

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2012년 6월 21일 (21.06.2012)



(10) 국제공개번호
WO 2012/081916 A2

- (51) 국제특허분류:
C07D 231/56 (2006.01) A01P 7/04 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2011/009670
- (22) 국제출원일: 2011년 12월 15일 (15.12.2011)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2010-0129878 2010년 12월 17일 (17.12.2010) KR
- (71) 출원인 (US을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **한국 화학연구원 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY)** [KR/KR]; 대전 유성구 장동 100번지, 305-343 Daejeon (KR). **주식회사 경농 (KYUNG NONG CORPORATION)** [KR/KR]; 서울시 서초구 서초2동 1337-4, 137-860 Seoul (KR).
- (72) 발명자: **김**
- (75) 발명자/출원인 (US에 한하여): **장성연 (CHANG, Sung Youn)** [KR/KR]; 대전시 유성구 신성동 대림두레아파트 110동 706호, 305-720 Daejeon (KR). **허정녕 (HEO, Jung Nyoun)** [KR/KR]; 대전시 서구 둔산동 한마루아파트 7동 1106호, 302-120 Daejeon (KR). **이혁 (LEE, Hyuk)** [KR/KR]; 서울시 강남구 압구정동 408번지 미성아파트 24동 1008호, 135-785 Seoul (KR). **김범태 (KIM, Bum Tae)** [KR/KR]; 대전시 유성구 봉명동 533-2 CJ 나인파크 102동 1502호, 305-301 Daejeon (KR). **황인천 (HWANG, In-Cheon)** [KR/KR]; 경상북도 경주시 황성동 삼보타운 107동 203호, 780-130 Gyeong-sangbuk-do (KR). **김종관 (KIM, Jong-Kwan)** [KR/KR];

경상북도 경주시 동천동 759-1번지, 780-934 Gyeong-sangbuk-do (KR).

(74) 대리인: **제일특허법인 (FIRSTLAW P.C.)**; 서울시 서초구 양재동 275-7 트러스트타워, 137-739 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: INDAZOLE DERIVATIVE AND A PESTICIDE COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(54) 발명의 명칭 : 인다졸 유도체 및 이를 함유하는 살충제 조성물

(57) Abstract: The indazole derivative or a salt thereof, and the pesticide composition containing the same of the present invention have an outstanding effect in controlling various pest species of mites and insects, and in particular *Tetranychus urticae* and *Nilaparvata lugens* or *Plutella xylostella* and *Spodoptera litura* and the like, and thus mites and insects can be controlled by processing crops or their habitats with the indazole derivative or a salt thereof.

(57) 요약서: 본 발명의 인다졸 유도체 또는 이의 염, 및 이를 함유하는 살충제 조성물은, 진드기 및 곤충류의 다양한 해충류, 특히 점박이 응애, 벼멸구, 또는 배추 줄나방, 담배거세미나방 등에 대한 방제 효과가 우수하므로, 상기 인다졸 유도체 또는 이의 염을 농작물 또는 이의 서식지에 처리하여 진드기 또는 곤충을 방제할 수 있다.



WO 2012/081916 A2

인다졸 유도체 및 이를 함유하는 살충제 조성물

기술분야

5 본 발명은 나방류, 멸구류 및 응애류 등에 살충 효과가 있는 인다졸 유도체 및 이를 함유하는 살충제 조성물에 관한 것이다.

배경기술

10 종래에 많이 사용되었던 살충제로서 카바메이트계 살충제 또는 유기인계 살충제를 들 수 있는데, 이들 살충제는 아세틸콜린에스테라제를 저해하여 효과를 발휘한다. 그런데 이들 살충제를 오래 사용하면서 저항성을 보이는 해충이 나타나 새로운 작용기작의 살충제 개발이 필요하게 되었고, 칼슘이온 통로인 리아노딘(ryanodine) 수용체가 해충을 방제하기 위한 새로운 표적으로 대
15 두되었다.

 지금까지 리아노딘 수용체에 결합하는 살충제로 시판된 것은 니혼 노약쿠(Nihon Nohyaku)사가 발견하고 바이엘 크롭 사이언스(Bayer Crop Science)사가 함께 개발한 플루벤디아마이드(flubendiamide, PhoenixTM, TakumiTM, EP 1380209 A1) 와 듀폰트(DuPont)사가 개발한 안트라닐아마이드(anthranilamide) 구조의 클로란트라닐리프롤(chlorantraniliprole, RynaxypyrTM, WO 01/070671 A2)이 있다.
20

 이 두 화합물은 리아노딘 수용체에 결합하여 칼슘 이온통로를 교란시킴으로써 살충 효과를 나타내는 물질로서, 특히 나방류에 대한 살충작용이 강력하다고 알려져 있다. 그리고 이들 화합물은 척추 동물보다 무척추 동물에서 활성이 강하여 포유류에 대한 독성이 적다는 장점이 있다.
25

 그러나 클로란트라닐리프롤은 나방과 딱정벌레에만 살충효과가 있어 스펙트럼이 좁다는 단점이 있다.

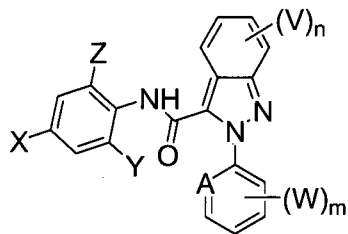
 또한 닛산 케미칼(Nissan Chemicals)사와 신젠타(Syngenta)사 등 다른 회사들도 리아노딘 수용체에 결합하는 살충제에 대한 여러 특허를 출원했지만
30 아직 상품화하지는 못하였다.

발명의 요약

따라서, 본 발명의 목적은 나방류를 비롯한 다양한 해충류에 살충 효과가 있는 새로운 화합물 및 이를 함유하는 살충제 조성물을 제공하는 것이다.

상기 목적에 따라, 본 발명은 하기 화학식 1의 인다졸 유도체 또는 이의 염인 화합물을 제공한다:

화학식 1



10

상기 식에서, A는 N 또는 CH이고; n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 4의 정수이고; V 및 W는 각각 독립적으로 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알콕시이고; X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 H, 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, -C(=O)-NH-R¹ 또는 -NH-C(=O)-O-R² 이고, 여기서 R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₂₋₆알켄일 또는 C₁₋₈알킬이며, 상기 알킬, 알콕시 및 알켄일은 각각 독립적으로 하이드록시, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₃알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환될 수 있다.

상기 다른 목적에 따라, 본 발명은 상기 화학식 1의 인다졸 유도체 또는 이의 염을 활성성분으로서 함유하는 살충제 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 인다졸 유도체 또는 이의 염을 농작물 또는 이의 서식지에 처리하여 진드기 또는 곤충을 방제하는 방법을 제공한다.

본 발명에 따른 인다졸 유도체 및 이를 함유하는 살충제 조성물은 나방류 외에도 흡즙곤충인 점박이 응애와 벼멸구 등 다양한 진드기 및 곤충류의 해충에 우수한 살충 효과를 보인다.

25

발명의 상세한 내용

이하, 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다.

5 본 발명의 화학식 1의 인다졸 유도체에 있어서, 바람직하게는, 상기 A가 N이다.

 바람직하게는, 상기 화학식 1에서, 상기 X 및 Y가 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁₋₆알킬 또는 시아노이고; 상기 Z가 -C(=O)-NH-R¹ 또는 -NH-C(=O)-O-R²
10 이고, 여기서, R¹은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, R²는 C₂₋₆알켄일이거나, 할로젠 또는 C₁₋₃알콕시로 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬이다.

 바람직하게는, 상기 화학식 1에서, 상기 n 및 m이 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고; 상기 V 및 W가 각각 독립적으로 할로젠 또는 C₁₋₆알킬이다.

15

 바람직하게는, 상기 화학식 1에서, 상기 A가 N 또는 CH이고; 상기 n 및 m이 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고; 상기 V 및 W가 각각 독립적으로 할로젠 또는 C₁₋₆알킬이고; 상기 X 및 Y가 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁₋₆알킬 또는 시아노이고; 상기 Z가 -C(=O)-NH-R¹ 또는 -NH-C(=O)-O-R² 이고, 여기서, R¹
20 은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, R²는 C₂₋₆알켄일이거나, 할로젠 또는 C₁₋₃알콕시로 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬이다.

 본 발명에 따른 화학식 1의 인다졸 유도체로서 바람직한 화합물의 구체적인 예는 하기와 같으며, 이의 염도 가능하다.

- 25 1) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 2) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 3) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-
30 인다졸-3-카복사미드;

- 4) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-페닐-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 5) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 5 6) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 7) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(5-메틸피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 8) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 10 9) N-(2-(이소프로필카바모일)-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 10) N-(2-(메틸카바모일)-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 15 11) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 12) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 13) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 20 14) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 15) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 25 16) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 17) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 18) N-(2-(메틸카바모일)-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 30

- 19) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 20) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 5 21) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 22) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 23) N-(2-(메틸카바모일)-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-
10 메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 24) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 25) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 15 26) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 27) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 28) 메틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미
20 도)페닐)카바메이트;
- 29) 이소부틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복
사미도)페닐)카바메이트;
- 30) 헵틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미
도)페닐)카바메이트;
- 25 31) 2-메톡시에틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카
복사미도)페닐)카바메이트;
- 32) 3-클로로프로필 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-
카복사미도)페닐)카바메이트;
- 33) 알릴 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미
30 도)페닐)카바메이트;

- 34) 2-브로모에틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 35) 메틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 5 36) 이소부틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 37) 헵틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 38) 2-메톡시에틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 10 39) 3-클로로프로필 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 40) 알릴 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 15 41) 2-브로모에틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 42) 메틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 43) 이소부틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 20 44) 헵틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 45) 2-메톡시에틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 25 46) 3-클로로프로필 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 47) 알릴 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 30 48) 2-브로모에틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;

- 49) 메틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 50) 이소부틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 5 51) 헵틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 52) 2-메톡시에틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 53) 3-클로로프로필 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 10 54) 알릴 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트; 및
- 55) 2-브로모에틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트.

15

본 발명에 따른 화학식 1의 인다졸 유도체로서 더욱 바람직한 화합물의 구체적인 예는 하기와 같으며, 이의 염도 가능하다.

- 1) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 20 2) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 3) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 5) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 25 13) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 26) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 30 27) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로

피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드.

30) 헵틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트; 및

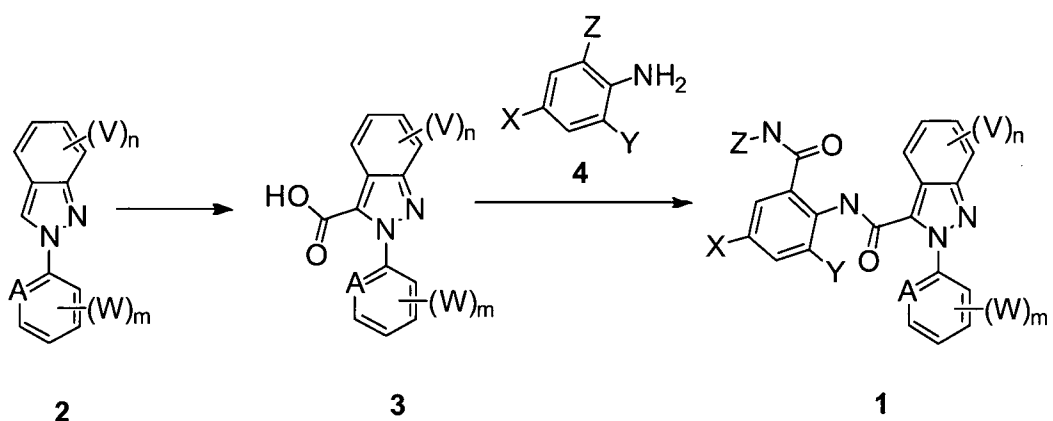
38) 2-메톡시에틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트.

본 발명의 범주에는 상기 화학식 1의 화합물 뿐만 아니라 및 이의 염의 형태도 포함된다. 본 발명의 화합물의 염은 농업적으로 적합한 무기산 또는 유기산의 염인 것이 바람직하며, 예를 들어 브롬산, 염산, 질산, 인산, 황산, 아세트산, 부티르산, 푸마르산, 젖산, 말레산, 말론산, 옥살산, 프로피온산, 살리실산, 타르타르산, 4-톨루엔술폰산 또는 발레르산에 의한 산-부가염을 포함한다.

이하, 본 발명의 인다졸 유도체의 제조방법을 구체적으로 설명한다.

하나의 실시 양태에서, 하기 반응식 1과 같이 하기 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다.

반응식 1



상기 반응식 1에서, A, V, W, X, Y, Z, M, 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

먼저, 화학식 2의 인다졸 화합물에 THF를 더하여 상온에서 용해한 후 온도를 -78°C 로 낮추고, 리튬 디소프로필아민(LDA)을 천천히 가한 뒤 1~2시간 동안 교반한다. 여기에 드라이아이스를 더하고 밀봉 조건에서 반응 혼합물에 CO_2 를 공급한다. 이 상태에서 1~2시간 동안 교반하여 카복실산이 도입된 화학식 3의 인다졸 화합물을 얻을 수 있다.

앞에서 얻은 화학식 3의 화합물에 화학식 4의 아닐린 화합물 및 아세토니트릴을 더하고, 3-피콜린을 넣은 뒤 30분~1시간 동안 교반한다. 이 용액에 메탄술폰일클로라이드를 가하고 상온에서 1~2시간 교반하고, 생성된 고체를 여과하여 화학식 1의 화합물을 얻을 수 있다.

이와 같은 방법으로 고체가 생성되지 않을 경우, 이 반응물에 H_2O 를 더한 뒤 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ 에서 30분~1시간 동안 교반하고 다시 상온으로 내린 뒤, 생성된 고체를 여과하여 화학식 1의 화합물을 얻을 수 있다. 또한 위와 같이 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ 로 가열한 뒤 상온으로 내려도 고체가 생성되지 않을 경우에는 실리카겔 크로마토그래피로 분리하여 화학식 1의 화합물을 얻을 수 있다.

또한 화학식 3의 화합물을 아세토니트릴에 녹이고, 3-피콜린 또는 Et_3N 을 적가한 뒤 30분 후에 메탄술폰일클로라이드를 더하고, 화학식 4의 아닐린 화합물을 더한 뒤 상온에서 2~3시간 반응하여, 생성된 고체를 여과하여 화학식 1의 화합물을 얻을 수 있다.

상기 화학식 4의 아닐린 화합물은 다음 문헌들에 개시된 방법에 따라 합성할 수 있다.

i) Method for preparing N-phenylpyrazole-1-carboxamides, Shapiro, Rafael et al., WO 2006/062978, 2006.06.15 ;

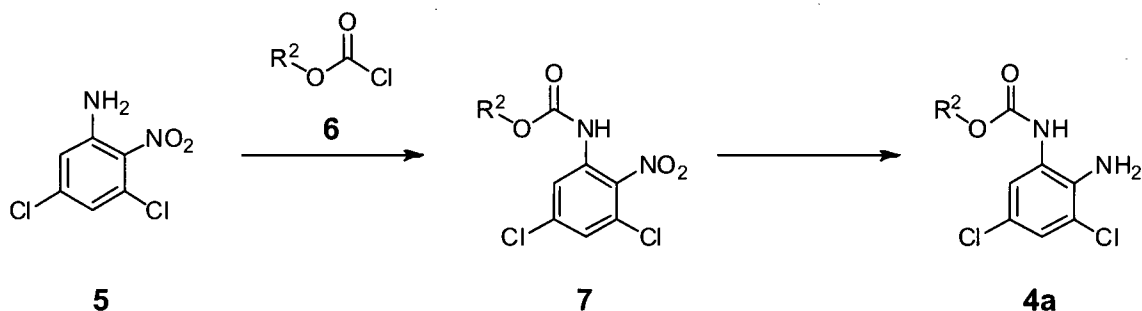
ii) Design and synthesis of novel anthranilic diamides containing 5,7-dimethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, Dong, Wei-li et al., Journal of Chemical Research, (9), 530-533, 2008; 및

iii) Insecticidal anthranilic diamides: A new class of potent ryanodine receptor activators By Lahm, George P. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15(22), 4898-4906, 2005.

상기 문헌에 발표되지 않은 화학식 4의 아닐린 화합물 중 화학식 4a의

화합물은 하기 반응식 2의 방법으로, 화학식 4b의 화합물은 하기 반응식 3의 방법으로 제조할 수 있다.

반응식 2

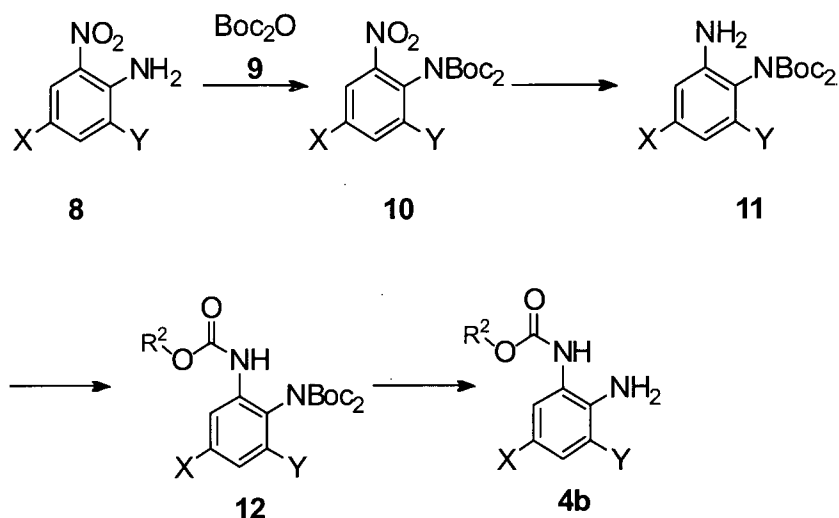


상기 반응식 2에서, R²는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

화학식 6의 클로로포르메이트 화합물을 용매로 하여 화학식 5의 3,5-디클로로-2-니트로아닐린을 더하고 20~24시간 환류반응하거나, 130℃에서 20~24시간 반응시키면 카바메이트가 치환된 화학식 7의 니트로벤젠 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 7의 화합물을 THF에 녹이고, 소듐 하이드로설파이트와 소듐 바이카보네이트를 녹인 수용액을 더한 뒤에 상온에서 2~4시간 반응시키면 카바메이트가 치환된 화학식 4a의 아닐린 화합물을 얻을 수 있다.

여기에서, 화학식 5의 3,5-디클로로-2-니트로아닐린은 문헌 [Design, Synthesis, and Evaluation of the Antiproliferative Activity of a Series of Novel Fused Xanthenone aminoderivatives in Human Breast Cancer Cells, Vasiliki Giannouli et al, Journal of medicinal Chemistry, 50(7), 1716-1719, 2007]에 개시된 방법에 따라 합성할 수 있다. 또한, 니트로벤젠을 아닐린으로 환원하는 방법은 US 공개특허공보 제2008-0287468호(Ohlmeyer, Michael J. et al)을 참고하였다.

반응식 3



상기 반응식 3에서, X, Y 및 R²는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

- 5 화학식 8의 니트로아닐린 화합물을 THF에 녹인 뒤에 화학식 9의 디-*t*-부틸 디카보네이트를 더하고 촉매로 4-디메틸아미노피리딘을 더한 뒤에 3~5시간 동안 환류반응하면 Boc으로 보호된 화학식 10의 아닐린 화합물을 얻을 수 있다.

- 10 화학식 10의 니트로벤젠 화합물을 에탄올에 녹이고 염화주석을 더하여 상온에서 2~4시간 동안 교반하면 화학식 11의 아닐린 화합물을 얻을 수 있다. 또는 화학식 10의 니트로벤젠 화합물을 THF에 녹이고, 소듐 하이드로설파이트와 소듐 바이카보네이트를 녹인 수용액을 더한 뒤에 상온에서 2~4시간 반응해도 화학식 11의 아닐린 화합물을 얻을 수 있다.

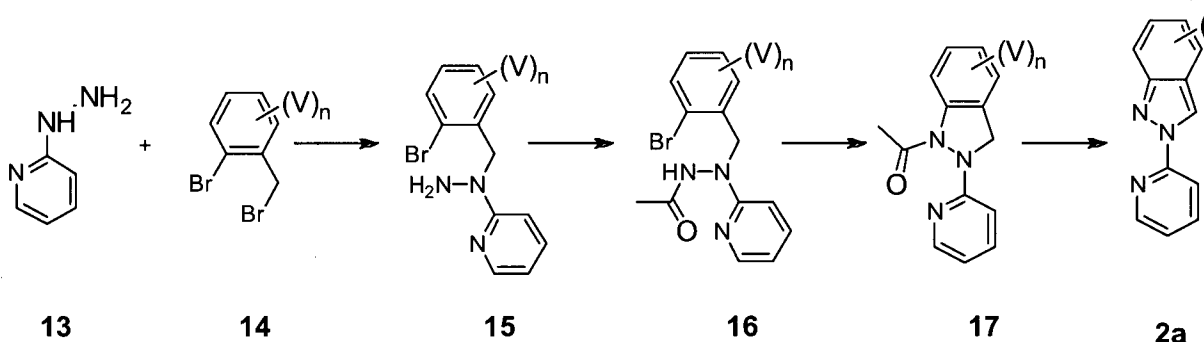
- 15 화학식 11의 아닐린 화합물에 피리딘과 클로로포르메이트를 더하고 80℃에서 2~24시간 교반하면 카바메이트가 치환된 화학식 12의 화합물을 얻을 수 있다. 클로로포르메이트가 2-브로모에틸 클로로포르메이트일 경우에는, 화학식 11의 아닐린 화합물을 디클로로메탄에 녹이고 피리딘과 2-브로모에틸 클로로포르메이트를 더한 뒤 실온에서 4~24시간 교반하는 방법으로도 카바메이트가 치환된 화학식 12의 화합물을 얻을 수 있다.

- 20 화학식 12의 화합물을 디클로로메탄에 녹이고 TFA를 더하여 실온에서 1~8시간 교반하면 카바메이트가 치환된 화학식 4b의 아닐린 화합물을 얻을 수 있다.

화학식 8의 화합물에서 X=CN 및 Y=Me인 화합물, 즉 4-아미노-3-메틸-5-니트로벤조니트릴은 PCT 공개특허공보 WO 2007/56155 A1호(CHEMBRIDGE RESEARCH LABORATORIES, INC.)에 개시된 방법으로 합성할 수 있다.

- 5 상기 화학식 2의 화합물을 제조하는 하나의 실시 양태에서, 하기 반응식 4와 같이 하기 화학식 2a의 화합물을 제조할 수 있다.

반응식 4



- 10 상기 반응식 4에서, V 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

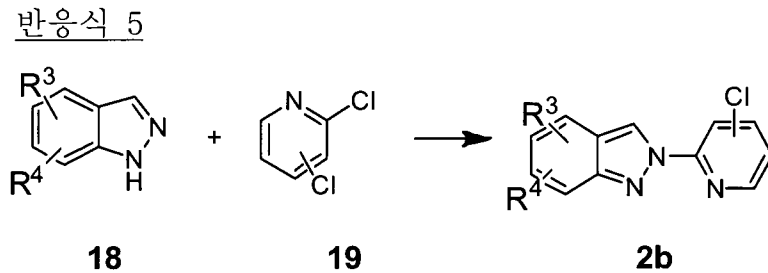
먼저, 0℃에서 1.0M NaHMDS와 화학식 13의 2-히드라지노피리딘을 15~30 분 동안 교반한 뒤, 상온에서 1~2시간 동안 교반한다. 다시 0℃로 온도를 낮추고 화학식 14의 1-브로모-2-(브로모메틸)벤젠을 THF에 녹여 천천히 적가한 후, 5~10분 후에 상온으로 올려 다시 2~5시간 동안 교반하여 화학식 15의 화합물을 합성한다.

상기 합성한 화학식 15의 화합물을 CH₂Cl₂에 녹인 후 Et₃N을 넣고 상온에서 30분~1시간 동안 교반한다. 이후 0℃에서 아세틸무수물을 천천히 가한 후 상온에서 12~18시간 교반한다. 이 반응으로 얻어진 아세틸화된 화학식 16의 화합물에 CuI를 더하고 다이옥산에 녹인 후, 100~110℃에서 15~20시간 동안 교반한다.

이렇게 얻은 고리화된 화학식 17의 화합물을 MeOH에 녹인 뒤 5N NaOH를 더하여 70~80℃에서 30분~1시간 동안 교반하고, 상온에서 CH₂Cl₂를 더하여 공기중에서 18~24시간 교반하고 산화시켜 화학식 2a의 화합물을 얻을 수 있다(참조 문헌: Synthesis of 2-Aryl-2H-indazoles via Copper(I)-Catalyzed

Intramolecular Amination Reaction, Rui Liu et al., Heterocycles, 2007, 71, 1755-1763).

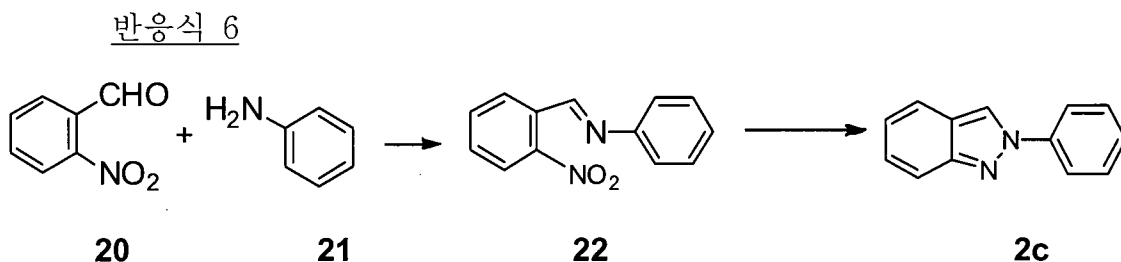
상기 화학식 2의 화합물을 제조하는 또 하나의 실시 양태에서, 하기 반
응식 5과 같이 하기 화학식 2b 화합물을 제조할 수 있다.



상기 반응식 5에서 R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이
다.

화학식 18의 인다졸 화합물에 화학식 19의 디클로로피리딘과 염기(NaH
또는 K_2CO_3) 및 DMF 용매를 더하고, 80~125°C에서 16~26시간 동안 교반하여, 클
로로피리딜기가 치환된 화학식 2b의 인다졸 화합물을 얻을 수 있다.

상기 화학식 2의 화합물을 제조하는 또 하나의 실시 양태에서, 하기 반
응식 6과 같이 하기 화학식 2c의 화합물을 제조할 수 있다.



화학식 20의 2-니트로벤즈알데히드에 화학식 21의 아닐린 및 $(\text{Et}_3\text{O})\text{P}$ 를
더하고 70~80°C에서 마이크로웨이브를 2~5분 동안 조사한 후, 140~150°C에서
마이크로웨이브를 10분 동안 조사하여, 페닐이 치환된 화학식 2c의 인다졸 화

합물을 얻을 수 있다(참조 문헌: Microwave-assisted Cadogan reaction for the synthesis of 2-aryl-2H-indazols, 2-aryl-1H-benzimidazoles, 2-carbonylindoles, carbazole, and phenazine, Creencia, Evelyn Cuevas et al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 46(6), 1309-1317, 2009).

5

또한, 본 발명은 활성성분으로서 유효량의 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 염을 담체와 함께 함유하는 살충제 조성물을 제공한다.

아울러, 본 발명은 상기 화학식 1에 따른 화합물 또는 이의 염을 농작물 또는 이의 서식지에 처리하여 진드기 또는 곤충을 방제하는 방법을 제공한다.

이와 같은 본 발명의 인다졸 유도체 및 이를 함유하는 살충제 조성물은 진드기 및 곤충류의 다양한 해충류, 특히 점박이 응애, 벼멸구, 배추 줄나방, 담배거세미나방에 대한 우수한 살충 효과를 발휘할 수 있다.

이하, 본 발명을 하기 실시예를 통하여 상세하게 설명한다. 그러나, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

20

이하 실시예에서 사용되는 다음 화합물들은 이하의 문헌에 개시된 방법에 따라 제조된 것을 사용하였다:

i) 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드,

2-아미노-5-브로모-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드, 및

25 2-아미노-5-브로모-N,3-디메틸벤즈아마이드

-> 문헌 [Method for preparing N-phenylpyrazole-1-carboxamides, Shapiro, Rafael et al., WO 2006/062978, 2006.06.15]

ii) 2-아미노-5-클로로-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드

-> 문헌 [Design and synthesis of novel anthranilic diamides containing

30 5,7-dimethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, Dong, Wei-li et al.,

Journal of Chemical Research, (9), 530-533; 2008]

iii) 2-아미노-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드, 및

2-아미노-N,3-디메틸벤즈아마이드

-> 문헌 [Insecticidal anthranilic diamides: A new class of potent ryanodine receptor activators By Lahm, George P. et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15(22), 4898-4906; 2005]

iv) 3,5-디클로로-2-니트로아닐린

-> 문헌 [Design, Synthesis, and Evaluation of the Antiproliferative Activity of a Series of Novel Fused Xanthenone aminoderivatives in Human Breast Cancer Cells, Vasiliki Giannouli et al, Journal of medicinal Chemistry, 50(7), 1716-1719, 2007]

실시예 1: N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

단계 1. 1-(2-브로모벤질)-1-(피리딘-2-일)히드라진

100mL 1목 둥근바닥 플라스크를 얼음수조로 0℃로 맞추고 1.0M NaHMDs(25mL, 25mmol)를 넣고 1-(피리딘-2-일)히드라진(2.62g, 24mmol)을 넣어 교반하였다. 15분 후 상온으로 올려 다시 1시간 교반하였다. 다시 0℃로 맞추고 1-브로모-2-(브로모메틸)벤젠(5.0g, 20mmol)를 THF(6mL)로 녹여 천천히 적가하고, 5분 후 상온으로 올려 다시 2시간 교반하였다. 물로 반응을 종료하고 CH₂Cl₂로 추출 후 MgSO₄로 건조하고 감압 농축된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(Hex/EA = 9:1)로 분리하여 표제의 화합물을 합성하였다(밝은 주황색 액체, 수율: 99%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.16(d, 1H, J=4.2Hz), 7.58(d, 1H, J=7.8Hz), 7.49(m, 1H), 7.24(m, 2H), 7.13(t, 1H, J=7.4Hz), 7.03(d, 1H, J=8.4Hz), 6.63(m, 1H), 5.03(s, 2H), 3.97(s, 2H).

단계 2. 2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸

25mL 둥근바닥 플라스크를 N₂ 가스로 퍼징시켜 주고, 여기에 1-(2-브로

모벤질)-1-(피리딘-2-일)히드라진(4.49mmol, 1.25g)을 CH_2Cl_2 (45mL)에 용해시키고 Et_3N (5.39mmol, 750 μL)을 넣어 상온에서 30분 동안 교반하였다. 이를 얼음 수조에 넣고 아세틸무수물(5.39mmol, 400 μL)을 천천히 가한 후 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응을 종결시키기 위해 H_2O 30mL를 가해준 후 CH_2Cl_2 20mL로 3번 추출하였다. 추출한 유기층을 포화된 NaHCO_3 로 씻어준 후 추출액을 MgSO_4 로 건조하여 감압 농축시켰다. 이 화합물을 25mL 둥근바닥 플라스크로 옮겨서 N_2 가스로 퍼징시켰다. 여기에 CuI (0.4mmol, 78mg) 및 Cs_2CO_3 (10mmol, 3.26g)을 넣고 건조된 다이옥산 10mL에 용해시킨 후 105 $^\circ\text{C}$ 에서 20시간 동안 교반하였다. 반응을 종결시키기 위해 온도를 내린 후 실리카겔로 여과하여 CuI 와 Cs_2CO_3 을 제거하고, 여액을 감압하여 용매를 제거하였다. 다시 화합물을 100mL 둥근바닥 플라스크로 옮긴 후 MeOH 35mL에 용해시킨 후 5N NaOH 10mL을 넣고, 70 $^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 상온에서 CH_2Cl_2 (30mL)을 넣고 공기 중에서 교반하여 산화반응을 시켰다. 18시간 동안 교반시킨 후 감압 하에서 용매를 제거하고 30mL H_2O 를 가해준 후 20mL CH_2Cl_2 로 3번 추출하였다. 추출한 유기층을 MgSO_4 로 건조하여 감압 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(EA/Hex = 1:4)을 통하여 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 674mg, 수율: 77%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 9.11(s, 1H), 8.51(d, J=4.7Hz, 1H), 8.29(d, J=8.2Hz, 1H), 7.90(t, J=7.8Hz, 1H), 7.74(t, J=7.4Hz, 2H), 7.31(dd, J=13.9Hz, 7.1Hz, 2H), 7.14-7.05(m, 1H).

단계 3. 2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산

건조된 THF(0.7mL) 및 디소프로필아민(0.78mmol, 111 μL)을 20mL 바이알에 넣고 교반하며 녹인 후 -78 $^\circ\text{C}$ 로 온도를 떨어뜨렸다. 여기에 1.6M BuLi (0.78mmol, 0.49mL)을 천천히 넣고 다시 0 $^\circ\text{C}$ 로 온도를 올린 후 1시간 동안 교반하여 LDA를 합성하였다. 2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸(0.65mmol, 127mg)과 건조된 THF(1.2mL)를 20mL 바이알에 넣어 상온에서 용해한 후 온도를 -78 $^\circ\text{C}$ 로 내렸다. 여기에 LDA를 천천히 가하면서 교반이 잘 되는지 확인하였다. 1시간 동안 교반하여 갈색을 띄도록 하였다. 둥근바닥 플라스크에 드라이아이스를 넣고 캐눌라(cannular)를 이용하여 화합물에 CO_2 을 공급하여 주었다. CO_2 가 주입하면서 색이 연두색으로 변하게 하고, 이러한 상태에서 1시간 동안 교반하

였다. 반응을 종결시키기 위해 -78°C 에서 H_2O 을 한두 방울 떨어뜨리면서 종결하였다. 얼음물 30mL에 화합물을 가해준 후 에틸에테르 20mL로 씻어주었다. 물층을 pH 1로 하여 30mL CH_2Cl_2 로 추출하여 MgSO_4 로 건조하고 감압 농축시켜, 표제의 화합물을 합성하였다(갈색 고체, 130mg, 수율: 84%)을 수득하였다.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.61(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.56-8.47(m, 2H), 8.15(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.49(m, 1H), 7.46-7.38(m, 1H), 7.38-7.29(m, 1H).

단계 4. N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(피리딘-2-일)-2H-인다
10 졸-3-카복사미드

25mL 둥근바닥 플라스크를 N_2 가스로 퍼징시켰다. 2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산(0.4mmol, 96mg)을 아세토니트릴(MeCN) 4mL에 용해시킨 후, Et_3N (0.4mmol, 56 μL)을 넣고 30분 동안 교반하였다. 이후, 메탄술폰일클로라이드(0.4mmol, 31 μL)를 가하고 상온에서 10분 동안 교반하였다. 여기에 2-아미
15 노-5-클로로-3-메틸벤조산(0.4mmol, 74mg) 및 Et_3N (0.8mmol, 112 μL)을 넣고 출발물질을 용해시켰다. 상온에서 2시간 동안 교반한 후 메탄술폰일클로라이드(0.4mmol, 31 μL)를 한번 더 가하고 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물
20 에 메틸아민(1mL)과 THF(2mL)을 넣고 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 흰색의 고체를 침전시키고 MeOH로 씻어주어, 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 60.4mg, 수율: 36%).

^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 10.49(s, 1H), 8.46(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 8.31(d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.10(t, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 8.01(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.47(m, 2H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.35(s, 1H), 7.31-7.21(m, 1H), 2.72(d, $J=4.3\text{Hz}$, 3H), 2.39(s, 3H).

25 MS(relative intensity) 419.1(33), 401.1(13), 391.0(4), 361.0(2), 324.9(1), 298.1(2), 244.1(3), 222.1(100), 195.0(7), 167.2(1), 139.0(5).

실시예 2: N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

단계 1. 1-(2-브로모-4-플루오로벤질)-1-(피리딘-2-일)히드라진

1-브로모-2-(브로모메틸)벤젠 대신 2-브로모-1-(브로모메틸)-4-플루오로벤젠을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 70%).

5 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.16(d, 1H, $J=4.2\text{Hz}$), 7.50(m, 1H), 7.34(dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.21(dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}, 6.2\text{Hz}$), 7.03(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.98(td, 1H, $J=8.5\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.64(dd, 1H, $J=6.6\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$), 4.98(s, 2H), 3.95(s, 2H)

10 단계 2. 6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸

1-(2-브로모벤질)-1-(피리딘-2-일)히드라진 대신 상기 실시예 2의 단계 1에서 합성한 1-(2-브로모-4-플루오로벤질)-1-(피리딘-2-일)히드라진을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 83%).

15 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 9.10(s, 1H), 8.50(d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.25(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.90(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.71(dd, $J=9.1\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.28(m, 2H), 6.92(td, $J=9.1\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$, 1H).

단계 3. 6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산

20 2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸 대신 상기 실시예 2의 단계 2에서 합성한 6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 78%).

25 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.17(ddd, $J=4.8\text{Hz}, 1.8\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.16-8.04(m, 2H), 8.17(dt, $J=8.0\text{Hz}, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.59(m, 2H), 7.29(td, $J=9.3\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$, 1H).

단계 4. N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

7mL 바이알에 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드(0.44mmol, 87mg), 상기 단계 3에서 합성된 6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복

실산(0.4mmol, 103mg), 및 건조된 MeCN(1.0mL)을 넣었다. 여기에 3-피콜린(1.2mmol, 0.12mL)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하여 화합물들을 완전히 용해시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.6mmol, 46 μ l)을 가하고 상온에서 교반하였다. 1시간 후에 H₂O(0.5mL)을 넣고 온도를 50℃로 올렸다. 이 상태로 30분 동안 교반한 후 다시 온도를 상온으로 내려 고체를 생성시키고 이를 H₂O/MeCN(1:5) 혼합물 6mL로 씻으면서 여과하였다. 이를 다시 MeCN(2mL)으로 씻어 주어, 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 154mg, 수율: 88%).

¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 10.54(s, 1H), 8.46(d, J=3.9Hz, 1H), 8.34(d, J=3.9Hz, 1H), 8.22(dd, J=9.3Hz, 5.5Hz, 1H), 8.10(t, J=7.1Hz, 1H), 8.00(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57-7.47(m, 3H), 7.57-7.47(m, 3H), 7.35(s, 1H), 8.21(t, J=9.3Hz, 1H), 2.71(d, J=4.5Hz, 3H), 2.38(s, 3H).

MS(relative intensity) 437.1(27), 419.1(9), 409.0(4), 379.1(4), 341.0(1), 315.9(1), 240.1(100), 224.0(2), 213.0(4), 193.0(1), 166.9(1), 139.1(2).

실시예 3: N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

단계 1. 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸

25mL 둥근바닥 플라스크를 N₂가스로 퍼징시켰다. 여기에 1H-인다졸(2.49mmol, 300mg), 2,3-디클로로피리딘(4.98mmol, 744mg), 및 NaH(498mmol, 199mg)를 넣은 후 DMF 무수물(8.0mL)을 넣어 용해시켰다. 이후 125℃에서 26시간 동안 교반시킨 뒤, 반응을 종결시키기 위해 톨루엔과 함께 감압 증류하였다. 여기에 H₂O 30mL를 가해준 후 에틸아세테이트 20mL로 3번 추출하였다. 추출한 유기층을 포화된 NaHCO₃로 씻어준 후 추출액을 MgSO₄로 건조하여 감압 농축시켰다. 수득물을 실리카겔 크로마토그래피(EA/CH₂Cl₂ = 1:19)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 205mg, 수율: 36%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.57(d, J=1.0Hz, 1H), 8.55(dd, J=4.6Hz, 1.6Hz, 1H), 7.98(dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.82(ddd, J=8.9Hz, 1.9Hz, 0.9Hz, 1H), 7.74(dt, J=8.5Hz, 1.0Hz, 1H), 7.42-7.31(m, 2H), 7.13(ddd, J=8.5Hz, 6.6Hz, 0.8Hz,

1H).

단계 2. 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산

2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸 대신 상기 실시예 3의 단계 1에서 합성한
5 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 81%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.55(dd, $J=4.8\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.20-8.11(m, 2H), 7.81(dt, $J=8.8\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.64(dd, $J=8\text{Hz}, 1\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.41-7.35(m, 1H).

10

단계 3. N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

7mL 바이알에 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드(0.32mmol, 64mg), 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산(0.29mmol, 80mg), 및 건조된 MeCN(1.0mL)을 넣었다. 여기에 3-피콜린(0.87mmol, 85 μL)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하여 화합물들을 모두 용해시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.44mmol, 34 μL)를 가하고 상온에서 교반하였다. 1시간 후에 H_2O (0.5mL)을 넣고 온도를 50 $^\circ\text{C}$ 로 올린 뒤, 30분 동안 교반한 후 다시 온도를 상온으로 내려서 고체를 생성시켰다. 이를 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}(1:4)$ 혼합물 6mL로 씻으면서 여과
15 하고 다시 MeCN(2mL)로 씻어주어 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 92mg, 수율: 70%).

^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 10.41(s, 1H), 8.54(dd, $J=4.7\text{Hz}, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.42(q, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.27-8.20(m, 2H), 7.84(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H); 7.66(dd, $J=8.1\text{Hz}, 4.7\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.44(m, 2H), 7.39(q, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.67(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 2.17(s, 3H).
25

MS(relative intensity) 453.0(10), 425.0(5), 394.9(2), 325.0(6), 298.1(8), 278.0(7), 256.0(100), 175.0(3), 145.0(2), 117.9(1).

실시예 4: N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-페닐-2H-인다졸-3-카복사미드
30

단계 1. 2-페닐-2H-인다졸

2-니트로벤즈알데히드 453mg(3.0mmol)에 아닐린 2.0mL(21.9mmol, 7.3eq),
 및 (Et₃O)P 1.50g(9.0mmol, 3.0eq)를 더하고, 70℃에서 마이크로웨이브를 2분 동
 5 안 조사한 후, 150℃에서 마이크로웨이브를 10분 동안 조사하였다. 이 혼합물
 을 메틸렌클로라이드에 녹인 후 증류수로 씻고 유기층을 Na₂SO₄로 건조한 뒤
 용매를 감압증류하였다. 잔유물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA/Hex =
 1:19)로 분리하여 표제 화합물을 합성하였다(136mg, 수율: 23%).

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 8.42(1H, s), 7.91(2H, d, J=6.0Hz), 7.80(1H,
 10 d, J=9.0Hz), 7.72(1H, d, J=9.0Hz), 7.54(2H, t, J=7.5Hz), 7.43-7.30(m, 2H),
 7.12(1H, t, J=7.5Hz)

단계 2. 2-페닐-2H-인다졸-3-카복실산

2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸 대신 상기 실시예 4의 단계 1에서 합성한
 15 2-페닐-2H-인다졸을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 같은 방법
 으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 24%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.17(d, J=8.3Hz, 1H), 7.93-7.84(m, 1H),
 7.59-7.51(m, 5H), 7.48-7.33(m, 2H).

20 단계 3. N-(4-클로로-2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)-2-페닐-2H-인다졸-3-카복
 사미드

7mL 바이알에 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드(0.34mmol,
 82mg), 2-페닐-2H-인다졸-3-카복실산(0.38mmol, 75mg), 및 건조된 MeCN(1.0mL)
 을 넣었다. 여기에 3-피콜린(1.02mmol, 99μl)을 넣고 상온에서 30분 동안 교
 25 반하여 화합물들을 모두 용해시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.5mmol, 39
 μl)를 가하고 상온에서 교반하였다. 1시간 후에 H₂O(0.5mL)을 넣고 온도를
 50℃로 올린 후 30분 동안 교반하고 다시 온도를 상온으로 내려 고체를 생성시
 켜다. 이를 H₂O/MeCN(1:4) 혼합물 6mL로 씻으면서 여과하고 다시 MeCN(2mL)으
 로 씻어 주어 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 24mg, 수율: 17%).

30 MS(relative intensity) 418.1(60), 387.1(31), 360.0(3), 298.1(4),

267.1(1), 238.1(5), 221.1(100), 194.0(7), 181.0(7), 167.3(1).

실시예 5: N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

5

단계 1. 1-(2-브로모-5-클로로벤질)-1-(피리딘-2-일)히드라진

1-브로모-2-(브로모메틸)벤젠 대신 1-브로모-2-(브로모메틸)-4-클로로벤젠을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 70%).

10 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.17(d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 7.50(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.22(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.12(dd, 1H, $J=8.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.02(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.67(dd, 1H, $J=6.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$), 4.98(s, 2H), 4.00(s, 2H)

단계 2. 5-클로로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸

15 50mL 1목 둥근바닥 플라스크에 1-(2-브로모-5-클로로벤질)-1-(피리딘-2-일)히드라진(1.45g, 4.64mmol)과 CH_2Cl_2 를 넣고 교반하였다. 12시간 후 반응을 종료하고 CH_2Cl_2 로 추출 후 MgSO_4 로 건조하고 감압 농축된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(Hex/EA=4:1)로 분리하여 흰색 고체 화합물을 혼합물 상태로 얻고, 다시 50mL 1목 둥근바닥 플라스크에 환류장치를 설치한 후 N'-(2-브로모-5-클로로벤질)-N'-(피리딘-2-일)아세트히드라지드(1.48g, 4.17mmol)를 넣고 1,4-다이옥산(10.4mL)을 넣어 교반하였다. CuI (0.08g, 0.42mmol)과 Cs_2CO_3 (3.40g, 10.4mmol)을 넣은 후 온도를 105°C 로 올렸다. 19시간 후 반응을 종료하고 실리카로 감압여과하고 여기에 바로 5N NaOH(12.5mL, 62.55mmol)과 MeOH(50mL)을 넣은 후 70°C 에서 1시간 교반하였다. 그 후 공기 중에서 24시간 동안 교반하였다. 이후 MeOH을 증발시키고 CH_2Cl_2 로 추출 후 MgSO_4 로 건조하고 감압 농축된 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(Hex/EA = 1:1)로 분리하여 3-단계에 표제의 화합물을 얻었다(흰색 고체, 수율: 72%).

20 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 9.06(s, 1H), 8.52(d, 1H, $J=3.9\text{Hz}$), 8.26(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91(m, 1H), 7.70(d, 2H, $J=9.3\text{Hz}$), 7.33(dd, 1H, $J=7.2\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$), 7.25(dd, 1H, $J=3.9\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$)

30

단계 3. 5-클로로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산

2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸 대신 상기 단계 2에서 합성한 5-클로로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 44%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.59(dd, $J=4.9\text{Hz}, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.07(m, 2H), 7.83-7.74(m, 2H), 7.66-7.59(m, 1H), 7.41(dd, $J=9.2\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$, 1H).

단계 4. N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

7mL 바이알에 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드(0.15mmol, 40mg), 5-클로로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산(0.16mmol, 32mg), 및 건조된 MeCN(0.5mL)을 넣었다. 여기에 3-피콜린(0.44mmol, 43 μL)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하여 화합물들을 모두 용해시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.22mmol, 17 μL)를 가하고 상온에서 교반하고, 생성된 고체를 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}(1:4)$ 혼합물 6mL로 씻으면서 여과하였다. 이를 다시 MeCN(2mL)로 씻어 주어, 표제의 화합물을 얻었다(흰색 고체, 58mg, 수율: 87%).

^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 10.55(s, 1H), 8.47(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.27(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.11(td, $J=8.0\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.01(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.48(m, 2H), 7.40(dd, $J=9.2\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.35(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 2.78(d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 2.40(s, 3H).

MS(relative intensity) 453.1(25), 435.1(7), 422.0(4), 395.0(3), 359.0(2), 332.2(1), 256.0(100), 244.1(9), 229.1(13), 209.0(4), 179.0(2), 167.0(5), 151.9(3), 139.09(7).

실시예 6: N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

단계 1. 2-(1-(2-브로모-5-플루오로벤질)히드라진일)피리딘

1-브로모-2-(브로모메틸)벤젠 대신 1-브로모-2-(브로모메틸)-4-플루오

로벤젠을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 90%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.16(d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 7.51(m, 2H), 7.01(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.96(dd, 1H, $J=9.5\text{Hz}, 2.9\text{Hz}$), 6.86(td, 1H, $J=8.1\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.66(m, 1H), 4.99(s, 2H), 4.01(s, 2H).

단계 2. 5-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸

1-(2-브로모벤질)-1-(피리딘-2-일)히드라진 대신 상기 단계 1에서 합성한 2-(1-(2-브로모-5-플루오로벤질)히드라진일)피리딘을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 2와 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 91%).

^1H NMR(300MHz, MeOH) δ 8.59(dd, $J=4.9\text{Hz}, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.07(m, 2H), 7.83-7.77(s, 2H), 7.66-7.59(m, 1H), 7.41(dd, $J=9.2\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$, 3H).

15 단계 3. 5-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산

2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸 대신 상기 단계 2에서 합성한 5-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 57%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.57(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.53-8.48(m, 1H), 8.20-8.09(m, 2H), 7.75(dd, $J=9.4\text{Hz}, 4.7\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.51(m, 1H), 7.22(dd, $J=9.0\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$, 1H).

단계 4. N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

25 7mL 바이알에 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드(0.43mmol, 85mg), 상기 단계 3에서 제조된 5-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산(0.39mmol, 100mg), 및 건조된 MeCN(1.5mL)을 넣었다. 여기에 3-피콜린(1.17mmol, 113 μL)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하여 화합물들을 모두 용해시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.58mmol, 45 μL)를 가하고 상온에서 교반하여 고체를 생성시켰다. 이를 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (1:4) 혼합물 8mL로 씻으면서 여과하

고 다시 MeCN(2mL)로 씻어 주어, 표제의 화합물을 얻었다(흰색 고체, 165mg, 수율: 97%).

^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 10.50(s, 1H), 8.47(d, J=4.4Hz, 1H), 8.39(d, J=4.5Hz, 1H), 8.10(t, J=7.8Hz, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 1H), 7.94-7.82(m, 2H),
5 7.57-7.47(m, 2H), 7.40-7.30(m, 2H), 2.74(d, J=4.4Hz, 3H), 2.39(s, 3H).

MS(relative intensity) 437.1(20), 419.1(5), 406.1(2), 378.9(2), 341.0(1), 315.9(1), 240.1(100), 224.0(2), 213.1(5), 193.1(1), 167.1(1).

실시예 7: N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(5-메틸피리딘-2-
10 일)-2H-인다졸-3-카복사미드

단계 1. 2-(1-(2-브로모벤질)히드라진일)-5-메틸피리딘

1-(피리딘-2-일)히드라진 대신 1-(5-메틸피리딘-2-일)히드라진을 사용
하고, 반응시간을 20시간으로 한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 1과 같은
15 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 84%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.99(s, 1H), 7.58(d, 1H, J=7.8Hz), 7.32(d, 1H, J=8.1Hz), 7.23(m, 2H), 7.13(t, 1H, J=7.1Hz), 6.94(d, 1H, J=8.7Hz), 4.98(s, 2H), 3.96(s, 2H).

20 단계 2. 2-(5-메틸피리딘-2-일)-2H-인다졸

1-(2-브로모벤질)-1-(피리딘-2-일)히드라진 대신 상기 단계 1에서 합성
한 2-(1-(2-브로모벤질)히드라진일)-5-메틸피리딘을 사용한 것을 제외하고는,
실시예 1의 단계 2와 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 96%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 9.06(s, 1H), 8.34-8.90(m, 1H), 7.77-7.67(m,
25 3H), 7.35-7.28(m, 1H), 7.13-7.05(m, 1H), 2.40(s, 3H).

단계 3. 2-(5-메틸피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산

2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸 대신 상기 단계 2에서 합성한 2-(5-메틸피
리딘-2-일)-2H-인다졸을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 같은
30 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 34%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.51(dt, $J=8.6\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.47(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.30-8.26(m, 1H), 7.93(dd, $J=8.6\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.72(m, 1H), 7.45-7.38(m, 1H), 7.35-7.28(m, 1H), 2.40(s, 3H)

5 단계 4. N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(5-메틸피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

7mL 바이알에 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드(0.27mmol, 54mg), 상기 단계 3에서 제조된 2-(5-메틸피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산(0.23mmol, 57mg), 및 건조된 MeCN(1.0mL)을 넣었다. 여기에 3-피콜린(0.75mmol, 73 μL)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하여 화합물들을 모두 용해
10 시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.37mmol, 29 μL)를 가하고 상온에서 교반하여 고체를 생성시켰다. 이를 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}(1:4)$ 혼합물 6mL로 씻으면서 여과하고 다시 MeCN(2mL)로 씻어 주어, 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 88mg, 수율: 91%).

15 ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 10.47(s, 1H), 8.30(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 8.11(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.85(m, 2H), 7.76(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.50(s, 1H), 7.30-7.20(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.30-7.20(m, 1H), 2.72(d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.39(s, 3H), 2.37(s, 3H).

MS(relative intensity) 433.1(5), 415.0(3), 375.1(2), 323.1(1),
20 258.2(1), 236.1(100), 224.1(2), 208.1(6), 193.1(2), 137.9(2), 65.0(4).

실시예 8: N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

25 단계 1. 2-(5-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸

2,3-디클로로피리딘 대신 2,5-디클로로피리딘을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 3의 단계 1과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 30%).

30 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.79-8.74(m, 1H), 8.47(dd, $J=2.6\text{Hz}, 0.6\text{Hz}$, 1H), 8.20(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.03(dd, $J=8.9\text{Hz}, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.75(m, 2H),

7.56-7.50(m, 1H), 7.33-7.26(m, 1H).

단계 2. 2-(5-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산

2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸 대신 상기 단계 1에서 합성한 2-(5-클로로
5 피리딘-2-일)-2H-인다졸을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1의 단계 3과 같은
방법으로 표제 화합물을 합성하였다(수율: 23%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.48(s, 1H), 8.45-8.38(m, 2H), 8.06(dd,
J=8.9Hz, 1.6Hz, 1H), 7.76(d, J=8.7Hz, 1H), 7.46-7.39(m, 1H), 7.38-7.30(m, 1H).

10 단계 3. N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

7mL 바이알에 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드(0.11mmol,
22mg), 상기 단계 2에서 제조된 2-(5-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실
산(0.10mmol, 28mg), 및 건조된 MeCN(0.5mL)을 넣었다. 여기에 3-피콜린
15 (0.31mmol, 30 μL)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하여 화합물들을 모두 용해
시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.15mmol, 12 μL)를 가하고 상온에서 교반
하여 고체를 생성시켰다. 이를 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}(1:4)$ 혼합물 6mL로 씻으면서 여과하
고 다시 MeCN(2mL)로 씻어 주어, 표제의 화합물을 얻었다(흰색 고체, 38mg, 수
율: 83%).

20 ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 10.49(s, 1H), 8.53(d, J=2.4Hz, 1H),
8.35-8.28(m, 2H), 8.23(dd, J=8.7Hz, 2.4Hz, 1H), 8.11(d, J=8.7Hz, 1H), 8.04(d,
J=8.7Hz, 1H), 7.77(d, J=6.0Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.47-7.38(m, 1H), 7.35(d,
J=2.1Hz, 1H), 7.31-7.23(m, 1H), 2.71(d, J=4.4Hz, 3H), 2.37(s, 3H).

25 MS(relative intensity) 453.1(6), 435.0(4), 425.1(2), 395.0(3),
325.0(2), 298.0(1), 278.0(6), 256.0(100), 228.0(6), 215.0(2), 193.1(6),
166.0(3), 145.0(3), 112.0(11), 102.0(2), 76.0(3), 58.0(3).

실시예 9: N-(2-(이소프로필카바모일)-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

7mL 바이알에 2-아미노-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드(0.15mmol, 28mg), 실시예 3의 단계 2에서 합성한 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산(0.13mmol, 36mg), 및 건조된 MeCN(0.5mL)을 넣었다. 여기에 3-피콜린(0.40mmol, 38 μ L)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하여 화합물들을 모두 용해시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.20mmol, 15 μ L)를 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 여기에 H₂O(1.0mL)를 넣고 온도를 50°C로 올려 30분 교반하였다. 이를 25mL H₂O를 가해준 후 30mL 에틸아세테이트로 3번 추출하였다. 추출한 유기층을 포화된 NaHCO₃로 씻어준 후 추출액을 MgSO₄로 건조하여 감압 농축시켰다. 이를 실리카겔 크로마토그래피(EA/Hex = 1:2)로 정제하여 표
 5 제 화합물을 얻었다(38mg, 수율: 64%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 10.24(s, 1H), 8.52(dd, J=4.7Hz, 1.6Hz, 1H), 8.23-8.17(m, 1H), 7.94-7.85(m, 2H), 7.50-7.38(m, 3H), 7.35-7.27(m, 2H), 7.16(t, J=8.9Hz, 1H), 5.92(d, J=7.9Hz, 1H), 4.20-4.12(m, 1H), 2.27(s, 3H), 1.18(d, J=6.6Hz, 3H).

MS(relative intensity) 447.1(18), 429.1(4), 419.1(7), 388.0(5), 361.0(10), 353.1(8), 335.1(3), 319.1(10), 303.1(4), 285.1(3), 256.1(100), 244.0(9), 228.0(6), 217.1(10), 208.0(2), 193.0(5), 181.0(1), 160.0(6), 111.9(7).

20 실시예 10: N-(2-(메틸카바모일)-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

7mL 바이알에 2-아미노-N,3-디메틸벤즈아마이드(0.15mmol, 24mg), 실시예 3의 단계 2에서 합성한 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산(0.13mmol, 36mg), 및 건조된 MeCN(0.5mL)을 넣었다. 여기에 3-피콜린(0.40mmol, 38 μ L)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하여 화합물들을 모두 용해시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.20mmol, 15 μ L)를 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하여 고체를 생성시켰다. 이를 에탄올로 씻으면서 여과하여, 표
 25 제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 15mg, 수율: 25%).

¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 10.51(s, 1H), 8.56(dd, J=4.7Hz, 1.5Hz, 1H),

8.34(dd, J=8.3Hz, 3.9Hz, 1H), 8.29-8.22(m, 2H), 7.87(d, J=8.7Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.44(d, J=8.3Hz, 1H), 7.40-7.34(m, 2H), 7.27(dd, J=8.4Hz, 6.6Hz, 1H), 2.70(d, J=4.6Hz, 3H), 2.19(s, 3H).

MS(relative intensity) 419.1(23), 401.0(4), 384.1(21), 361.1(33),
 5 353.0(9), 325.0(9), 309.0(2), 291.1(9), 275.1(20), 264.1(47), 256.0(70),
 244.0(83), 229.0(14), 217.1(100), 193.0(5), 181.0(12), 158.0(5), 145.0(43),
 111.9(6), 88.9(2), 63.0(8).

실시예 11: N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리
 10 딤-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

7mL 바이알에 2-아미노-5-클로로-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드
 (0.20mmol, 45mg), 실시예 3의 단계 2에서 합성한 2-(3-클로로피리딘-2-
 일)-2H-인다졸-3-카복실산(0.18mmol, 50mg), 및 건조된 MeCN(0.6mL)을 넣었다.
 15 여기에 3-피콜린(0.55mmol, 53 μ L)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하여 화합물
 들을 모두 용해시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.28mmol, 21 μ L)를 가하고
 상온에서 2시간 동안 교반하여 고체를 생성시켰다. 이를 에탄올로 씻으면서
 여과하여, 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 56mg, 수율: 63%).

¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 10.31(s, 1H), 8.55(dd, J=4.7Hz, 1.5Hz, 1H),
 20 8.35-8.23(m, 3H), 7.86(d, J=8.7Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H),
 7.54-7.46(m, 2H), 7.44-7.36(m, 2H), 3.95(dq, J=13.6Hz, 6.6Hz, 1H), 2.19(s, 3H),
 1.04(d, J=6.6Hz, 6H).

MS(relative intensity) 481.1(7), 453.1(3), 422.0(3), 395.0(5),
 353.1(5), 326.1(3), 293.9(2), 278.0(8), 256.1(100), 228.0(5), 193.0(5),
 25 166.0(3), 145.0(7), 111.9(14), 102.0(3), 90.0(5), 76.0(7), 58.1(4).

실시예 12: N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리
 딤-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

30 7mL 바이알에 2-아미노-5-브로모-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드

(0.20mmol, 55mg), 실시예 3의 단계 2에서 합성한 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산(0.18mmol, 50mg), 및 건조된 MeCN(1.0mL)을 넣었다. 여기에 3-피콜린(0.55mmol, 53 μ L)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하여 화합물들을 모두 용해시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.28mmol, 21 μ L)를 가하고
 5 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 에탄올로 씻으면서 여과하여, 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 57mg, 수율: 54%).

^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 10.32(s, 1H), 8.56(dd, J=4.7Hz, 1.5Hz, 1H), 8.38-8.22(m, 3H), 7.87(d, J=8.7Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.62(d, J=1.9Hz, 1H), 7.55-7.46(m, 2H), 7.45-7.36(m, 1H), 3.95(dq, J=13.4Hz, 6.6Hz,
 10 1H), 2.19(s, 3H), 1.04(d, J=6.6Hz, 6H).

MS(relative intensity) 527.1(7), 525.0(5), 499.0(3), 468.0(3), 440.9(5), 399.0(3), 382.9(3), 339.9(1), 323.9(7), 296.9(10), 256.0(100), 238.0(3), 228.0(5), 203.1(1), 193.0(5), 165.0(2), 145.0(6), 111.9(10), 76.0(3), 58.1(3).

15

실시예 13: N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

7mL 바이알에 2-아미노-5-브로모-N,3-디메틸벤즈아마이드(0.18mmol, 43mg), 실시예 3의 단계 2에서 합성한 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산(0.16mmol, 44mg), 및 건조된 MeCN(1.0mL)을 넣었다. 여기에 3-피콜린(0.48mmol, 43 μ L)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하여 화합물들을 모두 용해시켰다. 이후 메탄술폰일클로라이드(0.24mmol, 19 μ L)를 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 에탄올로 씻으면서 여과하여, 표제 화합물
 25 물을 얻었다(흰색 고체, 30mg, 수율: 38%).

^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 10.43(s, 1H), 8.56(dd, J=4.7Hz, 1.4Hz, 1H), 8.47-8.40(m, 1H), 8.30-8.22(m, 2H), 7.87(d, J=8.7Hz, 1H), 7.69(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.63(d, J=1.6Hz, 1H), 7.56-7.47(m, 2H), 7.45-7.38(m, 1H), 2.69(d, J=4.5Hz, 3H), 2.19(s, 3H).

30 MS(relative intensity) 499.0(5), 497.1(4), 471.0(3), 431.0(3),

405.0(2), 386.9(1), 368.9(5), 342.0(7), 323.9(10), 296.9(10), 228.1(7),
203.0(2), 193.1(6), 165.0(3), 145.0(9), 129.0(1), 112.0(14), 90.0(4).

실시예 14: N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피
리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

단계 1. 5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸

소듐하이드라이드(72mg, 1.80mmol)를 아세토니트릴(2.0mL)에 녹인 뒤
0°C 에서 5-클로로-7-메틸-1H-인다졸(100mg, 0.60mmol)을 기포 발생을 주의하며
천천히 넣어 주었다. 30분 뒤 2,3-디클로로피리딘(133mg, 0.90mmol)을 넣고 3
일 동안 환류하였다. 반응종료 후 셀라이트로 여과하고 용매를 제거한 뒤 컬
럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:9)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체,
149mg, 수율: 98%).

TLC(EA/Hex = 1:2), R_f =0.50;

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.56(dd, J =4.6Hz, 1.5Hz, 1H), 8.45(s, 1H),
7.99(dd, J =8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.42(dd, J =8.0Hz, 4.6Hz, 1H), 7.07(s,
1H), 2.67(s, 3H).

단계 2. 5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복실산

상기 단계 1에서 합성한 5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-
인다졸(200mg, 0.72mmol)을 THF(2.4mL)에 녹인 뒤 -78°C로 맞추었다. 여기에
n-BuLi(2.5M 용액, 430 μL , 1.1mmol)을 서서히 적가하였다. 3시간 동안 -78°C에
서 반응시킨 뒤 CO_2 가스로 3시간 동안 버블링시켰다. 반응이 종료되면 상온
으로 반응물의 온도를 서서히 올린 뒤 얼음수조에 반응물을 넣었다. pH 8로
맞춘 뒤(2N NaOH) 에틸에테르로 수층을 세척하였다. 수층을 다시 1N HCl을 이
용하여 pH 2로 맞춘 후 CH_2Cl_2 로 추출하여 표제의 화합물을 얻었다(흰색 고체,
125mg, 수율: 54%).

^1H NMR(CD_3OD , 300MHz) δ 8.56(d, J =4.6Hz, 1H), 8.16(d, J =8.1Hz, 1H),
7.94(s, 1H), 7.67(dd, J =8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 2.61(s, 3H).

단계 3. N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

상기 단계 2에서 합성한 5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복실산(50mg, 0.15mmol)을 아세토니트릴(0.8mL)에 녹인 뒤 3-피콜린(42mg, 0.45mmol)을 적가하였다. 30분 뒤 메탄술폰일클로라이드(26mg, 0.23mmol)를 적가하고 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드(34mg, 0.17mmol)를 첨가한 뒤 상온에서 반응을 진행하였다. 서서히 반응용기에 흰색 고체가 생기면 3시간 뒤에 반응을 종료하고 여과지를 사용하여 생성된 고체 화합물을 여과하였다. 이를 에탄올로 수회 세척 후 마지막에 에틸에테르로 세척한 뒤 건조하여 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 48mg, 수율: 68%).

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.40(s, 1H), 8.57(dd, J=4.7Hz, 1.2Hz, 1H), 8.44(d, J=4.6Hz, 1H), 8.28(dd, J=8.1Hz, 1.2Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.70(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.49(d, J=2.2Hz, 1H), 7.40(d, J=2.3Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 2.72(d, J=4.4Hz, 3H), 2.60(s, 3H), 2.18(s, 3H).

실시예 15: N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-5-클로로-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 14의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 66mg, 수율: 83%).

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.27(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.32(d, J=7.9Hz, 1H), 8.24(d, J=8.0Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.68-7.64(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.30(d, J=11.5Hz, 2H), 4.01-3.89(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.00(s, 3H).

실시예 16: N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-5-브로모

-N,3-디메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 14의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 63mg, 수율: 77%).

¹H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.37(s, 1H), 8.54(dd, J=4.7Hz, 1.2Hz, 1H), 8.42(d, J=4.5Hz, 1H), 8.25(dd, J=8.1Hz, 1.2Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.67(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.59(d, J=2.1Hz, 1H), 7.48(d, J=2.2Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 2.68(d, J=4.5Hz, 3H), 2.57(s, 3H), 2.14(s, 3H).

실시예 17: N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

10

2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-5-브로모-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 14의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 55mg, 수율: 64%).

¹H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.27(s, 1H), 8.53(dd, J=4.7Hz, 1.3Hz, 1H), 8.32(d, J=7.8Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.1Hz, 1.3Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.67(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.58(d, J=2.0Hz, 1H), 7.44(d, J=2.2Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 3.99-3.92(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.01(s, 3H).

실시예 18: N-(2-(메틸카바모일)-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

20

2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-N,3-디메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 14의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 54mg, 수율: 77%).

¹H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.41(s, 1H), 8.54(dd, J=4.7Hz, 1.3Hz, 1H), 8.30(d, J=4.6Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.1Hz, 1.3Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.67(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.33-7.23(m, 4H), 2.69(d, J=4.5Hz, 3H), 2.57(s, 3H), 2.15(s, 3H).

실시예 19: N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피

30

리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

단계 1. 5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸

소듐하이드라이드(37.6mg, 0.94mmol)를 아세토니트릴(1.6mL)에 녹인 뒤
 5 0°C 에서 5-브로모-7-메틸-1H-인다졸(100mg, 0.47mmol)을 기포 발생을 주의하며
 천천히 넣어 주었다. 30분 뒤 2,3-디클로로피리딘(209mg, 1.41mmol)을 넣고 3
 일 동안 환류하였다. 반응종료 후 셀라이트로 여과하고 용매를 제거한 뒤 컬
 럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:9)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체,
 149mg, 수율: 98%).

10 TLC(EA/Hex = 1:2), R_f =0.45;

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.58(d, J =4.6Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.00(d,
 J =8.0Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.43(t, J =6.0Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 2.67(s, 3H)

단계 2. 5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복실산

15 5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸(110mg, 0.34mmol)
 을 THF(1.1mL)에 녹인뒤 -78°C로 맞추고, 여기에 n-BuLi(2.5M 용액, 204 μL ,
 0.51mmol)을 서서히 적가하였다. 이를 3시간 동안 -78°C에서 반응시킨 뒤 CO₂
 가스를 3시간 동안 버블링시켰다. 반응이 종료되면 상온으로 반응물의 온도를
 서서히 올린 뒤 얼음수조에 반응물을 넣었다. 이를 pH 8로 맞춘 뒤(2N NaOH)
 20 에틸에테르로 수층을 세척하였다. 수층을 다시 1N HCl을 이용하여 pH 2로 맞춘
 후 CH₂Cl₂로 추출하여 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 82mg, 수율: 66%).

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 8.59(d, J =4.3Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.99(d,
 J =7.9Hz, 1H), 7.56(t, J =6.0Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 2.67(s, 3H)

25 단계 3. N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리
 딤-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

상기 단계 2에서 합성한 5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-
 인다졸-3-카복실산(50mg, 0.14mmol)을 아세토니트릴(0.7mL)에 녹인 뒤 3-피콜
 린(39mg, 0.42mmol)을 적가하였다. 30분 뒤 메탄술폰일클로라이드(24mg,
 30 0.21mmol)를 적가하고 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드(30mg,

0.15mmol)를 첨가한 뒤 상온에서 반응을 진행하였다. 서서히 반응용기에 흰색 고체가 생기면 3시간 뒤에 반응을 종료하고 여과지를 사용하여 생성된 고체 화합물을 여과하였다. 이를 에탄올로 수회 세척 후 마지막에 에틸에테르로 세척한 뒤 건조하여 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 58mg, 수율: 76%).

¹H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.39(s, 1H), 8.54(d, J=3.6Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.25(d, J=7.4Hz, 1H), 7.67(dd, J=7.9Hz, 4.7, 1H), 7.46(s, 1H), 7.38(d, J=7.8Hz, 2H), 2.70(d, J=4.3Hz, 3H), 2.56(s, 3H), 2.15(s, 3H).

실시예 20: N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-5-클로로-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 19의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 64mg, 수율: 79%).

¹H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.26(s, 1H), 8.52(d, J=3.1Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.30(d, J=7.6Hz, 1H), 8.23(d, J=8.1Hz, 1H), 7.65(dd, J=8.0Hz, 4.8Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31(s, 1H), 3.96(d, J=7.2Hz, 1H), 2.55(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.00(s, 3H).

실시예 21: N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-5-브로모-N,3-디메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 19의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 62mg, 수율: 75%).

¹H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.37(s, 1H), 8.53(dd, J=4.7Hz, 1.3Hz, 1H), 8.41(d, J=4.7Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.24(dd, J=8.1Hz, 1.3Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.59(d, J=1.8Hz, 1H), 7.48(d, J=2.1Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 2.69(d, J=4.5Hz, 3H), 2.56(s, 3H), 2.14(s, 3H).

실시예 22: N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-5-브로모-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 19의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 64mg, 수율: 74%).

¹H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.27(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.31(d, J=8.2Hz, 1H), 8.23(d, J=8.0Hz, 1H), 7.66(dd, J=7.3Hz, 4.9Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.38(s, 1H), 3.97-3.95(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.02(s, 3H), 1.00(s, 3H).

실시예 23: N-(2-(메틸카바모일)-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드

2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-N,3-디메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 19의 단계 3과 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 51mg, 수율: 71%).

¹H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.41(s, 1H), 8.54(dd, J=4.7Hz, 1.4Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.29(d, J=4.5Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.1Hz, 1.4Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.34-7.21(m, 3H), 2.70(d, J=4.5Hz, 3H), 2.56(s, 3H), 2.14(s, 3H).

실시예 24: N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

단계 1. 5-브로모-1H-인다졸

상기 실시예 19의 단계 2에서 합성한 5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복실산(50mg, 0.14mmol)을 아세트니트릴(0.7mL)에 녹인 뒤 3-피콜린(39mg, 0.42mmol)을 적가하였다. 30분 뒤 메탄술폰일클로라이드(24mg, 0.21mmol)를 적가하고 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드

(30mg, 0.15mmol)을 첨가한 뒤 상온에서 반응을 진행하였다. 서서히 반응용기에 흰색 고체가 생기면 3시간 뒤에 반응을 종료하고 여과지를 사용하여 생성된 고체 화합물을 여과하였다. 이를 에탄올로 수회 세척 후 마지막에 에틸에테르로 세척한 뒤 건조하여 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 58mg, 수율: 76%).

5 ^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.39(s, 1H), 8.54(d, J=3.6Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.25(d, J=7.4Hz, 1H), 7.67(dd, J=7.9Hz, 4.7Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.38(d, J=7.8Hz, 2H), 2.70(d, J=4.3Hz, 3H), 2.56(s, 3H), 2.15(s, 3H).

단계 2. 5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸

10 소듐하이드라이드(487mg, 12.18mmol)를 아세토니트릴(13.0mL)에 녹인 뒤 0°C 에서 5-브로모-1H-인다졸(800mg, 4.06mmol)을 기포발생을 주의하며 천천히 넣어 주었다. 30분 뒤 2,3-디클로로피리딘(901mg, 6.09mmol)을 넣고 3일 동안 환류하였다. 반응종료 후 셀라이트로 여과하고 용매를 제거한 뒤 컬럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:9)로 정제하여 소량의 불순물이 섞인 생성물을 얻었다.
15 이 혼합물을 에틸아세테이트 용매로 재결정하여 표제 화합물을 얻었다(흰색 고체, 437mg, 수율: 35%).

TLC(EA/Hex = 1:2), R_f =0.3;

^1H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 8.56(dd, J=4.6Hz, 1.2Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.00(dd, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.71(d, J=9.2Hz, 1H), 7.45-7.37(m, 20 2H).

단계 3. 5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산

상기 단계 2에서 제조한 5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸(150mg, 0.48mmol)을 THF(2.0mL)에 녹인뒤 -78°C 로 맞추고, n-BuLi(2.5M 용액, 25 248 μ L, 0.62mmol)을 서서히 적가하였다. 이를 3시간 동안 -78°C 에서 반응시킨 뒤 CO₂가스를 3시간 동안 버블링시켰다. 반응이 종료되면 상온으로 반응물의 온도를 서서히 올린 뒤 얼음수조에 반응물을 넣었다. 이를 pH 8로 맞춘 뒤 (2N NaOH) 에틸에테르로 수층을 세척하였다. 수층을 다시 1N HCl을 이용하여 pH 2로 맞춘 후 CH₂Cl₂로 추출하여 표제의 화합물을 얻었다(흰색 고체, 72mg, 30 수율: 43%).

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ 8.64(s, 1H), 8.31(d, J=8.0Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.89(dd, J=9.2Hz, 2.5Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.64-7.58(m, 1H).

단계 4. N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리
5 딤-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산(50mg, 0.14mmol)을 아세토니트릴(1.0mL)에 녹인 뒤 3-피콜린(39mg, 0.42mmol)을 적가 하였다. 30분 뒤 메탄술폰일클로라이드(24mg, 0.21mmol)를 적가하고 2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드(42mg, 0.21mmol)를 첨가한 뒤 상온에서 반응
10 응을 진행하였다. 반응 용기에 서서히 흰색 고체가 생기면 3시간 뒤에 반응을 종료하고 여과지를 사용하여 생성물인 고체를 여과하였다. 이를 에탄올로 수회 세척 후 마지막에 에틸에테르로 세척한 뒤 건조하여 표제의 화합물을 얻었다(흰색 고체, 47mg, 수율: 63%).

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.43(s, 1H), 8.55(dd, J=4.7Hz, 1.0Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.41(d, J=4.2Hz, 1H), 8.28(d, J=8.1Hz, 1H), 7.84(d, J=9.2Hz, 1H), 7.69(dd, J=8.2Hz, 4.7Hz, 1H), 7.58(dd, J=9.2Hz, 1.4Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.37(d, J=2.4Hz, 1H), 2.73(d, J=4.5Hz, 3H), 2.16(s, 3H).

실시예 25: N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클
20 로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-5-클로로-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 24의 단계 4와 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 50mg, 수율: 64%).

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.33(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.54(d, J=4.8Hz, 1H), 8.32(d, J=7.6Hz, 1H), 8.26(d, J=8.1Hz, 1H), 7.83(d, J=9.2Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.57(dd, J=9.2Hz, 1.3Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.33(d, J=2.3Hz, 1H), 4.00(dd, J=13.5Hz, 6.7Hz, 1H), 2.17(s, 3H), 1.06(s, 3H), 1.03(s, 3H).

30 실시예 26: N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피

리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-5-브로모-N,3-디메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 24의 단계 4와 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 56mg, 수율: 69%).

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.43(s, 1H), 8.55-8.51(dd, J=4.7Hz, 1.3Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.42(d, J=4.6Hz, 1H), 8.26(dd, J=8.1Hz, 1.2Hz, 1H), 7.82(d, J=9.2Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.56(dd, J=9.2Hz, 1.7Hz, 1H), 7.48(d, J=2.2Hz, 1H), 2.71(d, J=4.5Hz, 3H), 2.14(s, 3H).

10

실시예 27: N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드

2-아미노-5-클로로-N,3-디메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-5-브로모-N-이소프로필-3-메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 24의 단계 4와 같은 방법으로 표제 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 62mg, 수율: 73%).

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ 10.33(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.53(d, J=5.4Hz, 1H), 8.33(d, J=7.7Hz, 1H), 8.25(d, J=8.1Hz, 1H), 7.82(d, J=9.2Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.1Hz, 4.7Hz, 1H), 7.59-7.53(m, 2H), 7.43(s, 1H), 4.02-3.95(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.04(s, 3H), 1.02(s, 3H).

20

실시예 28: 메틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

단계 1. 메틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트

문헌 [Design, Synthesis, and Evaluation of the Antiproliferative Activity of a Series of Novel Fused Xanthenone aminoderivatives in Human Breast Cancer Cells, Vasiliki Giannouli et al, Journal of medicinal Chemistry, 50(7), 1716-1719, 2007]에 개시된 방법에 따라 제조된 3,5-디클로로-2-니트로아닐린(150mg, 0.72mmol)과 메틸 클로로포름레이트(2mL, 0.36M)를 V형 바이알에

30

넣고 24시간 동안 환류반응시켰다. 반응 종료 후 감압증류기로 클로로포르메이트를 제거하고, 물(30mL)을 더하고 에틸 아세테이트(30mL x 2)로 추출한 다음 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 그 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/Hex = 1:4)로 분리하여 표제의 화합물을 합성하였다(노란색 고체, 79mg, 수
5 율: 42%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.24(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.23(s, 1H), 3.81(s, 3H).

단계 2. 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트

10 20mL 바이알에 메틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트(79mg, 0.3mmol)와 THF(1.5mL, 0.2M)를 넣어 교반하였다. 다른 바이알에 소듐 하이드로설파이트(603mg, 2.7mmol, 9.0eq)와 소듐 바이카보네이트(227mg, 2.7mmol, 9.0eq)를 H₂O(3mL, 0.1M)에 녹여 반응 용액에 넣어주었다. 그 후 MeOH(0.5mL, 0.6M)을 첨가한 후 상온에서 2시간 반응시켰다. 반응 종료 후 감압증류기로
15 THF와 MeOH를 제거한 후 에틸 아세테이트(30mL x 2)로 추출한 다음 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 그 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:4)로 분리하여 표제의 화합물을 합성하였다(살구색 고체, 30mg, 수율: 43%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.34(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.41(s, 1H), 4.04(s, 2H), 3.79(s, 3H).

20

단계 3. 메틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

7mL 바이알에 상기 단계 2에서 합성한 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트(27mg, 0.115mmol)와 실시예 3의 단계 2에서 합성한 2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복실산(35mg, 0.127mmol, 1.1eq) 및 아세트니트릴
25 (1mL, 0.1M)을 넣고 교반하다가 3-피콜린(0.02mL, 0.23mmol, 2.0eq)을 넣었다. 10분 후 메탄설폰일 클로라이드(0.01mL, 0.173mmol, 1.5eq)를 넣고 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 감압증류기로 아세트니트릴을 제거한 후 물(30mL)과 에틸 아세테이트(30mL x 2)로 추출한 다음 MgSO₄로 건조한 후 감압
30 농축하였다. 그 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:4)로 분리하여

표제의 화합물을 합성하였다(주황색 고체, 29mg, 수율: 52%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.53(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.21(s, 1H), 8.09(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.95(t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.84(s, 1H), 7.51-7.41(m, 4H), 7.26(s, 1H), 3.72(s, 3H).

5

실시예 29: 이소부틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

단계 1. 이소부틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트

10 V형 바이알에 3,5-디클로로-2-니트로아닐린(310mg, 1.5mmol)과 알릴 클로로포르메이트(10mL, 0.15M)를 넣고 24시간 동안 환류반응시켰다. 반응 종료 후 감압증류기로 알릴 클로로포르메이트를 제거하고, 물(30mL)을 더한 뒤 에틸 아세테이트(30mL x 2)로 추출한 다음 MgSO_4 로 건조한 후 감압 농축하였다. 그 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:4)로 분리하여 표제의 화합물을

15 합성하였다(연한 노란색 고체, 247mg, 수율: 54%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.26(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.22(s, 1H), 3.98(d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.01-1.94(m, 1H), 0.97(d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H).

단계 2. 이소부틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트

20 출발물질로 메틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 이소부틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 2와 같은 방법으로 합성하여 표제의 화합물을 합성하였다(연한 노란색 고체, 수율: 99%).

25 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.37(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.43(s, 1H), 3.96(d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.52(s, 2H), 2.05-1.93(m, 1H), 0.96(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H).

단계 3. 이소부틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

30 출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 이소부틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트를 사용한

것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(연한 노란색 고체, 수율: 59%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.51(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.31(s, 1H), 8.10(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.92(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.81(s, 1H), 7.50-7.42(m, 4H), 7.23(s, 1H),
5 3.82(d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.93-1.84(m, 1H), 0.87(d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H).

실시예 30: 헵틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

10 단계 1. 헵틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트

3,5-디클로로-2-니트로아닐린(521mg, 1.50mmol)을 V형 바이알에 넣고, 여기에 헵틸 클로로포르메이트(0.19mL, 4.50mmol)를 넣은 뒤 20시간 130°C에서 반응시켰다. 반응 종료 후 물(15mL)과 에틸 아세테이트(5mL x 2)로 추출한 다음 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 감압 농축하였다. 그 후 실리카겔 컬럼 크로
15 마토그래피(EA/Hex = 1:99 → 1:49)로 분리하여 표제의 화합물을 합성하였다(맑은 주황색 액체, 434mg, 수율: 83%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.27(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.66(s, 1H), 7.22(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.18(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.72-1.62(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.39-1.26(m, 8H), 0.93-0.85(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

20

단계 2. 헵틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 헵틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트를 사용하고, 정제할 때 용매를 EA/Eex = 1:9로 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 2와 같은
25 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 96%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.36(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.37(s, 1H), 4.16(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.79(brs, 2H), 1.73-1.59(m, 2H), 1.41-1.21(m, 8H), 0.89(t, $J=6.3\text{Hz}$, 3H).

30 단계 3. 헵틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사

미도)페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 헵틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란
5 고체, 수율: 52%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.56(s, 1H), 8.15-8.06(m, 2H), 8.01-7.93(m, 2H), 7.86(s, 1H), 7.54-7.42(m, 3H), 7.33(s, 1H), 7.24(s, 1H), 4.12(t, J=6.0Hz, 2H), 1.68-1.58(m, 2H), 1.34-1.21(s, 8H), 0.91-0.80(m, 3H).

10 실시예 31: 2-메톡시에틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

단계 1. 2-메톡시에틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트

헵틸 클로로포르메이트 대신 2-메톡시에틸 클로로포르메이트를 사용한
15 것 외에는 실시예 30의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(주황 고체, 수율: 42%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.25(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.24(s, 1H), 4.43-4.32(m, 2H), 3.68-3.60(m, 2H), 3.42(s, 3H).

20 단계 2. 2-메톡시에틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 2-메톡시에틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 2와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(갈색 고체, 수율: 72%).

25 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.37(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.14(s, 1H), 6.51(s, 1H), 4.37-4.30(m, 2H), 4.01(brs, 2H), 3.69-3.60(m, 2H), 3.42(s, 3H).

단계 3. 2-메톡시에틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

30 출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계

계 2에서 합성한 2-메톡시에틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트를 사용하여 24시간 반응하고, EA/Hex = 1:2로 정제한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 49%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.60(d, J=4.3Hz, 1H), 8.14-8.06(m, 2H),
5 8.01(d, J=8.2Hz, 1H), 7.96(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.55-7.39(m, 4H),
7.24(s, 1H), 4.29(t, J=4.5Hz, 2H), 3.60(t, J=4.4Hz, 2H), 3.37(s, 3H).

실시예 32: 3-클로로프로필 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

10

단계 1. 3-클로로프로필 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트

헵틸 클로로포르메이트 대신 3-클로로프로필 클로로포르메이트를 사용한 것 외에는 실시예 30의 단계 1과 같은 방법으로 합성하여 표제의 화합물을 합성하였다(노란 액체, 수율: 38%).

15 ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.25(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.24(s, 1H), 4.37(t, J=6.1Hz, 2H), 3.65(t, J=6.2Hz, 2H), 2.20-2.10(m, 2H).

단계 2. 3-클로로프로필 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 3-클로로프로필 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 2와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(아이보리색 고체, 75%).

25 ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.35(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.46(s, 1H),
4.39-4.25(m, 2H), 3.71-3.58(m, 2H), 3.11(s, 2H), 2.22-2.09(m, 2H).

25

단계 3. 3-클로로프로필 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 3-클로로프로필 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트를 사용하여 24시간 반응하고, EA/Hex = 1:2로 정제한 것 외에는 실시예 28의 단계 3

30

과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 44%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.57(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.18(s, 1H), 8.09(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.98(t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.86(s, 1H), 7.55-7.43(m, 4H), 7.28(s, 1H), 4.30(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.59(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.11(p, $J=6.2\text{Hz}$, 2H).

5

실시예 33: 알릴 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

단계 1. 알릴 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트

10 출발물질로 메틸 클로로포르메이트 대신 알릴 클로로포르메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(연한 노란색 고체, 수율: 36%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.26(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.23(s, 1H), 6.01-5.88(m, 1H), 5.41-5.30(m, 2H) 4.68(d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H).

15

단계 2. 알릴 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 알릴 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 2와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 91%).

20

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.37(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.40(s, 1H), 6.40(s, 1H), 6.01-5.90(m, 1H), 5.40-5.27(m, 2H), 4.68(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.02(s, 2H).

단계 3. 알릴 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

25

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 알릴 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(연한 주황색 고체, 수율: 59%).

30

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.50(d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H) 8.29(s, 1H), 8.10(d,

J=8.2Hz, 1H), 7.92(t, J=6.9Hz, 2H), 7.83(s, 1H), 7.50-7.39(m, 4H), 7.24(s, 1H), 5.93-5.81(m, 1H), 5.32-5.20(m, 2H), 4.55(d, J=5.7Hz, 2H).

실시예 34: 2-브로모에틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

단계 1. 2-브로모에틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 클로로포르메이트 대신 2-브로모에틸 클로로포르메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 94%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.22(s, 1H), 7.77(s, 1H), 4.51(t, J=6.1Hz, 2H), 3.56(t, J=6.0Hz, 2H).

단계 2. 2-브로모에틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 2-브로모에틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 2와 같은 방법으로 합성하여 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 86%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.38(s, 1H), 7.16(s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.50(t, J=5.9Hz, 2H), 4.02(s, 2H), 3.57(t, J=5.9Hz, 2H).

단계 3. 2-브로모에틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 2-브로모에틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(주황색, 수율: 50%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.58(d, J=4.6Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09(d, J=8.6Hz, 1H), 8.01-7.94(m, 2H), 7.84(s, 1H), 7.54-7.42(m, 4H), 7.28(s, 1H), 7.03(s, 1H), 4.43(t, J=6.0Hz, 2H), 3.51(t, J=6.0Hz, 2H).

실시예 35: 메틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

5 단계 1. 디-t-부틸 (4-클로로-2-메틸-6-니트로페닐)이미도디카보네이트

50mL 둥근 플라스크에 4-클로로-2-메틸-6-니트로아닐린(0.93g, 5mmol)과 THF(0.5M, 10mL)를 넣어 교반하였다. 여기에 디-t-부틸 디카보네이트(2.40g, 2.2eq, 11mmol)와 4-디메틸 아미노피리딘(0.12g, 0.2eq, 1mmol)을 넣고 온도 75°C에서 3시간 동안 환류하였다. 반응 종료 후 감압증류기로 THF를 제거한 후 물(50mL)과 에틸 아세테이트(20mL x 2)로 추출한 다음 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 그 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:9 → 1:4)로 분리하여 표제의 화합물을 합성하였다(밝은 노란색 고체, 1.92g, 수율: 99%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.85(d, J=2.4Hz, 1H), 7.50(d, J=2.4Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 1.40(s, 18H).

단계 2. 디-t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네이트와 t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)카바메이트

250mL 둥근 플라스크에 디-t-부틸 (4-클로로-2-메틸-6-니트로페닐)이미도디카보네이트(5.8g, 15mmol)와 에탄올(0.2M, 75mL)를 넣어 교반하였다. 여기에 염화주석(13.5g, 4.0eq, 60mmol)을 넣고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 감압증류기로 에탄올을 제거한 후 sat. NaHCO₃(100mL)를 적가하였다. pH를 8~9로 맞추고 에틸 아세테이트(40mL x 3)로 추출한 다음 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하였다. 그 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:9)로 분리하고 재결정하여 디-t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네이트(0.78g, 수율: 15%)와 t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)카바메이트 (2.75g, 수율: 71%)을 흰색 고체로 얻었다.

또는 염화주석을 2당량 사용하고 상온에서 3시간 반응한 후, 염화주석을 2당량 더 더하고 실온에서 2시간 교반하면, 디-t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네이트(0.95g, 수율: 55%)과 t-부틸 (2-아미노-4-클

로로-6-메틸페닐)카바메이트(0.29g, 수율: 23%)을 얻을 수 있다.

디-t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네이트: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6.58(s, 2H), 3.72(s, 2H), 2.10(s, 3H), 1.41(s, 18H).

t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)카바메이트: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6.61(s, 2H), 5.71(s, 1H), 3.93(s, 2H), 2.18(s, 3H), 1.49(s, 9H).

단계 3. t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트

V형 바이알에 상기 단계 2에서 합성한 t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)카바메이트(385mg, 1.5mmol)와 피리딘(1.2mL, 15mmol, 10.0eq)을 넣고 교반하였다. 여기에 메틸 클로로포르메이트(0.23mL, 3.0mmol, 2.0eq)를 넣고 80°C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 물(30.0mL)과 에틸 아세테이트(30.0mL x 2)로 추출한 다음 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 감압 농축하였다. 그 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:4)로 분리하여 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 404mg, 수율: 86%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.81(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.96(s, 1H), 5.81(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.21(s, 3H), 1.50(s, 9H).

단계 4. 메틸 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트

100mL 둥근 플라스크에 상기 단계 3에서 합성한 t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트(404mg, 1.28mmol)와 디클로로메탄(6mL, 0.2M)을 넣고 교반하였다. 여기에 트리플루오로아세트산(3mL, 38.4mmol, 30.0eq)을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료후 sat. NaHCO_3 로 pH를 8까지 맞춰준 후 디클로로메탄(20mL x 3)로 추출한 다음 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 감압 농축하여 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 94%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.22(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.31(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.61(s, 2H), 2.18(s, 3H).

단계 5. 메틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단

계 4에서 합성한 메틸 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하고 EA/Hex = 1:2로 정제한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 31%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.52(d, J=4.7Hz, 1H) 8.10(s, 1H), 8.02(d, J=8.7Hz, 1H), 7.94(d, J=8.3Hz, 2H), 7.78(s, 1H), 7.51-7.40(m, 3H), 7.07(s, 1H), 7.01(s, 1H), 3.70(s, 1H), 1.91-1.82(m, 1H), 0.85(d, J=6.7Hz, 6H).

실시예 36: 이소부틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

10

단계 1. t-부틸 이소부틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트

출발물질로 메틸 클로로포르메이트 대신 이소부틸 클로로포르메이트를 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 86%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.78(s, 1H), 7.25(s, 1H), 6.95(s, 1H), 5.86(s, 1H), 3.95(d, J=6.6Hz, 2H), 2.24(s, 3H), 2.02-1.93(m, 1H), 1.50(s, 9H), 0.96(d, J=6.7Hz, 6H).

단계 2. 이소부틸 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 이소부틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트를 사용하고 5시간 반응한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 61%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.26(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.29(s, 1H), 3.95(d, J=6.6Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 2.19(s, 3H), 2.01-1.93(m, 1H), 0.96(d, J=6.5Hz, 6H).

단계 3. 이소부틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단

계 2에서 합성한 이소부틸 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하고 컬럼 전개 용매를 EA/Hex = 1:4 → EA/MC = 1:9로 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(연한 노란색 고체, 수율: 27%).

5 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.44(s, 2H), 8.01(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.87(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.37(m, 4H), 7.05(s, 1H), 7.00(s, 1H), 3.70(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.29(s, 3H), 1.82-1.73(m, 1H), 0.78(d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H).

10 실시예 37: 헵틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(4-클로로-2-(((헵틸옥시)카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트

V형 바이알에 디-t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네이트(535mg, 1.50mmol)와 피리딘(1.2mL, 10.0eq, 15mmol)을 넣고 교반하였다. 그 후 헵틸 클로로포르메이트(0.56mL, 2eq, 3mmol)를 넣고 상온에서 10분 교반한 후 뚜껑을 덮지 않고 80°C에서 24시간 반응시켰다. 반응 종료 후 물(20mL x 2)과 에틸 아세테이트(10mL x 2)로 추출한 다음 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 감압 농축하였다. 그 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:9)로 분리하여 표제의 화합물을 합성하였다(노란색 액체, 657mg, 수율: 88%).

20 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.99(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.65(s, 1H), 4.23-4.05(m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.74-1.65(m, 2H), 1.39(s, 18H), 1.37-1.22(m, 8H), 0.98-0.80(m, 3H).

25 단계 2. 헵틸 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트

20mL 바이알에 단계 1에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(4-클로로-2-(((헵틸옥시)카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트(649mg, 1.3mmol)와 CH_2Cl_2 (0.3M, 4.3mL)과 TFA(2.98mL, 30eq, 39mmol)를 넣고 2시간 상온에서 교반하였다. 반응 종료 후 감압하여 CH_2Cl_2 과 TFA를 증류하였다. 그 후 sat. NaHCO_3 (20mL)를 더하고 CH_2Cl_2 (15mL)로 추출하고 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후

감압 농축하여 표제의 화합물을 합성하였다(열은 주황색의 고체, 378mg, 수율: 97%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.24(s, 1H), 7.93(s, 1H), 6.26(s, 1H), 4.16(t, J=6.7Hz, 2H) 3.61(s, 2H), 2.18(s, 3H), 1.72-1.61(m, 2H), 1.44-1.17(m, 8H),
5 0.89(t, J=6.4Hz, 3H).

단계 3. 헵틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 헵틸 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하고 3시간 반응한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 48%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.53(d, J=4.7Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.03(d, J=8.1Hz, 1H), 7.94(dd, J=8.0, 2.7Hz, 2H), 7.48-7.39(m, 4H), 7.08(s, 1H),
15 6.90(s, 1H), 4.07(dt, J=6.7, 3.7Hz, 2H), 2.30(s, 3H), 1.53-1.52(m, 2H), 1.26-1.22(m, 8H), 0.88-0.84(m, 3H).

실시예 38: 2-메톡시에틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

20

단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(4-클로로-2-(((2-메톡시에톡시)카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 디-t-부틸 헵틸 클로로포르메이트 대신 2-메톡시 에틸 클로로포르메이트를 사용한 것 외에는 실시예 37의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 81%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.96(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.75(s, 1H), 4.32(t, J=4.9Hz, 2H), 3.62(t, J=4.9Hz, 2H), 3.41(s, 3H), 3.14(s, 3H), 1.40(s, 18H).

단계 2. 2-메톡시에틸 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트

30 t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계

계 1에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(4-클로로-2-(((2-메톡시에톡시)카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(주황 고체, 수율: 99%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.25(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.44(s, 1H), 4.34(t, J=4.4Hz, 2H), 3.65(t, J=4.4Hz, 2H), 3.43(s, 3H), 2.18(s, 3H) (약 δ 3.50에서 NH₂로 보이는 brs 피크가 묻혀있음).

단계 3. 2-메톡시에틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 2-메톡시에틸 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 50%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.56(d, J=5.0Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.02(d, J=8.3Hz, 1H), 7.95(dd, J=8.0, 3.0Hz, 2H), 7.52-7.40(m, 4H), 7.08(s, 1H), 7.04(s, 1H), 4.24(t, J=4.4Hz, 2H), 3.52(t, J=4.6Hz, 2H), 3.29(s, 3H), 2.31(s, 3H).

실시예 39: 3-클로로프로필 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(4-클로로-2-(((3-클로로프로폭시)카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 헵틸 클로로포르메이트 대신 3-클로로프로필 클로로포르메이트를 사용한 것 외에는 실시예 37의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 액체, 수율: 36%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.95(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.65(s, 1H), 4.33(t, J=6.0Hz, 2H), 3.63(t, J=6.3Hz, 2H), 2.16-2.12(m, 5H), 1.39(s, 18H).

단계 2. 3-클로로프로필 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(4-클로로-2-(((3-클로로프로폭시)카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(주황 고체, 수율: 98%).

5 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.25(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.36(s, 1H), 4.33(t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.65(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.19-2.10(m, 5H) (약 δ 3.57에 NH_2 로 보이는 brs 피크가 묻혀있음).

10 단계 3. 3-클로로프로필 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 3-클로로프로필 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하고, 실리카겔 컬럼을 EA/Hex = 1:2로 한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 47%).

15 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.53(d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.09(s, 1H), 8.02(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.95(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.55-7.41(m, 4H), 7.09(s, 1H), 7.01(s, 1H), 4.26(t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.53(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.32(s, 3H), 2.08-2.01(m, 2H).

20 실시예 40: 알릴 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

단계 1. 알릴 t-부틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트

25 출발물질로 메틸 클로로포르메이트 대신 알릴 클로로포르메이트를 사용하고 EA/Hex = 1:4로 정제한 것 외에는 실시예 35의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 85%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.82(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.01-5.90(m, 1H), 5.81(s, 1H) 5.39-5.25(m, 2H), 4.67(d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.24(s, 3H), 1.50(s, 9H).

단계 2. 알릴 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 알릴 t-부틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 89%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.24(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.35(s, 1H), 6.01-5.92(m, 1H), 5.39-5.25(m, 2H), 4.67(d, J=5.6Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 2.18(s, 3H).

10 단계 3. 알릴 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 알릴 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하고, 실리카겔 컬럼의 전개액을 EA/MC = 1:9로 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3
15 과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(연한 노란색 고체, 수율: 20%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.44(d, J=4.5Hz, 1H) 8.39(s, 1H), 8.00(d, J=8.4Hz, 1H), 7.87(d, J=8.0Hz, 2H), 7.47-7.34(m, 4H), 7.16(s, 1H), 7.00(s, 1H), 5.81-5.68(m, 1H), 5.21-5.09(m, 2H), 4.41(d, J=5.6Hz, 2H), 2.29(s, 3H).

20 실시예 41: 2-브로모에틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

단계 1. 2-브로모에틸 t-부틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트

V형 바이알에 t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)카바메이트(385mg, 25 1.5mmol)와 디클로로메탄(5mL, 0.3M)을 넣고 교반하다가 피리딘(0.24mL, 3.0mol, 2.0eq)을 넣었다. 여기에 2-브로모에틸 클로로포르메이트(0.21mL, 1.8mmol, 1.2eq)를 넣고 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 물(30.0mL)과 디클로로메탄(30.0mL x 2)으로 추출한 다음 유기층을 MgSO_4 로 건조한 후 감압 농축하였다. 그 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:9)로 분리하여
30 표제의 화합물을 합성하였다(노란색 고체, 512mg, 수율: 84%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.78(s, 1H), 7.25(s, 1H), 6.98(s, 1H), 5.84(s, 1H), 4.47(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.56(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.24(s, 3H), 1.50(s, 9H).

단계 2. 2-브로모에틸 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트

5 t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 2-브로모에틸 t-부틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란색 고체, 수율: 86%).

10 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.26(s, 1H), 6.95(s, 1H), 6.44(s, 1H), 4.48(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.57(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.19(s, 3H).

단계 3. 2-브로모에틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트

15 출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 2-브로모에틸 (2-아미노-5-클로로-3-메틸페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(연노란 고체, 수율: 20%).

20 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.48(d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H) 8.25(s, 1H), 7.97(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.87(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.47-7.35(m, 3H), 7.25(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.03(s, 1H), 4.29(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.39(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.29(s, 3H).

실시예 42: 메틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

25

단계 1. 디-t-부틸 (4-시아노-2-메틸-6-니트로페닐)이미도디카보네이트

출발물질로 4-클로로-2-메틸-6-니트로아닐린 대신 PCT 공개공보 제WO 2007/56155 A1호(CHEMBRIDGE RESEARCH LABORATORIES, INC.)에 개시된 방법으로 제조된 4-아미노-3-메틸-5-니트로벤조니트릴을 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(아이보리색 고체, 수율:

30

95%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.15(s, 1H), 7.80(s, 1H), 2.37(s, 3H), 1.41(s, 18H).

5 단계 2. 디-*t*-부틸 (2-아미노-4-시아노-6-메틸페닐)이미도디카보네이트

출발물질로 메틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 디-*t*-부틸 (4-시아노-2-메틸-6-니트로페닐)이미도디카보네이트를 사용하여 1시간 반응하고, 실리카겔 컬럼에서 EA/Hex = 1:2로 분리한 것 외에는 실시예 28의 단계 2와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 2.90g, 수율: 83%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 6.89(s, 1H), 6.85(s, 1H), 3.89(s, 2H), 2.15(s, 3H), 1.41(s, 18H).

15 단계 3. *t*-부틸 *t*-부톡시카보닐(4-시아노-2-((메톡시카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 3,5-디클로로-2-니트로아닐린 대신 상기 단계 2에서 합성한 디-*t*-부틸 (2-아미노-4-시아노-6-메틸페닐)이미도디카보네이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 1과 같은 방법으로 흰색 고체 화합물을 얻고, 혼합물인 상태로 다음 단계로 진행하였다.

20

단계 4. 메틸 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 3에서 합성한 *t*-부틸 *t*-부톡시카보닐(4-시아노-2-((메톡시카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트를 사용하고 5시간 반응한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 흰색 고체 화합물을 두 단계에 걸쳐 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 48%).

25

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.40(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.11(s, 1H), 4.24(s, 2H), 3.79(s, 3H), 2.20(s, 3H).

30 단계 5. 메틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노

-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 4에서 합성한 메틸 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하고, 메탄설폰일 클로라이드 대신 트리플루오로메탄설폰일 클로라이드를 사용한 것
5 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란색 고체, 수율: 51%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.51(d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H) 8.35(s, 1H), 8.03-7.94(m, 3H), 7.82(s, 1H), 7.52-7.41(m, 3H), 7.36(s, 1H), 7.17(s, 1H), 3.73(s, 3H), 2.37(s, 3H).

10

실시예 43: 이소부틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(4-시아노-2-((이소부톡시카보닐)아미노)-6-메
15 틸페닐)카바메이트

출발물질로 t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)카바메이트 대신 실시예 42의 단계 2에서 합성한 디-t-부틸 (2-아미노-4-시아노-6-메틸페닐)이미도디카보네이트를 사용하고, 메틸 클로로포르메이트 대신 이소부틸 클로로포르메이트를 사용하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피의 전개액을 EA/Hex = 1:4를
20 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 71%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.31(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.73(s, 1H), 3.97(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.21(s, 3H), 2.01-1.94(m, 1H), 1.38(s, 18H), 0.96(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H).

25

단계 2. 이소부틸 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(4-시아노-2-((이소부톡시카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트를 사용하고, 7시간 반응한 것 외에는 실시예 35의
30 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 206mg, 수율:

78%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.41(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.13(s, 1H), 4.26(s, 2H), 3.96(d, J=6.5Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 2.01-1.92(m, 1H), 0.96(d, J=6.6Hz, 6H).

5

단계 3. 이소부틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 이소부틸 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하고, 메탄설폰일 클로라이드 대신 트리플루오로메탄설폰일 클로라이드를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란색 고체, 수율: 42%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.53(d, J=4.6Hz, 1H) 8.44(s, 1H), 8.02(d, J=8.2Hz, 1H), 7.95(d, J=8.1Hz, 2H), 7.78(s, 1H), 7.52-7.42(m, 3H), 7.36(s, 1H), 7.08(s, 1H), 3.88(d, J=6.7Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 1.91-1.82(m, 1H), 0.85(d, J=6.7Hz, 6H).

15

실시예 44: 헵틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

20

단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(4-시아노-2-(((헵틸옥시)카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 디-t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네이트 대신 실시예 42의 단계 2에서 합성한 디-t-부틸 (2-아미노-4-시아노-6-메틸페닐)이미도디카보네이트를 사용하고 2시간 반응한 것 외에는 실시예 37의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(무색 액체, 수율: 99%).

25

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.31(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.74(s, 1H), 4.17(t, J=6.7Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 1.69-1.65(m, 2H), 1.38(s, 18H), 1.32-1.21(m, 8H), 0.89(t, J=5.9Hz, 3H).

30

단계 2. 헵틸 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(4-시아노-2-(((헵틸옥시)카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 99%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.41(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.06(s, 1H), 4.24(brs, 2H), 4.17(t, J=6.7Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 1.74-1.60(m, 2H), 1.40-1.23(m, 8H), 0.89(t, J=6.4Hz, 3H).

10 단계 3. 헵틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 헵틸 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하고, 메탄설폰닐 클로라이드 대신 트리플루오로메탄설폰닐 클로라이드를 사용하고, 15 3시간 반응한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(주황색 고체, 수율: 46%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.52(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.03(d, J=8.6Hz, 1H), 7.95(d, J=6.3Hz, 2H), 7.78(s, 1H), 7.47(t, J=9.2Hz, 3H), 7.36(s, 1H), 7.01(s, 1H), 4.14-4.04(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.63-1.56(m, 2H), 1.31-1.16(m, 8H), 20 0.88-0.79(m, 3H).

실시예 45: 2-메톡시에틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

25 단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(4-시아노-2-(((2-메톡시에톡시)카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 디-t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네이트 대신 실시예 42의 단계 2에서 합성한 디-t-부틸 (2-아미노-4-시아노-6-메틸페닐)이미도디카보네이트를, 헵틸 클로로포르메이트 대신 2-메톡시 에틸 클로로포르메이트를 사용한 것 외에는 실시예 37의 단계 1과 같은 방법으로 표제

의 화합물을 합성하였다(무색 액체, 수율: 90%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.29(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.85(s, 1H), 4.39-4.29(m, 2H), 3.69-3.59(m, 2H), 3.41(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.40(s, 18H).

5 단계 2. 2-메톡시에틸 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(4-시아노-2-(((2-메톡시에톡시)카보닐)아미노)-6-메틸페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 97%).

10 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.44(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.28(s, 1H), 4.40-4.15(m, 2H), 3.69-3.59(m, 2H), 3.43(s, 3H), 2.19(s, 3H) (약 δ 4.29에 NH_2 로 보이는 brs 피크가 묻혀있음).

15 단계 3. 2-메톡시에틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 2-메톡시에틸 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하고, 메탄설폰닐 클로라이드 대신 트리플루오로메탄설폰닐 클로라이드를 사용하고, 컬럼 크로마토그래피의 전개용액을 EA/Hex = 1:1로 사용한 것 외에는
20 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 20%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.55(d, J=3.1Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.02(d, J=8.0Hz, 1H), 7.99-7.92(m, 2H), 7.81(s, 1H), 7.45(m, 3H), 7.37(s, 1H), 7.18(s, 1H), 4.27-4.25(m, 2H), 3.55-3.51(m, 2H), 3.30(s, 3H), 2.37(s, 3H).

25

실시예 46: 3-클로로프로필 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

30 단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(2-(((3-클로로프로폭시)카보닐)아미노)-4-시아노-6-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 디-*t*-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네이트 대신 실시예 42의 단계 2에서 합성한 디-*t*-부틸 (2-아미노-4-시아노-6-메틸페닐)이미도디카보네이트를, 헵틸 클로로포르메이트 대신 3-클로로프로필 클로로포르메이트를 사용한 것 외에는 실시예 37의 단계 1과 같은 방법으로 표제
5 의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 72%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.29(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.75(s, 1H), 4.41-4.30(m, J 2H), 3.69-3.60(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.18-2.13(m, 2H), 1.39(s, 18H).

10 단계 2. 3-클로로프로필 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 *t*-부틸 *t*-부톡시카보닐(2-(((3-클로로프로폭시)카보닐)아미노)-4-시아노-6-메틸페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 99%).

15 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.41(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.23(s, 1H), 4.41-4.30(m, 2H), 4.27(s, 2H), 3.73-3.57(m, 2H), 2.21(s, 3H), 2.17-2.11(m, 2H).

20 단계 3. 3-클로로프로필 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 3-클로로프로필 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하고, 메탄설폰일 클로라이드 대신 트리플루오로메탄설폰일 클로라이드를 사용하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피의 전개용매를 EA/Hex = 1:1 → EA/MC =
25 1:9로 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 16%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.53(d, J=5.1Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.05-7.92(m, 3H), 7.84(s, 1H), 7.54-7.44(m, 3H), 7.37(s, 1H), 7.16(s, 1H), 4.28(t, J=6.1Hz, 2H), 3.54(t, J=6.4Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.07-2.03(m, 2H).

실시에 47: 알릴 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

단계 1. t-부틸 (2-(((알릴옥시)카보닐)아미노)-4-시아노-6-메틸페닐)(t-부톡시카보닐)카바메이트

출발물질로 t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)카바메이트 대신 실시예 42의 단계 2에서 합성한 디-t-부틸 (2-아미노-4-시아노-6-메틸페닐)이미도디카보네이트를 사용하고, 메틸 클로로포르메이트 대신 알릴 클로로포르메이트를 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 3과 같은 방법으로 노란색 고체 화합물을 얻어 다음 단계 반응에 사용하였다.

단계 2. 알릴 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 (2-(((알릴옥시)카보닐)아미노)-4-시아노-6-메틸페닐)(t-부톡시카보닐)카바메이트를 사용하고, 디클로로메탄/H₂O로 재결정한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(연한 노란 고체, 수율: 55%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.42(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.18(s, 1H), 6.01-5.90(m, 1H), 5.39-5.27(m, 2H), 4.67(d, J=5.7Hz, 2H), 4.24(s, 2H), 2.20(s, 3H).

단계 3. 알릴 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 알릴 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하고, 메탄설폰닐 클로라이드 대신 트리플루오로메탄설폰닐 클로라이드를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 47%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.52(d, J=4.7Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.01(d, J=7.9Hz, 1H), 7.96(d, J=8.0Hz, 2H), 7.82(s, 1H), 7.53-7.42(m, 3H), 7.37(s,

1H), 7.17(s, 1H), 5.91-5.78(m, 1H), 5.30-5.15(m, 2H), 4.59(d, J=5.7Hz, 2H), 2.38(s, 3H).

5 실시예 48: 2-브로모에틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

단계 1. t-부틸 (2-(((2-브로모에톡시)카보닐)아미노)-4-시아노-6-메틸페닐)(t-부톡시카보닐)카바메이트

출발물질로 t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)카바메이트 대신 실시예 42의 단계 2에서 합성한 디-t-부틸 (2-아미노-4-시아노-6-메틸페닐)이미도디카보네이트를 사용하여 4시간 반응한 것 외에는 실시예 41의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 93%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.29(s, 1H), 7.25(s, 1H), 6.87(s, 1H), 4.49(t, J=5.9Hz, 2H), 3.56(t, J=5.9Hz, 2H), 2.22(s, 3H), 1.39(s, 18H).

15

단계 2. 2-브로모에틸 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 (2-(((2-브로모에톡시)카보닐)아미노)-4-시아노-6-메틸페닐)(t-부톡시카보닐)카바메이트를 사용하고, EA/H₂O로 재결정한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 61%).

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.44(s, 1H), 7.25(s, 1H), 6.27(s, 1H), 4.50(t, J=5.9Hz, 2H), 4.25(s, 2H), 3.58(t, J=5.8Hz, 2H), 2.20(s, 3H).

25 단계 3. 2-브로모에틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 2-브로모에틸 (2-아미노-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트를 사용하여 21시간 반응하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 용매로 EA/Hex = 1:2를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합

성하였다(노란 고체, 수율: 42%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.61(s, 1H), 8.44(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.97(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.85(m, 2H), 7.81(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.46-7.34(m, 3H), 7.29(s, 1H), 4.33(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.40(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.34(s, 3H).

5

실시예 49: 메틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

단계 1. 디-*t*-부틸 (2,4-디브로모-6-니트로페닐)이미도디카보네이트

10 출발물질로 4-클로로-2-메틸-6-니트로아닐린 대신 2,4-디브로모-6-니트로아닐린을 사용하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피의 전개용매로 EA/Hex = 1:4를 사용한 것 외에는 실시예 35의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 99%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.10(s, 1H), 8.04(s, 1H), 1.40(s, 18H).

15

단계 2. 디-*t*-부틸 (2-아미노-4,6-디브로모페닐)이미도디카보네이트

출발물질로 메틸 (3,5-디클로로-2-니트로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 디-*t*-부틸 (2,4-디브로모-6-니트로페닐)이미도디카보네이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 2와 같은 방법으로 합성하여 표제의 화합물

20 물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 61%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.10(s, 1H), 6.82(s, 1H), 3.91(s, 2H), 1.38(s, 18H).

단계 3. *t*-부틸 *t*-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-((메톡시카보닐)아미노)페닐)카바메이트

25

출발물질로 디-*t*-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 디-*t*-부틸 (2-아미노-4,6-디브로모페닐)이미도디카보네이트를 사용하고, 헵틸 클로로포르메이트 대신 메틸 클로로포르메이트를 사용하여, 6시간 반응하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 용매를 EA/Hex = 1:4로 사용한 것 외에는 실시예 37의 단계 1과 같은 방법으로 표제의

30

화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 26%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.46(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.77(s, 3H).

5 단계 4. 메틸 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 3에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-((메톡시카보닐)아미노)페닐)카바메이트를 사용하고 2시간 반응한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 99%).

10 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.46(s, 1H), 7.41(s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.77(s, 3H).

단계 5. 메틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

15 출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 4에서 합성한 메틸 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트를 사용하고 24시간 반응하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 용매 EA/Hex = 1:2로 분리한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 52%).

20 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.56(d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.10(m, 2H), 8.03(s, 1H), 7.97(dd, $J=8.1, 4.6\text{Hz}$, 2H), 7.58(s, 1H), 7.52-7.44(m, 3H), 7.35(s, 1H), 3.76-3.72(s, 3H).

25 실시예 50: 이소부틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-((이소부톡시카보닐)아미노)페닐)카바메이트

30 출발물질로 t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)카바메이트 대신 실시예 49의 단계 2에서 합성한 디-t-부틸 (2-아미노-4,6-디브로모페닐)이미도디

카보네이트를 사용하고, 메틸 클로로포르메이트 대신 이소부틸 클로로포르메이트를 사용하고, 45℃에서 12시간 반응하고, 전개액으로 EA/Hex/디클로로메탄 = 1:10:1을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 분리한 것 외에는 실시예 35의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(액체, 수율: 73%).

5 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.32(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.74(s, 1H, NH), 3.96(d, J=6.2Hz, 2H), 2.04-1.93(m, 1H), 1.39(s, 18H), 0.96(d, J=6.4Hz, 6H).

단계 2. 이소부틸 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트

10 t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-((이소부톡시카보닐)아미노)페닐)카바메이트를 사용하고 TFA를 8당량 사용하고, 16시간 반응한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰고체, 수율: 97%).

15 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.51(s, 1H), 7.44(s, 1H), 6.31(s, 1H, NH), 4.12(s, 2H, NH_2), 3.96(d, J=6.6Hz, 2H), 2.04-1.91(m, 1H), 0.96(d, J=6.6Hz, 6H).

단계 3. 이소부틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

20 출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 이소부틸 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트를 사용하고, 40℃에서 12시간 반응한 뒤 90℃에서 2시간 반응하고, 컬럼 크로마토그래피의 용매로 EA/Hex/DCM = 1:5:1를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 27%).

25 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.50(d, J=4.8Hz, 1H), 8.33(d, J=8.6Hz, 1H), 8.14(d, J=8.2Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.93-7.89(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.49-7.35(m, 4H), 3.82(d, J=6.2Hz, 2H), 1.91-1.80(m, 1H), 0.86(d, J=6.4Hz, 6H).

30 실시예 51: 헵틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-(((헵틸옥시)카보닐)아미노)페닐)카바메이트

출발물질로 이소부틸 클로로포르메이트 대신 헵틸 클로로포르메이트를 사용한 것 외에는 실시예 50의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(액체, 수율: 80%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.30(s, 1H), 7.44(s, 1H), 6.72(s, 1H, NH), 4.15(t, J=6.6Hz, 2H), 1.70-1.59(m, 2H), 1.38(s, 18H), 1.35-1.26(m, 8H), 0.87(t, J=4.7Hz, 3H).

10

단계 2. 헵틸 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트

출발물질로 t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-((이소부톡시카보닐)아미노)페닐)카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-(((헵틸옥시)카보닐)아미노)페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 50의 단계 2와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰고체, 수율: 98%).

15

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.50(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.30(s, 1H, NH), 4.16(t, J=6.6Hz, 2H), 1.72-1.62(m, 2H), 1.39-1.23(m, 8H), 0.89(t, J=6.3Hz, 3H).

20

단계 3. 헵틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

출발물질로 이소부틸 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 헵틸 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 50의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(노란 고체, 수율: 24%).

25

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.51(d, J=4.6Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.13(d, J=8.2Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.92(d, J=7.0Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.49-7.39(m, 3H), 7.32(s, 1H), 4.04(t, J=6.8Hz, 2H), 1.62-1.54(m, 2H), 1.24(br, 8H), 0.85(t, J=6.5Hz, 3H).

30

실시예 52: 2-메톡시에틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

- 5 단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-(((2-메톡시에톡시)카보닐)아미노)페닐)카바메이트

출발물질로 디-t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네이트 대신 실시예 49의 단계 1에서 합성한 디-t-부틸 (2,4-디브로모-6-니트로페닐)이미도디카보네이트를 사용하고, 헵틸 클로로포르메이트 대신 2-메톡시에
10 킬 카르보노클로리데이트를 사용하고 6시간 반응하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피의 용매로 EA/HEX = 1:4를 사용한 것 외에는 실시예 37의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰 고체, 수율: 63%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.29(s, 1H), 7.46(s, 1H), 6.91(s, 1H), 4.33(m, J=2.09, 2H), 3.62(m, J=1.92, 2H), 3.40(s, 3H), 1.39(s, 18H).

15

단계 2. 2-메톡시에틸 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-(((2-메톡시에톡시)카보닐)아미노)페닐)카바메이트를 사용하고 1.5시간 반응한 것 외에는 실시예 35
20 의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰 고체, 수율: 97%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.51(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.34(t, J=1.68, 2H), 4.14(s, 2H), 3.64(t, J=6.39, 2H), 3.42(s, 3H).

단계 3. 2-메톡시에틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트
25

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 2-메톡시에틸 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(갈색 고체, 수율: 8%).

30 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.58(d, J=4.44, 1H), 8.20(s, 1H), 8.13(d,

J=8.13, 1H), 8.02(s, 1H), 7.95(t, J=4.86, 2H), 7.55(s, 2H), 7.44(t, J=6.91, 3H), 4.25(s, 1H), 3.55(s, 2H), 3.33(s, 2H).

5 실시예 53: 3-클로로프로필 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다
줄-3-카복사미도)페닐)카바메이트

단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-(((3-클로로프로폭시)카보닐)
아미노)페닐)카바메이트

출발물질로 디-t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네
10 이트 대신 실시예 49의 단계 2에서 합성한 디-t-부틸 (2-아미노-4,6-디브로모
페닐)이미도디카보네이트를 사용하고, 헵틸 클로로포르메이트 대신 3-클로로프
로필 카르보노클로리데이트를 사용하여 6시간 반응하고, 실리카겔 컬럼 크로마
토그래피(EA/Hex = 1:4)로 분리한 것 외에는 실시예 37의 단계 1과 같은 방법으
로 표제의 화합물을 합성하였다(흰고체, 수율: 83%).

15 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.28(s, 1H), 7.46(s, 1H), 6.79(s, 1H), 4.33(t, J=6.0, 2H), 3.63(t, J=5.59, 2H), 2.14(m, J=3.09, 2H), 1.38(s, 18H).

단계 2. 3-클로로프로필 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단
20 계 1에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-(((3-클로로프로폭시)
카보닐)아미노)페닐)카바메이트를 사용하여 2시간 반응한 것 외에는 실시예 35
의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰고체, 수율: 98%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.51(s, 1H), 7.44(s, 1H), 6.36(s, 1H), 4.30(t, J=1.68, 2H), 3.63(t, J=6.39, 2H), 2.14(m, J=5.52, 2H), 1.27(s, 2H).

25

단계 3. 3-클로로프로필 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다줄
-3-카복사미도)페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단
계 2에서 합성한 3-클로로프로필 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트를 사
30 용하여 6시간 반응한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의

화합물을 합성하였다(갈색 고체, 수율: 15%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.55(d, $J=3.36$, 1H), 8.18(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.96(t, $J=4.62$, 2H), 7.58(s, 1H), 7.48(d, $J=7.77$, 3H), 7.40(s, 1H), 4.27(t, $J=5.13$, 2H), 3.57(t, $J=6.49$, 2H), 2.08(t, $J=6.10$, 2H).

실시예 54: 알릴 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

10 단계 1. t-부틸 (2-(((알릴옥시)카보닐)아미노)-4,6-디브로모페닐)(t-부톡시카보닐)카바메이트

출발물질로 디-t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)이미도디카보네이트 대신 실시예 49의 단계 2에서 합성한 디-t-부틸 (2-아미노-4,6-디브로모페닐)이미도디카보네이트를 사용하고, 헵틸 클로로포르메이트 대신 알릴 클로로포르메이트를 사용하여, 6시간 반응하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/Hex = 1:4)로 분리한 것 외에는 실시예 37의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰색 고체, 수율: 44%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.30(s, 1H), 7.46(s, 1H), 6.80(s, 1H), 5.94(m, $J=5.39$, 1H), 5.32(d, $J=8.22$, 2H), 4.67(m, $J=5.61$, 2H), 1.39(s, 18H).

20

단계 2. 알릴 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 (2-(((알릴옥시)카보닐)아미노)-4,6-디브로모페닐)(t-부톡시카보닐)카바메이트를 사용하고 2시간 반응한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰 고체, 수율: 64%).

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.51(s, 1H), 7.43(s, 1H), 6.36(s, 1H), 5.94(m, $J=5.58$, 1H), 4.67(d, $J=5.73$, 2H), 4.09(s, 2H).

30 단계 3. 알릴 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 알릴 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트를 사용하여 24시간 반응하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 용매로 EA/Hex = 1:2를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다
5 (밝은 노란 고체, 수율: 52%).

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.55(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.09(m, 2H), 8.04(s, 1H), 7.97(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.54-7.42(m, 3H), 7.39(s, 1H), 5.90(dq, $J=11.3, 6.8, 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.32(d, $J=17.3\text{Hz}$, 1H), 5.24(d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 4.62(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H).

10

실시예 55: 2-브로모에틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

단계 1. t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-(((2-브로모에톡시)카보닐)아미노)페닐)카바메이트
15

출발물질로 t-부틸 (2-아미노-4-클로로-6-메틸페닐)카바메이트 대신 실시예 49의 단계 2에서 합성한 디-t-부틸 (2-아미노-4,6-디브로모페닐)이미도디카보네이트를 사용하여 4시간 반응하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EA/Hex = 1:4)로 분리한 것 외에는 실시예 41의 단계 1과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰고체, 수율: 78%).
20

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.28(s, 1H), 7.49(s, 1H), 6.85(s, 1H), 4.48(t, $J=5.59$, 3H), 3.55(t, $J=5.85$, 3H), 1.39(s, 18H).

단계 2. 2-브로모에틸 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트

t-부틸 메틸 (5-클로로-3-메틸-1,2-페닐렌)디카바메이트 대신 상기 단계 1에서 합성한 t-부틸 t-부톡시카보닐(2,4-디브로모-6-(((2-브로모에톡시)카보닐)아미노)페닐)카바메이트를 사용하여 2시간 반응한 것 외에는 실시예 35의 단계 4와 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(흰고체, 수율: 95%).
25

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.51(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.42(s, 1H), 4.49(d, $J=5.92$, 2H), 4.10(s, 2H), 3.56(t, $J=5.98$, 2H).
30

단계 3. 2-브로모에틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트

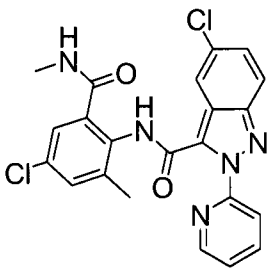
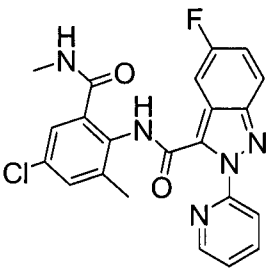
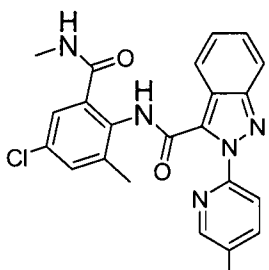
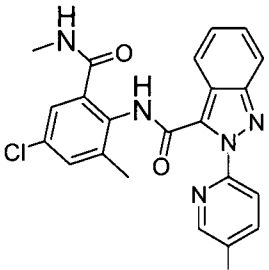
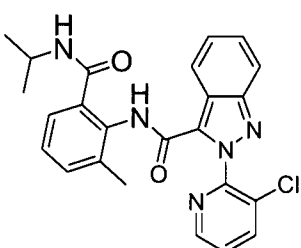
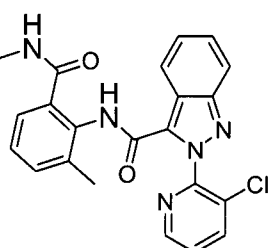
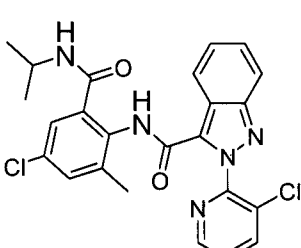
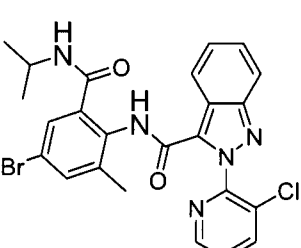
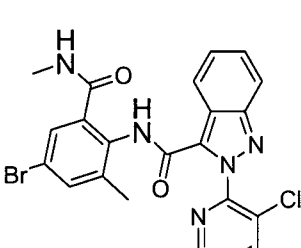
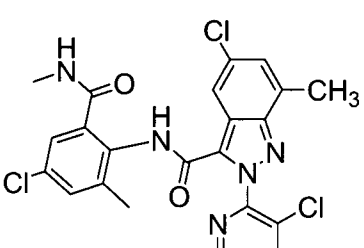
출발물질로 메틸 (2-아미노-3,5-디클로로페닐)카바메이트 대신 상기 단계 2에서 합성한 2-브로모에틸 (2-아미노-3,5-디브로모페닐)카바메이트를 사용하고 컬럼 크로마토그래피의 용매로 EA/Hex = 1:2를 사용한 것 외에는 실시예 28의 단계 3과 같은 방법으로 표제의 화합물을 합성하였다(밝은 노란 고체, 수율: 33%).

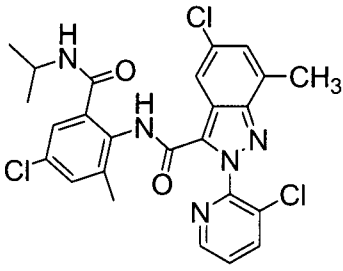
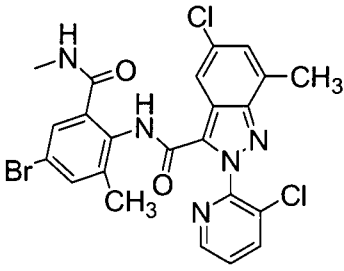
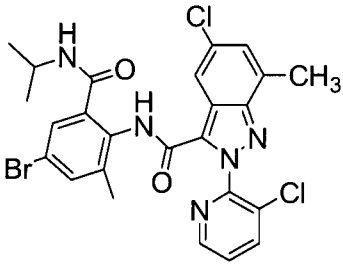
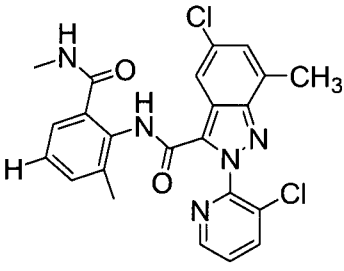
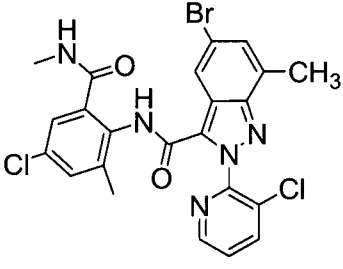
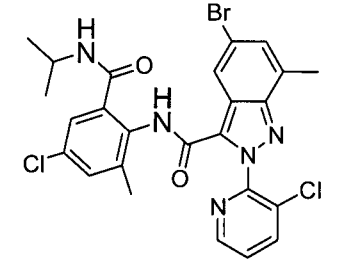
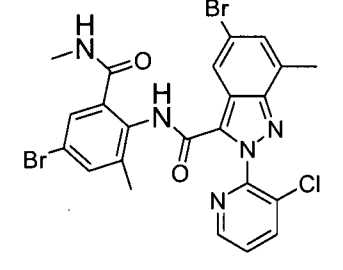
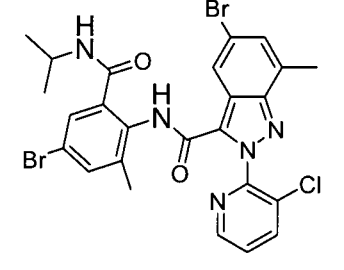
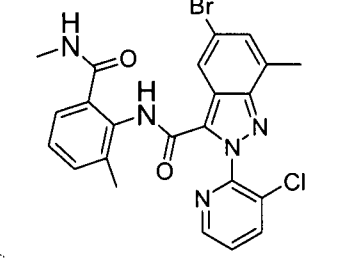
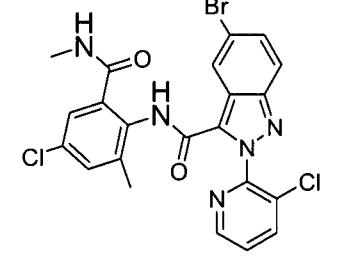
^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.59(d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.16-8.10(m, 2H), 8.04-7.94(m, 3H), 7.60(s, 1H), 7.53-7.41(m, 4H), 4.43(t, $J=6.2\text{Hz}$, 4H), 3.51(t, $J=6.0\text{Hz}$, 4H).

상기 실시예 1 내지 55에서 제조된 화합물의 화학구조식을 하기 표 1에 정리하였다.

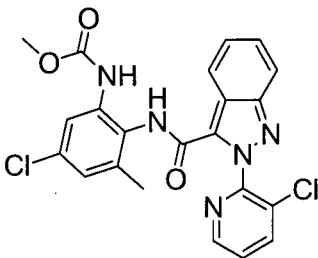
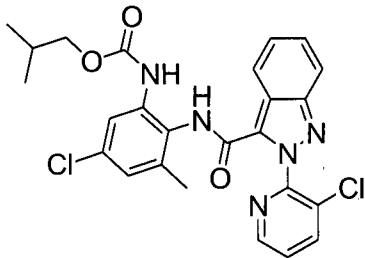
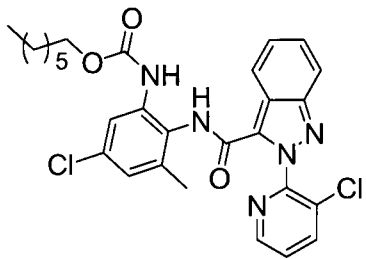
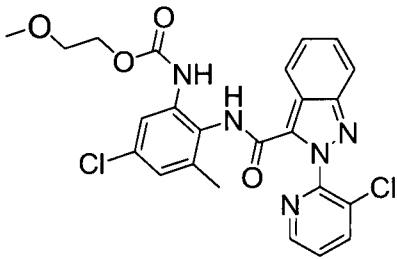
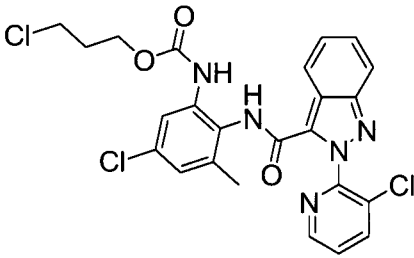
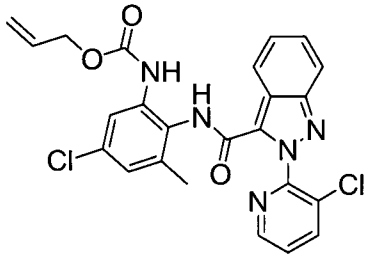
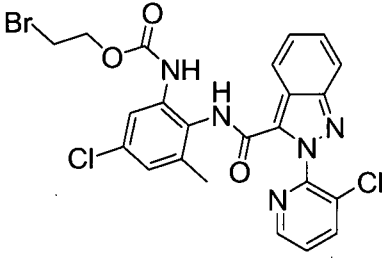
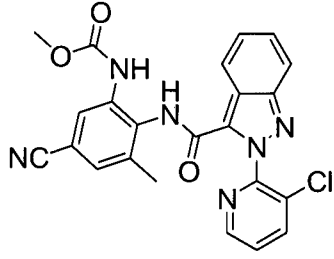
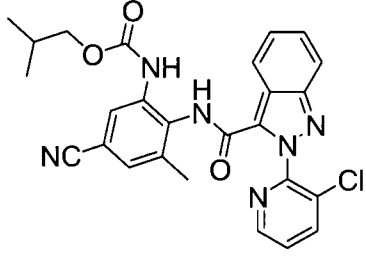
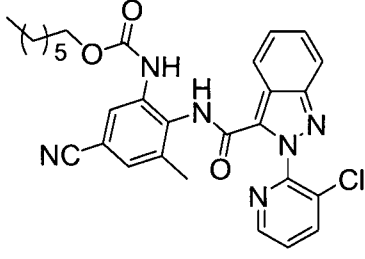
표 1

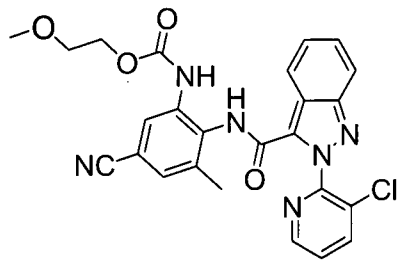
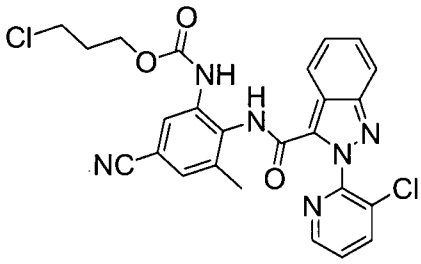
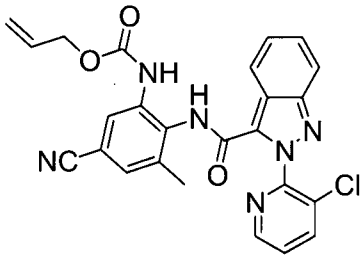
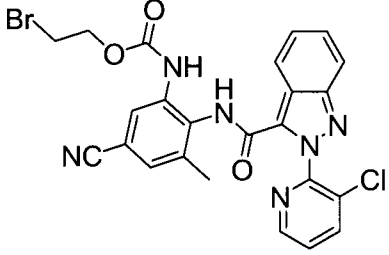
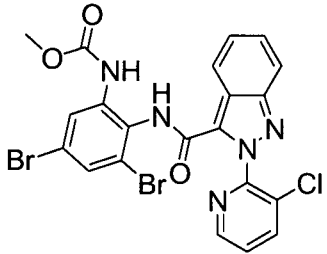
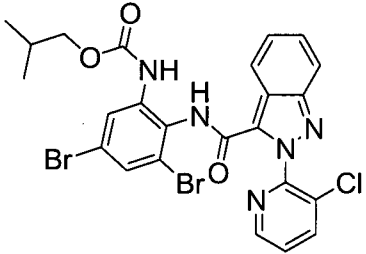
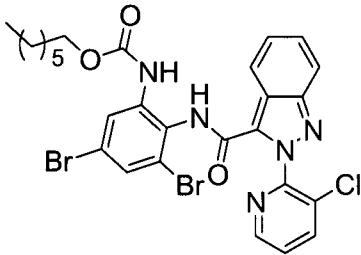
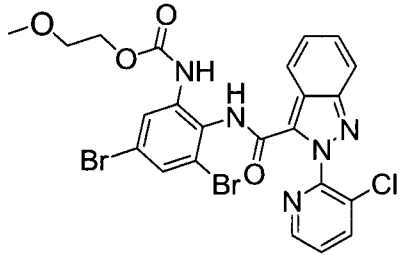
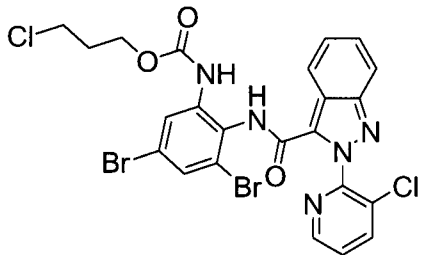
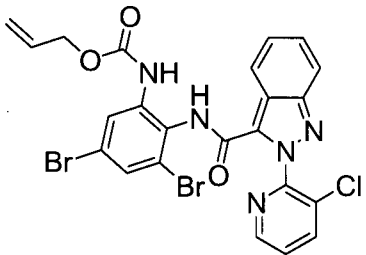
실시예	화학구조식	실시예	화학구조식
1		2	
3		4	

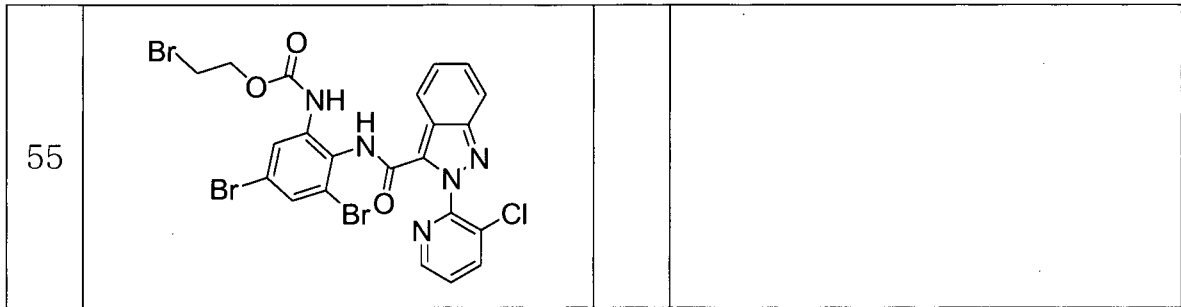
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	



시험예

5

상기 실시예에서 제조된 화합물들에 대해, 하기와 같은 생물 검정법을 이용하여 배추 좀나방, 담배거세미나방, 점박이응애, 벼멸구에 대한 살충활성을 측정하였다.

10 시험예 1: 배추 좀나방(*Plutella xylostella*)에 대한 살충활성 시험(엽침지법)

배추 좀나방은 2000년에 경주 인근에서 채집 후 사육실에서 누대 사육한 개체를 사용하였다. 양배추(다이아)의 잎을 직경 5.8cm의 절편으로 만든 후, 약제가 희석된 5%의 아세톤 용액에 30초간 침지하여 충분히 음건하였다.

음건한 양배추 잎을 여과지가 깔린 패트리디쉬(직경 8.8cm)에 놓고 배추 좀나방 3령충을 10마리씩 3회 반복 접종하였다. 이를 광조건 16:8시간, $25 \pm 1^\circ\text{C}$, 및 상대습도 50~60% 조건하에서 보관하면서, 접종 후 24시간 및 48시간에 배추 좀나방의 생충수를 조사하였다. 경우에 따라서는 접종 후 72시간 및 96시간에 배추 좀나방의 생충수를 조사하였다. 방제가는 하기 수확식 1 및 2와 같이 처리전 밀도를 기초로 처리 후 밀도를 보정하고 이를 다시 무처리에 대한 보정 살충률로서 환산하여 표시하였다 (참고 문헌: A method of computing the effectiveness of an insecticide. J. Econ. Entomol. 18:265~267. Abbott, 1925).

수확식 1

방제가 = (무처리 생충률 - 처리구 생충률) / 무처리 생충률 $\times 100$

수학식 2

$$\text{생충률} = \text{처리 후 밀도} / \text{처리 전 밀도} \times 100$$

- 5 상기와 같은 시험방법으로 본 발명의 실시예 3, 13, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 및 27의 화합물을 100ppm으로 처리하여 배추 좀나방에 대한 살충활성을 시험한 결과, 2일 후에 50% 이상의 방제가를 보였다.

시험예 2: 담배거세미나방(*Spodoptera litura*)에 대한 살충활성 시험(엽침지법)

10

담배거세미나방은 2009년에 경주 인근에서 채집 후 사육실에서 누대 사육한 개체를 사용하였다. 양배추(다이아)의 잎을 직경 5.8cm의 절편으로 만든 후, 약제가 희석된 5%의 아세톤 용액에 30초간 침지하여 충분히 음건하였다. 음건한 양배추 잎을 여과지가 깔린 패트리디쉬(직경 8.8cm)에 놓고 담배거세미나방 2령충을 10마리씩 3회 반복 접종하였다. 이를 광조건 16:8시간, 25±1℃ 및 상대습도 50~60% 조건하에서 보관하였으며, 접종 24시간, 48시간, 72시간 및 96시간 후 담배거세미나방의 생충수를 조사하였다. 개체의 방제가는 처리 전 밀도를 기초로 처리 후 밀도를 보정하고 이를 다시 무처리에 대한 보정 살충률로서 환산하여 표시하였다(상기 수학식 1 및 2 참고).

- 20 상기와 같은 시험방법으로 실시예 3, 30 및 38의 화합물을 100ppm으로 처리하여 담배거세미나방에 대한 살충활성을 시험한 결과, 4일 후에 50% 이상의 방제가를 보였다.

시험예 3: 점박이 응애(*Tetranychus urticae*)에 대한 살충활성 시험(분무법)

25

점박이 응애는 2001년에 경주 인근에서 채집 후 사육실에서 누대 사육한 개체를 사용하였다. 직경 5.5cm의 패트리디쉬에 물을 충분히 적신 탈지면을 깔고 그 위에 직경 2.8cm의 강낭콩 잎을 올려놓은 후 점박이 응애 암컷 성충 20마리를 3회 반복 접종하였다. 이후, 약제가 희석된 5%의 아세톤 용액을 소형 분무기를 이용하여서 살포하였다. 이를 광조건 16:8시간, 온도 25±1℃,

및 상대습도 50~60% 조건하에서 보관하면서, 약제처리 후 24시간 및 48시간에 생충수를 조사하였다. 방제가는 상기 수학식 1 및 2와 같이 처리전 밀도를 기초로 처리 후 밀도를 보정하고 이를 다시 무처리에 대한 보정 살충률로서 환산하여 표시하였다.

- 5 상기와 같은 시험방법으로 본 발명의 실시예 2 및 3의 화합물을 10ppm으로 처리하여 점박이 응애에 대한 살충활성을 시험한 결과, 2일 후에 50% 이상의 방제가를 보였다.

시험예 4: 벼멸구(*Nilaparvata lugens*)에 대한 살충활성 시험(분무법)

10

벼멸구는 2007년에 경주 인근에서 채집 후 사육실에서 누대 사육한 개체를 사용하였다. 벼(동진) 유묘를 솜으로 말아서 시험관(직경 5cm x 높이 17.5cm)에 넣은 후 10마리의 애멸구 성충을 2회 반복 접종하고 접종 24시간 후 소형분무기로 약제를 살포하였다. 이를 광조건 16:8시간, 온도 20℃, 및 상대
15 습도 50~60% 조건하에서 보관하면서, 24시간 및 48시간 후의 생충수를 조사하였다. 방제가는 상기 수학식 1 및 2와 같이 처리전 밀도를 기초로 처리 후 밀도를 보정하고 이를 다시 무처리에 대한 보정 살충률로서 환산하여 표시하였다.

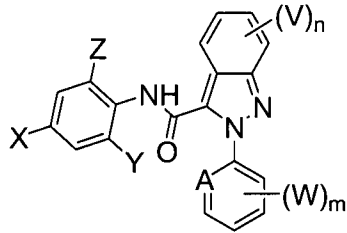
상기와 같은 시험방법으로 본 발명의 실시예 1, 3 및 5의 화합물을
20 10ppm으로 처리하여 벼멸구에 대한 살충활성을 시험한 결과, 2일 후에 50% 이상의 방제가를 보였다.

이상, 본 발명을 상기 실시예를 중심으로 하여 설명하였으나 이는 예시에 지나지 아니하며, 본 발명은 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진
25 자에게 자명한 다양한 변형 및 균등한 기타의 실시예를 이하에 첨부한 청구범위 내에서 수행할 수 있다는 사실을 이해하여야 한다.

특허청구범위

1. 하기 화학식 1의 인다졸 유도체 또는 이의 염인 화합물:

화학식 1



상기 식에서,

A는 N 또는 CH이고;

n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

V 및 W는 각각 독립적으로 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알콕시이고;

X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 H, 하이드록시, 시아노, 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, -C(=O)-NH-R¹ 또는 -NH-C(=O)-O-R² 이고,

여기서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₂₋₆알켄일 또는 C₁₋₈알킬이며, 상기 알킬, 알콕시 및 알켄일은 각각 독립적으로 하이드록시, 시아노, 할로젠 및 C₁₋₃알콕시로 이루어진 군에서 선택된 치환기로 치환될 수 있다.

2. 제1항에 있어서,

상기 A가 N인 것을 특징으로 하는 화합물.

3. 제1항에 있어서,

상기 X 및 Y가 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁₋₆알킬 또는 시아노이고;

상기 Z가 -C(=O)-NH-R¹ 또는 -NH-C(=O)-O-R² 이고,

여기서, R¹은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, R²는 C₂₋₆알켄일이거나, 할로젠 또는 C₁₋₃알콕시로 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

4. 제1항에 있어서,

상기 n 및 m이 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

상기 V 및 W가 각각 독립적으로 할로젠 또는 C₁₋₆알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

5. 제1항에 있어서,

상기 A가 N 또는 CH이고;

상기 n 및 m이 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

상기 V 및 W가 각각 독립적으로 할로젠 또는 C₁₋₆알킬이고;

상기 X 및 Y가 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁₋₆알킬 또는 시아노이고;

상기 Z가 -C(=O)-NH-R¹ 또는 -NH-C(=O)-O-R² 이고,

여기서, R¹은 H 또는 C₁₋₆알킬이고, R²는 C₂₋₆알켄일이거나, 할로젠 또는 C₁₋₃알콕시로 치환되거나 비치환된 C₁₋₈알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

6. 제1항에 있어서,

하기 화합물 중 어느 하나이거나 이의 염인 것을 특징으로 하는 화합물:

- 1) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 2) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 3) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 4) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-페닐-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 5) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 6) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 7) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(5-메틸피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 8) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(5-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 9) N-(2-(이소프로필카바모일)-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸

- 3-카복사미드;
- 10) N-(2-(메틸카바모일)-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 11) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 12) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 13) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 14) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 15) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 16) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 17) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 18) N-(2-(메틸카바모일)-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 19) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 20) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 21) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 22) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 23) N-(2-(메틸카바모일)-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-7-메틸-2H-인다졸-3-카복사미드;
 - 24) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-

- 일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 25) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 26) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 27) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 28) 메틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 29) 이소부틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 30) 헵틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 31) 2-메톡시에틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 32) 3-클로로프로필 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 33) 알릴 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 34) 2-브로모에틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 35) 메틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 36) 이소부틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 37) 헵틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 38) 2-메톡시에틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 39) 3-클로로프로필 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사

- 미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 40) 알릴 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 41) 2-브로모에틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트;
- 42) 메틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 43) 이소부틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 44) 헵틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 45) 2-메톡시에틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 46) 3-클로로프로필 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 47) 알릴 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 48) 2-브로모에틸 (2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-5-시아노-3-메틸페닐)카바메이트;
- 49) 메틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 50) 이소부틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 51) 헵틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 52) 2-메톡시에틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 53) 3-클로로프로필 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트;
- 54) 알릴 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)

페닐)카바메이트; 및

55) 2-브로모에틸 (3,5-디브로모-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트.

7. 제1항에 있어서,

하기 화합물 중 어느 하나이거나 이의 염인 것을 특징으로 하는 화합물:

- 1) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 2) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-6-플루오로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 3) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 5) N-(2-(메틸카바모일)-4-클로로-6-메틸페닐)-5-클로로-2-(피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 13) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 26) N-(2-(메틸카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드;
- 27) N-(2-(이소프로필카바모일)-4-브로모-6-메틸페닐)-5-브로모-2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미드.
- 30) 헵틸 (3,5-디클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)페닐)카바메이트; 및
- 38) 2-메톡시에틸 (5-클로로-2-(2-(3-클로로피리딘-2-일)-2H-인다졸-3-카복사미도)-3-메틸페닐)카바메이트.

8. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 활성성분으로서 함유하는 살충제 조성물.

9. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 농작물 또는 이의 서식지에 처리하여 진드기 또는 곤충을 방제하는 방법.