

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 209/12

(11) 공개번호 특2001-0041705
(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호	10-2000-7009926	(87) 국제공개번호	WO 1999/50245
(22) 출원일자	2000년09월07일	(87) 국제공개일자	1999년10월07일
번역문제출일자	2000년09월07일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1999/01547		
(86) 국제출원출원일자	1999년03월26일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 시에라리온 스와질랜드 우간다 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 기네비소 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 아랍에미리트 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리 아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그레나다 그루지야 가나 감비아 크로아티아 헝 가리 인도네시아 이스라엘 인도 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 대 한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아 니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말 라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 슬로베니아 슬로바키아 시에라리온 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우 즈베키스탄 베트남 유고슬라비아 남아프리카 짐바브웨		
(30) 우선권 주장	98-78203 1998년03월26일 일본(JP)		
(71) 출원인	시오노기세이야쿠가부시키가이샤 시오노 요시히코		
(72) 발명자	일본국 오오사카시 쥬우오꾸 도슈마찌 3쵸메 1방 8고 후지시따도시오 일본오사카후네야가와시우메가오까1-11-6-302 요시나가도모까즈 일본오사카후다까쓰끼시오떼마찌3-19-301		
(74) 대리인	특허법인코리아나 박해선, 특허법인코리아나 조영원		

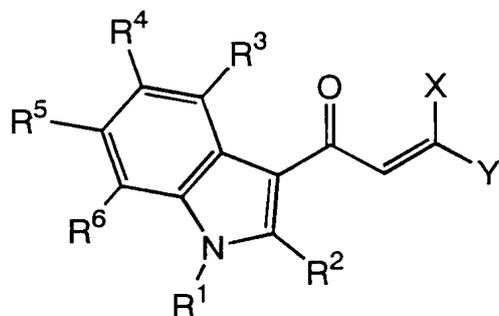
심사청구 : 없음

(54) 항바이러스성 활성을 가진 인돌 유도체

요약

하기 화학식 I 로 표시되는 화합물:

[화학식 I]



(상기 식에서,

R¹ 은 수소, 저급 알킬, 임의 치환된 아릴술포닐 등을 나타내고;

R² 는 수소, 저급 알킬, 임의 치환된 아르알킬 등을 나타내고;

R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 는 상호 독립적으로 수소, 할로겐, 저급 트리할로알킬 등을 나타내고;

X 는 히드록시 또는 임의 치환된 아미노를 나타내며;

Y 는 COOR (R 은 수소 또는 에스테르 잔기임), 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 헤테로아릴을 나타낸다).

상기 화합물은 인테그라제 억제 활성을 가지며, 항-HIV 제제로서 유용하다.

명세서

기술분야

본 발명은 항바이러스성 활성을 가진 신규 화합물, 상세히는 바이러스성 인테그라제에 대한 억제 활성을 가진 인돌 유도체, 및 그것들을 함유하는 약제학적 조성물, 특히 항-HIV 약물에 관한 것이다.

배경기술

바이러스들 중, 레트로바이러스의 일종인, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 는 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS) 를 일으키는 것으로 공지되어 있다. AIDS 의 치료를 위한 약물은 주로 역전사효소 억제제 (AZT, 3TC 등) 및 프로테아제 억제제 (인디나비르(Indinavir) 등) 의 군으로부터 선택되나, 상기 약물은 신장병증 및 잠재 바이러스의 출현과 같은 부작용을 수반하는 것이 입증되어 있다. 따라서, 다른 작용 메카니즘을 갖는 항-HIV 약물의 개발이 요구되어 왔다.

이러한 상황에서, 최근 동물 세포 내의 염색체 내에 바이러스성 DNA 의 특정 위치의 삽입에 관한 효소인, 인테그라제가 주목할만한 것으로 여겨져 왔고, 상기 효소 억제 활성에 기재한 항-HIV 약물에 관한 연구가 시행되었다 ((1) [Proc. Natl. Acad. Sci. USA 61 (3), 1013-1020 (1968), KOURILSKY P 등]; (2) [J.VIROL. METHODS (네덜란드), 17/1-2(55-61)(1987), F Barin 등]; (3) [Proc. Natl. Acad. Sci.USA 90:2399 (1993), Fesen. MR (1993)]; (4) [CDC AIDS Weekly Pagination: P2(1990), DeNoon, DJ]). 일부의 인테그라제 억제제, 예컨대 USP 5,578,573 에 기재된 펩티드 유도체, GB 2306476 A 에 기재된 테트라하이드로나프틸 유도체 및 WO 97/38999 에 기재된 아크리돈 유도체가 최근 보고되었다.

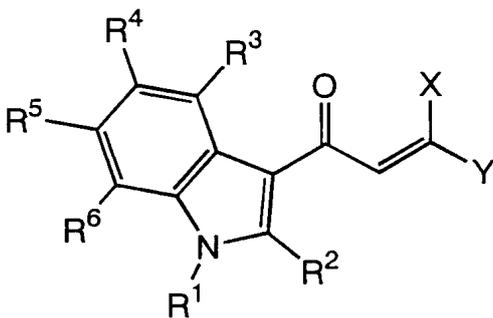
또한, [Khim. Geterotsiki. Soedin. 1973, (11), 1519] 문헌에, 몇가지 종류의 인돌 유도체가 기재되어 있으나, 그것의 치료 활성은 기재되어 있지 않다. 또한, US 5,475,109 에, 디옥소부탄산으로 치환된 비축합 복소화합 화합물이 항 인플루엔자 바이러스성 약물로서 유용한 것으로 기재되어 있고, 그것의 작용 메카니즘은 cap-의존성 엔도뉴클레아제의 억제이다.

발명의 상세한 설명

이러한 상황에서, 신규 인테그라제 억제제의 개발이 요구된다. 본 발명자들은 신규 인돌 유도체가 인테그라제에 대한 억제 작용을 가지며, 항바이러스성 약물, 특히 항-HIV 약물로서 유용한 것을 발견하기 위해 집중적으로 연구하여, 하기 나와있는 본 발명을 달성하였다.

(1) 하기 화학식 I 의 화합물 (이하, 화합물 (I) 로 명명함), 그것의 토포머 또는 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물:

화학식 I



(상기 식에서,

R^1 은 수소, 저급 알킬, 시클로알킬 저급 알킬, 저급 알킬술포닐, 저급 알킬카르보닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아르알킬, 임의 치환된 아릴술포닐, 임의 치환된 아릴카르보닐, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로아르알킬, 임의 치환된 헤테로아릴술포닐, 저급 알콕시카르보닐, 임의 치환된 술포아미드 또는 임의 치환된 카르바모일이고;

R^2 는 수소, 저급 알킬, 저급 알킬카르보닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아르알킬, 임의 치환된 아릴카르보닐, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로아르알킬, 임의 치환된 아릴티오, 임의 치환된 아릴술포닐, 임의 치환된 아릴술포닐, 임의 치환된 헤테로시클릴 저급 알킬 또는 임의 치환된 헤테로시클릴

술포닐이고;

R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 는 상호 독립적으로 수소, 할로겐, 트리할로겐화된 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 임의 에스테르화된 카르복시, 임의 치환된 아르알킬옥시 또는 임의 치환된 아릴술포닐옥시이고;

X 는 히드록시 또는 임의 치환된 아미노이고;

Y 는 COOR (R 은 수소 또는 에스테르 잔기임), 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 헤테로아릴이고,

단, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^6 각각이 수소이고; R^4 가 수소, 메톡시 또는 클로로이고; X 가 히드록시이고; Y 가 COOC_2H_5 인 화합물은 제외됨).

(2) 상기 (1) 에 있어서, Y 가 COOR (R 은 상기 정의된 바와 같음) 인 경우, R^1 및 R^2 는 동시에 수소가 아닌 화합물.

(3) 상기 (1) 에 있어서, X 가 히드록시이고, Y 가 COOR (R 은 상기 정의된 바와 같음) 인 경우, R^1 및 R^2 는 동시에 수소가 아닌 화합물.

(4) 상기 (1)-(3) 중 어느 한 항목에 있어서, R^1 이 수소 또는 임의 치환된 아릴술포닐인 화합물.

(5) 상기 (1)-(3) 중 어느 한 항목에 있어서, R^2 가 수소, 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 아르알킬인 화합물.

(6) 상기 (1)-(3) 중 어느 한 항목에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 가 상호 독립적으로 수소 또는 할로겐인 화합물.

(7) 상기 (6) 에 있어서, R^3 , R^5 및 R^6 가 모두 수소인 화합물.

(8) 상기 (1)-(3) 중 어느 한 항목에 있어서, X 가 히드록시인 화합물.

(9) 상기 (1) 에 있어서, Y 가 임의 치환된 헤테로아릴인 화합물.

(10) 상기 (9) 에 있어서, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원환인 화합물.

(11) 상기 (10) 에 있어서, 상기 헤테로아릴이 테트라졸릴, 트리아졸릴 또는 이미다졸릴인 화합물.

(12) 상기 (1)-(3) 중 어느 한 항목에 있어서, R^1 은 수소 또는 임의 치환된 아릴술포닐이고; R^2 는 수소, 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 아르알킬이고; R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 는 상호 독립적으로 수소 또는 할로겐이고; X 는 히드록시인 화합물.

(13) 상기 (1) 에 있어서, R^1 은 수소 또는 임의치환된 아릴술포닐이고; R^2 는 수소, 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 아르알킬이고; R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 는 상호 독립적으로 수소 또는 할로겐이고; X 는 히드록시이고; Y 는 임의 치환된 헤테로아릴인 화합물.

(14) 상기 (13) 에 있어서, R^1 은 수소 또는 할로겐으로 임의 치환된 페닐술포닐이고; R^2 는 수소, 할로겐으로 임의 치환된 페닐 또는 할로겐으로 임의 치환된 페닐메틸이고; R^4 는 할로겐이고; R^3 , R^5 및 R^6 는 동시에 모두 수소이고; X 는 히드록시이고; Y 는 테트라졸릴인 화합물.

(15) 활성 성분으로서 제 3 위치에 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{X})\text{Y}$ (식 중, X 및 Y 는 상기 정의된 바와 같음) 의 기를 갖는 인돌 유도체를 함유하는 약제학적 조성물: .

(16) 활성 성분으로서 상기 (1)-(14) 중 어느 한 항목에 따른 화합물을 함유하는 약제학적 조성물.

(17) 상기 (1)-(14) 중 어느 한 항목에 따른 화합물을 함유하는 인테그라제를 억제하기 위한 조성물.

(18) 상기 (1)-(14) 중 어느 한 항목에 따른 화합물을 함유하는 항바이러스성 조성물.

(19) 상기 (1)-(14) 중 어느 한 항목에 따른 화합물을 함유하는 항-HIV 조성물.

(20) 상기 (17) 에 따른 인테그라제 억제제에 더하여, 역전사효소 억제제 및/또는 프로테아제 억제제를 포함하는 항-HIV 의약 혼합물.

본 발명의 화합물 (1) 은 인돌 고리가 제 3 위치에 화학식 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{X})\text{Y}$ 의 기를 갖는 것을 특징으로 한다.

본 명세서에서 사용되는 용어가 하기에 설명된다. 그 자체로 또는 다른 대체물(들)의 부분으로서, 각각의 용어는 특별히 언급되지 않는다면, 동일한 것을 의미한다.

"저급 알킬" 이라는 용어는, 예컨대 C_1 - C_6 직쇄 또는 측쇄 알킬기로서, 메틸, 에틸, n-프로필,

이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, tert-펜틸, n-헥실, 이소헥실 등을 포함한다. 바람직한 구현에는 C_1 - C_4 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸이다.

"저급 알콕시" 라는 용어는, 예컨대 C_1 - C_6 직쇄 또는 측쇄 알콕시기로서, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시,

이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜틸옥시, 이소펜틸옥시, n-헥실옥시, 이소헥실옥시 등을 포함한다. 바람직한 구현에는 C₁-C₄ 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시 등이다.

"시클로알킬 저급 알킬"이라는 용어는, 예컨대 C₃-C₆ 시클로알킬로 치환된 상기 언급된 저급 알킬기로서, 시클로프로필 메틸, 2-시클로프로필 메틸, 4-시클로프로필 부틸, 시클로펜틸 메틸, 3-시클로펜틸 프로필, 시클로헥실 메틸, 2-시클로헥실 에틸 등을 포함한다. 바람직한 구현에는 시클로프로필로 치환된 C₁-C₄ 알킬, 예컨대 시클로프로필 메틸, 2-시클로프로필 에틸 및 4-시클로프로필 부틸이다.

"저급 알킬술폴닐"이라는 용어는, 예컨대 상기 언급된 저급 알킬로 치환된 술폴닐기로서, 메틸술폴닐, 에틸술폴닐, n-프로필술폴닐, 이소프로필술폴닐, n-부틸술폴닐, 이소부틸술폴닐, sec-부틸술폴닐, tert-부틸술폴닐, n-펜틸술폴닐, 이소펜틸술폴닐, 네오펜틸술폴닐, tert-펜틸술폴닐, n-헥실술폴닐, 이소헥실술폴닐 등을 포함한다. 바람직한 구현에는 C₁-C₄ 로 치환된 술폴닐, 예컨대 메틸술폴닐, 에틸술폴닐, n-프로필술폴닐, 이소프로필술폴닐, n-부틸술폴닐, 이소부틸술폴닐, sec-부틸술폴닐 및 tert-부틸술폴닐이다.

"저급 알킬카르보닐"이라는 용어는, 예컨대 상기 언급된 저급 알킬로 치환된 카르보닐기로서, 메틸 카르보닐, 에틸카르보닐, n-프로필카르보닐, 이소프로필카르보닐, n-부틸카르보닐, 이소부틸카르보닐, sec-부틸카르보닐, tert-부틸카르보닐, n-펜틸카르보닐, 이소펜틸카르보닐, 네오펜틸카르보닐, tert-펜틸카르보닐, n-헥실카르보닐, 이소헥실카르보닐 등을 포함한다. 바람직한 구현에는 C₁-C₄ 알킬로 치환된 카르보닐, 예컨대 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, n-프로필카르보닐, 이소프로필카르보닐, n-부틸카르보닐, 이소부틸카르보닐, sec-부틸카르보닐, tert-부틸카르보닐이다.

"저급 알콕시카르보닐"이라는 용어는 상기 언급된 저급 알콕시로 치환된 카르보닐기로서, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n-프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, n-부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, n-펜틸옥시카르보닐, 이소펜틸옥시카르보닐, n-헥실옥시카르보닐, 이소헥실옥시카르보닐 등을 포함한다. 바람직한 구현에는 C₁-C₄ 알콕시로 치환된 카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n-프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, n-부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐이다.

"아릴"이라는 용어는, 예컨대 페닐, 나프틸 또는 다환식 방향족 탄화수소(페난트리 등) 등이다. 바람직한 구현에는 페닐 및 나프틸이다.

"아르알킬"이라는 용어는, 예컨대 상기 언급된 아릴로 치환된 상기 언급된 저급 알킬기로서, 벤질, 2-페네틸, 1-나프틸메틸, 2-(2-나프틸)에틸 등을 포함한다. 바람직한 구현에는 벤질이다.

"아르알킬옥시"라는 용어는, 예컨대 상기 언급된 아르알킬로 치환된 옥시기로서, 벤질옥시, 2-페네틸옥시, 1-나프틸메틸옥시, 2-(2-나프틸)에틸옥시 등을 포함한다.

"아릴카르보닐"이라는 용어는, 예컨대 상기 언급된 아릴로 치환된 카르보닐기로서, 벤조일, 나프틸카르보닐 등을 포함한다.

"아릴티오"라는 용어는, 예컨대 상기 언급된 아릴로 치환된 티오기로서, 페닐티오, 나프틸티오 등을 포함한다.

"아릴술폴피닐"이라는 용어는, 예컨대 상기 언급된 아릴로 치환된 술폴피닐기로서, 페닐술폴피닐, 나프틸술폴피닐 등을 포함한다.

"아릴술폴닐"이라는 용어는, 예컨대 상기 언급된 아릴로 치환된 술폴닐기로서, 페닐술폴닐, 나프틸술폴닐 등을 포함한다.

"아릴술폴닐옥시"라는 용어는, 예컨대 상기 언급된 아릴로 치환된 술폴닐옥시기로서, 페닐술폴닐옥시, 나프틸술폴닐옥시 등을 포함한다.

"헤테로아릴"이라는 용어는, 예컨대 N, O 및 S 의 군으로부터 선택되는 1 내지 4 개의 동일 또는 상이한 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 방향족 고리기로서, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피리달, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라졸릴, 티아졸릴 등을 포함한다.

"헤테로아릴술폴닐"이라는 용어는, 예컨대 상기 헤테로아릴로 치환된 술폴닐기로서, 푸릴술폴닐, 티에닐술폴닐, 피롤릴술폴닐, 옥사졸릴술폴닐, 티아졸릴술폴닐, 이미다졸릴술폴닐, 피라졸릴술폴닐, 트리아졸릴술폴닐, 피리달술폴닐, 피리다지닐술폴닐, 피리미디닐술폴닐, 피라지닐술폴닐, 트리아지닐술폴닐, 테트라졸릴술폴닐 등을 포함한다.

"헤테로아르알킬"이라는 용어는, 예컨대 상기 언급된 헤테로아릴로 치환된 상기 언급된 저급 알킬기로서, 푸릴메틸, 티에닐메틸, 2-티에닐메틸, 피롤릴메틸, 2-피롤릴메틸, 옥사졸릴메틸, 3-티아졸릴 프로필, 4-이미다졸릴부틸, 피라졸릴메틸, 2-트리아졸릴메틸, 피리달메틸, 2-피리디닐메틸, 3-피리다지닐 프로필, 피리미디닐메틸, 2-피라지닐메틸, 3-트리아지닐프로필, 4-테트라졸릴부틸 등을 포함한다.

"헤테로시클릴"이라는 용어는 N, O 및 S 의 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 동일 또는 상이한 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 7-원 비방향족 고리기로서, 예컨대 모르폴리닐, 피페라디닐, 디옥사닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리닐, 옥사졸리닐, 이미다졸리닐 등을 포함한다.

"헤테로시클릴 저급 알킬"이라는 용어는, 복소환으로 치환된 상기 언급된 저급 알킬기, 바람직하게는 모르폴리노메틸 등이다.

상기 언급된 "아릴", "아릴카르보닐", "아릴술포닐", "아릴술포닐옥시", "아르알킬", "아르알킬옥시", "헤테로아릴", "헤테로아릴술포닐", "헤테로아르알킬", "아릴티오", "아릴술피닐", "아릴술포닐", "헤테로시클릴 저급 알킬" 및 "헤테로시클릴 술포닐" 각각은, 치환된다면 임의의 치환가능한 위치 (오르토, 메타 및/또는 파라) 에 동일 또는 상이한 1 내지 4 개의 치환체(들)로 치환될 수 있으며, 치환체로는 예컨대 히드록시, 카르복시, 할로겐 (예. F, Cl 및 Br), 트리할로겐화된 저급 알킬 (예. CF₃, CH₂CF₃), 저급 알킬 (예. 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸), 저급 알콕시 (예. 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시), 저급 알콕시카르보닐 (예. 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐), 니트로, 아미노, 저급 알킬로치환된 아미노 (예. 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노), 아지도, 아릴(예. 페닐), 아르알킬 (예. 벤질), 아미노 보호기 (예. 트리틸) 등을 들 수 있다.

"할로겐" 으로는 F, Cl, Br 및 I 를 들 수 있다.

"트리할로겐화된 저급 알킬" 로는 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 트리플루오로에틸 등을 들 수 있다.

R¹ 내의 "임의 치환된 술포모일" 및 "임의 치환된 카르바모일" 의 치환체로는 임의 치환된 페닐 및 저급 알킬 (예. 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸) 을 들 수 있다.

X 내의 "임의 치환된 아미노" 의 치환체로는 저급 알킬 (예. 메틸, 에틸), 저급 알콕시알킬 (예. 에톡시메틸, 에톡시에틸), 아르알킬 (예. 벤질) 등을 들 수 있다.

Y 내의 R 의 에스테르 잔기 또는 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 내의 "임의 에스테르화된 카르복시" 의 에스테르 잔기로는, 저급 알킬 (예. 메틸, 에틸, tert-부틸), 아르알킬 (예. 벤질, 디페닐메틸) 등을 들 수 있다.

화학식 I 의 각각의 치환체의 바람직한 예가 하기에 나와 있다.

R¹ 의 바람직한 예로는 수소, 메틸, n-부틸, 시클로프로필메틸, 디메틸술포모일, 디메틸카르바모일, 이소프로필술포닐, 모르폴리노술포닐, tert-부톡시카르보닐, 임의 치환된 페닐카르바모일 (치환체: 예. 할로겐), 임의 치환된 페닐술포닐 (치환체: 예. 트리플루오로메틸, 메틸, 이소프로필, 벤질, 할로겐, 메톡시, 카르복시, 메톡시카르보닐), 임의 치환된 벤질 (치환체: 아지도, 할로겐, 페닐, 카르복시, 메톡시카르보닐, 니트로, 아미노), 2-페네틸, 1-나프틸메틸, 피리딜메틸, 임의 치환된 티에닐 (치환체: 예. 카르복시, 메톡시카르보닐) 등을 들 수 있다. 더욱 바람직한 예로는 수소 또는 임의 치환된 페닐술포닐을 들 수 있다.

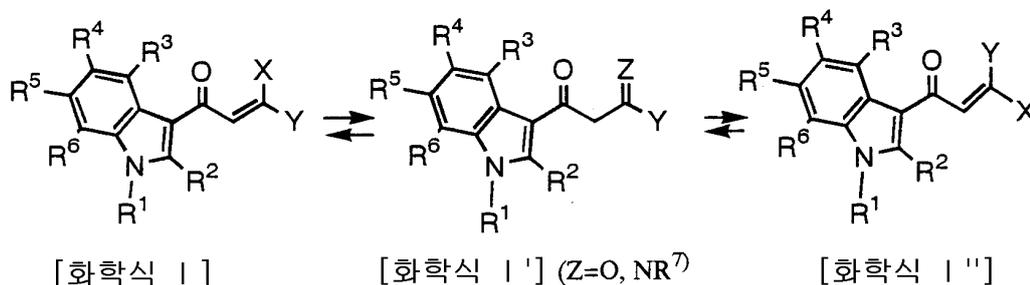
R² 의 바람직한 예로는 수소, n-부틸, 임의 치환된 페닐(치환체: 예. 할로겐, 메톡시, 디메틸아미노), 임의 치환된 벤질 또는 페닐프로필 (치환체: 예. 할로겐, 메톡시, 카르복시, 메톡시카르보닐), 페닐카르보닐, 임의 치환된 페닐티오 (치환체: 예. 할로겐, 메톡시), 임의 치환된 페닐술피닐 (치환체: 예. 할로겐), 임의 치환된 페닐술포닐 (치환체: 예. 할로겐, 메톡시), 모르폴리노메틸 등을 들 수 있다. 바람직한 예로는 수소, 임의 치환된 페닐 및 임의 치환된 벤질을 들 수 있다.

R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 의 바람직한 구현에는 모두 수소이거나, R⁴ 는 할로겐 (특히, 염소) 이고 다른 것들은 수소인 것이다.

X 의 바람직한 예는 히드록시이다.

Y 의 바람직한 예로는 COOR (R 은 수소 또는 에스테르 잔기임) 또는 임의 치환된 헤테로아릴을 들 수 있다. R 의 바람직한 예는 항바이러스성 활성의 견지에서 수소이다. 또한, R 이 에스테르 잔기인 화합물이 합성 중간체로서 유용하다. Y 내의 헤테로아릴의 바람직한 예는, 고리 내에 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리기, 더욱 바람직하게는 테트라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴 및 티아졸릴, 특히 테트라졸릴이다.

화합물 (I) 은 통상 하기에 나와 있는 것과 같은 용액 내 화학 평형 등을 나타낸다:



(상기 식에서, R⁷ 은 이미노기 상의 치환체 또는 수소임)

상기에 나와 있는 화학 평형에서, 화합물 (I', 식 중 Z = O) 은 화합물 (I, 식 중 X = OH) 의 디케톤 유도체이고, 화합물 (I'') 및 화합물 (I) 는 3-축쇄의 올레핀 부분에 대하여 시스-트랜스 이성체이다. 상기 화합물을 포함하는 화합물 (I) 의 모든 이론적으로 가능한 토토머는 본 발명의 영역 내에 있다. 본 명세서에서, "화합물 (I)" 이라는 용어는 단지 화합물 (I) 및 그것의 모든 토토머들의 일반적인 용어로서만 사용될 수 있다. 또한, 하기 실시예에서 대부분의 N.M.R 데이터는 측정된 조건에 의존하며 상기 기재된 형태 (I) 에 상응한다.

화합물 (I) 의 염으로서, 염기 부가염, 예컨대 알칼리 금속염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨염; 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘염; 암모늄염; 지방족 아민염, 예컨대 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디

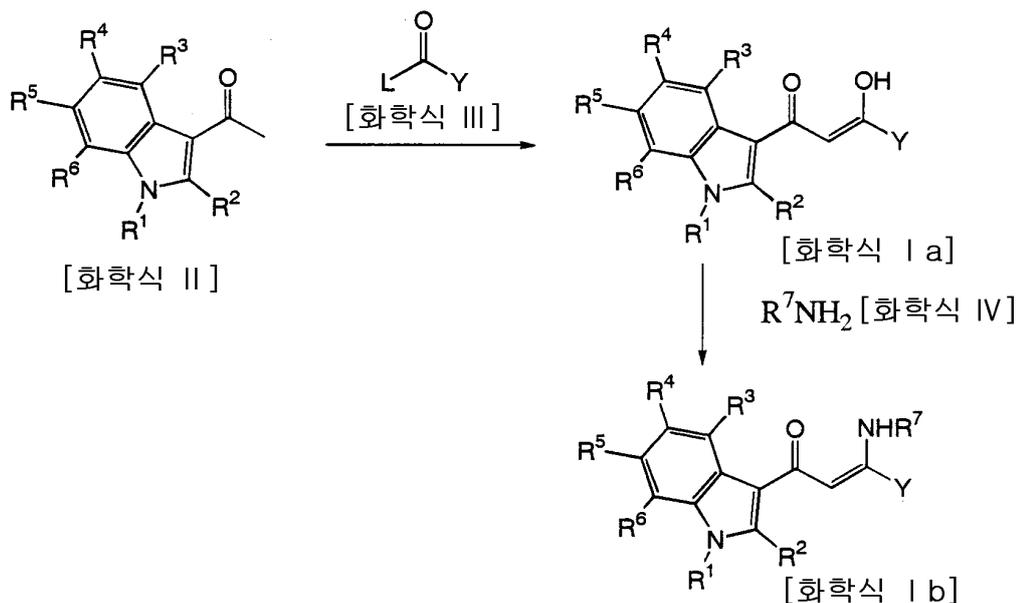
시클로헥실아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 프로카인염; 아르알킬아민염, 예컨대 N,N-디벤질에틸렌디아민염; 복소환식 방향족 아민염, 예컨대 피리딘, 피콜린, 퀴놀린 또는 이소퀴놀린염; 사차 암모늄염, 예컨대 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 벤질트리메틸암모늄, 벤질트리에틸암모늄, 벤질트리아부틸암모늄, 메틸트리옥틸암모늄 또는 테트라부틸암모늄염; 및 염기성 아미노산염, 예컨대 아르기닌 또는 리신염을 포함하는, 임의의 약제학적으로 허용가능한 염이 사용될 수 있다. 산 부가염으로는 예컨대 무기산염, 예컨대 염산염, 황산염, 질산염, 인산염, 탄산염, 탄산수소 또는 과염소산염; 유기산염, 예컨대 아세트레이트, 프로피오네이트, 락테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르타레이트, 말레이트, 숙시네이트 또는 아스코르베이트; 술포네이트, 예컨대 메탄술포네이트, 이세티오네이트, 벤젠술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트; 및 산성 아미노산염, 예컨대 아스파르테이트 또는 글루타메이트를 들 수 있다.

또한, 화합물 (I) 의 수화물 및 여러가지 용매들이 본 발명의 영역 내에 있다.

화합물 (I) 의 제조 방법이 하기에 설명된다.

화합물 (I) 은 신규 인돌 유도체이고, 한편 기본 골격으로서 인돌 구조를 갖는 공지된 화합물들은 [Heterocyclic Compounds, Indoles Part 1-3, (Wiley Interscience), The chemistry of Indoles (Academic Press), etc] 에 보고되어 있다. 따라서, 당업자는, 예컨대 널리 공지된 유기 반응에 출발 물질로서 상기 공지된 화합물을 적용시킴으로써, 화합물 (I) 을 용이하게 제조할 수 있다. 화합물 (I) 의 대표적인 통상의 제조 방법이 하기에 나와 있다.

(1) 3-측쇄의 형성 (기본 합성 경로)



(A) X = OH 인 경우

예컨대, 문헌 [Tetrahedron 48, 10645(1992)] 등에 기재된 방법에 따라 수득되는 여러가지 3-아세틸인돌 유도체 (II) 는 바람직하게는 염기의 존재하에서, 상기 화합물 (III) (식 중, L 은 이탈기, 예컨대 할로겐 또는 OR⁸ (R⁸ 은 저급 알킬 등임) 등임) 과 반응하여 화합물 (Ia) 를 형성한다.

반응 용매의 예로는 테트라히드로푸란 (THF), 디옥산 등을 들 수 있다. 염기의 예로는 소듐 에톡사이드, 포타슘 t-부톡사이드, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (LHMDS) 등을 들 수 있다. 반응 온도는 약 -100 내지 100 °C, 바람직하게는 -70 내지 60 °C 이다.

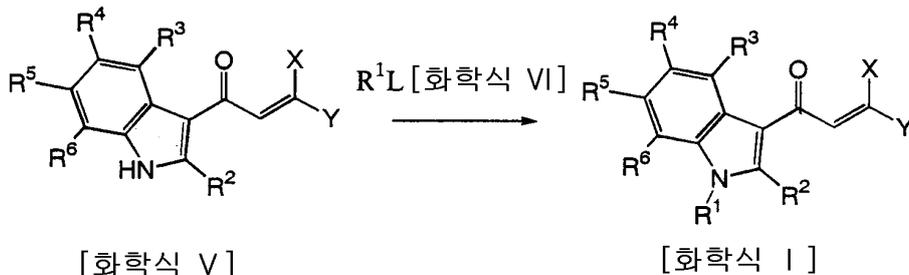
화합물 (III) 의 예로는 디메틸 옥살레이트, (디에틸 옥살레이트), 메틸 옥살릴 클로라이드, (에틸 옥살릴 클로라이드), 2-트리틸-2H-테트라졸-5-카르복실산 에틸 에스테르, 1-트리틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복실산 에틸 에스테르, 1-트리틸이미다졸-2-카르복실산 에틸 에스테르, 프탈성 무수물, o-메톡시벤조일 클로라이드 등을 들 수 있다.

(B) X = NHR⁷ 인 경우

상기 화합물 (Ia) 는 상기 화합물 (IV) (R⁷ 은 아미노기 상의 치환체 또는 수소) 또는 그것의 산 부가염과 반응하여, 화합물 (Ib) 를 형성한다.

반응 용매의 예로는 메탄올, 에탄올 등을 들 수 있다. 반응 온도는 약 -10 내지 100 °C, 바람직하게는 실온 내지 100 °C 이다.

(2) 1-위치로의 치환체 (R^1) 의 도입



예컨대, (1) 에 기재된 방법에 따라 수득되는 상기 화합물 (V) 는, 원한다면 염기의 존재 하에서, 화합물 (VI) (식 중, L 은 이탈기), 또는 R^1 등으로서 도입될 수 있는 이소시아네이트 유도체와 반응하여 화합물 (I) 을 형성할 수 있다.

염기의 예로는 NaH, K_2CO_3 등을 들 수 있다. 용매의 예로는 THF, 디옥산 등을 들 수 있다.

화합물 (VI) 의 예로는 여러 종류의 술포닐 클로라이드 (예. (치환된) 벤젠술포닐 클로라이드, 2-티오펜 술포닐 클로라이드, (치환된) 아미노술포닐 클로라이드, 알킬술포닐 클로라이드 등), 할로겐화된 알킬 (예. 메틸 요오다이드, 부틸 브로마이드, 시클로프로필 브로마이드 등), 할로겐화된 아르알킬 (예. (치환된) 벤질, 피콜릴, 나프틸, 비페닐메틸 등), 카르바모일 클로라이드 (예. 디메틸카르바모일 클로라이드 등), 할로겐화된 아실 (예. p-플루오로벤조일 클로라이드 등) 등을 들 수 있다.

이소시아네이트 유도체의 예로는 (치환된) 아릴 이소시아네이트 (예. 페닐 이소시아네이트 등) 등을 들 수 있다.

반응 온도는 약 -100 내지 100 °C, 바람직하게는 -20 내지 60 °C 이다. 또한, 상기 반응은 $X = OH$ 인 경우에 적절하다.

(1) 또는 (2) 중 어느 하나에 기재된 반응 전에, 원한다면, 관능기가 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 보호될 수 있고, 반응 후에, 원한다면, 에스테르 가수분해 또는 탈보호가 수행될 수 있다.

본 발명의 화합물의 용도가 하기에 설명된다.

화합물 (I) 은 약제학적 조성물, 예컨대 항바이러스성 약물로서 유용하다. 화합물 (I) 은 바이러스성 인테그라제에 대한 현저한 억제 활성을 가진다. 따라서, 화합물 (I) 은, 적어도 인테그라제를 생성하여 감염된 동물 세포에서 성장하는 바이러스에 의해 유발되는, 여러가지 질병의 예방 또는 치료를 위해 사용될 수 있다. 예컨대, 화합물은 레트로바이러스 (예. HIV-1 등) 에 대한 인테그라제 억제제 및 항-HIV 약물로서 유용하다.

또한, 화합물 (I) 은 상이한 작용 메커니즘을 갖는 항-HIV 약물, 예컨대 역전사효소 및/또는 프로테아제 억제제와 병용 요법으로 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물 (I) 은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 통상의 제형물, 예컨대 고체 제형물, 예컨대 정제, 분말, 과립, 캡슐; 수성 제형물; 유성 현탁액; 용액, 예컨대 시럽 또는 액릭서의 임의의 형태로 사용될 수 있다. 비경구 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 수성 또는 유성 현탁액 주사, 또는 점비액으로서 사용될 수 있다. 상기 제형물의 제조시에, 통상의 부형제, 결합제, 윤활제, 수성 용매, 유성 용매, 현탁화제, 보존제, 안정화제 등이 임의 사용될 수 있다.

비록 본 발명의 화합물의 적절한 용량은 투여 경로, 환자의 연령, 체중, 상태 및 질병의 종류에 따라 변화하지만, 경구 투여의 경우, 1 일 용량은 1 일 성인 1 명에게 약 0.05 - 3000 mg, 바람직하게는 약 0.1 - 1000 mg 일 수 있다. 1 일 용량은 분할하여 투여될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 1 일 용량은 약 0.01 - 1000 mg, 바람직하게는 약 0.05 - 500 mg 일 수 있다.

또한, 화합물 (I) 뿐만 아니라, 제 3 위치에 화학식 $C(O)CH=C(X)Y$ (식 중, X 및 Y 는 상기 정의된 바와 같음) 의 기를 갖는 모든 종류의 인돌 유도체는 약제학적 조성물, 예컨대 항바이러스성 약물로서 사용될 수 있다. 약제학적 활성에 대해 역효과(negative effect)를 갖지 않는 한, 상기 인돌 유도체 내에, 매우 다양한 치환체들이 3-위치 이외의 임의의 위치에 도입될 수 있다. 상기 인돌 유도체는 화합물 (I) 의 제조에 따라 제조될 수 있다.

화합물 (I) 은 약물의 중간체, 제조의 출발 물질 등으로서 유용하다. 예컨대, Y 내에 한정된 R 이 에스테르 잔기인 화합물 (I) 은, 탈보호에 의해 R 이 수소인 화합물로 용이하게 유도될 수 있다.

발명을 수행하기 위한 최량의 조건

본 발명의 실시예는 하기에 나와 있다. 반응은 통상 질소 대기하에서 수행되고, 반응 용매는 분자체 등 상에서 건조된 것으로서 사용된다. 추출물은 황산나트륨 또는 황산마그네슘 등 상에서 건조된다.

(약어)

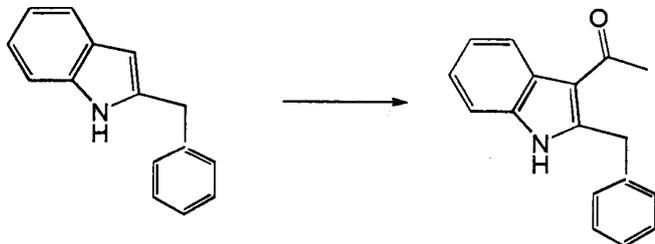
Me = 메틸; Et = 에틸; iPr = 이소프로필; Ph = 페닐; Bn = 벤질; Ac = 아세틸; Boc = t-부톡시카르보닐; MeOH = 메탄올; EtOH = 에탄올; MEK = 메틸 에틸 케톤; EtOAc = 에틸 아세테이트; $CHCl_3$ = 클로로포름; MeCN = 아세토니트릴; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMA = N,N-디메틸아세트아미드; Et_2O = 에틸에테르;

i-Pr₂O = 이소프로필에테르; LHMDS = 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드; Hex = n-헥산; THF = 테트라히드로푸란; DMSO = 디메틸설폭사이드; aq. 디옥산 = 수성 디옥산; Tet = 2-H-테트라졸-5-일; Tri = 1H-[1,2,4]-트리아졸-3-일; Imi = 2-이미다졸릴. 또한, 치환체의 표현의 한 예로서, Ph(2,5-Cl) 은 2- 및 5-위치에 Cl 로 치환된 페닐기를 나타낸다.

실시에

참조예 1

3-아세틸-2-벤질인돌

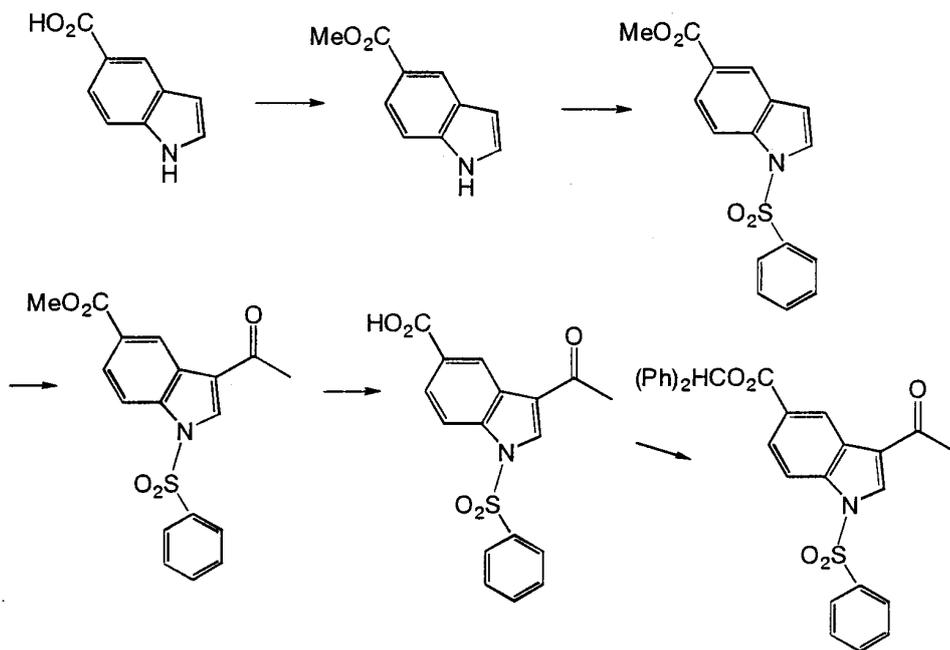


디메틸아세트아미드 29.5 g (39 mmol) 용액에, 옥시염화인 7.00 g (76.9 mmol) 을 빙냉 하에서 적가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 혼합물에 2-벤질인돌 (문헌 [Khim. Geterotsikl. Soedin. 1994, p133] 에 따라 제조됨) 8.00 g (38.6 mmol) 을 첨가하였다. 100 °C 에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 빙수에 붓고, 2N NaOH 로 중화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고 농축하였다. 수득된 결정을 n-헥산으로 세척하여 표제 화합물 5.1 g 을 수득하였다. 수율: 52 %.

NMR(CDCl₃) δ :2.72(3H, s), 4.60(2H, s), 7.10-7.48(8H, m), 7.94-8.20(1H, m), 8.20(1H, brs).

참조예 2

3-아세틸-1-벤젠술포닐인돌-5-카르복실산 디페닐메틸 에스테르



(1) 에테르 (200 ml) 중 인돌-5-카르복실산 4.8 g (29.8 mmol) 의 용액에, 디아조메탄의 황색이 사라질 때까지 에테르성 디아조메탄을 적가하였다. 혼합물을 농축하고, 수득된 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 (용리제로서 에틸 아세테이트), 인돌-5-카르복실산 메틸 에스테르 4.5 g 을 수득하였다. 수율: 86 %.

NMR(CDCl₃) δ : 3.93(3H, s), 6.65(1H, m), 7.27(1H, m), 7.40(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=8.4Hz, 1.2Hz), 8.40(1H, brm), 8.42(1H, m).

(2) THF (150 ml) 중 상기 언급된 화합물 5.3 g (30 mmol) 의 용액에, 미분 NaOH 6.05 g (150 mmol) 및 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드 0.51 g 을 첨가하였다. 상기 현탁액에 빙냉 하에서, THF (10 ml) 중 벤젠술포닐 클로라이드 6.41 g (36 mmol) 용액을 첨가하였다. 동일한 온도에서 30 분 동안 교반한

후, 생성된 무기염을 여과 제거하고, THF 용액을 감압 하에서 농축하였다. 수득된 결정을 에틸 아세테이트로 세척하여, 1-벤젠술폰닐인돌-5-카르복실산 메틸 에스테르 7.24 g 을 수득하였다. 또한, 세척을 위해 사용되는 에틸 아세테이트 용액을 수성 암모니아로 세척하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 용액을 농축하고, 잔류물을 에테르로 결정화한 후, 에테르로 세척하여, 상기 언급된 화합물 2.0 g 을 수득하였다. 총 수율: 97 %.

NMR(CDCl₃) δ : 3.92(3H, s), 6.73(1H, d, J=3.8Hz), 7.45-8.03(8H, m), 8.26(1H, m).

(3) 디클로로에탄 (80 ml) 중 염화알루미늄 10.7 g (80 mmol) 의 현탁액에 아세트산 무수물 4.83 g (40 mmol) 을 첨가하였다. 15 분 동안 교반한 후, 혼합물에 디클로로에탄 (60 ml) 중 상기 언급된 1-벤젠술폰닐인돌-5-카르복실산 메틸 에스테르 6.31 g (20 mmol) 을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 염화알루미늄 5.33 g (40 mmol) 및 아세트산 무수물 2.04 g (20 mmol) 을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물, 수성 소듐 비카르보네이트로 2 회 세척하고, 건조시킨 후, 농축하였다. 수득된 결정을 이소프로필 에테르로 세척하여, 3-아세틸-1-벤젠술폰닐인돌-5-카르복실산 메틸 에스테르 6.82 g 을 수득하였다. 수율: 96 %

NMR(CDCl₃) δ : 2.60(3H, s), 3.93(3H, s), 7.48-7.68(3H, m), 7.94-8.00(2H, m), 8.09(1H, dd,

J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.26(1H, s), 9.00(1H, d, J=1.6Hz).

(4) 디클로로메탄 (2 ml) 중 상기 언급된 화합물 0.18 g (0.5 mmol) 용액에, -35 내지 -40 °C 에서 삼브롬화붕소 1.5 ml (디클로로메탄 중 1 M 용액) 을 첨가하였다. 실온으로 가온한 후, 혼합물을 15 분 동안 환류시켰다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조시키고, 농축하였다. 수득된 결정을 에테르로 세척하여, 3-아세틸-1-벤젠술폰닐인돌-5-카르복실산 0.1 g 을 수득하였다. 수율: 60 %.

NMR(d₆-DMSO) δ : 2.62(3H, s), 7.62-8.23(7H, m), 8.81(1H, m), 8.93(1H, s).

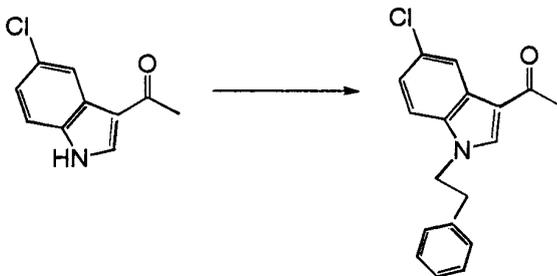
(5) THF (25 ml) 중 상기 언급된 화합물 750 mg (2.2 mmol) 의 용액에, 디페닐디아조메탄 510 mg (2.64 mmol) 을 첨가하였다. 60 °C 에서 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 (용리제로서 1/4 에틸 아세테이트/톨루엔), 오일로서 표제 화합물 530 mg 을 수득하였다. 수율: 48 %.

NMR(CDCl₃) δ : 2.60(3H, s), 7.14-7.66(14H, m), 7.93-8.01(3H, m), 8.16(1H, dd, J=8.0,

1.4Hz), 8.26(1H, s), 9.13(1H, d, J=1.4 Hz).

참조예 3

3-아세틸-5-클로로-1-페네틸인돌



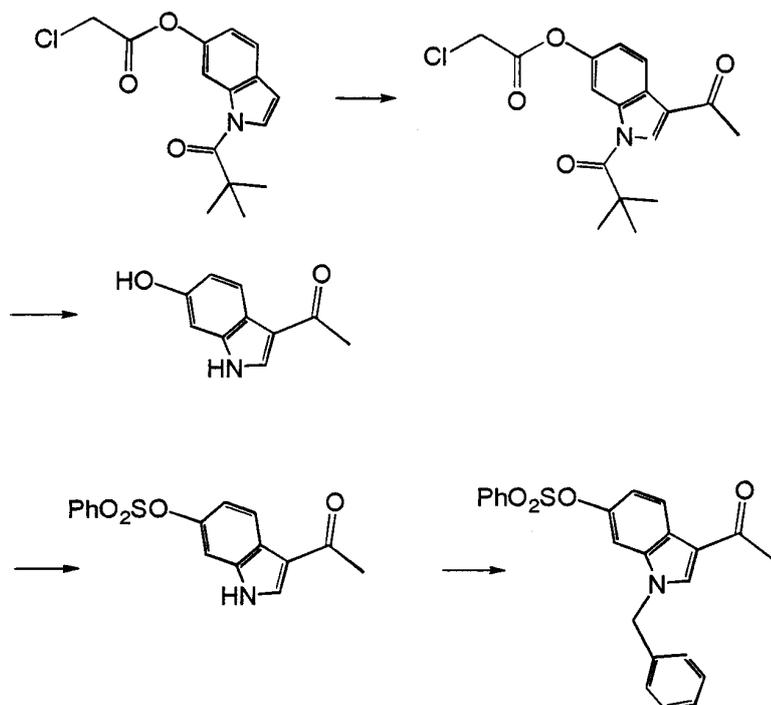
(1) THF (12 ml) 중 페네틸 알코올 0.66 g (5.4 mmol), 트리페닐포스핀 1.42 g (5.4 mmol) 및 3-아세틸-5-클로로인돌 0.58 g (3 mmol) 의 혼합물에, 빙냉 하에서 디이소프로필 아조디카르복실레이트 1.09 g (5.4 mmol) 을 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 (용리제로서 1/4 에틸 아세테이트/톨루엔), 오일로서 표제화합물 0.58 g 을 수득하였다. 수율: 65 %.

NMR(CDCl₃) δ : 2.38(1H, s), 3.12(2H, t, J=7.2Hz), 4.36(2H, t, J=7.2Hz), 6.97-7.01(2H, m),

7.20-7.30(5H, m), 7.38(1H, s), 8.38(1H, d, J=1.8Hz).

참조예 4

3-아세틸-6-벤젠술포닐옥시-1-벤질인돌



(1) 디클로로에탄 (47.5 ml) 중 염화알루미늄 9.5 g (72 mmol) 의 현탁액에 아세트산 무수물 3.64 g (36 mmol) 을 적가하였다. 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 상기 혼합물에 디클로로에탄 (33 ml) 중 6-클로로아세톡시-1-피발로일인돌 (문헌 [SYNTHESIS, p1018, 1994] 에 따라 제조됨) 3.3 g (11 mmol) 을 적가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 빙수에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물 및 수성 소듐 비카르보네이트로 2 회 세척하고, 건조하였다. 용액을 농축하고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 (용리제로서 에틸 아세테이트), 오일로서 3-아세틸-6-클로로아세톡시-1-피발로일인돌 1.23 g 을 수득하였다. 수율: 36%.

NMR(CDCl₃) δ : 1.56(9H, s), 2.59(3H, s), 4.33(2H, s), 7.17(1H, dd, J=8.8Hz, 2.1Hz), 8.28(1H, d, J=2.1Hz), 8.34(1H, s), 8.35(1H, d, J=8.8Hz).

(2) THF (5 ml) 중 상기 언급된 화합물 0.278 g (1 mmol) 의 용액에 1N 수산화리튬 2.5 ml 를 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 1N 염산 2.6 ml 를 첨가하였다. 용액을 감압하에서 농축하고, 수득된 결정을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 에틸 아세테이트를 수성 소듐 비카르보네이트, 포화 염수로 세척하고, 건조시켰다. 용액을 농축하여, 결정으로서 3-아세틸-6-히드록시인돌 0.145 g 을 수득하였다. 수율: 83%. m.p.: 135-140 °C.

NMR(d₆-DMSO) δ : 2.39(3H, s), 6.66(1H, dd, J=8.6Hz, 2.2Hz), 6.79(1H, d, J=2.2Hz), 7.91(1H, d, J=8.6Hz), 8.08(1H, d, J=2.4Hz), 11.6(1H, s).

(3) 참조예 2 (2) 에 기재된 것과 유사한 방식으로, 상기 언급된 화합물을 벤젠술포닐 클로라이드와 반응시켜, 3-아세틸-6-벤젠술포닐옥시인돌을 수득하였다.

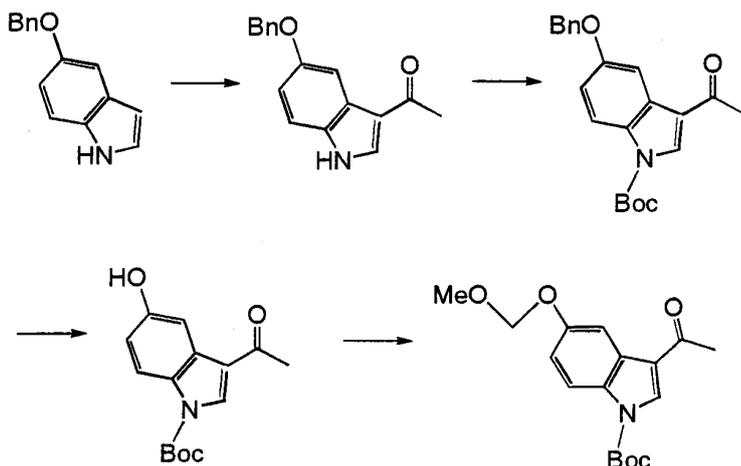
NMR(CDCl₃) δ : 2.52(3H, s), 6.67(1H, dd, J=8.6Hz, 1.8Hz), 7.30(1H, d, J=1.8Hz), 7.47-7.83(5H, m), 7.87(1H, d, J=3.0Hz), 8.21(1H, d, J=8.6Hz), 9.0(1H, brm).

(4) 아세토니트릴 (8 ml) 중 상기 언급된 화합물 0.63 g (2 mmol) 의 용액에, 벤질 브로마이드 0.41 g (2.4 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 0.55 g (4 mmol) 을 첨가하였다. 30 분 동안 환류 하에서 교반한 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조시켰다. 용액을 농축하고, 수득된 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 (용리제로서 1/2 에틸 아세테이트/톨루엔), 오일로서 표제 화합물 0.72 g 을 수득하였다. 수율: 89%.

NMR(CDCl₃) δ : 2.48(3H, s), 5.27(2H, s), 6.73(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.08-7.78(12H, m), 8.23(1H, d, J=8.6Hz).

참조예 5

3-아세틸-1-tert-부톡시카르보닐-5-메톡시메틸옥시인돌



(1) 참조예 1 에서 기재된 것과 유사한 방식으로, 5-벤질옥시인돌을 DMA/ POCl_3 와 반응시켜, 3-아세틸-5-벤질옥시인돌을 수득하였다.

NMR(CDCl_3) δ : 2.53(3H, s), 5.14(2H, s), 7.01(1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.26-7.52(6H, m), 7.80(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.65(1H, brm).

(2) THF (20 ml) 중 4-디메틸아미노피리딘 0.05 g (0.4 mmol) 및 상기 언급된 화합물 2.0 g (7.54 mmol) 의 용액에, THF (5 ml) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 1.97 g (9.05 mmol) 을 실온에서 적가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 수득된 결정을 이소프로필 에테르로 세척하여, 3-아세틸-5-벤질옥시-1-tert-부톡시카르보닐인돌 2.58 g 을 수득하였다. 수율: 94 %. m.p.: 114-116 °C.

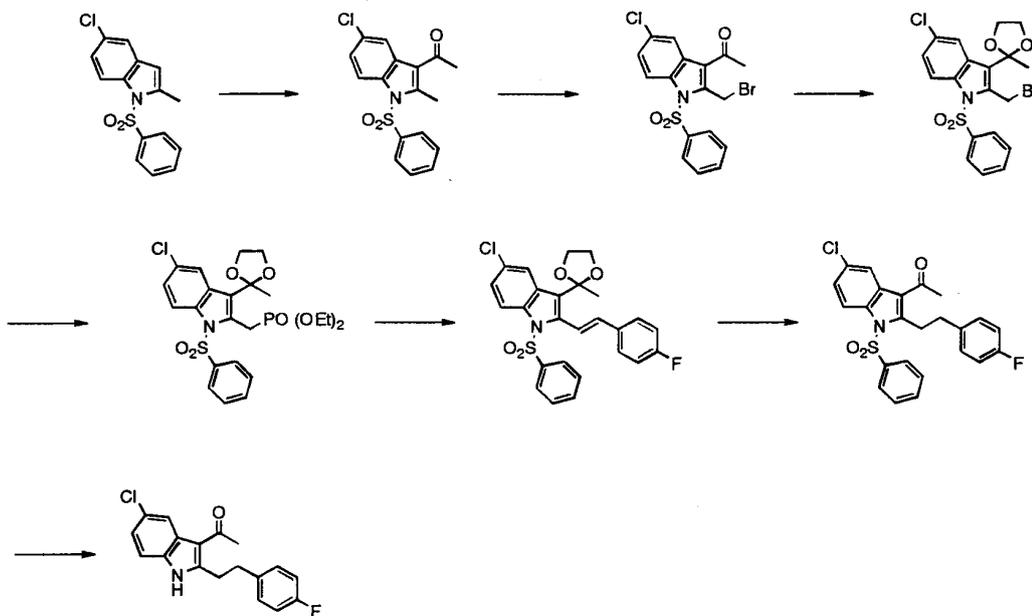
NMR(CDCl_3) δ : 1.70(9H, s), 2.55(3H, s), 5.15(2H, s), 7.06(1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 2.6Hz), 7.30-7.51(5H, m), 7.98(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.19(1H, s).

(3) 에틸 아세테이트 (51 ml) 중 상기 언급된 화합물 2.58 g (7.06 mmol) 의 용액에, 산화팔라듐 0.13 g 을 첨가하였다. 수소 기체를 실온의 대기압 하에서 상기 혼합물에 도입하였다. 상기 혼합물은 20 분 동안 수소 기체 196 ml 를 흡수하였다. 결정을 여과 제거하고, 여액을 농축하였다. 수득된 결정을 이소프로필 에테르로 세척하여, 3-아세틸-1-tert-부톡시카르보닐-5-히드록시인돌 1.7 g 을 수득하였다. 수율: 88 %.

(4) 디클로로메탄 (18 ml) 중 상기 언급된 화합물 1.8 g (6.54 mmol) 의 용액에, 50 % NaOH 수용액 2 ml, 테트라-*n*-헥실암모늄 브로마이드 0.28 g (10 % 물) 및 메톡시메틸 클로라이드 8 ml (디클로로메탄 중 1M 용액) 을 실온에서 연속적으로 첨가하고, 그 혼합물을 교반하였다. 출발 물질이 사라진 것을 확인한 후, 반응 혼합물에 빙수를 첨가하고, 디클로로메탄 층을 물, 포화 염수로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 농축하고, 수득된 결정을 냉 *n*-헥산으로 세척하여, 표제 화합물 1.98 g 을 수득하였다. 수율: 95 %.

참조예 6

3-아세틸-5-클로로-2-(4-플루오로페닐)-인돌



(1) 문헌 [J. Org. Chem., 47, 757 (1982)] 에 따라 제조된 1-벤젠술포닐-5-클로로-2-메틸인돌을 참조예 2 (3) 에 기재된 것과 유사한 방식으로 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AlCl}_3$ 와 반응시켜, 3-아세틸-1-벤젠술포닐-5-클로로-2-메틸인돌을 수득하였다. 수율: 86 %.

NMR(CDCl_3) δ : 2.61(3H, s), 2.89(3H, s), 7.32(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.46-7.65(3H, m), 7.79-7.83(2H, m), 7.91(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(2) 사염화탄소 (50 ml) 중 상기 언급된 화합물 1.40 g (4 mmol) 의 용액에, N-브로모숙신이미드 0.71 g 및 벤조일 퍼옥시드 10 mg 을 첨가하고, 혼합물을 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 침전된 결정을 여과 제거하였다. 여액을 농축하고, 정지시켜 두었다. 수득된 결정을 소량의 에틸 아세테이트로 세척하여, 3-아세틸-1-벤젠술포닐-2-브로모메틸-5-클로로인돌 1.51 g 을 수득하였다. 수율: 88 %. m.p.: 155 °C.

NMR(CDCl_3) δ : 2.73(3H, s), 5.40(2H, s), 7.37(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.47-7.66(3H, m), 7.93(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.95-7.99(2H, m), 8.11(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(3) 벤젠 (50 ml) 중 상기 언급된 화합물 1.42 g (3.35 mmol) 의 용액에, 에틸렌 글리콜 1.04 g 및 피리딘 p-톨루엔술포네이트 0.06 g 을 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 공비적으로 환류시켰다. 냉각 후, 반응 혼합물을 수성 소듐 비카르보네이트에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 에테르로 세척하여, 1-벤젠술포닐-2-브로모메틸-5-클로로-3-(2-메틸[1,3]디옥소란-2-일)-인돌 1.45 g 을 수득하였다. 수율: 92 %. m.p.: 145 - 146 °C.

NMR(CDCl_3) δ : 1.73(3H, s), 3.78(2H, brs), 4.06(2H, brs), 5.35(2H, brs), 7.27-7.60(4H, m), 7.85-7.89(2H, m), 7.94(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(4) 상기 언급된 화합물 0.85 g (1.8 mmol) 및 트리에틸 포스파이트 0.36 g (2.2 mmol) 의 혼합물을 145 - 150 °C 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 에테르/n-헥산(1:1, v/v) 로 희석하여, 결정으로서 [1-벤젠술포닐-5-클로로-3-(2-메틸[1,3]디옥소란-2-일)-인돌-2-일메틸]-포스폰산 디에틸 에스테르 0.91 g 을 수득하였다. 수율: 96 %. m.p.: 126 - 127 °C.

NMR(CDCl_3) δ : 1.31(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.79(3H, s), 3.93-4.25(10H, m), 7.20-7.58(6H, m), 7.76(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(5) THF (27 ml) 중 4-플루오로벤즈알데히드 0.40 g (3.25 mmol) 및 상기 언급된 화합물 1.43 g (2.71 mmol) 의 혼합물에, 수소화나트륨 0.22 g (5.5 mmol) (미네랄 오일 내에 60 % 분산) 을 빙냉 하에서 첨가하였다. 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물에 DMF 2 ml 및 4-플루오로벤즈알데히드 0.11 g 을 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 염화암모늄 수용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물, 포화 염수로 세척하고, 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/n-헥산 (1/4, v/v) 로 결정화하여, 1-벤젠술포닐-5-클로로-2-[2-(4-플루오로페닐)-비닐]-3-(2-메틸[1,3]디옥소란-2-일)-인돌 1.02 g 을 수득하였다. 수율: 76 %. m.p.: 149 - 151 °C.

NMR(CDCl₃) δ : 1.63(3H, s), 3.45-3.50(2H, m), 3.91-3.96(2H, m), 6.87(1H, d, J=16.5Hz), 7.10(2H, t, J=9.0Hz), 7.26-7.36(4H, m), 7.46-7.55(5H, m), 7.82(1H, d, J=2.4Hz), 8.18(1H, d, J=9.0Hz).

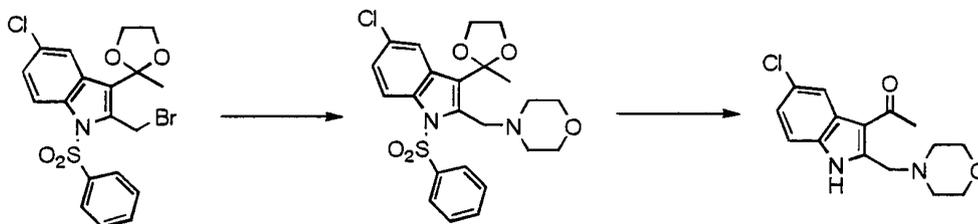
(6) 에탄올 (20 ml) 및 에틸 아세테이트 (10 ml) 중 상기 언급된 화합물 0.82 g (1.64 mmol) 의 용액에, 10 % Pd-C 82 mg 을 첨가하고, 그 혼합물을 실온의 대기압 하에서 18 시간 동안 수소첨가시켰다. 용액을 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 에탄올로부터 결정화하여, 1-벤젠술포닐-5-클로로-2-[2-(4-플루오로페닐)]-3-(2-메틸[1,3]디옥소란-2-일)-인돌 0.41 g 을 수득하였다. 수율: 51 %. m.p.: 175 - 177 °C. 그 후, 디옥산 (6 ml) 중 상기 화합물 0.244 g 의 용액에 1N 염산 2 ml 를 첨가하였다. 80 - 85 °C 에서 30 분 동안 환류시킨 후, 용액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시켜, 3-아세틸-1-벤젠술포닐-5-클로로-2-[2-(4-플루오로페닐)]-인돌 을 정량적으로 수득하였다.

(7) 디옥산 (5 ml) 중 상기 언급된 화합물 0.24 g 의 용액에, 1N 수산화리튬 1.2 ml 를 첨가하였다. 가열 하에서 1 시간 동안 환류시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 농축하고, 잔류물을 에테르로 세척하여, 표제 화합물 0.135 g 을 수득하였다. 수율: 88 %. m.p.: 170 - 172 °C.

NMR(CDCl₃) δ : 2.68(3H, s), 3.02(2H, t, J=7.8Hz), 3.39(2H, t, J=7.8Hz), 6.95(2H, t, J=8.4Hz), 7.09-7.22(4H, m), 7.93(1H, d, J=1.8Hz), 8.25(1H, brs).

참조예 7

3-아세틸-5-클로로-2-(모르폴린-4-일)메틸인돌



(1) THF (4 ml) 중 참조예 6 (3) 에서 제조된 1-벤젠술포닐-2-브로모메틸-5-클로로-3-(2-메틸[1,3]디옥소란-2-일)-인돌 0.236 g (0.5 mmol) 의 용액에, 모르폴린 0.11 g (1.25 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축하고, 잔류물을 에테르에 용해시켰다. 에테르를 물로 세척하고, 건조시켰다. 수득된 결정을 여과에 의해 수집하고, 소량의 에테르로 세척하여, 1-벤젠술포닐-5-클로로-3-(2-메틸[1,3]디옥소란-2-일)-2-(모르폴린-4-일)메틸인돌 0.214 g 을 수득하였다. 수율: 90 %. m.p.: 195 - 198 °C.

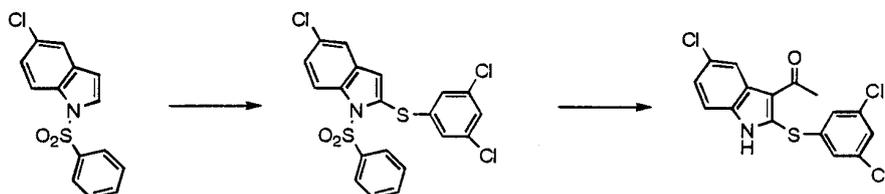
NMR(CDCl₃) δ : 1.74(3H, s), 2.35-2.40(4H, m), 3.17-3.25(4H, m), 3.70-3.78(2H, m), 4.01-4.07(2H, m), 4.11(2H, s), 7.24-7.60(4H, m), 7.85-7.90(2H, m), 7.96(1H, d, J=2.1Hz), 8.06(1H, d, J=9.0Hz).

(2) DMF (2 ml) 중 에탄티올 0.186 g (3 mmol) 의 용액에, 수소화나트륨 0.12 g (3 mmol) (미네랄 오일 내에 60 % 분산) 을 첨가하였다. 상기 용액에 상기 언급된 화합물 0.475 g (1 mmol) 을 첨가하고, 그 혼합물을 80 °C 에서 30 분 동안 가열하였다. DMF 를 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 에틸 아세테이트를 물로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 농축하고, 잔류물을 디이소프로필 에테르로 결정화하여, 결정 0.296 g 을 수득하였다. 1N 염산 (3 ml) 및 디옥산 (8 ml) 중 상기 화합물의 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 통상의 작업으로 상기 언급된 화합물 0.23 g 을 수득하였다. 수율: 81 %. m.p.: 120 - 121 °C.

NMR(CDCl₃) δ : 2.60-2.64(4H, m), 2.65(3H, s), 3.77-3.82(4H, m), 4.12(2H, s), 7.21(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.34(1H, d, J=8.7Hz), 7.93(1H, d, J=2.1Hz), 9.50(1H, brs).

참조예 8

3-아세틸-5-클로로-2-(3,5-디클로로페닐티오)-인돌



(1) 참조예 6 (1) 에 기재된 문헌에 따라, 1-벤젠술포닐-5-클로로인돌을 3,5-디클로로페닐 디술퍼이드와 반응시켜, 1-벤젠술포닐-5-클로로-2-(3,5-디클로로페닐티오)-인돌을 수득하였다. 수율: 71%. m.p.: 121 - 122 °C.

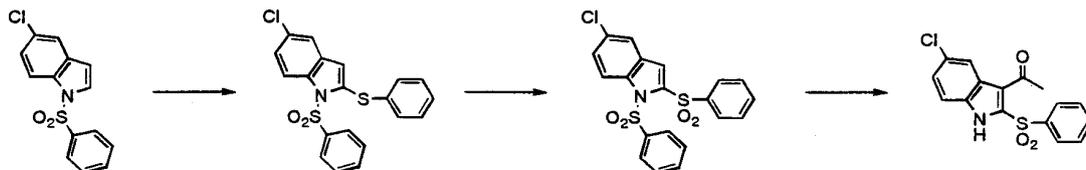
NMR(CDCl₃) δ: 6.68(1H, s), 6.97(2H, d, J=1.2Hz), 7.19(1H, t, J=1.2Hz), 7.35-7.57(4H, m), 7.85-7.88(2H, m), 8.26(2H, d, J=9.0Hz).

(2) 참조예 2 (3) 에 기재된 것과 동일한 방식으로, 상기 언급된 화합물을 Ac₂O/AlCl₃ 와 반응시켜, 수산화리튬으로 탈보호시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 27%. m.p.: 180 - 185 °C.

NMR(CDCl₃) δ: 2.69(3H, s), 7.20-7.22(2H, m), 7.41(1H, d, J=1.8Hz), 7.45(1H, t, J=1.8Hz), 8.01(1H, brs), 8.10(1H, brs).

참조예 9

3-아세틸-5-클로로-2-벤젠술포닐인돌



(1) 1-벤젠술포닐-5-클로로-2-페닐티오-인돌을 참조예 8 (1) 에 기재된 것과 유사한 방식으로 수득하였다. 수율: 92%.

NMR(CDCl₃) δ: 6.14(1H, s), 7.22-7.60(10H, m), 7.93-7.98(2H, m), 8.15(1H, d, J=8.8Hz).

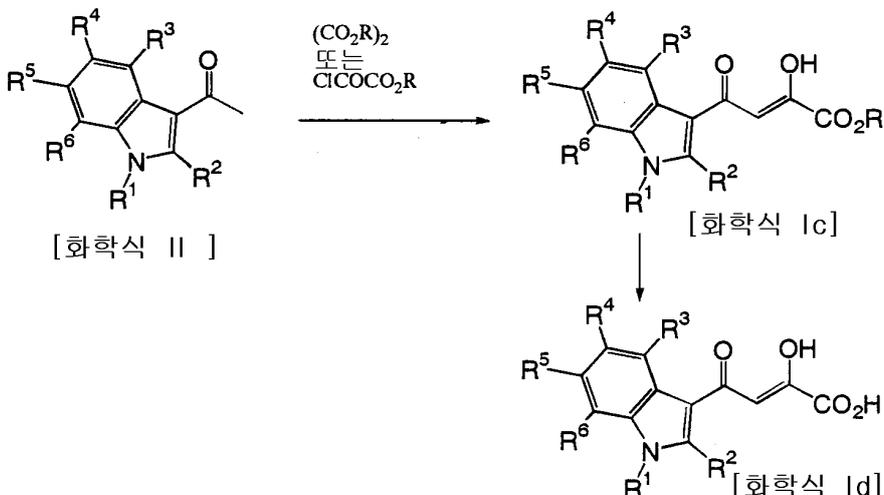
(2) 디클로로메탄 (50 ml) 중 상기 언급된 화합물 3.65 g (9.12 mmol) 의 용액에, m-클로로퍼벤조산 5.19 g (27.4 mmol) 을 빙냉 하에서 첨가하였다. 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 후, 수성 비카르보네이트 및 물로 세척하였다. 용매를 건조시키고, 농축하였다. 수득된 결정을 디이소프로필 에테르로 세척하여, 1-벤젠술포닐-5-클로로-2-페닐술포닐인돌을 수득하였다. 그 후, 화합물을 수산화리튬으로 탈보호시켜, 5-클로로-2-페닐술포닐인돌을 수득하였다. 수율: 86%. m.p.: 137 - 138 °C.

NMR(CDCl₃) δ: 7.12(1H, d, J=3.3Hz), 7.26-7.65(6H, m), 7.98-8.03(2H, m), 9.23(1H, brs).

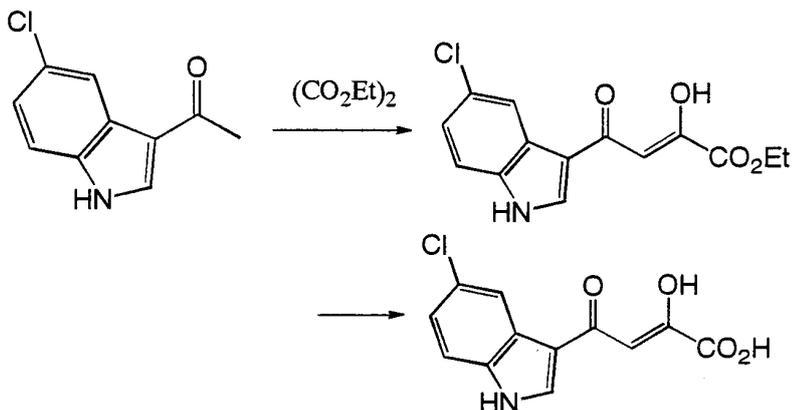
(3) 이황화탄소 (21 ml) 중 아세틸클로라이드 1.18 g (15 mmol) 및 염화알루미늄 2.0 g (15 mmol) 의 현탁액에, 디클로로메탄 (7 ml) 중 상기 언급된 화합물 0.87 g (3 mmol) 의 용액을 실온에서 적가하였다. 1.5 시간 동안 교반한 후, 표제 화합물을 참조예 2 (3) 에 기재된 작업에 의해 수득하였다. 수율: 85%.

NMR(CDCl₃) δ: 2.64(3H, s), 7.40(1H, dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.48-7.67(4H, m), 7.99(1H, d, J=1.8Hz), 8.06-8.10(2H, m), 10.1(1H, brs).

하기 나와 있는 반응 경로에 따라 실시예 1 - 22 의 화합물을 제조하였다.



실시예 1



(1) 4-(5-클로로인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 에틸 에스테르

가열 하에서, 나트륨 2.99 g (126 mmol) 을 EtOH 100 ml 에 용해시켰다. EtOH 을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 THF (200 ml) 내에 현탁시켰다. THF 를 증발시켰다. THF (124 ml) 중 잔류물의 현탁액에, 디에틸 옥살레이트 18.1 g (124 mmol) 을 첨가하였다. 그 후, 상기 현탁액에 3-아세틸-5-클로로인돌 12 g (62 mmol) 을 실온에서 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 50 °C 에서 16 시간 동안 더 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 생성된 잔류물을 에테르로 세척하고, 1N 염산 (120 ml) 에 첨가하였다. 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고, 물 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 그 후, 결정을 디옥산으로부터 재결정에 의해 정제하고, 감압 하 80 °C 에서 건조시켜, 표제 화합물 14.7 g 을 수득하였다. 수율: 81 %.

m.p.: 219 - 225 °C (분해).

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.32(3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.31(2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.03(1H, s), 7.30(1H, dd,

$J=8.4$ Hz, 2.1Hz), 7.54(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.21(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.83(1H, s), 12.6(1H, s).

$C_{14}H_{12}ClNO_4$ 에 대한 원소 분석

계산치(%): C, 57.25; H, 4.12; N, 4.77; Cl, 12.07.

실측치 (%): C, 57.14; H, 4.20; N, 4.97; Cl, 12.01.

(2) 4-(5-클로로인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산

디옥산 (30 ml) 중 상기 수득된 에스테르 300 mg (1.02 mmol) 의 현탁액에, 1N 염산 (3 ml) 을 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 환류시킨 후, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 물로 희석하고, 침전된 결정을 여과에 의해 수집하였다. 결정을 물 및 디옥산으로 세척한 후, 건조시켜, 황색 결정으로서 표제 화합물 230 mg 을 수득하였다. 수율: 80 %.

m.p.: 220 - 225 °C (분해).

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.00(1H, s), 7.29(1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.4Hz), 7.53(1H, d, $J=8.7$ Hz),

8.21(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.77(1H, d, $J=3.6$ Hz), 12.5(1H, brm), 13.6(1H, brs).

$C_{14}H_{12}ClNO_4$ 에 대한 원소 분석

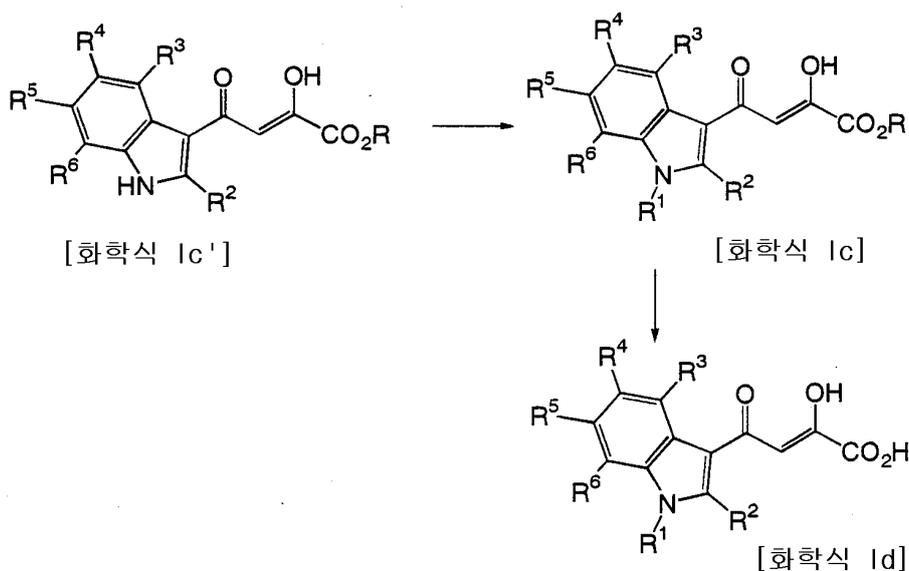
계산치(%): C, 57.25; H, 4.12; N, 4.77; Cl, 12.07.

실측치 (%): C, 57.14; H, 4.20; N, 4.97; Cl, 12.01.

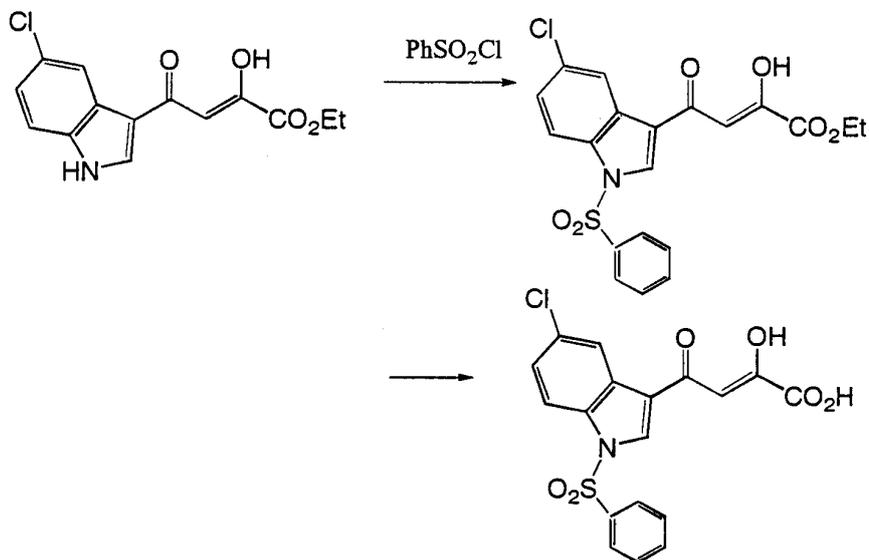
실시예 2-22

실시예 1 (1) 에 따라 다른 에스테르 유도체 (1c) 를 제조하고, 상기 (2) 에 따라 상응하는 카르복실산 유도체 (1d) 를 제조하였다. 실시예 2 - 22 의 화합물의 구조 및 물리적 성질은 표 1 에 나와 있다.

하기 경로에 따라 실시예 23 - 59 의 화합물을 제조하였다.



실시예 23



(1) 4-(1-벤젠술포닐-5-클로로인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 에틸 에스테르

THF (50 ml) 중 수소화나트륨 0.88 g (22 mmol) (미네랄 오일 내에 60 % 분산) 의 현탁액에, 실시예 1 (1) 에서 제조된 4-(5-클로로인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 에틸 에스테르 2.94 g (10 mmol) 을 병냉 하에서 첨가하였다. 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 혼합물에 THF (20 ml) 중 벤젠술포닐 클로라이드 2.12 g (12 mmol) 의 용액을 적가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물에 DMF (8 ml) 를 첨가하였다. 30 분 동안 더 교반한 후, 반응 혼합물을 1N 염산을 함유하는 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염수로 세척한 후, 건조시켰다. 용매를 농축하고, 잔류물을 에테르로부터 결정화하여, 조 결정을 수득하고, 그것을 에테르로 세척하여, 표제 화합물 3.75 g 을 수득하였다. 수율: 87 %. 그 후의 에틸 아세테이트로부터 재결정화로 156 - 157 °C 에서 용융되는 순수 에스테르를 수득하였다.

NMR(d₆-DMSO) δ: 1.45(3H, t, J=7.4Hz), 4.44(2H, q, J=7.4Hz), 6.89(1H, s), 7.38(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.50-7.70(3H, m), 7.88-7.99(3H, m), 8.35(1H, s), 8.36(1H, d, J=2.4Hz), 14.7(1H, brs).

C₂₀H₁₆ClNO₆S 0.2H₂O 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 54.91; H, 3.78; N, 3.20; Cl, 8.10; S, 7.33.

실측치 (%): C, 54.83; H, 3.78; N, 3.16; Cl, 8.13; S, 7.42.

(2) 4-(1-벤젠술포닐-5-클로로인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산

디옥산 (40 ml) 중 상기 (1) 에서 수득된 에스테르 0.8 g (1.97 mmol) 의 현탁액에, 1N 염산 (8 ml) 을 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 환류시킨 후, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염수로 세척한 후, 건조시켰다. 용매를 농축하고, 생성된 결정을 에틸 아세테이트로부터 재결정에 의해 정제하여, 표제 화합물 0.6 g 을 수득하였다. 수율: 80 %.

m.p.: 210 - 218 °C (분해).

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.29(1H, s), 7.51(1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.4Hz), 7.65-7.82(3H, m), 8.03(1H,

d, $J=8.7$ Hz), 8.20-8.25(3H, m), 9.33(1H, s), 12.0-14.0(1H, brs).

$C_{18}H_{12}ClNO_6S$ 에 대한 원소 분석

계산치(%): C, 53.28; H, 2.98; N, 3.45; Cl, 8.74, S, 7.90.

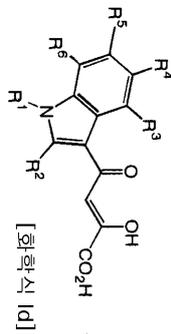
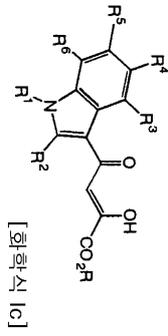
실측치 (%): C, 53.33; H, 3.06; N, 3.40; Cl, 8.56. S, 7.85.

실시에 24 - 59

실시에 23 (1) 에 따라 다른 에스테르 유도체 (1c) 를 제조하고, 상기 (2) 에 따라 상응하는 카르복실산 유도체 (1d) 를 제조하였다. 각각의 화합물의 치환체 및 물리적 성질은 표 2 - 3 에 나와 있다. 상기 언급된 화합물의 NMR 데이터는 표 4 에 나와 있고, 그것의 원소 분석 데이터는 표 5 에 나와 있다.

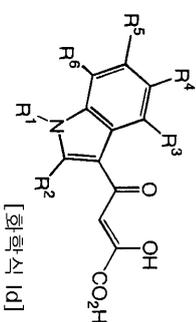
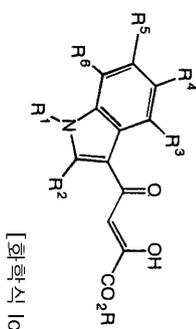
[표 1]

실시예 번호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R	(I c)		(I d)	
								재결정화	/ M.p. (°C)	재결정화	/ M.p. (°C)
2	H	H	H	H	H	H	Et	MeOH-Hex	>300	EtOAc	202-209
3	H	H	Cl	H	H	H	Me	본말	본말	EtOAc	185-187
4	H	H	H	F	H	H	Me	EtOH	202-204	EtOAc	202-204
5	H	H	H	Br	H	H	Et	EtOH	238-246	디옥산	236-237
6	H	H	H	H	Cl	H	Me	EtOAc	185-190	MEK	240-245
7	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc	190-191	MeCN	203-205
8	H	H	H	OMe	H	H	Me	EtOAc	202-206	EtOAc	209-211
9	H	H	H	OBn	H	H	Et	본말	본말	EtOAc	211-212
10	-(CH ₂) ₃ Ph	H	H	H	H	H	Me	EtOAc	214-217	EtOH	95-100
11	-Ph(4-F)	H	H	Cl	H	H	Me	EtOAc	204-206	EtOAc	194-195
12	4-피콜릴	H	H	Cl	H	H	Me	EtOAc	208-215	EtOH-H ₂ O	230-232
13	Bn	H	H	NO ₂	H	H	Me	MEK	210-211	EtOAc	201-210
14	Bn	H	H	H	H	H	Me	EtOAc-Et ₂ O	125-128	EtOAc	193-196
15	Bn	H	H	H	-OSO ₂ Ph	H	Me	EtOAc	186-187	EtOAc	201-203
16	H	Ph(2-Cl)	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	198-202	EtOAc-Hex	180-182
17	H	Ph(3-Cl)	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	202-204	EtOAc-Hex	109-110
18	H	Ph(4-F)	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	202-204	EtOAc-Hex	195-197
19	H	Ph(4-Cl)	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	220-222	EtOAc-Hex	187-190
20	H	Ph(4-OMe)	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	203-205	EtOAc-Hex	172-174
21	H	Ph(3-Me)	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	162-165	EtOAc-Hex	150-155
22	Me	Ph(3-Cl)	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	151-152	EtOAc-Hex	167-168



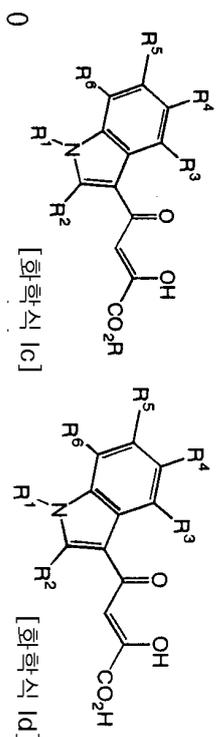
[표 2]

실시예 번호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R	재결정화 (1c)	/ M.p. (°C) (1d)
24	-SO ₂ Ph	H	H	F	H	H	Me	본말 EtOAc	EtOAc 186-196
25	-SO ₂ Ph	H	H	Br	H	H	Me	EtOAc	EtOAc 212-217
26	-SO ₂ Ph	H	H	H	Cl	H	Me	Et ₂ O	EtOAc 222-226
27	-SO ₂ Ph	H	H	Obn	H	H	Et	오일	EtOAc 210-214
28	-SO ₂ Ph(4-F)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc	EtOH-EtOAc 229-230
29	-SO ₂ Ph(2-F)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O	EtOAc 231-232
30	-SO ₂ Ph(2,4-F)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O	EtOH-EtOAc 228-229
31	-SO ₂ Ph(4-Cl)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc	EtOH-EtOAc 214
32	-SO ₂ Ph(2,5-Cl)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O	EtOH 243-244
33	-SO ₂ Ph(2-Br)	H	H	Cl	H	H	Et	본말 EtOAc	EtOH-EtOAc 222-223
34	-SO ₂ Ph(3-NO ₂)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc	EtOH-EtOAc 257-258
35 (1c)	-SO ₂ Ph(4-NHAc)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOH	EtOH-EtOAc >300
36 (1d)	-SO ₂ Ph(4-NH ₂)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOH-EtOAc	EtOH-EtOAc 169-170
37	-SO ₂ Ph(4-Bn)	H	H	Cl	H	H	Et	Et ₂ O	EtOAc-Et ₂ O 194-195
38	-SO ₂ Ph(4-OMe)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O	Et ₂ O 184-185
39	-SO ₂ Ph(2-COMe)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O	Et ₂ O 264-267
	-SO ₂ Ph(2,4,6-Me)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O	Et ₂ O 264-267



[표 3]

실시예 번호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R	재결정화 (1c)	/ M.p. (°C) (1d)
40	-SO ₂ iPr	H	H	Cl	H	H	Et	오일	EtOAc-Et ₂ O 183-184
41	-SO ₂ Me ₂	H	H	Cl	H	H	Et	162-163	EtOAc-Et ₂ O 209-210
42	N-모르폴리노 술폰닐	H	H	Cl	H	H	Et	202-205	EtOAc 205-208
43	Me	H	H	H	H	H	Et	분말	EtOH 180-185
44	Me	H	Cl	H	H	H	Me	분말	EtOAc 176-178
45	Me	H	H	Cl	H	H	Me	분말	EtOH 178-183
46	Bu	H	H	Br	H	H	Me	155-157	EtOAc 168-173
47	-CH ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	Et	176-177	EtOAc 183-185
48	-CH ₂ Ph(4-N ₃)	H	H	Br	H	H	Me	오일	EtOAc 185-195
49	2-나프틸메틸	H	H	Cl	H	H	Et	183-184	EtOAc 203-209
50	-CH ₂ Ph(4-Ph)	H	H	Cl	H	H	Et	145-150	EtOAc 190-195
51	-CH ₂ Ph(2-Ph)	H	H	Cl	H	H	Me	143-145	EtOAc 190-195
52	시클로프로필메틸	H	H	Cl	H	H	Et	177-179	EtOH-EtOAc 194-195
53	-CH ₂ Ph(3-CO ₂ Me)	H	H	Cl	H	H	Et	179-180	Et ₂ O 196-197
54	-CH ₂ Ph(4-CO ₂ Me)	H	H	Cl	H	H	Et	분말	EtOAc 199-200
55	2-메톡시카르보닐 - 5-티에닐메틸	H	H	Cl	H	H	Et	166-167	EtOAc-Et ₂ O 178-179
56	-CONHPh	H	H	Cl	H	H	Et	193-195	EtOAc 203-205
57	-CH ₂ Ph	Ph(2-Cl)	H	H	H	H	Me	169-170	EtOAc-Hex 185-188
58	-SO ₂ Ph	Ph(4-F)	H	H	H	H	Me	분말	EtOAc-Hex 180-185
59	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph	H	H	H	H	Me	125-127	EtOAc-Hex 175-180



[부 4-1]

첨시예	에스테르 유도체 (I c)	카르복실산 (I d)
2	(CDCl ₃) δ : 3.93(3H, s), 7.00(1H, s), 7.19-7.39(3H, m), 7.95(1H, d, J=2.4Hz), 9.92(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.03(1H, s), 7.10-7.70(3H, m), 8.10-8.50(2H, m), 8.70(1H, d, J=3.0Hz).
3	(d ₄ -DMSO) δ : 3.95(3H, s), 7.03(1H, s), 7.14(1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 7.53(1H, dd, J=9.0Hz, 4.4Hz), 7.89(1H, dd, J=10Hz, 2.6Hz), 8.81(1H, s), 12.4(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.00(1H, s), 7.13(1H, dt, J=8.8Hz, 2.8Hz), 7.52(1H, dd, J=8.7Hz, 4.8Hz), 7.89(1H, dd, J=9.6Hz, 2.4Hz), 8.78(1H, s), 12.5(1H, s), 13.6(1H, brs).
4	(d ₄ -DMSO) δ : 1.30(3H, t, J=5.9Hz), 4.28(2H, q, J=5.9Hz), 6.90(1H, s), 7.25-7.60(2H, m), 8.30-8.40(1H, m), 8.70-8.80(1H, m).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.01(1H, s), 7.41(1H, dd, J=8.8Hz, 2.1Hz), 7.49(1H, d, J=8.8Hz), 8.37(1H, d, J=2.1Hz), 8.77(1H, d, J=2.7Hz), 12.6(1H, brs), 13.5(1H, brs).
5	(d ₄ -DMSO) δ : 3.85(3H, s), 7.05(1H, s), 7.29(1H, dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.56(1H, d, J=1.8Hz), 8.21(1H, d, J=8.7Hz), 8.81(1H, s), 12.6(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.01(1H, s), 7.28(1H, dd, J=8.6Hz, 1.8Hz), 7.55(1H, d, J=1.8Hz), 8.21(1H, d, J=8.6Hz), 8.76(1H, d, J=3.2Hz), 12.5(1H, brs).
6	(CDCl ₃) δ : 3.95(3H, s), 6.90(1H, s), 7.25-7.35(2H, m), 8.04(1H, d, J=3.0Hz), 8.29(1H, dd, J=7.4Hz, 1.6Hz), 8.95(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.09(1H, s), 7.22-7.39(2H, m), 8.21(1H, d, J=7.8Hz), 8.80(1H, dd, J=3.2Hz), 12.8(1H, s), 13.9(1H, brs).
7	(d ₄ -DMSO) δ : 3.80(3H, s), 3.85(3H, s), 6.90(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.02(1H, s), 7.40(1H, d, J=8.8Hz), 7.73(1H, d, J=2.4Hz), 8.68(1H, d, J=3.2Hz), 12.4(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 3.81(3H, s), 6.90(1H, dd, J=8.6Hz, 2.2Hz), 6.99(1H, s), 7.40(1H, d, J=8.6Hz), 7.73(1H, d, J=2.2Hz), 8.64(1H, d, J=3.6Hz), 12.3(1H, brs).
8	(d ₄ -DMSO) δ : 1.32(3H, t, J=7.4Hz), 4.31(2H, q, J=7.4Hz), 5.14(2H, s), 6.98(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.00(1H, s), 7.30-7.54(6H, m), 7.83(1H, d, J=2.4Hz), 8.68(1H, s), 12.3(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 5.14(2H, s), 6.98(1H, s), 6.99(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.30-7.52(6H, m), 7.84(1H, d, J=2.4Hz), 8.63(1H, d, J=3.0Hz), 12.9(1H, d, J=3.0Hz), 13.7(1H, brs).
9	(d ₄ -DMSO) δ : 3.16(2H, t, J=7.8Hz), 3.86(3H, s), 4.53(2H, t, J=7.8Hz), 6.93(1H, s), 7.17-7.34(6H, m), 7.71(1H, d, J=8.6Hz), 8.19(1H, d, J=2.2Hz), 8.81(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 3.16(2H, t, J=7.4Hz), 4.52(2H, t, J=7.4Hz), 6.91(1H, s), 7.18-7.36(6H, m), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 8.21(1H, d, J=2.1Hz), 8.79(1H, s), 13.8(1H, brs).
10	(d ₄ -DMSO) δ : 3.85(3H, s), 7.20(1H, s), 7.35-7.55(5H, m), 7.76-7.83(2H, m), 8.33-8.38(1H, m), 9.09(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.16(1H, s), 7.36-7.39(2H, m), 7.45-7.52(3H, m), 7.76-7.81(2H, m), 8.35-8.39(1H, m), 9.04(1H, s), 13.8(1H, brs).
11	(CDCl ₃) δ : 3.69(3H, s), 5.56(2H, s), 6.33(1H, s), 7.12-7.20(3H, m), 7.45(1H, d, J=8.8Hz), 8.33(1H, d, J=2.2Hz), 8.37(1H, s), 8.48-8.52(2H, m).	(d ₄ -DMSO) δ : 5.83(2H, s), 6.97(1H, s), 7.35(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.61-7.66(3H, m), 8.28(1H, d, J=2.1Hz), 8.77(2H, d, J=6.0Hz), 9.05(1H, s).
12		

[H 4-2]

13	(d_4 -DMSO) δ :3.86(3H, s), 5.62(2H, s), 7.06(1H, s), 7.25-8.20(7H, m), 9.10(1H, d, J=2.2Hz), 9.25(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ :5.62(2H, s), 7.06(1H, s), 7.25-8.20(5H, m), 7.89(1H, d, J=9.0Hz), 8.17(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 9.11(1H, d, J=2.4Hz), 9.25(1H, s), 14.0(1H, brs).
14	(CDCl ₃) δ :3.09(2H, t, J=6.9Hz), 3.92(3H, s), 4.18(2H, t, J=6.9Hz), 5.29(2H, s), 6.76(1H, d, J=1.8Hz), 6.79(1H, s), 6.98(1H, dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.14-7.37(10H, m), 7.79(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.7Hz).	(d_4 -DMSO) δ :3.04(2H, t, J=6.6Hz), 4.20(2H, t, J=6.6Hz), 5.50(2H, s), 6.90(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 6.95(1H, s), 7.19(1H, d, J=2.1Hz), 7.21-7.36(10H, m), 8.08(1H, d, J=9.0Hz), 8.83(1H, s).
15	(CDCl ₃) δ :3.92(3H, s), 5.29(2H, s), 6.78(1H, s), 6.78(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.10-7.80(11H, m), 7.90(1H, s), 8.24(1H, d, J=9.0Hz).	(d_4 -DMSO) δ :5.43(2H, s), 6.95(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 6.98(1H, s), 7.22-7.80(11H, m), 8.16(1H, d, J=9.0Hz), 9.04(1H, s), 13.8(1H, brs).
16	(d_4 -DMSO) δ :3.66(3H, s), 6.02(1H, s), 7.26-7.40(2H, m), 7.48-7.80(5H, m), 8.23-8.38(1H, m), 12.7(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ :6.05(1H, s), 7.22-7.40(2H, m), 7.42-7.78(5H, m), 8.22-8.34(1H, m), 12.6(1H, s), 13.4(1H, brs).
17	(d_4 -DMSO) δ :3.70(3H, s), 6.28(1H, s), 7.24-7.38(2H, m), 7.46-7.74(4H, m), 7.81(1H, s), 8.20-8.32(1H, m), 12.7(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ :5.95(1H, s), 7.32-7.46(2H, m), 7.52-7.58(1H, m), 7.62-7.80(5H, m), 8.30-8.38(1H, m), 13.4(1H, brs).
18	(d_4 -DMSO) δ :3.69(3H, s), 6.21(1H, s), 7.24-7.38(2H, m), 7.39-7.58(3H, m), 7.70-7.80(2H, m), 8.21-8.28(1H, m), 12.6(1H, brs).	(d_4 -DMSO) δ :6.23(1H, s), 7.20-7.38(2H, m), 7.38-7.58(3H, m), 7.70-7.80(2H, m), 8.18-8.30(1H, m), 12.5(1H, s), 13.4(1H, brs).
19	(d_4 -DMSO) δ :3.70(3H, s), 6.24(1H, s), 7.20-7.40(2H, m), 7.42-7.60(1H, m), 7.62-7.80(5H, m), 8.20-8.30(1H, m).	(CDCl ₃) δ :6.64(1H, s), 7.33-7.60(7H, m), 8.24-8.30(1H, m), 8.75(1H, brs)
20	(d_4 -DMSO) δ :3.68(3H, s), 3.88(3H, s), 6.31(1H, s), 7.16(2H, d, J=8.7Hz), 7.22-7.34(2H, m), 7.45(1H, dd, J=6.5Hz, 2.1Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 8.23(1H, dd, J=6.5Hz, 2.1Hz), 12.5(1H, s)	(d_4 -DMSO) δ :3.85(3H, s), 6.32(1H, s), 7.14(2H, d, J=7.8Hz), 7.20-7.32(2H, m), 7.42-7.50(1H, m), 7.61(2H, d, J=7.8Hz), 8.22(1H, dd, J=7.8Hz, 1.2Hz), 12.4(1H, s), 13.4(1H, brs).
21	(CDCl ₃) δ :3.02(6H, s), 3.78(3H, s), 6.54(1H, s), 6.90-7.06(3H, brm), 7.30-7.48(4H, m), 8.32-8.44(1H, m), 8.76(1H, brs).	(d_4 -DMSO) δ (H ₂ O):3.20(6H, s), 6.60(1H, s), 7.13(1H, d, J=7.8Hz), 7.29(1H, t, J=8.1Hz), 7.45(1H, t, J=8.1Hz), 7.57(1H, s), 7.65(2H, t, J=8.1Hz), 8.60(1H, d, J=7.8Hz), 12.5(1H, s), 13.8(1H, brs).
22	(d_4 -DMSO) δ :3.60(3H, s), 3.66(3H, s), 5.90(1H, s), 7.30-7.48(3H, m), 7.56(1H, dt, J=1.1Hz, 1.6Hz), 7.62-7.82(3H, m), 8.30-8.40(1H, m).	(d_4 -DMSO) δ :3.60(3H, s), 5.94(1H, s), 7.36(1H, td, J=7.2Hz, 1.5Hz), 7.41(1H, td, J=7.2Hz, 1.5Hz), 7.56(1H, dt, J=2.7Hz, 1.5Hz), 7.60-7.75(4H, m), 8.33(1H, dd, J=7.2Hz, 1.5Hz), 13.4(1H, brs).
24	(CDCl ₃) δ :3.75(3H, s), 6.75(1H, s), 7.33-8.00(8H, m), 8.26(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ :7.30(1H, s), 7.33-8.25(8H, m), 9.34(1H, s), 13.8(1H, brd).
25	(DDCl ₂) δ :3.98(3H, s), 6.89(1H, s), 7.50-7.68(4H, m), 7.85(1H, d, J=9.0Hz), 7.94-7.98(2H, m), 8.32(1H, s), 8.51(1H, t, J=1.8Hz).	(d_4 -DMSO) δ :7.29(1H, s), 7.60-7.83(4H, m), 7.98(1H, d, J=9.0Hz), 8.19-8.23(2H, m), 8.40(1H, d, J=2.1Hz), 9.31(1H, s), 13.8(1H, brs).

[H 4-3]

26	(CDCl ₃) δ : 3.97(3H, s), 6.90(1H, s), 7.36(1H, dd, J=9.7Hz, 1.8Hz), 7.53-7.70(3H, m), 7.96-8.00(3H, m), 8.25(1H, d, J=8.1Hz), 8.31(1H, s), 14.7(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.29(1H, s), 7.49(1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.66-7.72(4H, m), 8.01(1H, d, J=2.1Hz), 8.26(2H, d, J=8.7Hz), 9.31(1H, s), 14.0(1H, brs).
27	(d ₄ -DMSO) δ : 1.35(3H, t, J=7.4Hz), 4.35(2H, q, J=7.4Hz), 5.14(2H, s), 7.13-8.20(14H, m), 9.23(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 5.14(2H, s), 7.15(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.27(1H, s), 7.30-7.80(8H, m), 7.85(1H, d, J=2.4Hz), 7.91(1H, d, J=9.0Hz), 8.16-8.22(2H, m), 9.20(1H, s), 13.8(1H, brs)
28	(d ₄ -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=9.0Hz), 4.36(2H, q, J=9.0Hz), 7.30(1H, s), 7.45-7.60(3H, m), 8.04(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=3.0Hz), 8.32(2H, dd, J=12.0Hz, 7.2Hz), 9.34(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.27(1H, s), 7.52(2H, d, J=8.7Hz), 7.55(1H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 8.33(2H, q, J=4.5Hz), 9.31(1H, s), 14.0(1H, brs).
29	(d ₄ -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=6.9Hz), 4.34(2H, q, J=6.9Hz), 7.35(1H, s), 7.40-7.60(3H, m), 7.80-7.95(2H, m), 8.2-8.35(2H, m), 8.26(2H, d, J=1.8Hz), 9.36(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.32(1H, s), 7.44-7.60(3H, m), 7.80-7.95(1H, m), 7.87(1H, J=9.3Hz), 9.32(1H, d, J=1.8Hz).
30	(d ₄ -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=6.9Hz), 4.34(2H, q, J=6.9Hz), 7.34(1H, s), 7.72(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.51(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.64(1H, dt, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.88(1H, d, J=8.4Hz), 8.29(1H, d, J=2.1Hz), 8.40(1H, m), 9.34(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.30(1H, s), 7.45(1H, d, J=9.0Hz), 7.51(1H, dd, J=9.0Hz), 7.51(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.64(1H, m), 7.89(1H, d, J=9.0Hz), 8.29(1H, d, J=2.1Hz), 8.40(1H, m), 9.31(1H, s), 13.6(1H, brs)
31	(d ₄ -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=6.9Hz), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 7.30(1H, s), 7.52(1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 8.03(1H, d, J=9.0Hz), 8.23(2H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 9.34(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.27(1H, s), 7.52(1H, dd, J=9.0, 2.1Hz), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 8.03(1H, d, J=9.0Hz), 8.24(2H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 9.31(1H, s), 14.0(1H, s).
32	(d ₄ -DMSO) δ : 1.33(3H, t, J=6.9Hz), 4.34(2H, q, J=6.9Hz), 7.35(1H, s), 7.49(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.75(1H, d, J=8.7Hz), 7.85(1H, d, J=8.7Hz), 7.92(1H, dd, J=8.7Hz, 2.7Hz), 8.30(1H, d, J=2.4Hz), 8.52(1H, d, J=2.7Hz), 9.40(1H, s)	(d ₄ -DMSO) δ : 7.30(1H, d, J=10 Hz), 7.49(1H, dd, J=9.0Hz, 1.6Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, d, J=9.0Hz), 7.92(1H, dd, J=8.4Hz, 2.7Hz), 8.30(1H, d, J=2.1Hz), 8.52(1H, d, J=2.7Hz), 9.36(1H, d, J=10Hz), 14.0(1H, brs).
33	(d ₄ -DMSO) δ : 1.33(3H, t, J=6.9Hz), 4.34(2H, q, J=6.9Hz), 7.35(1H, s), 7.45(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.66(1H, d, J=9.0Hz), 7.74(2H, brt, J=8.7Hz), 7.91(1H, dd, J=7.8Hz, 1.8Hz), 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 8.41(1H, dd, J=7.8Hz, 1.8Hz), 9.38(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.31(1H, s), 7.44(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.65(1H, d, J=9.0Hz), 7.73(2H, td, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.90(1H, dd, J=7.8Hz, 1.8Hz), 8.31(1H, d, J=2.1Hz), 8.42(1H, dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 9.33(1H, s), 14.0(1H, brs).
34	(d ₄ -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=7.2Hz), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 7.30(1H, s), 7.54(1H, dd, J=9.0, 2.1Hz), 7.97(1H, t, J=8.4Hz), 8.10(1H, d, J=8.4Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 8.57(1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 8.66(1H, d, J=8.4Hz), 8.89(1H, d, J=2.1Hz), 9.45(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.28(1H, s), 7.54(1H, dd, J=9.0, 2.1Hz), 7.96(1H, t, J=7.8Hz), 8.11(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 8.57(1H, dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 8.66(1H, dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 8.91(1H, d, J=2.1Hz), 9.42(1H, s), 13.8(1H, brs).

[表 4-4]

35	(d ₄ -DMSO) δ :1.36(3H, t, J=6.9Hz), 2.06(3H, s), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 7.30(1H, s), 7.50(1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.81(2H, d, J=8.7Hz), 8.00(1H, d, J=8.7Hz), 8.13(2H, d, J=8.7Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 9.28(1H, s), 10.5(1H, s)	(d ₄ -DMSO) δ :6.61(2H, d, J=8.7Hz), 7.26(2H, s), 7.49(1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.79(2H, d, J=8.7Hz), 7.98(1H, d, J=8.7Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 9.19(1H, s), 13.6(1H, s).
36	(d ₄ -DMSO) δ :1.34(3H, t, J=6.9Hz), 4.02(2H, s), 4.35(2H, q, J=6.9Hz), 7.10-7.38(6H, m), 7.45-7.55(3H, m), 8.01(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(2H, d, J=8.4Hz), 8.24(1H, d, J=2.1Hz), 9.32(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :4.01(2H, s), 7.10-7.30(6H, m), 7.45-7.55(3H, m), 8.02(1H, d, J=8.4Hz), 8.14(2H, d, J=8.4Hz), 8.24(1H, d, J=2.1Hz), 9.29(1H, s), 13.6(1H, brs), 14.0(1H, brs).
37	(d ₄ -DMSO) δ :1.35(3H, t, J=6.9Hz), 3.82(3H, s), 4.35(2H, q, J=6.9Hz), 7.16(2H, d, J=9.0Hz), 7.30(1H, s), 7.50(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 8.03(1H, d, J=9.0Hz), 8.15(2H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.4Hz), 9.33(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :3.82(3H, s), 7.16(2H, d, J=9.0Hz), 7.28(1H, s), 7.50(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 8.03(1H, d, J=9.3Hz), 8.15(2H, d, J=9.3Hz), 8.25(1H, d, J=2.4Hz), 9.30(1H, s), 13.6(1H, brs).
38	(d ₄ -DMSO) δ :1.34(3H, t, J=8.7Hz), 3.94(3H, s), 4.34(2H, q, J=8.7Hz), 7.31(1H, s), 7.50(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.76-7.94(4H, m), 8.15(1H, d, J=8.1Hz), 8.29(1H, d, J=2.1Hz), 9.11(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :3.95(3H, s), 7.27(1H, s), 7.49(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.74-7.94(4H, m), 8.17(1H, d, J=7.5Hz), 8.31(1H, d, J=2.4Hz), 9.13(1H, s).
39	(d ₄ -DMSO) δ :1.33(3H, t, J=6.9Hz), 2.29(3H, s), 2.47(6H, s), 4.34(2H, q, J=6.9Hz), 7.20(2H, s), 7.25-7.50(3H, m), 8.31(1H, d, J=1.5Hz), 9.38(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :2.29(3H, s), 2.48(6H, s), 7.20(2H, s), 7.32(1H, d, J=9.0Hz), 7.33(1H, s), 7.44(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 8.32(1H, d, J=2.1Hz), 9.33(1H, s), 13.8(1H, brs)
40	(d ₄ -DMSO) δ :1.20-1.35(9H, m), 4.05(1H, sept, J=6.3Hz), 4.34(2H, q, J=7.2Hz), 7.29(1H, s), 7.55(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.95(1H, d, J=8.7Hz), 8.34(1H, d, J=2.1Hz), 9.13(1H, s).	
41	(d ₄ -DMSO) δ :1.33(3H, t, J=7.2Hz), 2.91(6H, s), 4.34(2H, q, J=7.2Hz), 7.32(1H, s), 7.51(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.98(1H, d, J=8.7Hz), 8.33(1H, d, J=2.4Hz), 9.17(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :7.29(1H, s), 7.51(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.97(1H, d, J=9.0Hz), 8.34(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 9.14(1H, s), 13.4(1H, brs).
42	(DDCl ₄) δ :1.44(3H, t, J=7.2Hz), 3.24(4H, t, J=5.1Hz), 3.71(4H, t, J=5.1Hz), 4.30(2H, q, J=7.2Hz), 6.86(1H, s), 7.39(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.83(1H, d, J=9.0Hz), 8.17(1H, s), 8.44(1H, d, J=2.1Hz).	(d ₄ -DMSO) δ :3.25-3.29(4H, m), 3.56-3.58(4H, m), 7.27(1H, s), 7.51(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.95(1H, d, J=8.7Hz), 8.35(1H, d, J=2.1Hz), 9.12(1H, s)
43	(DDCl ₄) δ :1.42(3H, t, J=7.0Hz), 3.90(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.0Hz), 6.85(1H, s), 7.35-7.40(3H, m), 7.87(1H, s), 8.36-8.41(1H, m).	(DDCl ₄) δ :3.92(3H, s), 6.94(1H, s), 7.38-7.42(3H, m), 7.96(1H, s), 8.26-8.33(1H, m).
44	(DDCl ₄) δ :3.87(3H, s), 3.93(3H, s), 6.97(1H, s), 7.26-7.35(3H, m), 7.82(1H, s).	(DDCl ₄) δ :3.88(3H, s), 7.01(1H, s), 7.26-7.35(3H, m), 7.87(1H, s).

[表 4-5]

45	(d ₄ -DMSO) δ :3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 6.96(1H, s), 7.38(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.6Hz), 8.20(1H, d, J=2.0Hz), 8.85(1H, s)	(d ₄ -DMSO) δ :3.90(3H, s), 6.93(1H, s), 7.38(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 7.66(1H, d, J=9.0Hz), 8.21(1H, d, J=2.0Hz), 8.82(1H, s), 13.6(1H, brs).
46	(d ₄ -DMSO) δ :0.90(3H, t, J=7.2Hz), 1.19-1.30(2H, m), 1.70-1.84(2H, m), 3.86(3H, s), 4.25(2H, t, J=7.2Hz), 7.01(1H, s), 7.47(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 7.69(1H, s), 8.38(1H, d, J=2.0Hz).	(d ₄ -DMSO) δ :0.89(3H, t, J=7.6Hz), 1.25(2H, dt, J=7.8Hz, 7.8Hz), 1.80(2H, dd, J=7.6Hz, 7.6Hz), 4.27(2H, t, J=7.2Hz), 6.99(1H, s), 7.47(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.68(1H, d, J=9.0Hz), 8.38(1H, d, J=2.1Hz), 8.87(1H, s).
47	(CDCl ₂) δ :1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 5.36(2H, s), 6.78(1H, s), 7.13-7.40(7H, m), 7.89(1H, s), 8.42(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :5.54(2H, s), 7.01(1H, s), 7.25-7.40(6H, m), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, s), 8.22(1H, d, J=2.0Hz), 9.08(1H, s), 13.9(1H, s).
48	(d ₄ -DMSO) δ :3.86(3H, s), 5.52(2H, s), 7.01(1H, s), 7.10(2H, d, J=7.8Hz), 7.41(2H, d, J=7.8Hz), 7.44(1H, dd, J=9.0Hz, 1.8Hz), 7.62(1H, d, J=9.0Hz), 8.37(1H, d, J=1.8Hz), 9.07(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :5.51(2H, s), 6.99(1H, s), 7.10(2H, d, J=8.4Hz), 7.41(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(1H, dd, J=9.0Hz, 1.8Hz), 7.62(1H, d, J=9.0Hz), 8.39(1H, d, J=1.8Hz), 9.00(1H, s)
49	(CDCl ₂) δ :1.39(3H, t, J=7.2Hz), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 5.51(2H, s), 6.78(1H, s), 7.20-7.86(9H, m), 7.94(1H, s), 8.44(1H, d, J=1.8Hz).	(d ₄ -DMSO) δ :5.71(2H, s), 7.03(1H, s), 7.27-7.94(9H, m), 8.23(1H, d, J=2.2Hz), 9.15(1H, s).
50	(CDCl ₂) δ :1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.38(2H, q, J=7.2Hz), 5.40(2H, s), 6.80(1H, s), 7.20-7.61(11H, m), 7.93(1H, s), 8.44(1H, d, J=1.5Hz).	(d ₄ -DMSO) δ :5.58(2H, s), 7.02(1H, s), 7.30-7.75(11H, m), 8.24(1H, d, J=2.0Hz), 9.11(1H, s).
51	(CDCl ₂) δ :3.95(3H, s), 5.29(2H, s), 6.62(1H, s), 6.98-7.45(11H, m), 8.18(1H, s), 8.38(1H, d, J=1.6Hz).	(d ₄ -DMSO) δ :5.52(2H, s), 6.79(1H, s), 7.03-7.53(11H, m), 8.18(1H, s), 8.38(1H, d, J=1.6Hz).
52	(d ₄ -DMSO) δ :0.30-0.60(4H, m), 1.20-1.40(1H, m), 1.32(3H, t, J=7.2Hz), 4.16(2H, d, J=7.2Hz), 4.32(2H, q, J=7.2Hz), 6.99(1H, s), 7.36(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 8.90(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :0.40-0.60(4H, m), 1.25-1.45(1H, m), 4.15(2H, d, J=7.2Hz), 6.99(1H, s), 7.35(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.76(1H, d, J=8.7Hz), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 8.89(1H, s).
53	(d ₄ -DMSO) δ :1.32(3H, t, J=7.2Hz), 3.83(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.2Hz), 5.65(2H, s), 7.00(1H, s), 7.34(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.51(1H, t, J=7.5Hz), 7.59(1H, d, J=7.5Hz), 7.66(1H, d, J=8.7Hz), 7.89(1H, d, J=7.5Hz), 7.97(1H, s), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 9.11(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :3.83(3H, s), 5.63(2H, s), 7.00(1H, s), 7.33(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.51(1H, t, J=7.5Hz), 7.59(1H, brt, J=7.2Hz), 7.67(1H, d, J=8.7Hz), 7.84-8.00(2H, m), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 9.10(1H, s), 13.0(1H, brs).
54	(d ₄ -DMSO) δ :1.32(3H, t, J=7.2Hz), 3.83(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.2Hz), 5.66(2H, s), 7.00(1H, s), 7.32(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.43(2H, d, J=8.1Hz), 7.60(1H, d, J=9.0Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 9.08(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :3.83(3H, s), 5.64(2H, s), 6.99(1H, s), 7.32(1H, dd, J=9.0Hz, 1.8Hz), 7.44(2H, d, J=8.1Hz), 7.62(1H, d, J=9.0Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=1.8Hz), 9.07(1H, s).

[H 4-6]

55	(d ₄ -DMSO) δ : 1.33(3H, t, J=7.2Hz), 3.76(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.2Hz), 5.82(2H, s), 6.98(1H, s), 7.28(1H, d, J=2.4Hz), 7.39(1H, d, J=8.7Hz), 7.68(1H, d, J=2.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 8.23(1H, s), 9.06(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 3.77(3H, s), 5.81(2H, s), 6.97(1H, s), 7.29(1H, d, J=3.9Hz), 7.33(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.68(1H, d, J=3.9Hz), 7.79(1H, d, J=8.7Hz), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 9.05(1H, s), 13.9(1H, brs).
56	(d ₄ -DMSO) δ : 1.33(3H, t, J=6.9Hz), 4.35(2H, q, J=6.9Hz), 7.12(1H, s), 7.18-7.70(6H, m), 8.21(1H, d, J=8.7Hz), 8.29(1H, d, J=2.4Hz), 9.34(1H, s)	(d ₄ -DMSO) δ : 7.12(1H, s), 7.17-7.72(6H, m), 8.25(1H, d, J=8.6Hz), 8.31(1H, d, J=2.0Hz), 9.36(1H, s), 13.5(1H, brs).
57	(d ₄ -DMSO) δ : 3.66(3H, s), 5.34(2H, s), 5.89(1H, s), 6.94(2H, d, J=7.5Hz), 7.23(1H, s), 7.25(1H, d, J=7.8Hz), 7.28-7.40(2H, m), 7.48(2H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.52-7.68(3H, m), 7.70(1H, d, J=7.8Hz), 8.34-8.42(1H, m).	(d ₄ -DMSO) δ : 5.35(2H, s), 5.94(1H, s), 6.92(2H, d, J=7.8Hz), 7.23(1H, s), 7.24(1H, d, J=7.8Hz), 7.30-7.40(2H, m), 7.44-7.78(6H, m), 8.38-8.40(1H, m), 13.5(1H, brs).
58		(d ₄ -DMSO) δ : 5.64(1H, s), 7.35(2H, t, J=8.7Hz), 7.45(1H, t, J=7.8Hz), 7.50-7.65(7H, m), 7.68-7.78(1H, m), 8.17(1H, d, J=7.8Hz), 8.23(1H, d, J=8.7Hz), 13.2(1H, brs).
59	(d ₄ -DMSO) δ : 3.83(3H, s), 4.64(2H, s), 5.51(2H, s), 6.93-7.00(3H, m), 7.05-7.40(10H, m), 7.51(1H, d, J=7.8Hz), 8.03(1H, d, J=7.8Hz).	(d ₄ -DMSO) δ : 4.64(2H, s), 5.48(2H, s), 6.88-6.98(3H, m), 7.12-7.38(10H, m), 7.48(1H, d, J=7.8Hz), 8.00(1H, d, J=7.8Hz)

[표 5-1]

실시예	에스테르 유도체 (I c)	카르복실산 (I d)
2		$C_{12}H_9NO_4$ 계산치(%) : C, 62.34; H, 3.92; N, 6.06. 실측치(%) : C, 62.02; H, 4.13; N, 5.73.
3		$C_{12}H_8ClNO_4 \cdot 0.2H_2O$ 계산치(%) : C, 53.53; H, 3.14; N, 5.20; Cl, 13.17. 실측치(%) : C, 53.42; H, 3.27; N, 5.43; Cl, 13.10.
4	$C_{13}H_{10}FNO_4$ 계산치(%) : C, 59.32; H, 3.89; N, 5.32; F, 7.22. 실측치(%) : C, 59.13; H, 3.99; N, 5.34; F, 6.94.	$C_{13}H_9FNO_4$ 계산치(%) : C, 57.84; H, 3.24; N, 5.62; F, 7.62. 실측치(%) : C, 57.94; H, 3.37; N, 5.76; F, 7.63.
5	$C_{14}H_{12}BrNO_4$ 계산치(%) : C, 49.72; H, 3.58; N, 4.14; Br, 23.63. 실측치(%) : C, 49.79; H, 3.50; N, 4.11; Br, 23.55.	$C_{14}H_9BrNO_4$ 계산치(%) : C, 46.48; H, 2.60; N, 4.52; Br, 25.77. 실측치(%) : C, 46.33; H, 2.68; N, 4.62; Br, 25.46.
6	$C_{13}H_{10}ClNO_4$ 계산치(%) : C, 55.83; H, 3.60; N, 5.01; Cl, 12.68. 실측치(%) : C, 55.65; H, 3.73; N, 5.02; Cl, 12.39.	$C_{13}H_9ClNO_4$ 계산치(%) : C, 54.26; H, 3.04; N, 5.29; Cl, 13.35. 실측치(%) : C, 54.13; H, 3.17; N, 5.55; Cl, 13.49.
7	$C_{13}H_{10}ClNO_4$ 계산치(%) : C, 55.83; H, 3.60; N, 5.01; Cl, 12.68. 실측치(%) : C, 55.54; H, 3.75; N, 5.00; Cl, 12.55.	$C_{13}H_9ClNO_4$ 계산치(%) : C, 54.26; H, 3.04; N, 5.29; Cl, 13.35. 실측치(%) : C, 54.01; H, 3.23; N, 5.51; Cl, 13.20.
8	$C_{14}H_{13}NO_5 \cdot 0.1H_2O$ 계산치(%) : C, 60.69; H, 4.80; N, 5.09. 실측치(%) : C, 60.64; H, 4.88; N, 5.22.	$C_{13}H_{11}NO_5$ 계산치(%) : C, 59.77; H, 4.24; N, 5.36. 실측치(%) : C, 59.97; H, 4.42; N, 5.34.
9		$C_{13}H_9NO_5$ 계산치(%) : C, 67.65; H, 4.48; N, 4.15. 실측치(%) : C, 67.44; H, 4.57; N, 4.10.
10	$C_{21}H_{18}ClNO_4$ 계산치(%) : C, 65.71; H, 4.73; N, 3.65; Cl, 9.24. 실측치(%) : C, 65.83; H, 4.73; N, 3.88; Cl, 9.11.	$C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot C_2H_5OH$ 계산치(%) : C, 63.54; H, 5.33; N, 3.37; Cl, 8.53. 실측치(%) : C, 63.70; H, 5.46; N, 3.61; Cl, 8.50.
11	$C_{13}H_{14}FNO_4$ 계산치(%) : C, 67.25; H, 4.16; N, 4.13; F, 5.60. 실측치(%) : C, 67.28; H, 4.21; N, 4.13; F, 5.59.	$C_{18}H_{12}FNO_4$ 계산치(%) : C, 66.46; H, 3.72; N, 4.31; F, 5.84. 실측치(%) : C, 66.43; H, 3.79; N, 4.32; F, 5.79.

[표 5-2]

실시예	에스테르 유도체 (I c)	카르복실산 (I d)
1 2	$C_{13}H_{15}ClN_2O_4 \cdot 0.6H_2O$ 계산치 (%):C,59.80; H,4.28; N,7.34; Cl,9.29. 실측치 (%):C,59.70; H,3.94; N,7.70; Cl,9.19.	$C_{13}H_{13}ClN_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ 계산치 (%):C,59.99; H,3.75; N,7.77; Cl,9.84. 실측치 (%):C,59.85; H,4.03; N,7.78; Cl,9.71.
1 3	$C_{20}H_{16}N_2O_4 \cdot 0.1H_2O$ 계산치 (%):C,62.86; H,4.27; N,7.33. 실측치 (%):C,62.73; H,4.45; N,7.48.	$C_{19}H_{14}N_2O_4$ 계산치 (%):C,62.30; H,3.85; N,7.65. 실측치 (%):C,62.02; H,4.03; N,7.61.
1 4	$C_{18}H_{15}NO_5 \cdot 0.5H_2O$ 계산치 (%):C,72.40; H,5.64; N,3.05. 실측치 (%):C,72.27; H,5.72; N,3.39.	$C_{17}H_{13}NO_5$ 계산치 (%):C,72.57; H,5.32; N,3.13. 실측치 (%):C,72.50; H,5.47; N,3.36.
1 5	$C_{18}H_{21}NO_7S$ 계산치 (%):C,63.53; H,4.31; N,2.85; S,6.52. 실측치 (%):C,63.58; H,4.42; N,3.03; S,6.56.	$C_{17}H_{19}NO_7S$ 계산치 (%):C,62.89; H,4.01; N,2.93; S,6.72. 실측치 (%):C,62.86; H,4.05; N,2.97; S,6.43.
1 6	$C_{13}H_{14}ClNO_4$ 계산치 (%):C,64.14; H,3.97; N,3.94; Cl,9.96. 실측치 (%):C,64.03; H,4.01; N,3.93; Cl,9.76.	$C_{12}H_{12}ClNO_4 \cdot 0.1H_2O$ 계산치 (%):C,62.93; H,3.58; N,4.08; Cl,10.32. 실측치 (%):C,62.88; H,3.64; N,4.03; Cl,10.18.
1 7	$C_{13}H_{14}ClNO_4$ 계산치 (%):C,64.14; H,3.97; N,3.94. 실측치 (%):C,64.20; H,4.08; N,3.97.	$C_{12}H_{12}ClNO_4 \cdot 0.4C_4H_8O_2$ 계산치 (%):C,62.44; H,4.06; N,3.72; Cl,9.40. 실측치 (%):C,62.57; H,4.26; N,3.68; Cl,9.26.
1 8	$C_{13}H_{14}FNO_4$ 계산치 (%):C,67.25; H,4.16; N,4.13; F,5.60. 실측치 (%):C,67.28; H,4.35; N,4.22; F,5.55.	$C_{12}H_{12}FNO_4 \cdot 0.1C_4H_8O_2$ 계산치 (%):C,66.15; H,3.86; N,4.19; F,5.69. 실측치 (%):C,65.93; H,4.00; N,4.38; F,5.73.
1 9	$C_{13}H_{14}ClNO_4$ 계산치 (%):C,64.14; H,3.97; N,3.94; Cl,9.96. 실측치 (%):C,64.10; H,4.15; N,3.94; Cl,9.63.	$C_{12}H_{12}ClNO_4 \cdot C_4H_8O_2$ 계산치 (%):C,61.47; H,4.69; N,3.26; Cl,8.25. 실측치 (%):C,61.52; H,4.69; N,3.37; Cl,8.18.
2 0	$C_{20}H_{17}NO_5$ 계산치 (%):C,68.37; H,4.88; N,3.99. 실측치 (%):C,68.13; H,4.97; N,3.91.	$C_{18}H_{15}NO_5$ 계산치 (%):C,67.65; H,4.48; N,4.15. 실측치 (%):C,67.49; H,4.61; N,4.10.

[표 5-3]

실시예	에스테르 유도체 (I c)	카르복실산 (I d)
2 1	$C_{21}H_{20}N_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ 계산치 (%): C, 68.54; H, 5.59; N, 7.61. 실측치 (%): C, 68.47; H, 5.38; N, 7.54.	$C_{20}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$ 계산치 (%): C, 62.10; H, 4.95; N, 7.24. 실측치 (%): C, 62.02; H, 4.68; N, 7.26.
2 2	$C_{20}H_{14}ClNO_4 \cdot 0.1C_4H_8O_2$ 계산치 (%): C, 64.72; H, 4.47; N, 3.70; Cl, 9.36. 실측치 (%): C, 64.68; H, 4.63; N, 3.70; Cl, 9.19.	$C_{11}H_{14}ClNO_4$ 계산치 (%): C, 64.14; H, 3.97; N, 3.94; Cl, 9.40. 실측치 (%): C, 62.57; H, 4.13; N, 3.91; Cl, 9.70.
2 4		$C_{10}H_{12}FNO_3S$ 계산치 (%): C, 55.53; H, 3.11; N, 3.60; F, 4.88; S, 8.24. 실측치 (%): C, 55.35; H, 3.21; N, 3.69; F, 4.86; S, 8.26.
2 5	$C_{11}H_{14}BrNO_3S$ 계산치 (%): C, 49.15; H, 3.04; N, 3.02; Br, 17.21; S, 6.91. 실측치 (%): C, 49.07; H, 3.05; N, 2.94; Br, 17.06; S, 6.91.	$C_{11}H_{12}BrNO_3S$ 계산치 (%): C, 48.02; H, 2.69; N, 3.11; Br, 17.75; S, 7.12. 실측치 (%): C, 48.06; H, 2.82; N, 3.23; Br, 17.62; S, 7.12.
2 6	$C_{11}H_{14}ClNO_3S$ 계산치 (%): C, 54.36; H, 3.36; N, 3.34; Cl, 8.44; S, 7.64. 실측치 (%): C, 54.28; H, 3.48; N, 3.39; Cl, 8.33; S, 7.52.	$C_{11}H_{12}ClNO_3S$ 계산치 (%): C, 53.28; H, 2.98; N, 3.45; Cl, 8.74; S, 7.90. 실측치 (%): C, 53.34; H, 3.08; N, 3.88; Cl, 8.48; S, 7.80.
2 7		$C_{11}H_{11}NO_3S$ 계산치 (%): C, 62.89; H, 4.01; N, 2.93; S, 6.72. 실측치 (%): C, 62.72; H, 4.09; N, 3.01; S, 6.66.
2 8	$C_{20}H_{15}ClFNO_3S \cdot 0.25H_2O$ 계산치 (%): C, 52.64; H, 3.42; N, 3.07; Cl, 7.77; F, 4.16; S, 7.03. 실측치 (%): C, 52.59; H, 2.33; N, 3.12; Cl, 7.80; F, 4.00, S, 7.11.	$C_{18}H_{11}ClFNO_3S$ 계산치 (%): C, 51.01; H, 2.62; N, 3.30; Cl, 8.37; F, 4.48; S, 6.72. 실측치 (%): C, 51.21; H, 2.73; N, 3.30; Cl, 8.21; F, 4.51, S, 7.59.
2 9	$C_{20}H_{15}ClFNO_3S \cdot 0.25H_2O$ 계산치 (%): C, 52.64; H, 3.42; N, 3.07; Cl, 7.77; F, 4.16; S, 7.03. 실측치 (%): C, 52.55; H, 3.50; N, 3.09; Cl, 7.80; F, 4.31, S, 7.23.	$C_{18}H_{11}ClFNO_3S \cdot 0.25H_2O$ 계산치 (%): C, 50.48; H, 2.71; N, 3.27; Cl, 8.28; F, 4.44; S, 7.49. 실측치 (%): C, 50.29; H, 3.06; N, 3.11; Cl, 8.08; F, 4.85, S, 7.62.

[표 5-3']

실시예	에스테르 유도체 (I c)	카르복실산 (I d)
3 0	$C_{20}H_{14}ClF_2NO_4S \cdot 0.25H_2O$ 계산치(%):C,50.64; H,3.08; N,2.95; Cl,7.47; F,8.01; S,6.76. 실측치(%):C,50.59; H,3.20; N,3.00; Cl,7.47; F,8.11, S,6.82.	$C_{18}H_{10}ClF_2NO_4S \cdot 0.1C_6H_{10}O$ 계산치(%):C,49.20; H,2.47; N,3.12; Cl,7.89; F,8.46; S,7.14. 실측치(%):C,48.94; H,2.69; N,3.03; Cl,7.67; F,8.07, S,6.98.
3 1	$C_{20}H_{15}Cl_2NO_4S \cdot 0.25H_2O$ 계산치(%):C,50.81; H,3.30; N,2.96; Cl,15.00; S,6.78. 실측치(%):C,50.73; H,3.41; N,3.03; Cl,15.15; S,6.89.	$C_{18}H_{11}Cl_2NO_4S \cdot 0.5H_2O$ 계산치(%):C,48.12; H,2.69; N,3.12; Cl,15.78; S,7.14. 실측치(%):C,48.28; H,2.81; N,2.98; Cl,15.31; S,7.10.
3 2	$C_{20}H_{14}Cl_3NO_4S \cdot 0.5H_2O$ 계산치(%):C,46.93; H,2.95; N,2.72; Cl,20.78; S,6.27. 실측치(%):C,46.50; H,2.86; N,2.72; Cl,21.52; S,6.57.	$C_{18}H_{10}Cl_3NO_4S \cdot C_2H_5OH$ 계산치(%):C,46.13; H,3.10; N,2.69; Cl,20.42; S,6.16. 실측치(%):C,46.30; H,2.91; N,2.63; Cl,20.26; S,6.02.

[표 5-4]

실시예	에스테르 유도체 (I c)	카르복실산 (I d)
3 3		$C_{18}H_{11}BrClNO_3S \cdot 0.2C_4H_{10}O$ 계산치 (%):C,45.20; H,2.62; N,2.80; Br,16.10; Cl,7.10; S,6.42. 실측치 (%):C,45.08; H,2.85; N,2.69; Br,16.12; Cl,7.02; S,6.46.
3 4	$C_{20}H_{15}ClN_2O_3S \cdot 0.5H_2O$ 계산치 (%):C,49.24; H,3.31; N,5.74; Cl,7.27; S,6.57. 실측치 (%):C,49.04; H,2.23; N,5.82; Cl,7.52; S,7.31.	$C_{18}H_{11}ClN_2O_3S$ 계산치 (%):C,47.96; H,2.46; N,6.21; Cl,7.86; S,7.11. 실측치 (%):C,48.21; H,2.64; N,6.14; Cl,7.89; S,7.23.
3 5	$C_{22}H_{13}ClN_2O_7S \cdot 0.5H_2O$ 계산치 (%):C,52.85; H,4.03; N,5.60. 실측치 (%):C,52.69; H,3.93; N,5.61.	$C_{18}H_{13}ClN_2O_7S \cdot H_2O$ 계산치 (%):C,50.18; H,3.51; N,6.50; Cl,8.23; S,7.44. 실측치 (%):C,49.92; H,3.43; N,6.47; Cl,8.58; S,7.58.
3 6	$C_{17}H_{12}ClNO_3S$ 계산치 (%):C,61.89; H,4.23; N,2.67; Cl,6.77; S,6.12. 실측치 (%):C,61.78; H,4.40; N,2.65; Cl,6.61; S,6.29.	$C_{15}H_{18}ClNO_3S \cdot 0.25H_2O$ 계산치 (%):C,60.00; H,3.73; N,2.80; Cl,7.08; S,6.41. 실측치 (%):C,60.13; H,4.25; N,2.70; Cl,6.48; S,6.09.
3 7	$C_{21}H_{18}ClNO_7S \cdot 0.5H_2O$ 계산치 (%):C,53.34; H,4.05; N,2.96; Cl,7.50; S,6.78. 실측치 (%):C,53.51; H,4.03; N,2.82; Cl,7.82; S,7.28.	$C_{19}H_{14}ClNO_7S \cdot 0.5H_2O$ 계산치 (%):C,51.30; H,3.40; N,3.15; Cl,7.97; S,7.21. 실측치 (%):C,51.46; H,3.59; N,2.98; Cl,7.68; S,7.48.
3 8	$C_{17}H_{18}ClNO_3S \cdot 0.5C_4H_{10}O$ 계산치 (%):C,53.72; H,3.69; N,2.85; Cl,7.21; S,6.52. 실측치 (%):C,53.56; H,3.91; N,3.01; Cl,7.53; S,6.15.	$C_{20}H_{14}ClNO_3S \cdot 0.5C_4H_{10}O$ 계산치 (%):C,52.75; H,3.82; N,2.80; Cl,7.08; S,6.40. 실측치 (%):C,52.30; H,4.31; N,2.76; Cl,6.85; S,6.15.
3 9	$C_{13}H_{12}ClNO_3S$ 계산치 (%):C,58.04; H,4.66; N,2.94; Cl,7.45; S,6.74. 실측치 (%):C,57.76; H,4.71; N,2.84; Cl,7.62; S,7.13.	$C_{21}H_{18}ClNO_3S \cdot 0.25H_2O$ 계산치 (%):C,55.75; H,4.12; N,3.10; Cl,7.84; S,7.09. 실측치 (%):C,55.86; H,4.14; N,2.94; Cl,7.71; S,6.69.
4 0		(질량분석 : $m/z=372 (M^+)$)
4 1	$C_{18}H_{17}ClN_2O_3S \cdot 0.5H_2O$ 계산치 (%):C,46.89; H,4.43; N,6.84; Cl,8.65; S,7.82. 실측치 (%):C,47.02; H,4.32; N,6.74; Cl,8.55; S,7.85.	$C_{14}H_{13}ClN_2O_3S$ 계산치 (%):C,45.11; H,3.51; N,7.51; Cl,9.51; S,8.60. 실측치 (%):C,45.53; H,3.71; N,6.99; Cl,9.21; S,8.69.
4 2	$C_{18}H_{14}ClN_2O_7S$ 계산치 (%):C,48.82; H,4.32; N,6.33; Cl,8.00; S,7.24. 실측치 (%):C,48.76; H,4.40; N,6.60; Cl,8.01; S,7.19.	$C_{18}H_{13}ClN_2O_7S \cdot 0.4H_2O$ 계산치 (%):C,45.54; H,3.77; N,6.64; Cl,8.40; S,7.60. 실측치 (%):C,45.57; H,3.94; N,6.67; Cl,8.22; S,8.04.

[표 5-5]

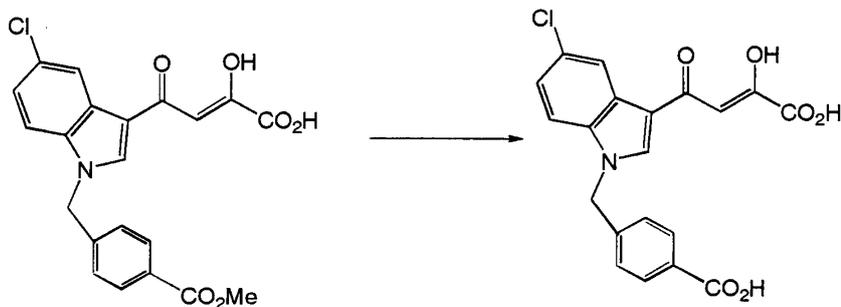
실시예	에스테르 유도체 (I c)	카르복실산 (I d)
4 3		$C_{13}H_{11}NO_4$ 계산치(%) : C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. 실측치(%) : C, 63.54; H, 4.52; N, 5.77.
4 4		$C_{13}H_{10}ClNO_4$ 계산치(%) : C, 55.83; H, 3.60; N, 5.00; Cl, 12.68. 실측치(%) : C, 55.58; H, 3.90; N, 5.22; Cl, 12.40.
4 5		$C_{13}H_{10}ClNO_4 \cdot 0.2C_2H_5OH \cdot 0.1H_2O$ 계산치(%) : C, 55.37; H, 3.95; N, 4.82; Cl, 12.20. 실측치(%) : C, 55.61; H, 4.00; N, 5.00; Cl, 11.86.
4 6	$C_{17}H_{13}BrNO_4$ 계산치(%) : C, 53.70; H, 4.77; N, 3.68; Br, 21.01. 실측치(%) : C, 53.71; H, 4.81; N, 3.72; Cl, 20.98.	$C_{16}H_{14}BrNO_4$ 계산치(%) : C, 52.48; H, 4.40; N, 3.83; Br, 21.82. 실측치(%) : C, 52.43; H, 4.33; N, 3.84; Cl, 21.86.
4 7	$C_{21}H_{14}ClNO_4 \cdot 0.1H_2O$ 계산치(%) : C, 65.71; H, 4.73; N, 3.65; Cl, 9.24. 실측치(%) : C, 65.73; H, 4.83; N, 3.70; Cl, 9.17.	$C_{19}H_{14}ClNO_4 \cdot 0.1H_2O$ 계산치(%) : C, 63.82; H, 4.00; N, 3.92; Cl, 9.91. 실측치(%) : C, 63.68; H, 4.08; N, 4.03; Cl, 9.88.
4 8		$C_{19}H_{13}BrN_4O_4$ 계산치(%) : C, 51.71; H, 2.90; N, 12.70; Br, 18.11. 실측치(%) : C, 51.46; H, 2.96; N, 12.74; Br, 18.22.
4 9	$C_{25}H_2OCINO_4$ 계산치(%) : C, 69.21; H, 4.65; N, 3.23; Cl, 8.17. 실측치(%) : C, 69.31; H, 4.77; N, 3.11; Cl, 8.01.	$C_{23}H_{18}ClNO_4$ 계산치(%) : C, 68.07; H, 3.97; N, 3.45; Cl, 8.74. 실측치(%) : C, 68.44; H, 3.99; N, 3.51; Cl, 8.22.
5 0	$C_{27}H_{21}ClNO_4 \cdot 0.7H_2O$ 계산치(%) : C, 68.63; H, 4.99; N, 2.96; Cl, 7.50. 실측치(%) : C, 68.77; H, 5.18; N, 3.13; Cl, 6.92.	$C_{25}H_{18}ClNO_4$ 계산치(%) : C, 69.53; H, 4.20; N, 3.24; Cl, 8.21. 실측치(%) : C, 69.54; H, 4.28; N, 3.48; Cl, 8.12.
5 1	$C_{26}H_2OCINO_4$ 계산치(%) : C, 70.04; H, 4.52; N, 3.14; Cl, 7.95. 실측치(%) : C, 69.93; H, 4.65; N, 3.32; Cl, 7.66.	$C_{25}H_{18}ClNO_4$ 계산치(%) : C, 69.53; H, 4.20; N, 3.24; Cl, 8.21. 실측치(%) : C, 69.51; H, 4.32; N, 3.54; Cl, 8.03.

[표 5-6]

실시예	에스테르 유도체 (I c)	카르복실산 (I d)
5 2	$C_{13}H_{18}ClNO_4 \cdot 0.5H_2O$ 계산치 (%):C,61.36; H,5.29; N,3.98; Cl,10.06. 실측치 (%):C,61.41; H,5.30; N,4.09; Cl, 9.89.	$C_{13}H_{18}ClNO_4$ 계산치 (%):C,60.10; H,4.41; N,4.38; Cl,11.29. 실측치 (%):C,59.95; H,4.57; N,4.35; Cl,10.90.
5 3	$C_{13}H_{17}OCINO_4 \cdot 0.25H_2O$ 계산치 (%):C,61.88; H,4.63; N,3.14; Cl,7.94. 실측치 (%):C,61.70; H,4.69; N,3.26; Cl,7.67.	$C_{13}H_{18}ClNO_4 \cdot 0.5H_2O$ 계산치 (%):C,59.15; H,4.05; N,3.31; Cl,8.38. 실측치 (%):C,59.42; H,4.09; N,3.54; Cl,8.71.
5 4		$C_{21}H_{14}ClNO_4 \cdot H_2O$ 계산치 (%):C,58.41; H,4.20; N,3.24; Cl,8.21. 실측치 (%):C,58.75; H,4.09; N,3.30; Cl,8.31.
5 5	$C_{21}H_{18}ClNO_4S \cdot 0.25H_2O$ 계산치 (%):C,55.75; H,4.12; N,3.10; Cl,7.84; S,7.09. 실측치 (%):C,55.79; H,4.18; N,3.12; Cl,7.64; S,7.12.	$C_{11}H_{14}ClNO_4S \cdot 0.5H_2O$ 계산치 (%):C,53.21; H,3.53; N,3.29; Cl,8.27; S,7.48. 실측치 (%):C,53.59; H,3.70; N,3.19; Cl,8.05; S,7.42.
5 6	$C_{21}H_{17}ClN_2O_5$ 계산치 (%):C,61.10; H,4.15; N,6.79; Cl,8.59. 실측치 (%):C,60.97; H,4.31; N,6.64; Cl,8.38.	$C_{11}H_{13}ClN_2O_5 \cdot 0.5C_4H_8O_2$ 계산치 (%):C,58.82; H,4.00; N,6.53; Cl,8.27. 실측치 (%):C,58.78; H,4.10; N,6.70; Cl,8.11.
5 7	$C_{14}H_2OCINO_4$ 계산치 (%):C,70.03; H,4.52; N,3.14; Cl,7.95. 실측치 (%):C,69.82; H,4.65; N,3.10; Cl,8.20.	$C_{13}H_{18}ClNO_4 \cdot 0.3H_2O$ 계산치 (%):C,68.67; H,4.29; N,3.20; Cl,8.11. 실측치 (%):C,68.90; H,4.37; N,3.28; Cl,8.31.
5 8		$C_{21}H_{14}FNO_4S$ 계산치 (%):C,61.93; H,3.46; N,3.01; F,4.08; S,6.89. 실측치 (%):C,62.00; H,3.66; N,3.26; F,3.98, S,6.61.
5 9	$C_{17}H_{13}NO_4$ 계산치 (%):C,76.22; H,5.45; N,3.29. 실측치 (%):C,76.15; H,5.52; N,3.32.	$C_{15}H_{11}NO_4$ 계산치 (%):C,75.90; H,5.14; N,3.44. 실측치 (%):C,75.85; H,5.30; N,3.32.

실시예 60

4-[1-(4-카르복시벤질)-5-클로로인돌-3-일]-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산



실시에 23 에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조된, 4-[5-클로로-1-(4-메톡시카르보닐벤질)인돌-3-일]-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산의 82 mg (0.2 mmol) 의 용액에, LiOH 42 mg (1.0 mmol) 을 75 % MeOH 내에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 1N 염산으로 산성화하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 염수로 세척한 후, 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/에테르로 재결정화하여, 표제 화합물 63 mg 을 수득하였다. 수율: 79 %.

m.p.: 245 °C (분해).

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.63 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.07 (1H, s).

$C_{20}H_{14}ClNO_6$ 0.25 $C_4H_8O_2$ 에 대한 원소 분석

계산치(%): C, 59.80; H, 3.82; N, 3.32; Cl, 8.40.

실측치 (%): C, 59.85; H, 4.10; N, 3.30; Cl, 8.16.

실시에 60 에 따라 실시에 61 - 62 의 화합물을 제조하였다.

실시에 61

4-[1-(3-카르복시벤질)-5-클로로인돌-3-일]-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.62 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.33 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.48 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.87-8.20 (2H, m), 8.23 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.10 (1H, s), 13.0 (2H, brs).

$C_{20}H_{14}ClNO_6$ 에 대한 원소 분석

계산치(%): C, 60.09; H, 3.53; N, 3.50; Cl, 8.87.

실측치 (%): C, 60.16; H, 3.94; N, 3.49; Cl, 8.66.

실시에 62

4-[1-(5-카르복시티오펜-2-일메틸)-5-클로로인돌-3-일]-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산

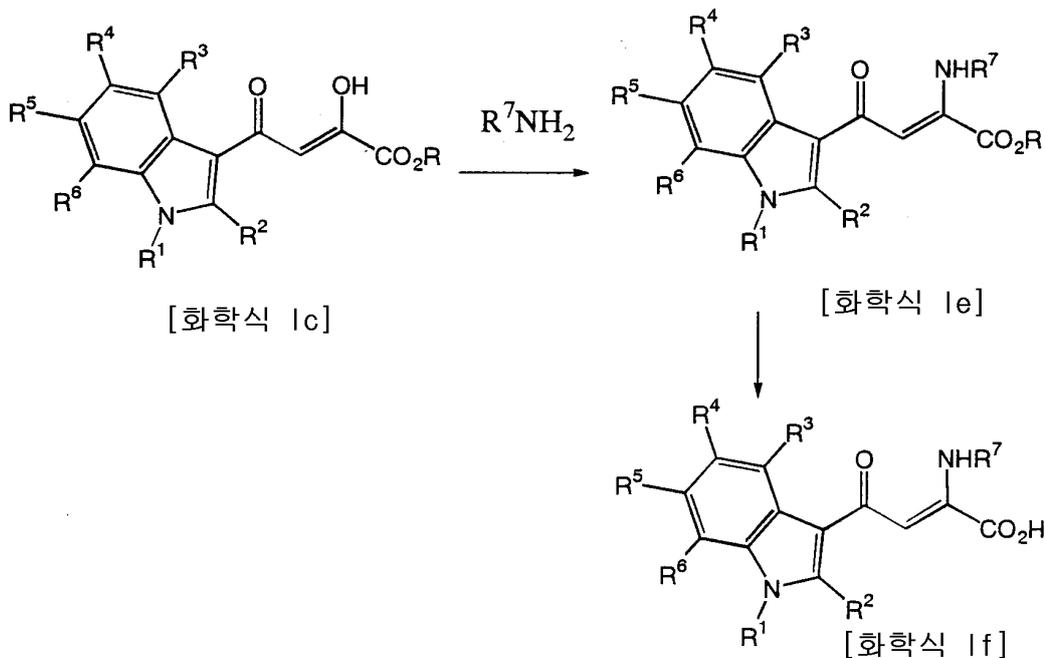
NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.78 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 9.04 (1H, s), 13.0 (1H, brs).

$C_{18}H_{12}ClNO_6S$ 0.25 $C_4H_8O_2$ 0.5 H_2O 에 대한 원소 분석

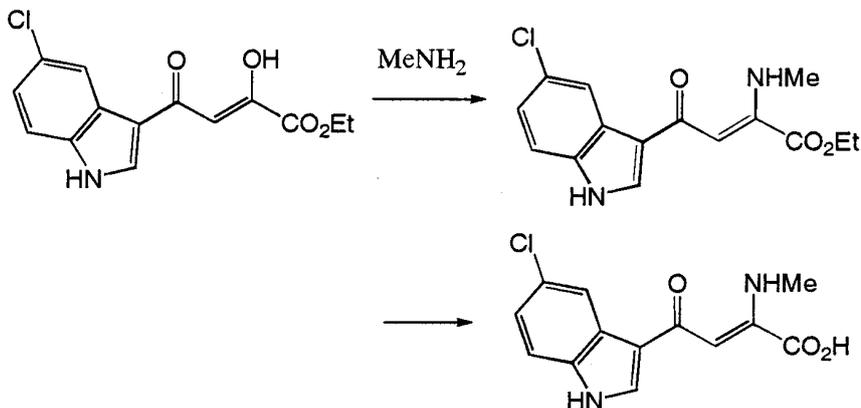
계산치(%): C, 52.24; H, 3.46; N, 3.21; Cl, 8.11; S, 7.34.

실측치 (%): C, 52.56; H, 3.46; N, 3.34; Cl, 8.09; S, 7.47.

하기에 나와 있는 합성 경로에 따라 실시예 63 - 66 의 화합물을 제조하였다.



실시예 63



(1) 4-(5-클로로인돌-3-일)-2-메틸아미노-4-옥소-2-부텐산 에틸 에스테르

95 % EtOH 중 실시예 1 (1) 에서 제조된 4-(5-클로로인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 0.59 g (2.0 mmol) 의 용액에, 메틸아민 아세테이트 0.55 g (6.0 mmol) 을 첨가하였다. 2.5 시간 동안 환류시킨 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 에틸 아세테이트를 물로 세척하고, 건조시킨 후, 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 (용리제로서 에틸 아세테이트), 오일로서 표제 화합물 0.23 g 을 수득하였다. 수율: 38 %.

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.33 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.96 (3H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.32 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 5.99

(1H, s), 7.19 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.28

(1H, s), 9.96 (1H, brs), 11.9 (1H, brs).

(2) 4-(5-클로로인돌-3-일)-2-메틸아미노-4-옥소-2-부텐산

디옥산 (2.2 ml) 중 상기 (1) 에 기재된 에스테르 0.22 g 의 용액에 1N NaOH (0.9 ml) 를 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 1N 염산 (0.9 ml) 으로 처리하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 물로 희석하였다. 수득된 결정을 여과에 의해 수집하고, 물 및 95 % EtOH 로 세척하여, 표제 화합물 0.15 g 을 수득하였다. 수율: 80 %.

m.p.: 228 - 229 °C (분해).

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.00 (3H, d, $J=5.6$ Hz), 6.04 (1H, s), 7.22 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.0 Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.66 (1H, brm), 8.75 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 12.5 (1H, brs).

$C_{13}H_{17}ClN_2O_3$ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,56.04; H,3.98; N,10.05; Cl,12.72.

실측치 (%):C,56.06; H,4.05; N,10.32; Cl,12.62.

실시에 64 - 66 에서, 실시에 63 에 따라 다른 에스테르 유도체 (1e) 및 상응하는 카르복실산 (1f) 를 제조하였다.

실시에 64

(1) 4-(1-벤질-5-클로로인돌-3-일)-2-메틸아미노-4-옥소-2-부텐산 에틸 에스테르

m.p.: 131 - 132 °C (95 % EtOH 로부터 재결정화됨).

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.10 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 4.36 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.32 (2H, s), 5.99 (1H, s), 7.08-7.35 (7H, m), 7.71 (1H, s), 8.44 (1H, t, $J=1.2$ Hz).

$C_{22}H_{27}ClN_2O_3$ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,66.58; H,5.33; N,7.06; Cl,8.93.

실측치 (%):C,66.53; H,5.39; N,8.77; Cl,7.11.

(2) 4-(1-벤질-5-클로로인돌-3-일)-2-메틸아미노-4-옥소-2-부텐산

m.p.: 205 - 210 °C (분해) (95 % EtOH 로부터 재결정화됨).

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.02 (3H, d, $J=5.4$ Hz), 5.56 (2H, s), 6.03 (1H, s), 7.25-7.38 (6H, m), 7.62 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.72 (1H, brq, $J=5.4$ Hz), 8.90(1H, s).

$C_{20}H_{17}ClN_2O_3$ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,65.13; H,4.65; N,7.60; Cl,9.61.

실측치 (%):C,65.04; H,4.60; N,7.77; Cl,9.36.

실시에 65

(1) 4-(1-벤질-5-클로로인돌-3-일)-2-(2-에톡시메틸아미노)-4-옥소-2-부텐산 에틸 에스테르

m.p.: 73 - 74 °C (i -Pr₂O 로부터 재결정화됨).

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.37 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.46-3.67 (6H, m), 4.34 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.32 (2H, s), 6.01 (1H, s), 7.08-7.36 (7H, m), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, t, $J=1.2$ Hz).

$C_{25}H_{27}ClN_2O_4$ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,66.00; H,5.98; N,6.16; Cl,7.79.

실측치 (%):C,66.10; H,6.26; N,6.18; Cl,7.66.

(2) 4-(1-벤질-5-클로로인돌-3-일)-2-(2-에톡시메틸아미노)-4-옥소-2-부텐산

m.p.: 184 - 186 °C (분해) (95% EtOH 로부터 재결정화됨).

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.10 및 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.40-3.70 (6H, m), 5.47 및 5.56 (2H, s), 6.01 및 6.03 (1H, s), 7.18-7.64 (7H, m), 8.20 및 8.29 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.54 및 8.96 (1H, s), 8.26 및 10.2 (1H, brs).

$C_{23}H_{23}ClN_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,64.17; H,5.48; N,6.51; Cl,8.24.

실측치 (%):C,64.27; H,5.71; N,6.71; Cl,8.13.

실시에 66

(1) 2-아미노-4-(인돌-3-일)-4-옥소-2-부텐산 에틸 에스테르

m.p.: 200 - 205 °C (에틸 아세테이트로부터 재결정화됨).

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.38 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.51 (1H, s), 7.25-7.45 (4H, m),

7.89 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.42-8.60 (2H, brm).

$C_{14}H_{14}N_2O_3$ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,65.11; H,5.46; N,10.85.

실측치 (%):C,65.08; H,5.54; N,10.66.

(2) 디옥산 중 상기 에틸 에스테르를 등량의 1N NaOH 로 처리하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압하에서 농축하고 건조하여, 2-아미노-4-(인돌-3-일)-4-옥소-2-부텐산 나트륨염을 수득하였다.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.29 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.01-7.20 (2H, m), 7.36-7.48 (1H, m),

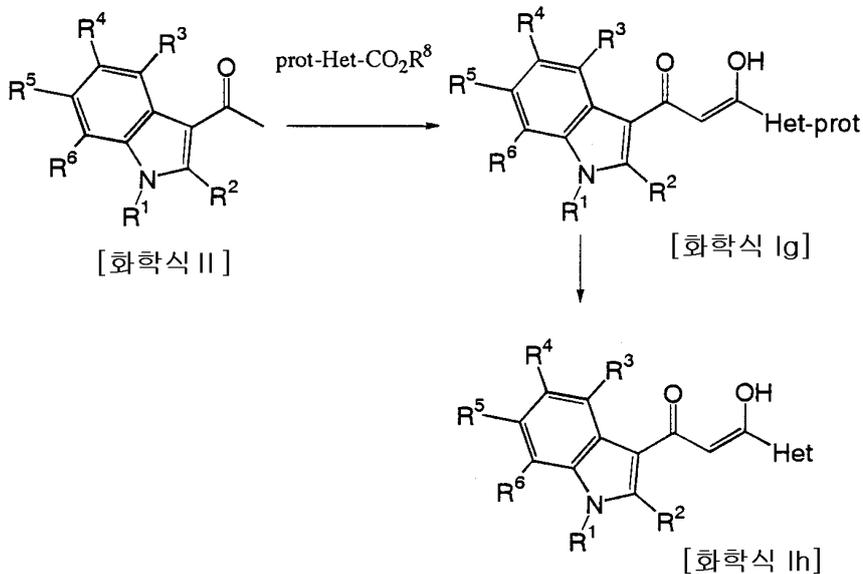
7.95 (1H, s), 8.22-8.35 (1H, m), 9.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 11.6 (1H, brs).

$C_{12}H_9N_2O_3Na \cdot 0.6H_2O$ 에 대한 원소 분석

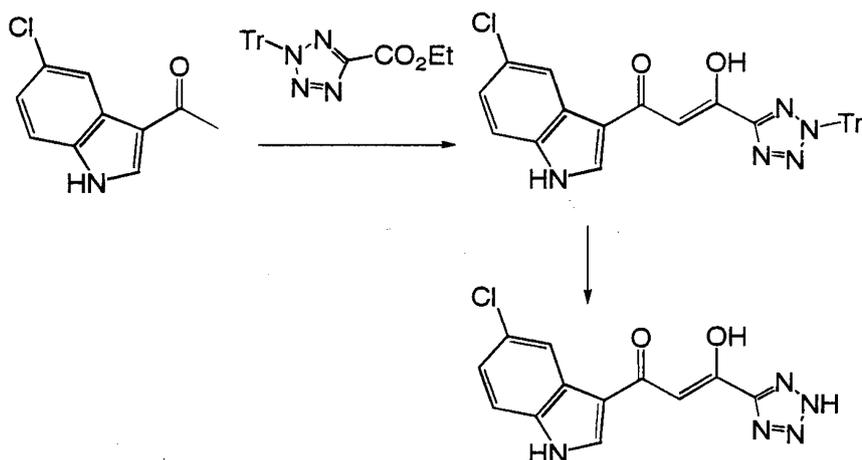
계산치(%):C,54.80; H,3.91; N,10.65.

실측치 (%):C,54.71; H,3.92; N,10.62.

하기 반응 경로에 따라 실시에 67 - 71 의 화합물을 제조하였다.



실시예 67



(1) 1-(5-클로로인돌-3-일)-3-히드록시-3-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)-프로페논

THF (9 ml) 중 3-아세틸-5-클로로인돌 0.58 g (3.0 mmol) 의 용액에, THF 중 1M LHMDS (9 ml, 9 mmol) 을 $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 하에서 적가하였다. 그 혼합물을 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 가온하고, 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한 후, THF (3 ml) 중 2-트리틸-2H-테트라졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 1.73 g (4.5 mmol) 의 용액을 거기에 첨가하였다. 반응 혼합물을 점차 실온으로 가온하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 과량의 포화 수성 염화암모늄에 부었다. 침전을 여과에 의해 수집하고, THF (100 ml) 내에 용해시킨 후, 건조시켰다. 또한, 수층을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 에틸 아세테이트를 물로 세척하고, 건조시켰다. 배합된 용액을 농축하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트로 세척하여, 황색 분말로서 표제 화합물 1.40 g 을 수득하였다. 수율: 88 %.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.66 (1H, s), 7.05-7.08 (5H, m), 7.14 (1H, dd, $J=8.4\text{ Hz}, 2.1\text{ Hz}$), 7.39-7.44

(11H, m), 8.01 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 11.7 (1H, brs).

(2) 1-(5-클로로인돌-3-일)-3-히드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)-프로페논

디옥산 (9 ml) 중 상기 (1) 에서 수득된 화합물 0.64 g (1.2 mmol) 의 현탁액에 1N 염산 (7 ml) 을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트 및 물로 연속적으로 세척한 후, 건조하여, 황색 결정으로서 표제 화합물 0.26 g 을 수득하였다. 수율: 75 %.

m.p.: $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ (분해).

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.7\text{ Hz}, 2.1\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.21

(1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.84 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 12.6(1H, brs).

$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}_2$ 에 대한 원소 분석

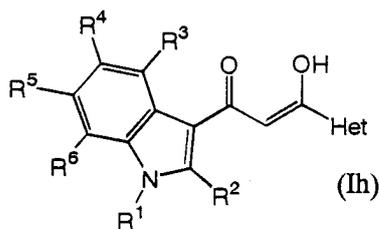
계산치(%):C,49.76; H,2.78; N,24.18; Cl,12.24.

실측치 (%):C,49.43; H,3.08; N,23.83; Cl,11.93.

실시예 68 - 71

실시예 67 에 따라, Y 가 헤테로아릴인 화합물 (Ih) 가 제조되었다. 각각의 화합물의 구조 및 물리적 성질이 하기에 나와 있다.

[표 6-1]



실시예	Het	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	재결정화	m.p. (°C)
68	Tet	H	Ph(2-Cl)	H	H	H	H	i-Pr ₂ O	209-210
69	Tet	H	Bn(4-F)	H	Cl	H	H	Et ₂ O	138
70	Tet	H	Bn(4-Cl)	H	Cl	H	H	Et ₂ O	200
71	Tri	H	H	H	Cl	H	H	EtOAc	277-279

Tet: 2H-테트라졸-5-일; Tri: 1H-[1,2,4]-트리아졸-3-일

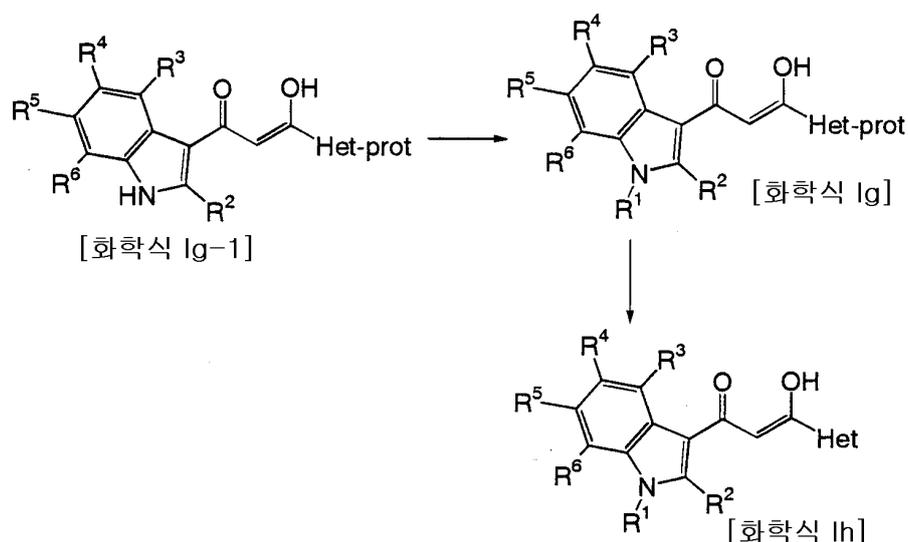
[표 6-2]

실시예	NMR 화학적 이동
68	(d ₆ -DMSO) δ :6.37(1H, s), 7.32-7.37(2H, m), 7.51-7.59(2H, m), 7.65-7.77(3H, m), 8.25-8.28(1H, m), 12.7(1H, s).
69	(d ₆ -DMSO) δ :7.01-7.55(8H, m), 8.01(1H, s), 12.5(1H, s), 15.2(1H, br).
70	(d ₆ -DMSO) δ :4.54(2H, s), 6.99(1H, s), 7.27-7.42(5H, m), 7.53(1H, d, J=8.6Hz), 8.01(1H, d, J=1.6Hz), 12.6(1H, s).
71	(d ₆ -DMSO) δ :7.09(1H, s), 7.28(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.54(1H, d, J=8.7Hz), 8.21(1H, d, J=2.4Hz), 8.69(2H, brs), 12.5(1H, s).

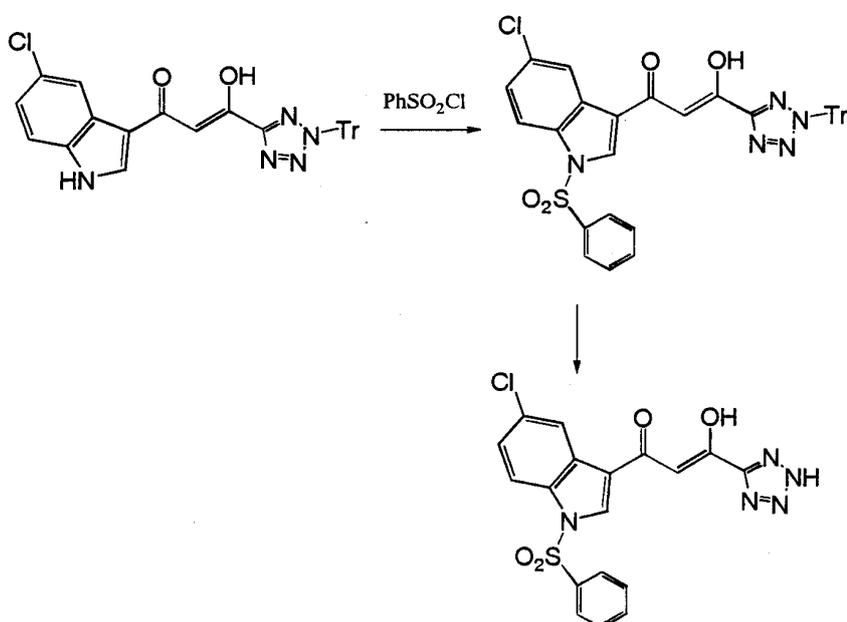
[표 6-3]

실시예	원소 분석
68	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ 0.075CHCl ₃ 계산치(%):C,57.93; H,3.25; N,18.69; Cl,11.59. 실측치 (%):C,57.90; H,3.46; N,18.42; Cl,11.47.
69	C ₁₉ H ₁₃ ClFN ₅ O ₂ 0.4C ₄ H ₁₀ O 계산치(%):C,57.88; H,4.01; N,16.35; Cl,8.29; F,4.44. 실측치 (%):C,57.50; H,4.12; N,16.21; Cl,8.01; F,4.33.
70	C ₁₉ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₂ 0.5C ₄ H ₁₀ O 계산치(%):C,55.89; H,4.02; N,15.52; Cl,15.71. 실측치 (%):C,55.75; H,4.07; N,15.62; Cl,15.50.
71	C ₁₃ H ₉ ClN ₄ O ₂ 0.2H ₂ O 0.1C ₄ H ₈ O ₂ 계산치(%):C,53.45; H,3.41; N,18.61; Cl,11.77. 실측치 (%):C,53.64; H,3.42; N,18.52; Cl,11.74.

하기 도식에 따라 실시예 75 - 84 의 화합물이 제조되었다.



실시예 75



(1) 1-(1-벤젠술포닐-5-클로로인돌-3-일)-3-히드록시-3-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)-프로페논

THF (16 ml) 중 NaH 0.19 g (4.8 mmol) (미네랄 오일 내에 60 % 분산) 의 현탁액에, 실시예 67 에서 제조된 1-(5-클로로인돌-3-일)-3-히드록시-3-(2-트리틸-2H-테트라졸-5-일)-프로페논 0.85 g (1.6 mmol) 을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 벤젠술포닐 클로라이드 0.62 g (3.5 mmol) 과 혼합하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 과량의 포화 수성 염화암모늄에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 ml) 로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 n-헥산으로 세척한 후, 에테르로 결정화하여, 백색 분말로서 표제 화합물 0.73 g 을 수득하였다. 수율: 68 %.

NMR (d₆-DMSO) δ : 7.09-7.12 (5H, m), 7.42-7.46 (10H, m), 7.53 (1H, dd, *J*=9.0 Hz, 2.4 Hz), 7.55

(1H, s), 7.67 (2H, m), 7.79 (1H, m), 8.05 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 8.26 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 9.38 (1H, s).

(2) 1-(1-벤젠술포닐-5-클로로인돌-3-일)-3-히드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)-프로페논

디옥산 (5 ml) 중 상기 (1) 에서 수득된 화합물 0.67 g (1.0 mmol) 의 용액에, 염산 (5 ml) 를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트 및 물로 연속적으로 세척한 후, 건조시켜, 표제 화합물 0.32 g 을 수득하였다. 수율: 74 %.

m.p.: 240 °C (분해).

NMR (d₆-DMSO) δ : 7.52 (1H, dd, *J*=9.0 Hz, 2.1 Hz), 7.58 (1H, s), 7.66-7.71 (2H, m), 7.77-7.82

(1H, m), 8.06 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 8.22-8.25 (3H, m), 9.39 (1H, s).

C₁₈H₁₂ClN₅O₄S 0.4H₂O 에 대한 원소 분석

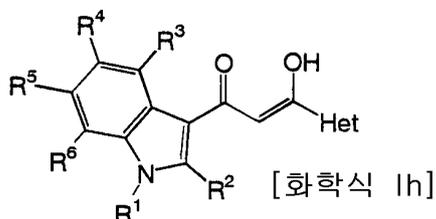
계산치 (%): C, 49.47; H, 2.95; N, 16.02; Cl, 8.11, S, 7.34.

실측치 (%): C, 49.56; H, 3.14; N, 15.97; Cl, 7.96. S, 7.46.

실시에 76 - 84

실시에 75 에 따라, Y 가 헤테로아릴을 나타내는 화합물을 제조하였다. 각각의 화합물의 구조 및 물리적 데이터는 하기에 나와 있다.

[표 7-1]



실시에	Het	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	재결정화 용매	m.p. (°C)
76	Tet	-SO ₂ Ph	H	H	CF ₃	H	H	EtOAc-Et ₂ O	>250
77	Tet	-SO ₂ Ph(3-CF ₃)	H	H	Cl	H	H	EtOAc	256
78	Tet	-SO ₂ Ph(3,5-CF ₃)	H	H	Cl	H	H	EtOAc	>250
79	Tet	-SO ₂ Ph(2,4,6-iPr)	H	H	Cl	H	H	Et ₂ O-Hex	211
80	Tet	-SO ₂ -2-티에닐	H	H	Cl	H	H	EtOAc-i-Pr ₂ O	243
81	Tet	-CH ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	수성 디옥산	>240
82	Tet	-CH ₂ Ph(4-N ₃)	H	H	Cl	H	H	수성 디옥산	>210
83	Tri	-SO ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	수성 디옥산	282-284
84	Imi	-SO ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	수성 디옥산	252-254

(주) 실시에 84 의 화합물은 0.9HCl 염임; Imi: 2-이미다졸릴

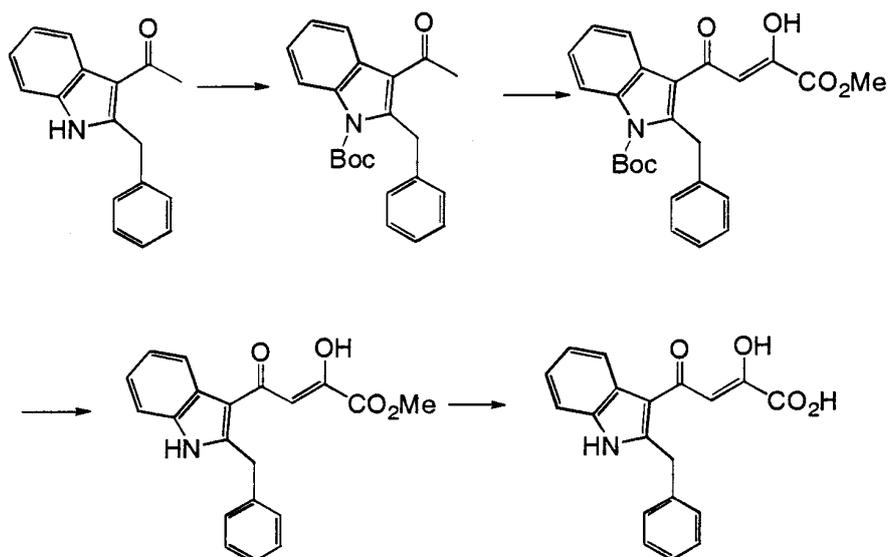
[표 7-2]

실시에	NMR 화학적 이동
76	(d ₆ -DMSO) δ : 7.63-7.85(5H, m), 8.29(3H, m), 8.60(1H, s), 9.52(1H, s).
77	(d ₆ -DMSO) δ : 7.53-7.55(2H, m), 7.90-7.97(1H, m), 8.08-8.26(3H, m), 8.51-8.59(2H, m), 9.44(1H, s).
78	(d ₆ -DMSO) δ : 7.52(1H, s), 7.53(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 8.24(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.0Hz), 8.59(1H, s), 8.93(2H, s), 9.47(1H, s).
79	(CDCl ₃) δ : 1.13(12H, d, J=7.0Hz), 1.26(6H, J=6.8Hz), 2.94(1H, sept, J=6.8Hz), 4.08(2H, sept, J=7.0Hz), 7.23(5H, m), 8.32(1H, s), 8.43(1H, s), 12.5(2H, brs).
80	(d ₆ -DMSO) δ : 7.26-7.30(1H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.00-8.28(4H, m), 9.34(1H, s).
81	(d ₆ -DMSO) δ : 5.56(2H, s), 7.24(1H, s), 7.28-7.37(6H, m), 7.79(1H, d, J=9.0Hz), 8.22(1H, d, J=2.4Hz), 9.11(1H, s).
82	(d ₆ -DMSO) δ : 5.55(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.4Hz), 7.23(1H, s), 7.35(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, d, J=9.0Hz), 8.22(1H, d, J=2.4Hz), 9.10(1H, s).
83	(d ₆ -DMSO) δ : 7.36(1H, s), 7.51(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.64-7.71(2H, m), 7.76-7.82(1H, m), 8.05(1H, d, J=8.7Hz), 8.12-8.17(1H, m), 8.22-8.27(2H, m), 8.80(1H, brs), 9.22(1H, s).
84	(d ₆ -DMSO) δ : 7.45-7.54(3H, m), 7.65-7.70(3H, m), 7.77-7.82(1H, m), 8.00-8.07(1H, m), 8.12-8.22(3H, m), 9.10(1H, s).

[표 7-3]

실시예	화합물 (Ih)
76	$C_{19}H_{12}F_3N_5O_4S \cdot 0.2H_2O$ 계산치(%):C,48.87; H,2.68; N,15.00; F,12.20; S,6.87. 실측치(%):C,48.78; H,2.87; N,15.00; F,11.83; S,6.82.
77	$C_{19}H_{11}ClF_3N_5O_4S$ 계산치(%):C,45.84; H,2.23; N,14.07; Cl,7.12; F,11.45; S,6.44. 실측치(%):C,45.76; H,2.51; N,14.02; Cl,7.29; F,11.45; S,6.46.
78	$C_{20}H_{10}ClF_6N_5O_4S$ 계산치(%):C,42.45; H,1.78; N,12.38; Cl,6.27; F,20.15; S,5.67. 실측치(%):C,44.40; H,1.88; N,12.26; Cl,6.27; F,20.37; S,5.71.
79	$C_{27}H_3OCIN_5O_4S$ 계산치(%):C,58.32; H,5.44; N,12.59; Cl,6.38; S,5.77. 실측치(%):C,58.37; H,5.45; N,12.30; Cl,6.43; S,5.66.
80	$C_{16}H_{10}ClN_5O_4S_2 \cdot 0.25C_4H_8O_2$ 계산치(%):C,44.59; H,2.64; N,15.29; Cl,7.74; S,14.01. 실측치(%):C,44.55; H,2.85; N,15.04; Cl,7.98; S,14.06.
81	$C_{19}H_{14}ClN_5O_2$ 계산치(%):C,60.09; H,3.72; N,18.44; Cl,9.33. 실측치(%):C,60.06; H,3.89; N,18.42; Cl,9.13.
82	$C_{19}H_{13}ClN_8O_2$ 계산치(%):C,54.23; H,3.11; N,26.63; Cl,8.42. 실측치(%):C,54.56; H,3.37; N,26.59; Cl,7.94.
83	$C_{19}H_{13}ClN_4O_4S$ 계산치(%):C,53.21; H,3.06; N,13.06; Cl,8.27; S,7.48. 실측치(%):C,53.43; H,3.36; N,12.85; Cl,8.17; S,7.40.
84	$C_{20}H_{14}ClN_3O_4S \cdot 0.9HCl$ 계산치(%):C,52.15; H,3.26; N,9.12; Cl,14.62; S,6.96. 실측치(%):C,51.99; H,3.49; N,9.08; Cl,14.34; S,7.19.

실시예 85



(1) 4-(2-벤질인돌-3-일-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 메틸 에스테르

(a) THF (20 ml) 중 참조예 1 에서 제조된 3-아세틸-2-벤질인돌 2.70 g (10.8 mmol) 의 용액에, 4-디메틸아미노피리딘 122 mg (1 mmol) 을 빙냉 하에서 첨가하고, THF (5 ml) 중 디-tert-부틸 디카르보네이트 2.8 g (13 mmol) 의 용액을 후속적으로 적가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 간에 분리하였다. 에틸 아세테이트를 물로 세척하고, 건조시킨 후, 농축하여,

결정으로서 3-아세틸-1-tert-부톡시카르보닐-2-벤질인돌 1.8 g 을 수득하였다. 수율: 48 %.

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.40 (9H, s), 2.63 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.01 (2H, d, J= 7.0 Hz), 7.10-7.46 (5H, m), 7.98-8.10 (2H, m).

(b) THF (50 ml) 중 상기 (a) 에서 수득된 화합물 1.75 g (5.0 mmol) 의 용액에, THF 중 1M LHMDS (6 ml, 6 mmol) 을 -70 °C 에서 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 0 °C 로 가온하고, 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 다시 -70 °C 로 냉각시키고, THF 중 옥살산 디에틸 에스테르 709 mg (6.0 mmol) 로 처리하였다. 반응 혼합물을 점차 가온하고, -30 °C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 제거하여, 오일로서 4-(2-벤질-1-tert-부톡시카르보닐-인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 메틸 에스테르를 수득하였다.

NMR(CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 3.90 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.32 (3H, m), 7.34-7.46 (2H, m), 7.90-8.02 (1H, m).

(c) 상기 (b) 에서 수득된 화합물 2.1 g (4.8 mmol) 에 트리플루오로아세트산 2 ml 를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 빙수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 소듐 비카르보네이트 및 물로 연속적으로 세척한 후 건조시켰다. 용매를 제거하고, 수득된 황색 분말을 에틸 아세테이트-n-헥산으로부터 재결정화하여, 표제 화합물 0.96 g 을 수득하였다. 수율: 60 %. m.p.: 197 - 199 °C (분해).

NMR (d₆-DMSO) δ : 3.83 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.05-7.40 (7H, m), 7.44-7.56 (1H, m), 7.90-8.04 (1H, m), 12.5 (1H, brs).

(C₂₀H₁₇NO₄ 에 대한) 원소 분석

계산치 (%):C,71.63; H,5.11; N,4.18.

실측치 (%):C,71.62; H,5.23; N,4.22.

(2) 4-(2-벤질인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산

디옥산 (20 ml) 중 상기 (1) 에서 수득된 메틸 에스테르 0.51 g (15 mmol) 의 용액에, 1N 염산 15 ml 를 첨가하였다. 그 혼합물을 1 시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 그 후, 수득된 결정을 포화 수성 소듐 비카르보네이트에 용해시키고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수층을 1N 염산으로 pH 4 로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 세척하고, 건조시키고, 농축하여, 황색 분말을 수득하였다. 분말을 에틸 아세테이트-n-헥산으로부터 재결정화하여, 표제 화합물 0.31 g 을 수득하였다. 수율: 64 %. m.p.: 165 - 167 °C.

NMR (d₆-DMSO) δ : 4.52 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.18-7.38 (7H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 12.4 (1H, brs), 13.8 (1H, brs).

C₁₉H₁₅NO₄ 에 대한 원소 분석

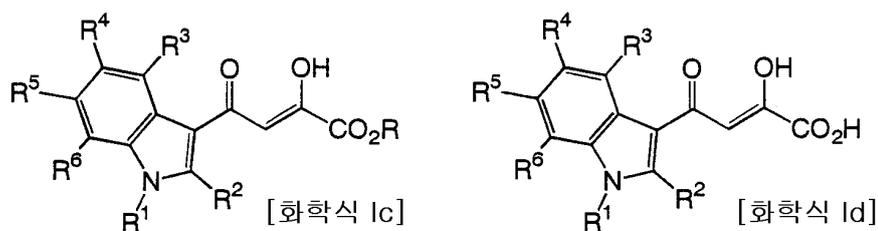
계산치 (%):C,71.02; H,4.70; N,4.36.

실측치 (%):C,70.97; H,4.72; N,4.43.

실시예 86 - 90

실시예 85 와 동일한 방식으로, 다른 에스테르 유도체들 (1c, R = Me) 및 그것들의 상응하는 카르복실산 (R = H) 을 제조하였다. 각각의 화합물의 구조 및 물리적 데이터는 하기에 나와 있다.

[표 8-1]



실시예	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	재결정화 / m.p. (°C)	
							에스테르 (1c, R=Me)	카르복실산 (1d)
86	H	-CH ₂ Ph(4-F)	H	H	H	H	EtOAc-Hex 187-190	EtOAc-Hex 168-170
87	H	Ph(2-Cl)	H	Cl	H	H	EtOAc-Hex 224-226	EtOAc-Hex 230-235
88	H	Ph(2-F)	H	Cl	H	H	EtOAc-Hex 225-227	EtOAc-Hex 203-208
89	H	-COPh	H	Cl	H	H	EtOAc-Hex 207-210	CHCl ₃ 190-193
90	H	Bu	H	H	H	H	오일	톨루엔 172-173

[표 8-2]

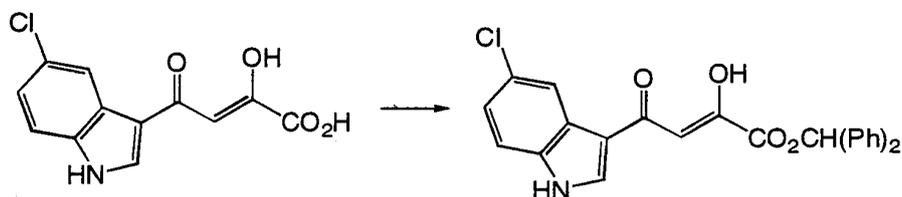
실시예	1c	1d
86	(d ₆ -DMSO) δ : 3.84(3H, s), 4.50(2H, s), 6.86(1H, s), 7.18(2H, t, J=9.0Hz), 7.21-7.40(5H, m), 7.46-7.55(1H, m), 7.92-8.00(1H, m).	(d ₆ -DMSO) δ : 4.50(2H, s), 6.89(1H, s), 7.14(2H, t, J=7.5Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.30-7.38(2H, m), 7.44-7.52(1H, m), 7.86-7.98(1H, m), 12.4(1H, s), 13.9(1H, brs).
87	(d ₆ -DMSO) δ : 3.65(3H, S), 5.95(1H, s), 7.36(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.50-7.80(5H, m), 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 12.9(1H, brs).	(d ₆ -DMSO) δ : 5.98(1H, s), 7.35(1H, dd, J=10.2Hz, 1.6Hz), 7.46-7.80(5H, m), 8.29(1H, s), 12.8(1H, s), 13.4(1H, brs).
88	(d ₆ -DMSO) δ : 3.67(3H, s), 6.15(1H, s), 7.35(1H, dd, J=7.0Hz, 1.6Hz), 7.40-7.60(3H, m), 7.62-7.82(2H, m), 8.27(1H, d, J=1.6Hz), 12.9(1H, brs).	(d ₆ -DMSO) δ : 6.15(1H, s), 7.35(1H, dd, J=6.3Hz, 2.4Hz), 7.40-7.58(3H, m), 7.62-7.76(2H, m), 8.24(1H, d, J=1.6Hz), 12.8(1H, s), 13.6(1H, brs).
89	(d ₆ -DMSO) δ : 3.77(3H, s), 6.47(1H, s), 7.45(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz), 7.50-7.96(6H, m), 8.14(1H, s), 13.2(1H, brs)	(d ₆ -DMSO) δ : 6.56(1H, s), 7.31(1H, dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 7.42-7.54(4H, m), 7.62(1H, t, J=7.8Hz), 7.86(2H, d, J=6.9Hz), 8.12(1H, d, J=2.1Hz), 12.5(1H, s).
90	(d ₆ -DMSO) δ : 0.94(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.49(2H, m), 1.65-1.80(2H, m), 3.12(2H, t, J=7.2Hz), 6.87(1H, s), 7.19-7.24(2H, m), 7.42-7.47(1H, m), 7.93-7.98(1H, m), 12.3(1H, s), 13.8(1H, brs).	

[표 8-3]

실시예	Ic	Id
86	C ₂₀ H ₁₆ FNO ₄ 0.2H ₂ O 계산치(%):C,67.30; H,4.63; N,3.92; F,5.32. 실측치(%):C,67.07; H,4.63; N,3.81; F,5.24.	C ₁₉ H ₁₄ FNO ₄ 0.1H ₂ O 계산치(%):C,66.90; H,4.20; N,4.11; F,5.57. 실측치(%):C,66.91; H,4.21; N,4.15; F,5.57.
87	C ₁₉ H ₁₃ Cl ₂ NO ₄ 0.1C ₄ H ₈ O ₂ 계산치(%):C,58.39; H,3.49; N,3.51; Cl,17.77. 실측치(%):C,58.08; H,3.47; N,3.45; Cl,17.73.	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ NO ₄ 계산치(%):C,57.47; H,2.95; N,3.72; Cl,18.85. 실측치(%):C,57.38; H,3.02; N,3.65; Cl,18.56.
88	C ₁₉ H ₁₃ ClFNO ₄ 계산치(%):C,61.06; H,3.51; N,3.75; Cl,9.49; F,5.08. 실측치(%):C,61.10; H,3.59; N,3.73; Cl,9.26; F,5.06.	C ₁₈ H ₁₁ ClFNO ₄ 계산치(%):C,60.10; H,3.08; N,3.82; Cl,9.86; F,5.28. 실측치(%):C,59.66; H,3.24; N,3.84; Cl,9.66; F,5.12.
89	C ₂₀ H ₁₄ ClNO ₅ 계산치(%):C,62.59; H,3.68; N,3.65; Cl,9.24. 실측치(%):C,62.51; H,3.74; N,3.69; Cl,9.15.	C ₁₉ H ₁₂ ClNO ₅ 0.1CHCl ₃ 계산치(%):C,60.10; H,3.20; N,3.67. 실측치(%):C,60.23; H,3.42; N,3.71.
90		C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ 계산치(%):C,66.89; H,5.96; N,4.88. 실측치(%):C,66.88; H,5.98; N,4.92.

실시예 91

4-(5-클로로인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 디페닐메틸 에스테르



THF (14 ml) 중 상기 실시예 1 에서 수득된 4-(5-클로로인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 0.69 g (2.6 mmol) 의 용액에, 디페닐 디아조메탄 0.76 g (3.9 mmol) 을 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 또한, 혼합물에 디페닐 디아조메탄 0.25 g (1.3 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 30 분 동안 환류시켰다. 용매를 제거하고, 수득된 결정을 디이소프로필 에테르로 세척하여, 표제 화합물 0.93 g 을 수득하였다. 수율: 82 %.

m.p.: 165 - 168 °C (분해).

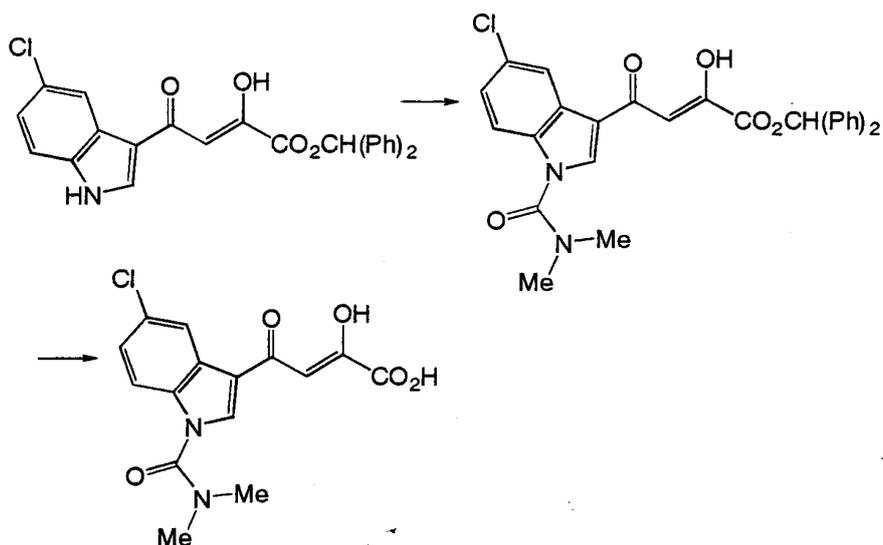
NMR (d₆-DMSO) δ : 7.02 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.28-7.59 (12H, m), 8.21 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 8.87 (1H, s), 12.8 (1H, brm).

(C₂₅H₁₈ClN₂O₄ 에 대한) 원소 분석

계산치(%):C,69.53; H,4.20; N,3.24; Cl,8.21.

실측치 (%):C,69.60; H,4.18; N,3.28; Cl,8.17.

실시예 92



(1) 4-[1-(N,N-디메틸카르바모일)-2-클로로인돌-3-일]-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 디페닐메틸 에스테르

THF (5 ml) 중 실시예 91 에서 수득된 디페닐메틸 에스테르 0.432 g (1 mmol) 의 용액에, 수소화나트륨 88 mg (2.2 mmol) (미네랄 오일 내에 60 % 분산) 을 병냉 하에서 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물에 디메틸카르바모일 클로라이드 110 μ l (1.2 mmol) 을 병냉 하에서 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 염화암모늄에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에테르로 결정화하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 에테르로 세척하여, 표제 화합물 0.39 g 을 수득하였다. 수율: 77 %. m.p.: 178 - 183 $^{\circ}$ C (분해).

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.11 (6H, s), 6.88 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.30-7.52 (12H, m), 8.05 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 1.8 Hz).

$C_{28}H_{23}ClN_2O_5 \cdot 0.4H_2O$ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,65.92; H,4.70; N,5.49; Cl,6.95.

실측치 (%):C,65.90; H,4.80; N,5.83; Cl,6.92.

(2) 4-[1-(N,N-디메틸카르바모일)-5-클로로인돌-3-일]-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산

디클로로메탄 (3.6 ml) 중 상기 (1) 에서 수득된 에스테르 유도체 356 mg (0.7 mmol) 의 용액에 트리플루오로아세트산 0.5 ml 를 병냉 하에서 첨가하였다. 그 혼합물을 병냉 하에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 에틸 아세테이트를 물 및 염수로 연속적으로 세척한 후, 건조시켰다. 수득된 잔류물을 에테르로부터 결정화하고, 95 % 에탄올로부터 재결정화하여, 표제 화합물 0.16 g 을 수득하였다. 수율: 67 %.

m.p.: 200 - 206 $^{\circ}$ C (분해).

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.06 (6H, s), 7.12 (1H, brs), 7.42 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.06 (1H, s), 13.8 (1H, brs).

$C_{15}H_{13}ClN_2O_5$ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,53.50; H,3.89; N,8.32; Cl,10.53.

실측치 (%):C,53.28; H,3.92; N,8.25; Cl,10.34.

실시예 93

실시예 92 에 따라 하기 화합물을 제조하였다.

(1) 4-[5-클로로-1-(4-플루오로벤조일)-인돌-3-일]-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 디페닐메틸 에스테르

m.p.: 198 - 200 $^{\circ}$ C (에테르로부터 재결정화됨)

NMR ($CDCl_3$) δ : 6.77 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.26-7.46 (13H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.1 Hz).

C₃₂H₂₁ClFNO₅ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,69.38; H,3.82; N,2.53; Cl,6.40; F,3.43.

실측치 (%):C,69.22; H,3.91; N,2.79; Cl,6.47; F,3.66.

(2) 4-[5-클로로-1-(4-플루오로벤조일)-인돌-3-일]-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산

m.p.: 213 - 218 °C (에틸 아세테이트로부터 재결정화됨)

NMR(d₆-DMSO) δ : 7.11 (1H, s), 7.50 (2H, t, *J* = 8.7 Hz), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, 2.4 Hz), 7.94-

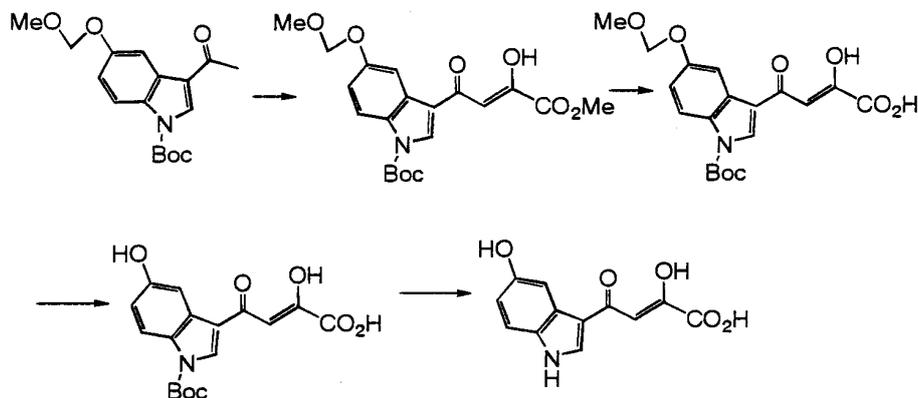
7.99 (2H, m), 8.23 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.34 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 8.86 (1H, s).

C₁₉H₁₁ClFNO₅ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,58.72; H,2.88; N,3.60; Cl,9.12; F,4.89.

실측치 (%):C,58.97; H,3.10; N,3.75; Cl,8.84; F,5.15.

실시예 94



(1) 4-(1-tert-부톡시카르보닐-5-메톡시메틸옥시-인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 메틸 에스테르

참조예 5 에서 수득된 3-아세틸-1-tert-부톡시카르보닐-5-메톡시메틸옥시-인돌로부터 출발하여, 실시예 85 에 기재된 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

NMR(CDCl₃) δ : 1.72 (9H, s), 3.53 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.12 (1H, dd, *J* =

9.0 Hz, 2.6 Hz), 8.02-8.07 (2H, m), 8.32 (1H, s).

(2) 4-(1-tert-부톡시카르보닐-5-메톡시메틸옥시-인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산

디옥산 (7 ml) 중 상기 (1) 에서 수득된 에스테르 유도체 0.345 g (0.85 mmol) 의 용액에, 1N 수산화리튬 1.7 ml 를 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 실온의 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 수층을 에틸 아세테이트로 2 회 세척하고, 1N 염산 (1.7 ml) 로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척한 후, 건조시켰다. 용매를 제거하고, 수득된 결정을 에틸 아세테이트로 세척하여, 표제 화합물 0.28 g 을 수득하였다. 수율: 84 %. m.p.: 165 - 170 °C (분해).

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.67 (9H, s), 3.42 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.20 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz,

2.6 Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.86 (1H, s).

(3) 4-(1-tert-부톡시카르보닐-5-히드록시-인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산

이소프로필 알코올 (1.5 ml) 및 THF (3 ml) 중 상기 (2) 에서 수득된 카르복실산 0.25 g (0.64 mmol) 의 용액에, 진한 염산 0.25 ml 를 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압 하에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 에틸 아세테이트를 염수로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 제거하고, 수득된 결정을 에틸 아세테이트로 세척하여, 표제 화합물 0.12 g 을 수득하였다. 수율: 43 %. m.p.: 210 - 214 °C (분해).

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.18 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.66 (9H, s), 1.99 (3H, s), 4.02 (2H, q, *J* = 7.2 Hz),

6.89 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz, 2.6 Hz), 7.10 (1H, s), 7.69 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 9.0 Hz),

8.76 (1H, s), 9.50 (1H, s).

C₁₇H₁₇N₀O₇C₄H₆O₂ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 57.93; H, 5.79; N, 3.22.

실측치 (%): C, 57.86; H, 5.76; N, 3.45.

(4) 2-히드록시-4-(5-히드록시-인돌-3-일)-4-옥소-2-부텐산

트리플루오로아세트산 (4 ml) 에 상기 (3) 에서 수득된 4-(1-tert-부톡시카르보닐-5-히드록시-인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 0.2 g (0.45 mmol) 을 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 수성 소듐 비카르보네이트에 용해시켰다. 수층을 에틸 아세테이트로 2 회 세척하고, 염산으로 pH 3 으로 산성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 제거하고, 수득된 결정을 에탄올로부터 재결정화하여, 표제 화합물 70 mg 을 수득하였다. 수율: 49%. m.p.: 220 - 225 °C (분해).

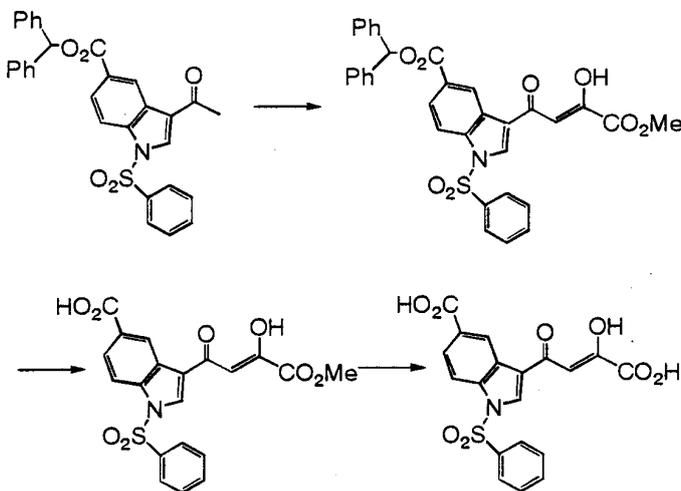
NMR (d₆-DMSO) δ : 6.75 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.56 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 9.15 (1H, brm), 12.2 (1H, s).

C₁₂H₉N₀O₅ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 58.30; H, 3.67; N, 5.67.

실측치 (%): C, 58.20; H, 3.85; N, 5.84.

실시예 95



(1) 4-(1-벤젠설포닐-5-카르복시-인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 메틸 에스테르

(a) 참조예 2 에서 수득된 3-아세틸-1-벤젠설포닐-인돌-5-카르복실산 디페닐 에스테르로부터 출발하여, 실시예 85 에 기재된 방법에 따라 4-(1-벤젠설포닐-5-디페닐메틸옥시카르보닐-인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산 메틸 에스테르를 제조하였다.

NMR(CDCl₃) δ : 3.97 (3H, s), 6.93 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.26-7.67 (13H, m), 7.96-7.99 (2H, m), 8.04

(1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.20 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz, 1.8 Hz), 8.39 (1H, s), 9.13 (1H, d, *J* = 1.8 Hz).

(b) 디클로로메탄 (2.4 ml) 중 아니솔 86 mg (0.8 mmol) 및 상기 기재된 화합물 237 mg (0.4 mmol) 의 용액에, 트리플루오로아세트산 0.3 ml 를 빙냉 하에서 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 수득된 잔류물을 에테르로 세척하여 표제 화합물 (1) 125 mg 을 수득하였다. 수율: 73%. m.p.: 222 - 232 °C (분해).

NMR (d₆-DMSO) δ : 3.89 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.63-8.28 (7H, m), 8.90 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 9.42 (1H, s).

C₂₀H₁₅N₀O₈S 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 55.94; H, 3.52; N, 3.26; S, 7.47.

실측치 (%): C, 55.97; H, 3.74; N, 3.37; S, 7.32.

(2) 4-(1-벤젠설포닐-5-카르복시-인돌-3-일)-2-히드록시-4-옥소-2-부텐산

실시예 23 에 기재된 것과 유사한 방식으로, 상기 (1) 에서 수득된 에스테르 유도체로부터 표제 화합물을 제조하였다.

m.p.: 224 - 228 °C (분해).

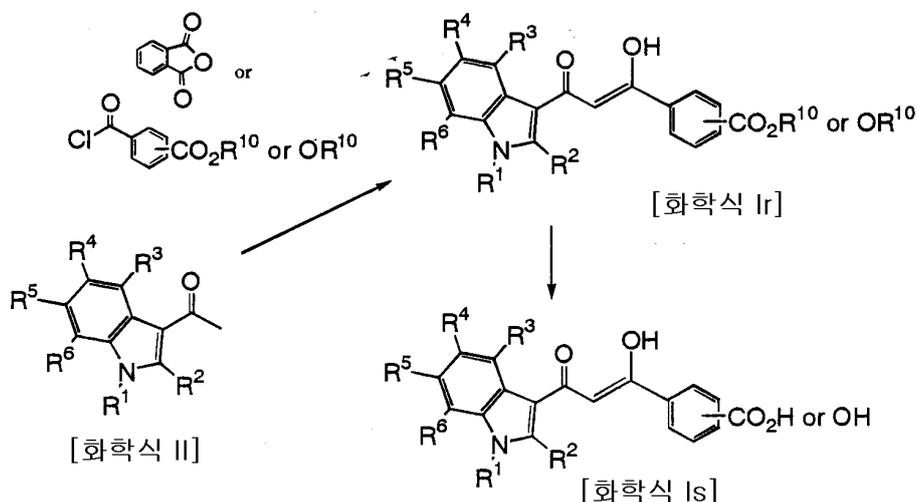
NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.31 (1H, s), 7.65-7.82 (4H, m), 8.03 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 1.8 Hz), 8.13 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.35 (1H, s).

$C_{19}H_{13}NO_6S$ 0.15H₂O에 대한 원소 분석

계산치(%):C,54.59; H,3.21; N,3.35; S,7.67.

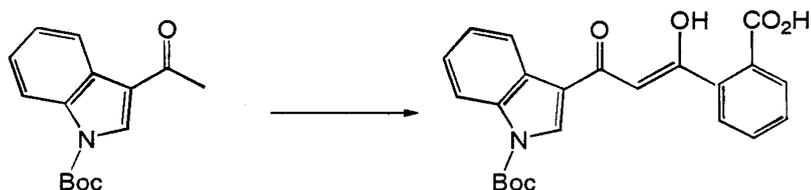
실측치(%):C,54.85; H,3.53; N,3.45; S,7.53.

하기 경로에 따라 실시예 96 - 101 의 화합물을 제조하였다.



실시예 96

1-(1-tert-부톡시카르보닐-인돌-3-일)-3-(1-카르복시페닐)-3-히드록시-프로펜-1-온



THF (10 ml) 중 3-아세틸-1-tert-부톡시카르보닐-인돌 777 mg (3 mmol) 의 용액에, THF 중 1M LHMDS 3.6 ml (3.6 mmol) 을 -78 °C 에서 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 점차 실온으로 가온하였다. 혼합물을 다시 -78 °C 로 냉각시키고, 프탈산 무수물 525 mg (3.6 mmol) 로 처리하였다. 반응 용액을 실온으로 가온하고, 방수와 혼합하였다. 용액을 1N 염산으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조시킨 후, 농축하였다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트-n-헥산으로 부터 결정화하여, 표제 화합물 362 mg 을 수득하였다. 수율: 30 %.

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.68 (9H, s), 6.99 (1H, s), 7.20-7.50 (2H, m), 7.50-7.88 (4H, m), 7.94-8.38 (2H, m), 8.60-8.80 (1H, m), 13.2 (1H, brs).

m.p.: 138 - 141 °C.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.11 (1H, s), 7.51-7.87 (7H, m), 8.05-8.21 (5H, m), 8.94 (1H, s), 10.3 (1H, brs).

$C_{23}H_{21}NO_6$ 0.3H₂O 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,66.92; H,5.27; N,3.39.

실측치(%):C,66.81; H,5.31; N,3.43.

실시예 97

실시예 96 에 따라, 1-(1-벤젠술폰닐-5-클로로인돌-3-일)-3-(1-카르복시페닐)-3-히드록시-프로펜-1-온을 제조하였다.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.10 (1H, s), 7.49-8.25 (11H, m), 9.02 (1H, s), 9.23 (1H, s), 13.2 (1H, brs).

C₂₆H₁₆ClNO₆S 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,59.82; H,3.35; N,2.91; Cl,7.36; S,6.65.

실측치(%):C,59.89; H,3.51; N,2.88; Cl,7.22; S,6.73.

실시에 98

1-(인돌-3-일)-3-(1-카르복시페닐)-3-히드록시-프로펜-1-온

상기 실시에 96 에서 수득된 1-(1-tert-부톡시카르보닐-인돌-3-일)-3-(1-카르복시페닐)-1-히드록시-프로펜-1-온을 염산으로 가수분해함으로써, 표제 화합물을 제조하였다.

m.p.: 175 - 177 °C (분해)

NMR (d₆-DMSO) δ : 6.73 (1H, s), 7.16-7.32 (2H, m), 7.40-7.86 (5H, m), 7.88-8.28 (1H, m), 8.34-

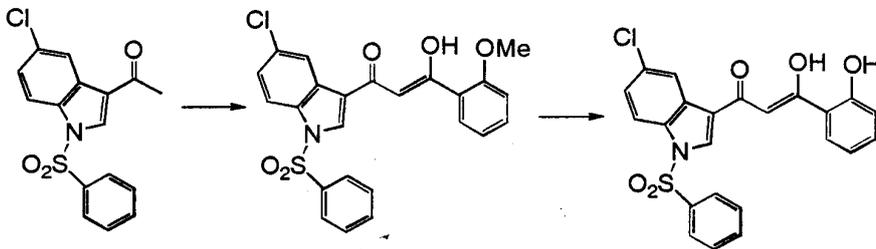
8.60 (1H, m), 11.8-12.3 (1H, brs), 12.5 (1H, brs).

C₁₈H₁₃NO₄ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,70.35; H,4.26; N,4.56.

실측치(%):C,70.21; H,4.43; N,4.58.

실시에 99



(1) 1-(1-벤젠술포닐-5-클로로인돌-3-일)-3-(2-메톡시페닐)-프로판-1,3-디온

THF (5 ml) 중 3-아세틸-1-벤젠술포닐-5-클로로인돌 500 mg (1.5 mmol) 의 용액을 -78 °C 로 냉각시켰다. 그 후, 반응 혼합물에 THF 중 1M LHMDS 1.8 ml (1.8 mmol) 을 첨가하였다. 용액을 점차 0 °C 로 가온하고, 다시 -78 °C 로 냉각시켰다. 용액에 2-메톡시벤조일클로라이드 310 mg (1.8 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 30 분 후, 혼합물을 물로 처리하고, 6N 염산으로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척한 후, 건조시켰다. 용매를 제거하고, 수득된 잔류물을 용리제로서 에틸 아세테이트-n-헥산을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 목적물의 분획을 농축하여, 발포체(foam)로서 표제 화합물 160 mg 을 수득하였다. 수율: 23 %.

NMR (CDCl₃) δ : 4.04 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.02 (13H, m).

(2) 1-(1-벤젠술포닐-5-클로로인돌-3-일)-3-히드록시-3-(2-히드록시페닐)-프로펜-1-온

클로로포름 (3 ml) 중 상기 (1) 에서 수득된 화합물 0.1 g (0.2 mmol) 의 용액에, 트리메틸실릴 요오다이드 1 ml (7 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 °C 에서 4 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 수성 티오황산나트륨을 반응 혼합물에 첨가하였다. 용액을 수성 소듐 비카르보네이트로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 건조시킨 후, 제거하였다. 수득된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트-이소프로필에테르로 세척하였다. THF 로부터 재결정화하여, 표제 화합물 23 mg 을 수득하였다. 수율: 24 %.

m.p.: 241 - 244 °C.

NMR (d₆-DMSO) δ : 7.11 (1H, s), 7.51-7.87 (7H, m), 8.05-8.21 (5H, m), 8.94 (1H, s), 10.3 (1H, brs).

C₂₃H₁₆ClNO₅S 0.5C₄H₈O 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,61.29; H,4.11; N,2.86; Cl,7.23; S,6.54.

실측치(%):C,61.48; H,3.94; N,3.20; Cl,7.42; S,6.77.

실시에 100

1-(1-벤젠술포닐-5-클로로인돌-3-일)-3-(3-카르복시페닐)-3-히드록시-프로펜-1-온

실시에 99 에 따라, 3-아세틸-1-벤젠술포닐-5-클로로인돌을 3-메톡시카르보닐 벤조일클로라이드와 반응시킨 후, 염산으로 가수분해하여, 표제 화합물을 수득하였다.

m.p.: 245 - 255 °C (분해).

NMR (d₆-DMSO) δ : 6.80 (1H, brs), 7.40-7.80 (6H, m), 8.00-8.60 (6H, m), 9.60 (1H, brs).

C₂₄H₁₆ClNO₆ S H₂O 0.5C₄H₈O₂ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 57.51; H, 3.90; N, 2.58; Cl, 6.53; S, 5.90.

실측치 (%): C, 57.36; H, 3.56; N, 2.70; Cl, 6.32; S, 5.74.

실시에 101

1-(5-클로로인돌-3-일)-3-(3-카르복시페닐)-3-히드록시-프로펜-1-온

실시에 100 의 카르복실산을 1-(1-벤젠술포닐-5-클로로인돌-3-일)-3-(3-메톡시카르보닐페닐)-3-히드록시-프로펜-1-온으로 에스테르화하였다. 화합물을 메탄올 중 수산화리튬으로 가수분해하여, 표제 화합물을 수득하였다.

m.p.: > 270 °C (분해).

NMR (d₆-DMSO) δ : 6.60 (1H, brs), 7.00-7.60 (4H, m), 8.10-8.70 (5H, m), 11.9 (1H, brs).

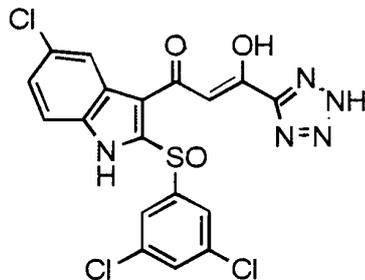
C₁₈H₁₂ClNO₄ 3.3H₂O 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 53.88; H, 4.67; N, 3.49; Cl, 8.84.

실측치 (%): C, 53.96; H, 4.09; N, 3.44; Cl, 7.68.

실시에 102

1-(5-클로로인돌-3-일)-3-히드록시-2-(3,5-디클로로페닐술포닐)-3-(2H-테트라졸-5-일)-프로페논



메탄올 (6 ml) 중 1-(5-클로로인돌-3-일)-3-히드록시-2-(3,5-디클로로페닐티오)-3-(2H-테트라졸-5-일)-프로페논 0.03 g (0.064 mmol) 의 용액에 물 (0.2 ml) 중 옥손 0.068 g 을 적가하였다. 용액을 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하고, 에틸 아세테이트를 물로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 에테르로부터 결정화한 후, 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여, 표제 화합물을 수득하였다.

m.p.: 200 - 204 °C (분해) (EtOAc 로부터 재결정화됨).

C₁₈H₁₀Cl₃N₅O₃ S H₂O 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 43.17; H, 2.42; N, 13.99; Cl, 21.24; S, 6.40.

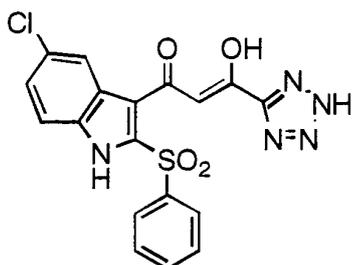
실측치 (%): C, 43.04; H, 2.66; N, 13.85; Cl, 20.74; S, 6.36.

NMR(d₆-DMSO) δ : 7.13 (1H, s), 7.45 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz, 2.1Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.84

(1H, t, *J* = 1.8 Hz), 7.97 (2H, d, 1.8 Hz), 7.99(1H, d, *J* = 2.1 Hz), 13.5 (1H, s).

실시에 103

2-벤젠술포닐-1-(5-클로로인돌-3-일)-3-히드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)-프로페논



(1) 디클로로메탄 (12 ml) 중 2H-테트라졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 1.15 g 의 용액에, 디히드로피란

1.02 g 및 피리디늄 p-톨루엔 술포네이트 0.1 g 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반 하고, 수성 소듐 비카르보네이트에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조시켰다. 용매를 제거하여, 1-테트라히드로피라닐-1H-테트라졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 및 2-테트라히드로피라닐-2H-테트라졸-5-카르복실산 에틸 에스테르의 혼합물인 오일을 수득 하였다.

(2) 실시예 9 에서 수득된 3-아세틸-5-클로로-2-벤젠술포닐-인돌 (0.167 g, 0.5 mmol) 을 실시예 67 에 따라 상기 (1) 에서 수득된 혼합물 0.25 g (0.65 mmol) 과 반응시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

m.p.: 219 - 222 °C (분해) (EtOAc 로부터 재결정화됨).

$C_{18}H_{12}ClN_5O_4S$ 0.3 $C_4H_8O_2$ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,50.54; H,3.18; N,15.35; Cl,7.77; S,7.03.

실측치 (%):C,50.64; H,3.49; N,15.11; Cl,7.56; S,6.81.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.29 (1H, s), 7.47-7.78 (5H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.08-8.14 (2H, m),

13.7 (1H, s).

실시예 104

1-(5-클로로인돌-3-일)-3-히드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)-프로페논 마그네슘염

실시예 67 (2) 에서 수득된 1-(5-클로로인돌-3-일)-3-히드록시-3-(2H-테트라졸-5-일)-프로페논을 2 몰 당량의 1N 수산화나트륨으로 처리한 후, 용액을 과량의 수성 염화마그네슘과 혼합하였다. 수득된 침전을 여과에 의해 수집하고, 에탄올로부터 표제 화합물로 재결정화하였다.

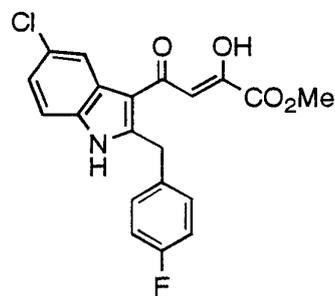
$C_{12}H_6ClMgN_5O_2 \cdot 2H_2O$ 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,41.42; H,2.90; N,20.12; Cl,10.19; Mg,6.98.

실측치 (%):C,42.88; H,2.97; N,20.74; Cl,10.37; Mg,6.87.

상기 기재된 실시예에 따라, 실시예 105 - 136 의 화합물을 제조하였다. 구조 및 물리적 데이터가 하기에 나와 있다.

실시예 105



m.p.: 235 - 238 °C (EtOAc-THF 로부터 재결정화됨).

$C_{20}H_{15}ClFNO_4$ 에 대한 원소 분석

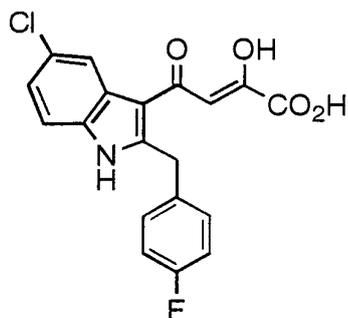
계산치(%):C,61.95; H,3.90; N,3.61; Cl,9.14; F,4.90.

실측치 (%):C,61.57; H,3.95; N,3.61; Cl,8.90; F,4.70.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.84 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.16 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.25-7.34 (3H,

m), 7.51 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 12.6 (1H, s).

실시예 106



m.p.: 185 - 190 °C (EtOAc-THF 로부터 재결정화됨).

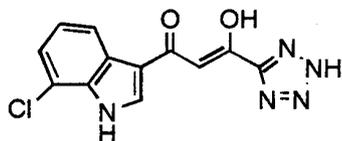
$C_{19}H_{13}ClFN_4 \cdot 0.2C_4H_8O_2 \cdot 0.2C_4H_8O$ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 60.70; H, 4.24; N, 3.31; Cl, 8.37; F, 4.49.

실측치 (%): C, 60.68; H, 4.34; N, 3.28; Cl, 8.16; F, 4.37.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.49 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.15 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.24-7.36 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 13.5-14.0 (1H, brs).

실시예 107



m.p.: > 250 °C (EtOAc-Et₂O 로부터 재결정화됨).

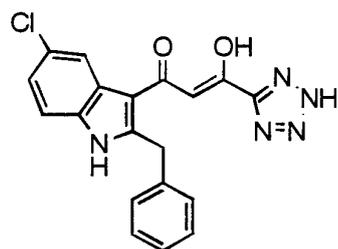
$C_{12}H_8ClN_5O_2 \cdot 0.25C_4H_8O_2$ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 50.03; H, 3.15; N, 22.79; Cl, 11.54.

실측치 (%): C, 50.00; H, 3.20; N, 23.07; Cl, 11.23.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.24-7.41 (3H, m), 8.20 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 12.8 (1H, s).

실시예 108



m.p.: 237 - 239 °C (THF-CHCl₃ 로부터 재결정화됨).

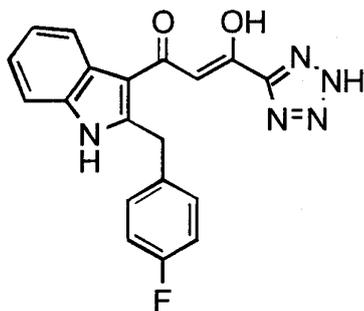
$C_{19}H_{14}ClN_5O_2 \cdot 0.075CHCl_3$ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 58.93; H, 3.65; N, 18.01; Cl, 11.17.

실측치 (%): C, 58.58; H, 3.76; N, 17.93; Cl, 11.25.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.54 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.21-7.33 (6H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 12.6 (1H, s).

실시예 109



m.p.: 216 - 218 °C (CHCl₃ 로부터 재결정화됨).

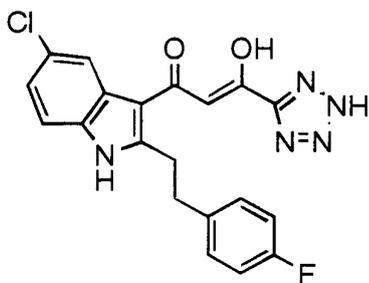
C₁₉H₁₄FN₂O₂ 0.01CHCl₃ 0.25H₂O 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 61.87; H, 3.96; N, 18.98; F, 5.15.

실측치 (%): C, 61.88; H, 3.89; N, 19.05; F, 5.00.

NMR (d₆-DMSO) δ : 4.54 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.98-8.01 (1H, m), 12.4 (1H, s).

실시예 110



m.p.: 205 - 207 °C (Et₂O 로부터 재결정화됨).

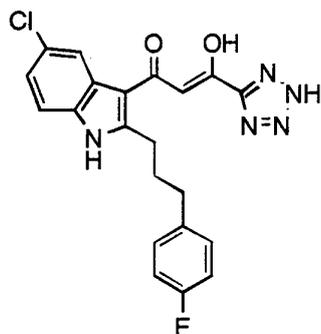
C₂₀H₁₅ClFN₂O₂ 0.2C₄H₁₀O 0.2H₂O 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 58.07; H, 4.08; N, 16.28; Cl, 8.24; F, 4.42.

실측치 (%): C, 58.00; H, 4.25; N, 16.22; Cl, 8.08; F, 4.28.

NMR (d₆-DMSO) δ : 3.03-3.10 (2H, m), 3.37-3.44 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.11 (2H, t, *J* = 8.7 Hz), 7.28 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.30-7.36 (2H, m), 7.51 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 12.5 (1H, s).

실시예 111



m.p.: 181 - 182 °C (분해) (MeOH-Et₂O 로부터 재결정화됨).

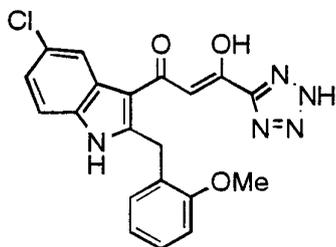
$C_{21}H_{17}ClFN_5O_2 \cdot 0.4CH_4O$ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 58.59; H, 4.27; N, 15.97; Cl, 8.08; F, 4.33.

실측치 (%): C, 58.39; H, 4.29; N, 16.15; Cl, 8.36; F, 4.31.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 2.07 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.18 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.04-7.33 (5H, m), 7.49 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.00 (1H, s), 12.5 (1H, s).

실시예 112



m.p.: 245 °C (분해) (EtOAc-Et₂O 로부터 재결정화됨).

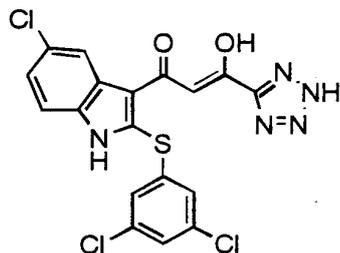
$C_{20}H_{16}ClN_5O_3$ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 58.61; H, 3.93; N, 17.09; Cl, 8.65.

실측치 (%): C, 58.36; H, 4.30; N, 16.75; Cl, 8.15.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.86 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.83-6.93 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.07 (1H, s), 12.3 (1H, s).

실시예 113



m.p.: 225 - 227 °C (분해) (EtOAc 로부터 재결정화됨).

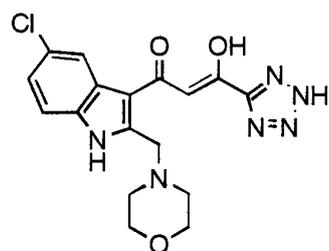
$C_{18}H_{10}Cl_3N_5O_2S \cdot 0.2C_4H_8O_2$ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 46.62; H, 2.41; N, 14.46; Cl, 21.96; S, 6.62.

실측치 (%): C, 46.36; H, 2.66; N, 14.52; Cl, 21.64; S, 6.56.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.06-7.10 (1H, m), 7.32-7.70 (6H, m), 8.15 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 12.7 (1H, s).

실시예 114



m.p.: 250 - 255 °C (분해) (EtOAc 로부터 재결정화됨).

C₁₇H₁₇ClN₆O₃ 0.2H₂O 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,52.03; H,4.47; N,21.42; Cl,9.03.

실측치 (%):C,52.07; H,4.56; N,21.27; Cl,8.98.

NMR(d₆-DMSO) δ : 2.69 (2H, brm), 3.69 (2H, brm), 4.15 (2H, s), 7.30 (1H, dd, *J*= 8.7 Hz, 2.1 Hz),
7.38 (1H, brs), 7.56 (1H, d, *J*= 8.7 Hz), 8.08 (1H, d, *J*= 2.1 Hz), 12.6 (1H, brs).

실시예 115



m. p. : 166 - 169 °C (분해) (EtOAc-Et₂O 로부터 재결정화됨).

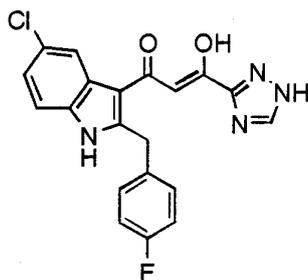
C₁₉H₁₃ClN₄O₂ 0.5C₄H₁₀O 0.2H₂O 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,62.21; H,4.57; N,13.82; Cl,8.74.

실측치 (%):C,62.28; H,4.52; N,13.80; Cl,8.79.

NMR (d₆-DMSO) δ : 6.37(1H, s), 7.29-7.31 (2H, m), 7.48-7.73 (5H, m), 8.22-8.26 (1H, m), 8.48 (1H,
brs), 12.5 (1H, brs), 14.6 (1H, brs).

실시예 116



m. p. : 134 - 138 °C (분해) (EtOAc-Hex 로부터 재결정화됨).

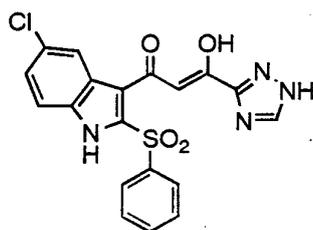
C₂₀H₁₄ClFN₄O₂ 0.25C₄H₆O₂ 0.25H₂O 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,59.58; H,3.93; N,13.23; Cl,8.37; F,4.49.

실측치 (%):C,59.72; H,3.83; N,13.23; Cl,8.43; F,4.48.

NMR (d₆-DMSO) δ : 4.51 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, dd, *J*= 8.7 Hz, 1.8 Hz),
7.35-7.40 (2H, m), 7.50 (1H, d, *J*= 8.7 Hz), 7.95 (1H, d, *J*= 1.8 Hz), 8.76 (1H, brs), 12.4 (1H, brs),
14.7 (1H, brs).

실시예 117



m. p. : 185 - 187 °C (분해) (EtOAc 로부터 재결정화됨).

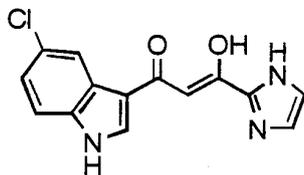
C₁₉H₁₃ClN₄O₄S 0.2H₂O 에 대한 원소 분석

계산치(%):C,52.77; H,3.12; N,12.96; Cl,8.20; S,7.41.

실측치 (%):C,52.81; H,3.32; N,12.86; Cl,7.99; S,7.33.

NMR (d₆-DMSO) δ : 7.22 (1H, s), 7.48 (1H, dd, *J*= 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.60-7.77 (4H, m), 7.99 (1H, d, *J*= 2.1 Hz), 8.08-8.14 (2H, m), 8.82 (1H, brs), 13.6 (1H, brs).

실시에 118



m.p.: 272 - 276 °C (EtOAc 로부터 재결정화됨).

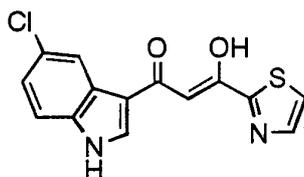
C₁₄H₁₀ClN₃O₂ 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,58.45; H,3.50; N,14.61; Cl,12.32.

실측치 (%):C,58.40; H,3.50; N,14.44; Cl,12.11.

NMR (d₆-DMSO) δ : 7.02-7.47 (4H, m), 7.54 (1H, s), 8.14 (1H, d, *J*= 1.8 Hz), 8.58 (1H, s), 12.3 (1H, brs), 13.2 (1H, brs).

실시에 119



m.p.: 226 - 227 °C (MeOH 로부터 재결정화됨).

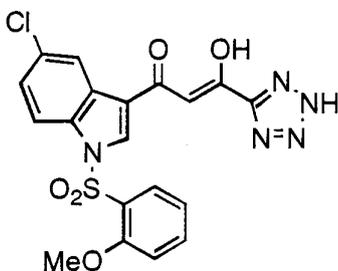
C₁₄H₉ClN₂O₂S 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,55.18; H,2.98; N,9.19; Cl,11.63; S,10.52.

실측치 (%):C,55.07; H,3.02; N,9.09; Cl,11.39; S,10.64.

NMR (d₆-DMSO) δ : 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, dd, *J*= 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.54 (1H, d, *J*= 8.7 Hz), 8.13 (2H, m), 8.17 (1H, d, *J*= 2.1 Hz), 8.76 (1H, s), 12.3 (1H, brs).

실시에 120



m.p.: 239 °C (분해) (MeOH 로부터 재결정화됨).

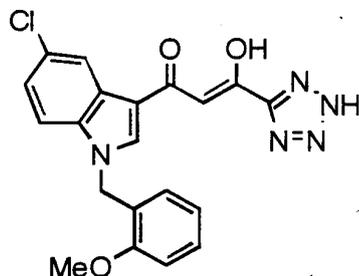
$C_{19}H_{14}ClN_5O_5S \cdot 0.4CH_4O \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 48.37; H, 3.47; N, 14.54; Cl, 7.36; S, 6.66.

실측치 (%): C, 48.15; H, 3.26; N, 14.74; Cl, 7.42; S, 6.92.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.73 (3H, m), 7.20-7.49 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.69-7.81 (2H, m), 8.15-8.28 (2H, m), 9.27 (1H, s).

실시예 121



m.p.: 256 °C (분해) (EtOAc 로부터 재결정화됨).

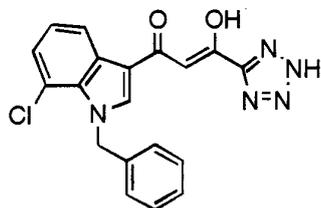
$C_{20}H_{16}ClN_5O_3 \cdot 0.3H_2O$ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 57.85; H, 4.03; N, 16.87; Cl, 8.54.

실측치 (%): C, 57.85; H, 4.16; N, 17.02; Cl, 8.25.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.85 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.87-7.36 (6H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.95 (1H, s).

실시예 122



m.p.: 252 °C (분해) (EtOAc 로부터 재결정화됨).

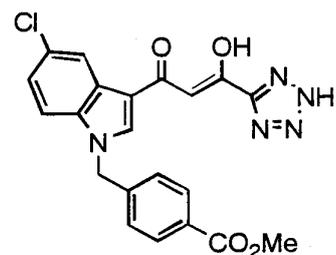
$C_{19}H_{14}ClN_5O_2 \cdot 0.1C_4H_8O_2$ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 59.96; H, 3.84; N, 18.02; Cl, 9.12.

실측치 (%): C, 59.64; H, 3.75; N, 18.07; Cl, 8.99.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.89 (2H, s), 7.09-7.35 (7H, m), 8.29-8.33 (1H, m), 9.12 (1H, s).

실시예 123



m.p.: 244 - 245 °C (EtOAc 로부터 재결정화됨).

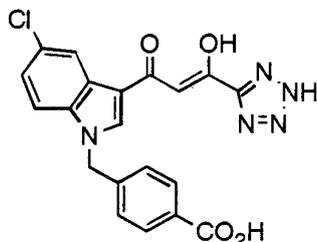
C₂₁H₁₆ClN₅O₄ 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,57.61; H,3.68; N,16.00; Cl,8.10.

실측치 (%):C,57.34; H,3.71; N,15.80; Cl,7.94.

NMR (d₆-DMSO) δ : 3.83 (3H, s), 5.67 (2H, S), 7.24 (1H, s), 7.34 (1H, dd, *J*= 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.46 (2H, d, *J*= 8.1 Hz), 7.65 (1H, d, *J*= 8.7 Hz), 7.94 (2H, d, *J*= 8.1 Hz), 8.23(1H, d, *J*= 2.1 Hz), 9.12 (1H, s).

실시예 124



m.p.: 282 - 284 °C (EtOAc 로부터 재결정화됨).

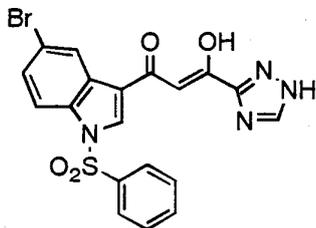
C₂₀H₁₄ClN₅O₄ 0.3C₄H₆O₂ 0.3H₂O 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,55.87; H,3.81; N,15.22; Cl,7.71.

실측치 (%):C,55.87; H,3.56; N,14.89; Cl,8.09.

NMR (d₆-DMSO) δ : 5.60 (2H, S), 7.25 (1H, dd, *J*= 9.3 Hz, 2.1 Hz), 7.36 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, *J*= 8.7 Hz), 7.90 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.86-7.92 (1H, m), 8.64 (1H, s).

실시예 125



m.p.: 290 - 295 °C (분해) (EtOAc 로부터 재결정화됨).

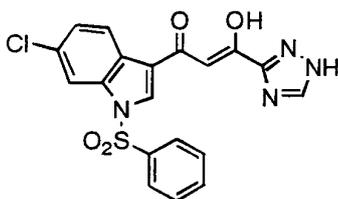
C₁₉H₁₃BrN₄O₄S 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,48.22; H,2.77; N,11.96; Br,16.88; S,6.77.

실측치 (%):C,48.39; H,3.04; N,11.96; Br,16.75; S,6.84.

NMR(d₆-DMSO) δ : 7.35(1H, s), 7.60-7.83(4H, m), 7.99(1H, d, *J*=9.0Hz), 8.22-8.25(2H, m), 8.42(1H, d, *J*=2.1Hz), 8.75(1H, brs), 9.20(1H, s).

실시예 126



m.p.: 265 - 270 °C (EtOAc-THF 로부터 재결정화됨).

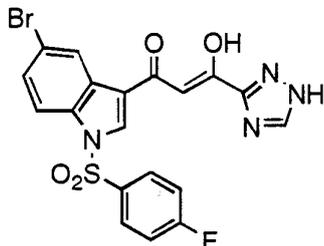
C₁₉H₁₃ClN₄O₄S 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,53.21; H,3.06; N,13.06; Cl,8.27; S,7.48.

실측치 (%):C,53.25; H,3.24; N,13.07; Cl,8.07; S,7.43.

NMR(d₆-DMSO) δ :7.35(1H, s), 7.46-8.29(8H, m), 8.80(1H, brs), 9.19(1H, s).

실시에 127



m.p.: 266 - 270 °C (EtOAc 로부터 재결정화됨).

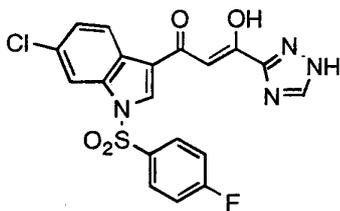
C₁₉H₁₂BrFN₄O₄S 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,46.45; H,2.46; N,11.40; Br,16.26; F,3.87; S,6.53.

실측치 (%):C,46.36; H,2.59; N,11.50; Br,16.45; F,3.86; S,6.55.

NMR(d₆-DMSO) δ :7.34(1H, s), 7.49-7.65(3H, m), 8.01(1H, d, J=9.2Hz), 8.32-8.44(3H, m), 8.55(1H, brs), 9.19(1H, s).

실시에 128



m.p.: 293 - 298 °C (분해) (THF 로부터 재결정화됨).

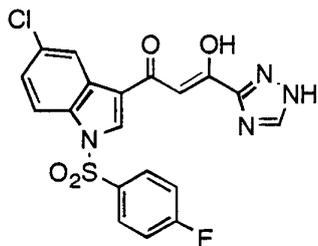
C₁₉H₁₂ClFN₄O₄S 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,51.07; H,2.71; N,12.54; Cl,7.93; F,4.25; S,7.18.

실측치 (%):C,51.03; H,2.82; N,12.67; Cl,7.81; F,4.30; S,7.11.

NMR(d₆-DMSO) δ :7.34(1H, s), 7.47-7.57(3H, m), 8.04(1H, d, J=1.5Hz), 8.27(1H, d, J=8.4Hz), 8.38-8.43(2H, m), 8.74(1H, brs), 9.18(1H, s).

실시에 129



m.p.: 262 - 263 °C (EtOAc 로부터 재결정화됨).

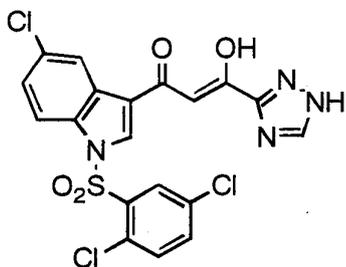
C₁₉H₁₂ClFN₄O₄S 0.4H₂O 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 50.26; H, 2.84; N, 12.34; Cl, 7.81; F, 4.18; S, 7.06.

실측치 (%): C, 49.98; H, 2.65; N, 12.07; Cl, 8.04; F, 4.12; S, 7.38.

NMR(d₆-DMSO) δ : 7.35(1H, s), 7.50-7.56(3H, m), 8.06(1H, d, J=9.0Hz), 8.27-8.38(3H, m), 8.83(1H, s), 9.20(1H, s), 14.7(1H, s)

실시예 130



m.p.: 301 - 302 °C (EtOAc 로부터 재결정화됨).

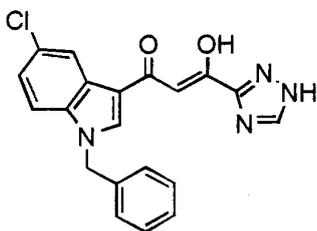
C₁₉H₁₁Cl₃N₄O₄S 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 45.85; H, 2.23; N, 11.26; Cl, 21.37; S, 6.44.

실측치 (%): C, 46.05; H, 2.30; N, 11.13; Cl, 21.06; S, 6.41.

NMR(d₆-DMSO) δ : 7.31(1H, brs), 7.45-7.50(1H, m), 7.75(1H, d, J=8.7Hz), 7.80-7.95(2H, m), 8.32(1H, d, J=2.4Hz), 8.52(1H, d, J=2.4Hz), 9.12(1H, s), 9.21(1H, brs).

실시예 131



m.p.: 264 - 265 °C (EtOAc 로부터 재결정화됨).

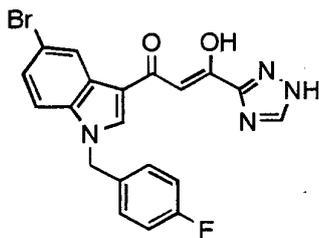
C₂₀H₁₅ClN₄O₂ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 63.41; H, 3.99; N, 14.79; Cl, 9.36.

실측치 (%): C, 63.52; H, 4.17; N, 14.48; Cl, 9.15.

NMR(d₆-DMSO) δ : 5.55(2H, s), 7.09(1H, s), 7.26-7.36(6H, m), 7.65(1H, d, J=8.7Hz), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 8.63(1H, brs), 8.98(1H, s)

실시예 132



m.p.: 265 - 268 °C (EtOAc 로부터 재결정화됨).

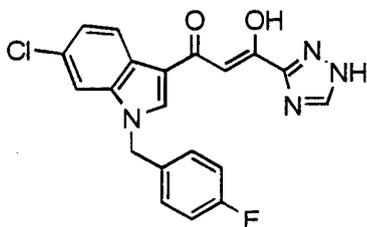
C₂₀H₁₄BrFN₄O₂ 2.3H₂O에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 49.77; H, 3.88; N, 11.61; Br, 16.55; F, 3.94.

실측치 (%): C, 49.64; H, 3.76; N, 11.70; Br, 16.73; F, 4.02.

NMR(d₆-DMSO) δ : 5.54(2H, s), 7.09(1H, s), 7.18(2H, t, J=9.0Hz), 7.40-7.47(3H, m), 7.64(1H, d, J=8.7Hz), 8.39(1H, d, J=2.1Hz), 8.64(1H, s), 8.97(1H, s).

실시예 133



m.p.: 260 - 263 °C (EtOAc-디옥산으로부터 재결정화됨).

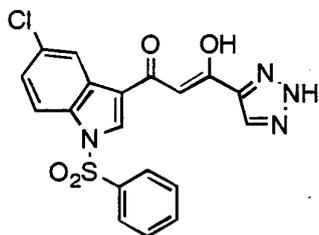
C₂₀H₁₄ClFN₄O₂ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 60.54; H, 3.56; N, 14.12; Cl, 8.93; F, 4.79.

실측치 (%): C, 60.39; H, 3.61; N, 14.25; Cl, 8.87; F, 4.80.

NMR(d₆-DMSO) δ : 5.54(2H, s), 7.10(1H, s), 7.16-7.26(2H, m), 7.30(1H, dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.43-7.50(2H, m), 7.82(1H, d, J=1.8Hz), 8.22(1H, d, J=8.7Hz), 8.64(1H, s), 8.95(1H, s).

실시예 134



m.p.: 236 - 239 °C (EtOAc 로부터 재결정화됨).

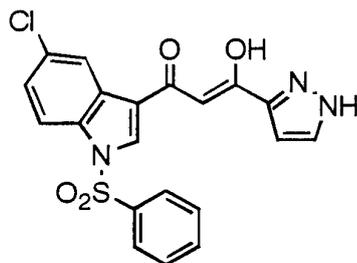
C₁₉H₁₃ClN₄O₂S 0.25C₄H₈O₂ 에 대한 원소 분석

계산치 (%): C, 53.28; H, 3.35; N, 12.43; Cl, 7.86; S, 7.11.

실측치 (%): C, 53.43; H, 3.43; N, 12.23; Cl, 8.00; S, 7.38.

NMR(d₆-DMSO) δ : 7.33(1H, s), 7.51(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.65-7.71(2H, m), 7.76-7.81(1H, m), 8.04(1H, d, J=9.0Hz), 8.18-8.21(2H, m), 8.25(1H, d, J=2.4Hz), 8.66(1H, brs), 9.19(1H, s).

실시예 135



m.p.: 219 - 212 °C (EtOAc-Et₂O 로부터 재결정화됨).

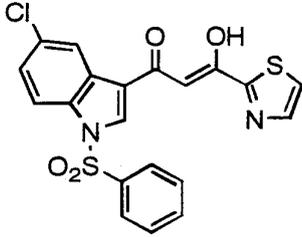
(C₂₀H₁₄ClN₃O₄S 0.2C₄H₈O₂ 0.2H₂O 에 대한) 원소 분석

계산치 (%): C,55.63; H,3.59; N,9.36; Cl,7.89; S,7.14.

실측치 (%): C,55.62; H,3.37; N,9.25; Cl,7.88; S,7.22.

NMR(d₆-DMSO) δ :6.95(1H, s), 7.22(1H, s), 7.49(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.65-7.70(2H, m), 7.76-7.82(1H, m), 7.93-8.05(2H, m), 8.12-8.25(3H, m), 9.13(1H, s), 13.6(1H, brs).

실시예 136



m.p.: 191 - 194 °C (MeOH 로부터 재결정화됨).

C₂₀H₁₃ClN₂O₄S₂ 에 대한 원소 분석

계산치 (%):C,53.99; H,2.95; N,6.30; Cl,7.97; S,14.41.

실측치 (%):C,50.89; H,2.80; N,6.39; Cl,7.51; S,14.24.

NMR(d₆-DMSO) δ :7.15(1H, s), 7.40(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.51-7.56(2H, m), 7.63-7.68(1H, m), 7.86(1H, d, J=3.3Hz), 7.95(1H, d, J=8.7Hz), 8.00-8.04(2H, m), 8.25(1H, d, J=3.3Hz), 8.29(1H, d, J=2.1Hz), 8.51(1H, s).

실험예

HIV-1 인테그라제에 대한 본 발명의 화합물의 억제 효과를 하기 기재된 분석에 의해 측정하였다.

(1) DNA 용액의 제조

그 서열이 하기에 나와 있는 기질 DNA 및 표적 DNA 가 아메르삼 파마시아 바이오텍 (Amersham Pharmacia Biotech) 에 의해 합성되고, KTE 완충액 (조성: 100 mM KCl, 1 mM EDTA, 10 mM Tris-HCl(pH 7.6)) 내에 각각 2 pmol/μl 및 5 pmol/μl 의 농도로 용해되었다. DNA 용액을 가열한 후 서서히 냉각시킴으로써 각각의 상보 DNA 와 어닐링(annealing) 시켰다.

(기질 DNA)

5'- 비오틴 -ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(표적 DNA)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig- ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) 억제 백분율의 측정 (시험 화합물의 IC₅₀)

Vector Laboratories 로부터 수득된 스트렙타비딘(Streptavidin) 을 0.1 M 탄산염 완충액 (조성 : 90 mM Na₂CO₃, 10 mM NaHCO₃) 내에 40 μg/ml 의 농도로 용해시켰다. (NUNC 로부터 수득된) 마이크로타이터 플레이트의 각각의 웰을 상기 용액 50 μl 로 4 °C 에서 밤새 코팅한 후, 각각의 웰을 PBS (조성: 13.7 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na₂HPO₄, 0.14 mM KH₂PO₄) 로 2 회 세척하고, 30 분 동안 1 % 탈지유 300 μl 로 차단하였다. 또한, 각각의 웰을 PBS 로 2 회 세척하고, 기질 DNA 용액 (2 pmol/μl) 50 μl 를 첨가 하였다. 마이크로타이터 플레이트를 실온에서 30 분 동안 유지시켰다. 그 후, 각각의 웰을 PBS 로 2 회 세척하고, H₂O 로 1 회 세척하였다.

그 후, 상기 제조된 각각의 웰 내에 완충액 12 μl (조성: 150 mM MOPS (pH 7.2), 75 mM MnCl₂, 50 mM 2-메르캅토에탄올, 25 % 글리세롤, 500 μg/ml 소의 혈청 알부민-분획 V), 표적 DNA 1 μl 및 증류수 32 μl 로부터 제조된 반응 완충액 45 μl 를 첨가하였다. 또한, 양성 대조 (PC) 를 위한 DMSO 또는 DMSO 내에

시험 화합물 6 μl 를 상기 반응 완충액과 혼합한 후, 인테그라제 용액 (30 pmol) 9 μl 을 첨가하고 잘 혼합하였다. 음성 대조 (NC) 의 웰 내에 인테그라제 희석 완충액 9 μl (조성: 20 mM MOPS (pH 7.2), 400 mM 포타슘 글루타메이트, 1 mM EDTA, 0.1 % NP-40, 20 % 글리세롤, 1 mM DTT, 4M 요소) 를 첨가하였다.

마이크로타이터 플레이트를 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 동안 배양하였다. 배양 후, 반응 용액을 제거하고, 각각의 웰을 PBS 로 2 회 세척하였다. 그 후, 마이크로타이터 플레이트의 각각의 웰을 알카리성 포스파타제로 표시된 항-디곡시제닌 항체 (Lamb Fab 조각: Boehringer 로부터 수득됨) 100 μl 로 채우고, 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 동안 배양하였다. 그 후, 각각의 웰을 PBS 내에 0.05 % 트윈(Tween) 20 으로 2 회 세척하고, PBS 로 1 회 세척하였다. 다음으로, 알카리성 포스파타제 반응 완충액 150 μl (조성: 10 mM p-니트로페닐포스페이트 (Vector Laboratories 로부터 수득됨), 5 mM MgCl_2 , 100 mM NaCl, 100 mM Tris-HCl (pH 9.5)) 를 각각의 웰에 첨가하였다. 마이크로타이터 플레이트를 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 동안 배양하고, 그 반응을 1N NaOH 용액 50 μl 를 첨가함으로써 종결하였다. 각각의 웰의 405 nm 에서의 광학 밀도 (OD) 를 측정하고, 억제 백분율을 하기 식에 의해 구하였다.

$$\text{억제 백분율 (\%)} = 100[1 - \{C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}\} / \{PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.}\}]$$

C abs.: 화합물의 웰의 OD

NC abs.: 음성 대조 (NC) 의 OD

PC abs.: 양성 대조 (PC) 의 OD

억제 백분율 50 % 에서 화합물의 농도인 IC_{50} 값이 하기에 나와 있다.

[표 9]

실시에 번호	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
1(2)	0.31
23(2)	0.13
67(2)	0.55
71	1.49
72	0.48
80	3.30
81	3.60

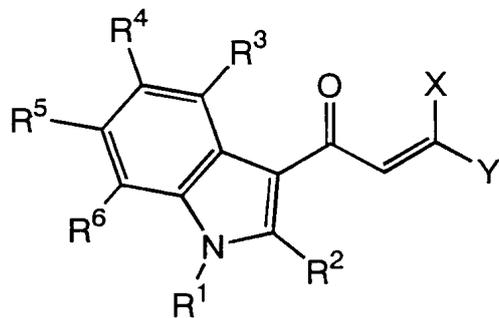
(주) 예컨대, "1 (2)" 는 실시예 1 의 방법 (2) 에서 제조된 화합물을 의미한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I 의 화합물, 그것의 토포머 또는 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물:

[화학식 I]



(상기 식에서,

R^1 은 수소, 저급 알킬, 시클로알킬 저급 알킬, 저급 알킬술포닐, 저급 알킬카르보닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아르알킬, 임의 치환된 아릴술포닐, 임의 치환된 아릴카르보닐, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로아르알킬, 임의 치환된 헤테로아릴술포닐, 저급 알콕시카르보닐, 임의 치환된 솔파모일 또는 임의 치환된 카르바모일이고;

R^2 는 수소, 저급 알킬, 저급 알킬카르보닐, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 아르알킬, 임의 치환된 아릴카르보닐, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로아르알킬, 임의 치환된 아릴티오, 임의 치환된 아

릴술포닐, 임의 치환된 아릴술포닐, 임의 치환된 헤테로시클릴 저급 알킬 또는 임의 치환된 헤테로시클릴 술포닐이고;

R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 는 상호 독립적으로 수소, 할로겐, 트리할로겐화된 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 임의 에스테르화된 카르복시, 임의 치환된 아르알킬옥시 또는 임의 치환된 아릴술포닐옥시이고;

X 는 히드록시 또는 임의 치환된 아미노이고;

Y 는 COOR (R 은 수소 또는 에스테르 잔기임), 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 헤테로아릴이고,

단, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 및 R^6 각각이 수소이고; R^4 가 수소, 메톡시 또는 클로로이고; X 가 히드록시이고; Y 가 COOC_2H_5 인 화합물은 제외됨).

청구항 2

제 1 항에 있어서, Y 가 COOR (R 은 상기 정의된 바와 같음) 인 경우, R^1 및 R^2 는 동시에 수소가 아닌 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, X 가 히드록시이고, Y 가 COOR (R 은 상기 정의된 바와 같음) 인 경우, R^1 및 R^2 는 동시에 수소가 아닌 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 수소 또는 임의 치환된 아릴술포닐인 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소, 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 아르알킬인 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 가 상호 독립적으로 수소 또는 할로겐인 화합물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, R^3 , R^5 및 R^6 가 모두 수소인 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 히드록시인 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, Y 가 임의 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 헤테로아릴이 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원환인 화합물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 헤테로아릴이 테트라졸릴, 트리아졸릴 또는 이미다졸릴인 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 수소 또는 임의 치환된 아릴술포닐이고; R^2 는 수소, 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 아르알킬이고; R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 는 상호 독립적으로 수소 또는 할로겐이고; X 는 히드록시인 화합물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, R^1 은 수소 또는 임의 치환된 아릴술포닐이고; R^2 는 수소, 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 아르알킬이고; R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 는 상호 독립적으로 수소 또는 할로겐이고; X 는 히드록시이고; Y 는 임의 치환된 헤테로아릴인 화합물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, R^1 은 수소 또는 할로겐으로 임의 치환된 페닐술포닐이고; R^2 는 수소, 할로겐으로 임의 치환된 페닐 또는 할로겐으로 임의 치환된 페닐메틸이고; R^4 는 할로겐이고; R^3 , R^5 및 R^6 는 동시에 모두 수소이고; X 는 히드록시이고; Y 는 테트라졸릴인 화합물.

청구항 15

활성 성분으로서, 제 3 위치에 화학식 $-C(=O)CH=C(X)Y$ (식 중, X 및 Y 는 상기 정의된 바와 같음) 의 기를 갖는 인돌 유도체를 함유하는 억제학적 조성물.

청구항 16

활성 성분으로서, 제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 함유하는 억제학적 조성물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 함유하는 인테그라제를 억제하기 위한 조성물.

청구항 18

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 함유하는 항바이러스성 조성물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 함유하는 항-HIV 조성물.

청구항 20

제 17 항에 따른 인테그라제 억제제에 더하여, 역전사효소 억제제 및/또는 프로테아제 억제제를 포함하는 항-HIV 의약 혼합물.