활성을 측정하기 위한 분석**
- <2667> 본 발명의 화합물을 하기의 과정에 따라 그의 활성에 대해 분석할 수 있다.
- <2668> JNK2 분석
- <2669> 수중의 20 mM HEPES(pH 7.6), 0.1 mM EDTA, 2.5 mM 염화 마그네슘, 0.004% 트리톤 X100, 2 $\mu\text{g/mL}$ 의 류페틴, 20 mM β -글리세롤포스페이트, 0.1 mM 나트륨 바나데이트 및 2 mM DTT로 이루어진 20% DMSO/80% 희석 완충액 중의 시험 화합물 10 μL 에 동일한 희석 완충액 중의 50 ng His6-JNK2 30 μL 를 가한다. 상기 혼합물을 실온에서 3 분간 예비 배양한다. 수중의 20 mM HEPES(pH 7.6), 50 mM 염화 나트륨, 0.1 mM EDTA, 24 mM 염화 마그네슘, 1 mM DTT, 25 mM PNPP, 0.05% 트리톤 X100, 11 μM ATP 및 0.5 μCi γ - ^{32}P ATP로 이루어진 분석 완충액 중의 10 μg GST-c-Jun(1-79) 60 μL 를 가하고 반응을 실온에서 1 시간 동안 진행시킨다. 상기 c-Jun 인산화를 12.5% 트리클로로아세트산 150 μL 의 첨가에 의해 종결시킨다. 30 분 후에, 침전물을 필터 플레이트 상으로 수확하고, 섭광 유체 50 μL 로 희석하고 계수기로 정량분석한다. IC_{50} 값을 상기 c-Jun 인산화가 대조 값의 50%까지 감소되는 시험 화합물의 농도로서 계산한다. 본 발명의 바람직한 화합물은 상기 분석에서 0.01 내지 10 μM 범위의 IC_{50} 값을 갖는다.
- <2670> JNK3 분석
- <2671> 수중의 20 mM HEPES(pH 7.6), 0.1 mM EDTA, 2.5 mM 염화 마그네슘, 0.004% 트리톤 X100, 2 $\mu\text{g/mL}$ 의 류페틴, 20 mM β -글리세롤포스페이트, 0.1 mM 나트륨 바나데이트 및 2 mM DTT로 이루어진 20% DMSO/80% 희석 완충액 중의 시험 화합물 10 μL 에 동일한 희석 완충액 중의 200 ng His6-JNK3 30 μL 를 가한다. 상기 혼합물을 실온에서 3 분간 예비 배양한다. 수중의 20 mM HEPES(pH 7.6), 50 mM 염화 나트륨, 0.1 mM EDTA, 24 mM 염화 마그네슘, 1 mM DTT, 25 mM PNPP, 0.05% 트리톤 X100, 11 μM ATP 및 0.5 μCi γ - ^{32}P ATP로 이루어진 분석 완충액 중의 10 μg GST-c-Jun(1-79) 60 μL 를 가하고 반응을 실온에서 1 시간 동안 진행시킨다. 상기 c-Jun 인산화를 12.5% 트리클로로아세트산 150 μL 의 첨가에 의해 종결시킨다. 30 분 후에, 침전물을 필터 플레이트 상으로 수확하고, 섭광 유체 50 μL 로 희석하고 계수기로 정량분석한다. IC_{50} 값을 상기 c-Jun 인산화가 대조 값의 50%까지 감소되는 시험 화합물의 농도로서 계산한다. 본 발명의 바람직한 화합물은 상기 분석에서 0.01 내지 10 μM 범위의 IC_{50} 값을 갖는다.
- <2672> 주르캣 T-세포 IL-2 생산 분석
- <2673> 주르캣(Jurkat) T 세포(클론 E6-1)를 아메리칸 티슈 컬처 콜렉션으로부터 구입하여 10% 소 태아 혈청(Hyclone) 및 페니실린/스트렙토마이신과 함께 2 mM 글루타민(Mediatech)을 함유하는 RPMI 1640 배지로 이루어진 생육 배지에서 유지시킨다. 모든 세포를 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 95% 공기 및 5% CO_2 중에서 배양한다. 세포를 200 μL 의 배

지 중에서 웰 당 0.2×10^6 세포의 밀도로 도달한다. 화합물 모액(20 mM)을 생육 배지로 희석하고 각 웰에 25 μ L의 부피로 10 배 농축된 농도로서 가하고, 혼합하고 30 분간 세포와 함께 예비 배양시킨다. 화합물 비히클(디메틸설폭사이드)을 모든 샘플에서 0.5%의 최종 농도로 유지시킨다. 30 분 후에 세포를 PHA(포르볼 머리스테이트 아세테이트; 최종 농도 50 μ g/mL) 및 PHA(피토헤마글루티닌; 최종 농도 2 μ g/mL)로 활성화시킨다. PMA 및 PHA를 생육 배지로 구성된 10 배 농축된 용액으로서 가하고 웰 당 25 μ L의 부피로 가한다. 세포 플레이트를 10 시간 동안 배양한다. 세포를 원심분리에 의해 펠렛화하고 배지를 제거하고 -20 °C에서 보관한다. 배지 분액들을 제조자의 지시(Endogen)에 따라 IL-2의 존재에 대해서 샌드위치 ELISA에 의해 분석한다. IC_{50} 값을 상기 IL-2 생산이 대조 값의 50%까지 감소되는 시험 화합물의 농도로서 계산한다. 본 발명의 바람직한 화합물은 상기 분석에서 0.1 내지 30 μ M 범위의 IC_{50} 값을 갖는다.

<2674> 래트 생체 내 LPS-유도된 TNF- α 생산 분석

<2675> 찰스 리버 래보라토리즈로부터 입수한 7 주된 수컷 CD 래트를 사용 전에 1 주일 동안 순응시켰다. 측면 꼬리 정맥에 간단한 이소플루란 마취 하에 22 게이지 이상의 바늘 카테터를 사용하여 피부를 통해 캐놀러를 삽입하였다. 래트에게 시험 화합물을 0.05 mg/kg LPS(E. Coli 055:BS)의 주입 전 15 내지 180 분 전에 꼬리 정맥 카테터를 통해 또는 위관 영양법을 통해 정맥 내 주입에 의해 투여하였다. LPS 시험 후 90 분째에 심장 천자를 통해 채혈하였다. 혈장을 리튬 헤파린 분리 튜브를 사용하여 준비하고 분석 때까지 -80 °C에서 동결시켰다. TNF- α 수준을 래트 특이적인 TNF- α ELISA 키트(Biosource)를 사용하여 측정하였다. ED_{50} 값을 상기 TNF- α 생산이 대조 값의 50%까지 감소되는 시험 화합물의 용량으로서 계산한다. 본 발명의 바람직한 화합물은 상기 분석에서 1 내지 30 mg/kg 범위의 ED_{50} 값을 갖는다.

<2676> 실시예 438. 전형적인 화합물들의 활성

<2677> 본 발명의 전형적인 화합물들을 예를 들어 실시예 437에 개시된 분석에 의해 JNK2를 억제하는 그들의 능력에 대해 분석하였다. 상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 바람직한 화합물은 상기 분석에서 0.01 내지 10 μ M 범위의 IC_{50} 값을 갖는다.

<2678> 이를 위해서, JNK2 분석에서 10 μ M이하의 IC_{50} 값을 갖는 화합물들로는 실시예 5-8, 10-14, 16-23, 25-28, 34-39, 42-44, 45-46, 49-55, 57, 59, 61-122, 124, 127-129, 131, 134-136, 139-142, 144-187, 189-220, 222-233, 235-249, 251-269, 271, 274, 278, 280-314, 316-355, 357-361, 363-399, 404-405, 407-420 및 422-426의 화합물들이 있다.

<2679> 본 발명의 바람직한 화합물은 JNK2 분석에서 1 μ M 이하의 IC_{50} 값을 가지며, 실시예 6, 11, 13-14, 16-20, 38, 44-45, 50-55, 57, 59, 61-63, 65, 68-74, 80-81, 84-85, 87-97, 99, 101, 105-107, 109-122, 124, 127-129, 131, 140, 147, 149-151, 153-155, 157-162, 164-187, 189-220, 222-233, 236-248, 251-258, 260-269, 271, 274-278, 280-314, 316-355, 357-361, 363-399, 404-405, 407-420 및 422-426의 화합물을 포함한다.

<2680> 본 발명의 보다 바람직한 화합물은 JNK2 분석에서 0.5 μ M 이하의 IC_{50} 값을 가지며, 실시예 69, 70, 118-119, 162, 166, 167-171, 173-176, 178, 199, 207-209, 211, 215-216, 219-220, 222, 224-226, 229-231, 236-237, 246, 253, 257-258, 260-263, 266-268, 271, 275, 285-286, 289, 292, 295-297, 299, 301, 306, 308-311, 314, 316-320, 327-335, 337, 340, 342, 353, 357-361, 363, 365, 367-372, 381-384, 386-399, 412, 414, 417-419, 422 및 424-425의 화합물을 포함한다.

<2681> 본 발명의 특정한 실시태양들을 예시를 목적으로 본원에 개시하였지만, 다양한 변경들을 본 발명의 진의 및 범위로부터 이탈되지 않고 수행할 수 있음을 알 것이다. 상기과 같은 변경들을 첨부된 청구의 범위 내에 포함시키고자 한다.

<2682> 다수의 참고문헌들을 인용하였으며, 이들의 전체 내용은 본 발명에 참고로 인용된다.