(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년04월15일
(11) 등록번호 10-1612971
(24) 등록일자 2016년04월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/08 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01) *C07D 333/40* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7021529
(22) 출원일자(국제) 2009년05월12일
심사청구일자 2014년05월02일
(85) 번역문제출일자 2010년09월27일
(65) 공개번호 10-2011-0006654
(43) 공개일자 2011년01월20일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2009/058821
(87) 국제공개번호 WO 2009/139373
국제공개일자 2009년11월19일
(30) 우선권주장
JP-P-2008-127424 2008년05월14일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2008017164 A1
WO2007143825 A1
JP2007536366 A
JP2007536367 A

(73) 특허권자
아스테라스 세이야쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄토 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2쵸메 5방 1고
(72) 발명자
노자와 에이스케
일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2-3-11 아스테라스 세이야쿠 가부시키가이샤 나이
이부카 료타로
일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2-3-11 아스테라스 세이야쿠 가부시키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희

전체 청구항 수 : 총 11 항 심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 **아미드 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 의약 조성물, 예컨대 만성 신부전 및/또는 당뇨병성 신증 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용한 화합물을 제공하는 것을 과제로 한다.

본 발명자들은, EP4 수용체 길항 작용을 갖는 화합물에 대해서 예의 검토하여, 본 발명의 아미드 화합물이 EP4 수용체 길항 작용을 갖는 것을 확인하고, 본 발명을 완성하였다. 본 발명의 아미드 화합물은, EP4 수용체 길항 작용을 가지며, EP4가 관여하는 여러 가지 질환, 예컨대, 만성 신부전 및/또는 당뇨병성 신증 등의 예방 및/또는 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 사용할 수 있다.

(72) 발명자

이케가이 가즈히로

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2-3-11 아스테라스 세이야쿠 가부시키가이샤 나이

마츠우라 게이스케

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2-3-11 아스테라스 세이야쿠 가부시키가이샤 나이

젠코 다츠야

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2-3-11 아스테라스 세이야쿠 가부시키가이샤 나이

세오 류시

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2-3-11 아스테라스 세이야쿠 가부시키가이샤 나이

와타누키 스스무

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2-3-11 아스테라스 세이야쿠 가부시키가이샤 나이

가게야마 미치히토

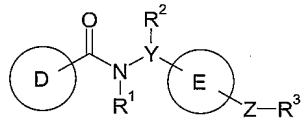
일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 2-3-11 아스테라스 세이야쿠 가부시키가이샤 나이

명 세 서

청구범위

청구항 1

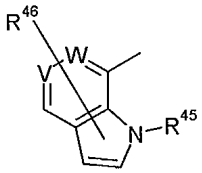
하기 식 (I)의 화합물 또는 그의 염:



(I)

(식 중,

환(環) D는 하기 식 (II):



(II) 이고,

R^{45}는 $-X^1-B^5$이며,

R^{46}은 -H, 할로겐, 하나 이상의 할로겐으로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-6} 알킬, 또는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이고,

V 및 W는 CH이며,

X^1은 메틸렌이고,

B^5는, 할로겐 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있어도 좋은, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 또는 벤조티에닐이고,

환 E는 시클로헥산-1,4-디일이며,

R^1 및 R^2는 H이고,

Y는 CH이며,

Z는 결합이고,

R^3은 $-CO_2H$이다).

청구항 2

제1항에 있어서, B^5가 플루오로, 클로로 및 메틸로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있어도 좋은, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 또는 벤조티에닐인 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제2항에 있어서, B^5가 플루오로로 치환되어 있어도 좋은 퀴놀릴인 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제2항에 있어서, B^5가 이소퀴놀릴인 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염 중,

트랜스-4-[({[5-메틸-1-(퀴놀린-2-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

트랜스-4-[({[1-(퀴놀린-2-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

트랜스-4-[({[5-클로로-1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

트랜스-4-[({[1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

트랜스-4-[({[1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-5-메틸-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

트랜스-4-[({[5-플루오로-1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

트랜스-4-[({[6-플루오로-1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

트랜스-4-[({[1-(1-벤조푸란-2-일메틸)-5-클로로-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

트랜스-4-[({[1-(1-벤조푸란-2-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산, 또는

트랜스-4-{[({1-[(5-클로로-1-벤조푸란-2-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산, 또는 그의 염.

청구항 6

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염 중, 트랜스-4-[({[1-(퀴놀린-2-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산 또는 그의 염.

청구항 7

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염 중, 트랜스-4-[({[1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산 또는 그의 염.

청구항 8

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염 중, 트랜스-4-[({[5-플루오로-1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산 또는 그의 염.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 염 및 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 만성 신부전 또는 당뇨병성 신증 치료용 의약 조성물.

청구항 10

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그의 염을 함유하는 만성 신부전 또는 당뇨병성 신증 치료용 의약 조성물.

청구항 11

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 만성 신부전 또는 당뇨병성 신증 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 염.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 의약 조성물, 예컨대 만성 신부전 및/또는 당뇨병성 신증(腎症) 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용한 아미드 화합물에 관한 것이다.

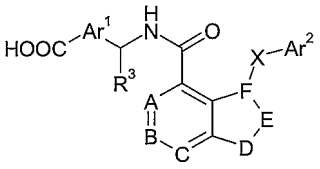
배 경 기 술

[0002] 프로스타글란딘 E2(이하, 「PGE2」라고 함)는 아라키돈산 캐스케이드의 대사물 중 하나로서 알려져 있다. PGE2는 여러 가지 활성을 나타내며, 예컨대 발통(發痛) 증강 작용, 염증 촉진 작용, 염증 억제 작용, 자궁 수축 작용, 소화관 연동 운동 촉진 작용, 각성 작용, 위산 분비 억제 작용, 혈압 강하 작용, 혈소판 응집 저해 작용, 골 재흡수 촉진 작용, 혈관 신생 작용 등을 들 수 있다.

[0003] PGE2의 수용체에는, EP1, EP2, EP3 및 EP4의 4종류의 서브 타입이 존재하며, 이들은 여러 조직에 널리 분포하고 있다. EP1 수용체의 활성화는 세포 내 Ca^{2+}의 증가를 야기한다고 생각되고 있다. EP3 수용체는 상이한 2차 메신저계 경로를 갖는 수용체의 하나이다. EP2 및 EP4 수용체의 활성화는 아데닐산 시클라아제의 활성화를 야기하여, 세포 내의 cAMP 레벨을 증가시킨다고 생각되고 있다. 특히 EP4 수용체는 평활근의 이완, 염증 반응의 촉진 또는 억제, 림프구 분화, 메산지움 세포의 비대 또는 증식, 위장 점막의 분비 등에 관계하고 있다고 되어 있다.

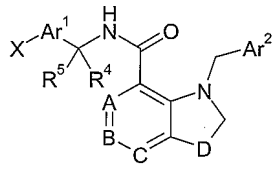
[0004] PGE2 수용체의 저해제, 즉 PGE2 길항제(antagonist)는 PGE2 수용체에 대한 결합 활성을 갖는다. 즉, PGE2 길항제는 PGE2 길항제 활성 또는 PGE2 저해 활성을 나타낸다. 따라서, PGE2 길항제는 PGE2에 기인하는 질환을 치료하는 약제로서 기대되고 있다. 그 중에서도, EP4 수용체 결항제는 EP4에 관련된 질환, 예컨대 신장병, 염증 질환, 여러 가지 동통(疼痛) 등에 대한 인간 및 동물에서의 치료약으로서 기대되고 있다. 또한, EP4 수용체 선택적 길항제는, 다른 EP1, EP2 및 EP3의 서브 타입에 기초하는 부작용을 회피할 수 있는 점에서 바람직하다.

[0005] EP4 수용체 길항제로서, 하기 식으로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허 문헌 1).

[0006] 

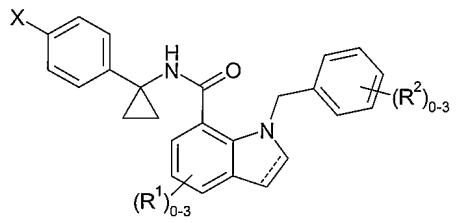
[0007] (식 중의 기호는 해당 문헌을 참조할 것)

[0008] 또한, EP4 수용체 리간드로서, 하기 식으로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허 문헌 2).

[0009] 

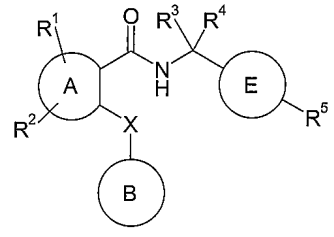
[0010] (식 중의 기호는 해당 문헌을 참조할 것)

[0011] 또한, EP4 수용체 길항제로서, 하기 식으로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허 문헌 3). 또, 이 문헌은 본원의 우선일 후에 공개된 문헌이다.

[0012] 

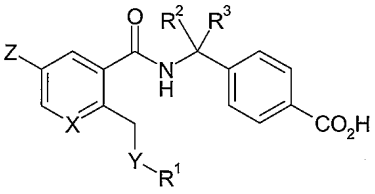
[0013] (식 중의 기호는 해당 문헌을 참조할 것)

[0014] 또한, EP4 수용체 길항제로서, 하기 식으로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허 문헌 4).

[0015] 

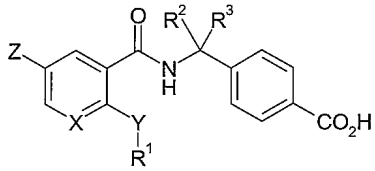
[0016] (식 중의 기호는 해당 문헌을 참조할 것)

[0017] 또한, EP4 수용체 길항제로서, 하기 식으로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허 문헌 5).

[0018] 

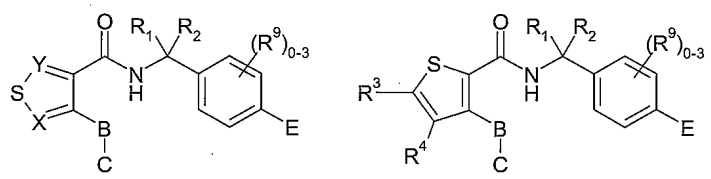
[0019] (식 중의 기호는 해당 문헌을 참조할 것)

[0020] 또한, EP4 수용체 길항제로서, 하기 식으로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허 문헌 6).

[0021] 

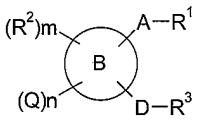
[0022] (식 중의 기호는 해당 문헌을 참조할 것)

[0023] 또한, EP4 수용체 리간드로서, 하기 식으로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허 문헌 7).

[0024] 

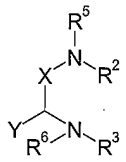
[0025] (식 중의 기호는 해당 문헌을 참조할 것)

[0026] 또한, EP3 및/또는 EP4 수용체 길항제로서, 하기 식으로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허 문헌 8).

[0027] 

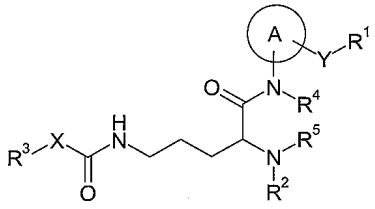
[0028] (식 중의 기호는 해당 문헌을 참조할 것)

[0029] 또한, EP4 수용체 브로커로서, 하기 식으로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허 문헌 9).

[0030] 

[0031] (식 중의 기호는 해당 문헌을 참조할 것)

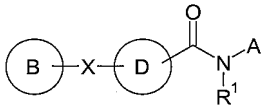
[0032] 또한, EP4 수용체 길항제로서, 하기 식으로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허 문헌 10). 또, 이 문헌은 본원의 우선일 후에 공개된 문헌이다.

[0033] 

[0034] (식 중의 기호는 해당 문헌을 참조할 것)

[0035] 또한, EP4 수용체 길항제로서, 하기 식으로 표시되는 화합물이 알려져 있다(특허 문헌 11). 또, 이 문헌은 본원

의 우선일 후에 공개된 문헌이다.

[0036] 

[0037] (식 중의 기호는 해당 문헌을 참조할 것)

선행기술문헌

[0038] [특허문헌]

[0039] 특허 문헌 1: 국제 공개 제WO 2007/121578호 팜플렛

[0040] 특허 문헌 2: 국제 공개 제WO 2007/143825호 팜플렛

[0041] 특허 문헌 3: 국제 공개 제WO 2008/104055호 팜플렛

[0042] 특허 문헌 4: 국제 공개 제WO 2005/021508호 팜플렛

[0043] 특허 문헌 5: 국제 공개 제WO 2005/105732호 팜플렛

[0044] 특허 문헌 6: 국제 공개 제WO 2005/105733호 팜플렛

[0045] 특허 문헌 7: 국제 공개 제WO 2008/017164호 팜플렛

[0046] 특허 문헌 8: 국제 공개 제WO 03/016254호 팜플렛

[0047] 특허 문헌 9: 국제 공개 제WO 2005/061475호 팜플렛

[0048] 특허 문헌 10: 국제 공개 제WO 2008/123207호 팜플렛

[0049] 특허 문헌 11: 국제 공개 제WO 2009/005076호 팜플렛

발명의 내용

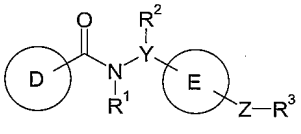
해결하려는 과제

[0050] 의약 조성물, 예컨대 만성 신부전 및/또는 당뇨병성 신증 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 유용한 화합물을 제공한다.

과제의 해결 수단

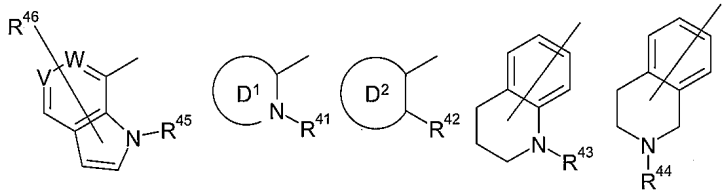
[0051] 본 발명자들은, EP4 수용체 길항 작용을 갖는 화합물에 대해서 예의 검토하여, 식 (I)의 화합물이 우수한 유효성을 나타내는 것을 지견하고, 본 발명을 완성하였다.

[0052] 즉, 본 발명은 하기 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 하기 식 (I)의 화합물 또는 그의 염 및 제약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

[0053]  (I)

[0054] (식 중,

[0055] 환(環) D는 하기 식 (II), 식 (III), 식 (IV), 식 (V), 또는 식 (VI):



(II) (III) (IV) (V) (VI)

[0056] 의 기이고,

[0057] 환 D^1은, 페닐로 치환되어 있어도 좋은, 단환 또는 이환식의 질소 함유 헤테로환이며,

[0058] 환 D^2는 아릴, 헤테로환 또는 C_{3-10} 시클로알킬이고,

[0059] R^{41}, R^{42}, R^{43} 및 R^{44}는 동일하거나 또는 상이하며, 각각 $-X^2-B^4$이고,

[0060] R^{45}는 $-X^1-B^5$이며,

[0061] R^{46}은 -H, 할로겐, 하나 이상의 할로겐으로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-6} 알킬 또는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이고,

[0062] V 및 W는 동일하거나 또는 상이하며 CH 또는 N이고, 단, 동시에 N인 경우는 없으며,

[0063] X^1은 결합, C_{1-6} 알킬렌, (C_{1-6} 알킬렌)-CONH-, (C_{1-6} 알킬렌)-O-, (C_{1-6} 알킬렌)-O-(C_{1-6} 알킬렌) 또는 C_{2-6} 알케닐렌이고,

[0064] X^2는 결합, C_{1-6} 알킬렌, (C_{1-6} 알킬렌)-CONH-, (C_{1-6} 알킬렌)-O-, (C_{1-6} 알킬렌)-O-(C_{1-6} 알킬렌), C_{2-6} 알케닐렌, -O-, -S-, -NH-, -N(C_{1-6} 알킬렌)-, -N(C_{1-6} 알킬렌)-(C_{1-6} 알킬렌) 또는 -O-(C_{1-6} 알킬렌)이며,

[0065] B^4는, R^4에서 선택되는, 동일하거나 또는 상이한 1~5개의 기로 각각 치환되어 있어도 좋은 아릴, 헤테로환 또는 C_{3-10} 시클로알킬이고,

[0066] R^4는 할로겐, -OH, -O-(C_{1-6} 알킬), -O-(C_{1-6} 알킬렌)-O-(C_{1-6} 알킬), 치환되어 있어도 좋은 아릴, 치환되어 있어도 좋은 헤테로환, (C_{1-6} 알킬렌)-아릴, (C_{1-6} 알킬렌)-헤테로환, -O-(C_{1-6} 알킬렌)-아릴 및 -O-(C_{1-6} 알킬렌)-헤테로환으로 이루어지는 군이며,

[0067] B^5는, (i) 할로겐 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있어도 좋은 이환식 헤테로환, 또는 (ii) R^5에서 선택되는, 동일하거나 또는 상이한 1~5개의 기로 각각 치환된 단환식 아릴, 단환식 헤테로환, 또는 C_{3-10} 단환식 시클로알킬을 나타내고,

[0068] R^5는 할로겐, -OH, -O-(C_{1-6} 알킬), -O-(C_{1-6} 알킬렌)-O-(C_{1-6} 알킬), 치환되어 있어도 좋은 아릴, 치환되어 있어도 좋은 헤테로환, (C_{1-6} 알킬렌)-아릴, (C_{1-6} 알킬렌)-헤테로환, -O-(C_{1-6} 알킬렌)-아릴 및 -O-(C_{1-6} 알킬렌)-헤테로환으로 이루어지는 군이며, 단, X^1이 결합, 메틸렌, 또는 에틸렌이고, Y가 CH이며, R^2가 메틸이고, 환 E가 페닐렌이며, Z가 결합이고, R^3이 $-CO_2H$인 경우, R^5는 -OH, -O-(C_{1-6} 알킬), -O-(C_{1-6} 알킬렌)-O-(C_{1-6} 알킬), 치환되어 있어도 좋은 아릴, 치환되어 있어도 좋은 헤테로환, (C_{1-6} 알킬렌)-아릴, (C_{1-6} 알킬렌)-헤테로환, -O-(C_{1-6} 알킬렌)-아릴 및 -O-(C_{1-6} 알킬렌)-헤테로환으로 이루어지는 군이며,

[0069] 환 E는 페닐렌 또는 C_{5-7} 시클로알칸디일이고,

[0070] R^1 및 R^2는 동일하거나 또는 상이하며 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 단, R^5가 치환되어 있어도 좋은 이환식 헤테로환인 경우, R^2는 -H이며,

[0071] Y는 CH 또는 N이고,

[0072] Z는 결합 또는 C_{1-6} 알킬렌이며,

[0073] R^3은 $-CO_2H$ 또는 그 생물학적 등가체이다.

[0074] 단, 환 D가 치환되어 있어도 좋은 페닐 또는 치환되어 있어도 좋은 피리딜이고, Y가 CH이며, 또한 Z가 결합인 경우, R^3은 $-CO_2H$, 테트라졸릴 및 술폰아미드 이외의 기를 나타낸다).

[0075] 또, 특별히 기재가 없는 한, 본 명세서 중의 어떤 화학식 중의 기호가 다른 화학식에 있어서도 이용되는 경우, 동일한 기호는 동일한 의미를 나타낸다.

[0076] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 만성 신부전 및/또는 당뇨병성 신증의 예방 또는 치료용 의약 조성물에 관한 것이다. 또, 이 의약 조성물은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 만성 신부전 및/또는 당뇨병성 신증의 예방 또는 치료제를 포함한다.

[0077] 또한, 본 발명은 만성 신부전 및/또는 당뇨병성 신증의 예방 또는 치료 의약 조성물의 제조를 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 용도, 만성 신부전 및/또는 당뇨병성 신증의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 및 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 만성 신부전 및/또는 당뇨병성 신증의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다. 또, 「대상」이란, 그 예방 또는 치료를 필요로 하는 인간 또는 그 외의 동물이며, 어떤 양태로서는, 그 예방 또는 치료를 필요로 하는 인간이다.

발명의 효과

[0078] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, EP4 수용체 길항 작용을 가지며, 만성 신부전 및/또는 당뇨병성 신증의 예방 및/또는 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 사용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0079] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0080] 본 명세서에 있어서, 「알킬」이란, 직쇄형의 알킬 및 분지형의 알킬을 포함한다. 따라서, C_{1-6} 알킬이란, 직쇄형 또는 분지형의 탄소수가 1~6인 알킬이며, 구체적으로는, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 등이다. 어떤 양태로서는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필이고, 다른 양태로서는, 메틸, 에틸이며, 또 다른 양태로서는 메틸이다.

[0081] 「알킬렌」이란, 상기 「알킬」의 임의의 수소 원자 1개를 제거하여 이루어지는 2가 기이다. 따라서, C_{1-6} 알킬렌이란, 직쇄형 또는 분지형의 탄소수가 1~6인 알킬렌이며, 구체적으로는, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌 등이고, 다른 양태로서는 메틸렌이다.

[0082] 「알케닐렌」이란, 상기 「알킬렌」에 있어서의 임의의 1 이상의 단결합이 이중 결합인 2가 기이며, 따라서, C_{2-6} 알케닐렌이란, 직쇄형 또는 분지형의 탄소수가 2~6인 알케닐렌이고, 구체적으로는, 예컨대 비닐렌, 프로페닐렌, 이소프로페닐렌 등이며, 다른 양태로서는 비닐렌이다.

[0083] 「할로겐」은 F, Cl, Br, I를 의미한다.

[0084] 따라서, 「하나 또는 그 이상의 할로겐으로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-6} 알킬」이란, 할로겐으로 치환되어 있지 않은 C_{1-6} 알킬 외에, 동일하거나 또는 상이한 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 구체적으로는, 예컨대 트리플루오로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 3-플루오로프로필 등이다.

[0085] 「시클로알킬」이란, 포화 탄화수소환기이며, 가교되어 있어도 좋고, 또한, 벤젠환과 축합하고 있어도 좋다. 따라서, C_{3-10} 시클로알킬이란, 탄소수 3~10의 포화 탄소환이며, 구체적으로는, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데카닐, 노르보르닐, 비시클로[2.2.2]옥틸, 아다만틸, 인다닐, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸 등이다. 어떤 양태로서는, C_{3-6} 시클로알킬이고, 또 다른 양태로서는, C_{5-6} 시클로알킬이다. 「단환식 시클로알킬」이란, 단환의 포화 탄화수소환기를 의미하고, 따라서, C_{3-10} 단환식 시클

로알킬이란, 구체적으로는, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이다. 「시클로알칸디일」이란, 상기 「시클로알킬」의 임의의 수소 원자 1개를 제거하여 이루어지는 2가 기이다. 따라서, C_{5-7} 시클로알칸디일이란, 구체적으로는, 예컨대 시클로펜탄-1,3-디일, 시클로헥산-1,3-디일, 시클로헥산-1,4-디일, 시클로헵탄-1,3-디일, 시클로헵탄-1,4-디일이고, 어떤 양태로서는, 시클로헥산-1,4-디일이다.

[0086] 「아릴」이란, C_{6-14}의 단환 내지 삼환식 방향족 탄화수소환기이고, 그 부분적으로 수소화된 환기를 포함한다. 구체적으로는, 예컨대 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등이다. 어떤 양태로서는 페닐 및 나프틸이고, 다른 양태로서는 페닐이다. 「단환식 아릴」이란, 단환의 방향족 탄화수소환기를 의미하고, 구체적으로는, 예컨대 페닐이다.

[0087] 「헤테로환」이란, ⅰ) 산소, 황 및 질소에서 선택되는 헤테로 원자를 1~4개 함유하는 단환 3~8원 환을 의미하고, 어떤 양태로서는 5~7원 헤테로환이며, ⅱ) 그 단환 헤테로환이, 단환 헤테로환, 벤젠환, C_{5-8} 시클로알칸 및 C_{5-8} 시클로알켄으로 이루어지는 군에서 선택되는 1개 또는 2개의 환과 축환(縮環)하여 형성되는, 산소, 황 및 질소에서 선택되는 헤테로 원자를 1~5개 함유하는 이환 내지 삼환식 헤테로환으로 이루어지는 환기를 의미한다. 환 원자인 황 또는 질소가 산화되어 옥사이드나 디옥사이드를 형성해도 좋다.

[0088] 「헤테로환」으로서는 예컨대, 이하의 기를 들 수 있다.

[0089] (1) 단환식 포화 헤테로환기

[0090] ⅰ) 1~4개의 질소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 아제파닐, 디아제파닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피라졸리디닐, 피페라지닐 등;

[0091] ⅱ) 1~3개의 질소 원자, 및 1~2개의 황 원자 및/또는 1~2개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 티오모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 모르폴리닐 등;

[0092] ⅲ) 1~2개의 황 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 테트라히드로티이닐 등;

[0093] ⅳ) 1~2개의 황 원자 및 1~2개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 옥사티오란 등;

[0094] ⅴ) 1~2개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 옥시라닐, 디옥솔라닐, 옥솔라닐, 테트라히드로피라닐, 1,4-디옥사닐 등;

[0095] (2) 단환식 불포화 헤테로환기

[0096] ⅰ) 1~4개의 질소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 디히드로피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 디히드로트리아지닐, 아제피닐 등;

[0097] ⅱ) 1~3개의 질소 원자, 및 1~2개의 황 원자 및/또는 1~2개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 디히드로티아지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사지닐 등;

[0098] ⅲ) 1~2개의 황 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 티에닐, 티에피닐, 디히드로디티이닐, 디히드로디티오닐 등;

[0099] ⅳ) 1~2개의 황 원자 및 1~2개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 디히드로옥사티이닐 등;

[0100] ⅴ) 1~2개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 푸릴, 피라닐, 옥세피닐, 디옥솔릴 등;

[0101] (3) 축합 다환식 포화 헤테로환기

[0102] ⅰ) 1~5개의 질소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 퀴누클리딘, 7-아자비시클로[2.2.1]헵틸, 3-아자비시클로[3.2.2]노나닐 등;

[0103] ⅱ) 1~4개의 질소 원자, 및 1~3개의 황 원자 및/또는 1~3개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 트리티아디아자인데닐디옥솔로이미다졸리디닐 등;

[0104] ⅲ) 1~3개의 황 원자 및/또는 1~3개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 2,6-디옥사비시클로[3.2.2]옥트-7-일 등;

[0105] (4) 축합 다환식 불포화 헤테로환기

[0106] ⅰ) 1~5개의 질소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 벤조이미다졸릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 인다졸릴, 이미다조피리딜, 벤조트리아졸릴, 테트라졸로피리다지닐, 카르바졸릴, 퀴녹살리닐, 디히드로인다졸릴, 벤조피리미디닐, 나프틸리디닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐 등;

[0107] ⅱ) 1~4개의 질소 원자, 및 1~3개의 황 원자 및/또는 1~3개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 벤조티아졸릴, 디히드로벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 이미다조티아졸릴, 이미다조티아디아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조옥사디아졸릴 등;

[0108] ⅲ) 1~3개의 황 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 벤조티에닐, 벤조디티이닐 등;

[0109] ⅳ) 1~3개의 황 원자 및 1~3개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 벤조옥사티이닐, 페녹사지닐 등;

[0110] ⅴ) 1~3개의 산소 원자를 포함하는 것, 구체적으로는, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 벤조디히드로푸라닐 등;

[0111] 「질소 함유 헤테로환」이란, 상기 헤테로환 중, (1)의 ⅰ) 및 ⅱ), (2)의 ⅰ) 및 ⅱ), (3)의 ⅰ) 및 ⅱ), 및 (4)의 ⅰ) 및 ⅱ)에서 선택되는 환기를 의미한다. 어떤 양태로서, 그 환을 구성하는 질소 원자에 결합손을 갖는 환기이다.

[0112] 환 D^1에 있어서의 「단환 또는 이환식의 질소 함유 헤테로환」으로서는, 구체적으로는, 예컨대 피롤, 피롤로푸란, 피롤로티오펜, 인돌, 벤조이미다졸, 인다졸, 4,5,6,7-테트라히드로인돌을 들 수 있다.

[0113] 환 D^2에 있어서의 「헤테로환」이란, 구체적으로는, 예컨대 벤조티오펜, 4,5,6,7-테트라히드로벤조티오펜, 피리딘을 들 수 있다.

[0114] B^4에 있어서의 「헤테로환」으로서는, 구체적으로는, 예컨대 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 옥사졸, 티아졸, 인돌을 들 수 있다.

[0115] R^4에 있어서의 「헤테로환」으로서는, 구체적으로는 예컨대, 피리딘, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸을 들 수 있다.

[0116] B^5에 있어서의 「이환식 헤테로환」으로서는, 구체적으로는, 예컨대 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 인돌, 퀴녹살린, 나프티리딘, 퀴나졸린, 신놀린, 벤조이미다졸을 들 수 있다. 다른 양태로서는, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤조옥사졸, 벤조티아졸이다.

[0117] B^5에 있어서의 「단환식 헤테로환」으로서는, 구체적으로는, 예컨대 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 티오펜, 푸란, 피롤, 이미다졸, 트리아졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피페리딘, 피롤리딘, 아제판, 테트라히드로피란, 테트라히드로티오피란, 피페라진을 들 수 있다. 다른 양태로서는, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 티오펜, 피페리딘, 테트라히드로피란이다.

[0118] R^5에 있어서의 「헤테로환」으로서는, 구체적으로는, 예컨대, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 피리딘, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸을 들 수 있다. 다른 양태로서는, 피페리딘이다.

[0119] 또, 상기한 환은, 환 자체의 명명, 또는 그 환의 1가 기로서 기재되어 있으나, 필요에 따라, 임의의 위치의 수소 원자를 제거하여 이루어지는 1가 기, 2가 기, 또는 그 이상의 가수를 갖는 환기가 될 수 있다.

[0120] 「$-CO_2H$ 또는 그 생물학적 등가체」란, $-CO_2H$, 또는 $-CO_2H$와 동등한 전자적 또는 입체적 배치를 가지며, 산성 프로톤을 방출할 수 있는, 공통의 생물학적 성질을 갖는 다른 원자나 원자단을 의미한다. 예컨대, $-CO_2H$, 히드록삼산($-CO-NH-OH$, $-CO-NH-O-C_{1-6}$ 알킬), 술폰아미드($-NH-SO_2-C_{1-6}$ 알킬), 아실시안아미드($-CO-NH-CN$), 아실술폰아미드($-CO-NH-SO_2-C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2-NH-CO-C_{1-6}$ 알킬, 또는 테트라졸릴, 옥사디아졸로닐, 옥사디아졸티오닐, 옥사티아디아졸릴, 티아디아졸로닐, 트리아졸티오닐, 히드록시이속사졸릴 등을 들 수 있고, 다른 양태로서는, $-CO_2H$, 아실술폰아미드($-CO-NH-SO_2-C_{1-6}$ 알킬) 또는 히드록삼산($-CO-NH-OH$, $-CO-NH-O-C_{1-6}$ 알킬), 테트라졸릴이며, 또 다른 양태로서는, $-CO_2H$이다. 또, $-CO_2H$의 생물학적 등가체에 있어서의 C_{1-6} 알킬은 $-OH$ 또는 $-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환되어 있어도 좋다.

[0121] 본 명세서에 있어서, 「치환되어 있어도 좋다」란, 무치환, 또는 1~5개의 동일하거나 또는 상이한 치환기로 치환되어 있는 것을 의미한다. 또, 복수 개의 치환기가 있는 경우, 이들 치환기는 동일해도 좋고, 서로 상이해도 좋다.

[0122] R^4 및 R^5에 있어서의 「치환되어 있어도 좋은 아릴」 및 「치환되어 있어도 좋은 헤테로환」에 있어서 허용되는 치환기로서는, 할로겐, 하나 이상의 할로겐으로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-6} 알킬, -O-(하나 이상의 할로겐으로 치환되어 있어도 좋은 C_{1-6} 알킬), -OH를 들 수 있다.

[0123] 또, 식 (II)에 있어서의 R^{46}은, 그 환을 구성하는 원자 상의 수소 원자를 대신하는 치환기이며, 예컨대 V 또는 W가 CH를 나타내는 경우에는, 그 CH의 수소 원자가 R^{46}으로 치환되어 있어도 좋다. 따라서, 「V 또는 W가 CH이다」라고 하는 것은, 그 수소 원자가 R^{46}으로 치환되어 있는 경우, 즉, V 또는 W가 C(-R^{46})이어도 좋은 것을 의미한다.

[0124] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 어떤 양태를 이하에 나타낸다.

[0125] (1) 환 D가 식 (II)의 기인 화합물 또는 그의 염.

[0126] (2) R^{46}이 -H, 플루오로, 클로로, 메틸, 또는 트리플루오로메틸인 화합물 또는 그의 염. 다른 양태로서, R^{46}이 플루오로, 클로로, 메틸, 또는 트리플루오로메틸인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, R^{46}이 트리플루오로메틸인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, R^{46}이 V 또는 W가 나타내는 환 구성 원자 상에 치환되어 있는 화합물 또는 그의 염(즉, R^{46}이 인돌의 5번 위치 또는 6번 위치에 치환되어 있는 것을 의미함). 또 다른 양태로서, R^{46}이 V가 나타내는 환 구성 원자 상에 치환되어 있는 화합물 또는 그의 염(즉, R^{46}이 인돌의 5번 위치에 치환되어 있는 것을 의미함). 또 다른 양태로서, R^{46}이 V가 나타내는 환 구성 원자 상에 치환되어 있는 플루오로, 클로로, 메틸, 또는 트리플루오로메틸인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, R^{46}이 V가 나타내는 환 구성 원자 상에 치환되어 있는 트리플루오로메틸인 화합물 또는 그의 염.

[0127] (3) V가 CH이고, W가 CH인 화합물 또는 그의 염. 다른 양태로서, V가 N이고, W가 CH인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, V가 CH이고, W가 N인 화합물 또는 그의 염.

[0128] (4) X^1이 C_{1-6} 알킬렌, 또는 (C_{1-6} 알킬렌)-O-인 화합물 또는 그의 염. 다른 양태로서, X^1이 메틸렌인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, X^1이 $-CH_2CH_2-O-$인 화합물 또는 그의 염.

[0129] (5) B^5가 할로겐 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있어도 좋은 이환식 헤테로환인 화합물 또는 그의 염. 다른 양태로서, B^5가 할로겐 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있어도 좋은 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 또는 벤조티에닐인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 또는 벤조티에닐인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀릴인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 이소퀴놀릴인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 벤조푸릴인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 벤조티에닐인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀린-2-일인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀린-3-일인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀린-5-일인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀린-6-일인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀린-7-일인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀린-8-일인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 이소퀴놀린-1-일인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 이소퀴놀린-3-일인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 이소퀴놀린-5-일인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 이소퀴놀린-7-일인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 R^5에서 선택되는 기로 각각 치환된 단환식 아릴, 단환식 헤테로환, 또는 C_{3-10} 단환식 시클로알킬인 화합물 또는 그의

염. 또 다른 양태로서, B^5가 할로겐으로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 아릴로 치환된 단환식 헤테로환인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 페닐로 치환된 티아졸릴인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 페닐로 치환된 피리딜인 화합물 또는 그의 염.

[0130] (6) 환 E가 1,4-페닐렌, 또는 시클로헥산-1,4-디일인 화합물 또는 그의 염. 다른 양태로서, 환 E가 1,4-페닐렌인 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, 환 E가 시클로헥산-1,4-디일인 화합물 또는 그의 염.

[0131] (7) R^1이 -H인 화합물 또는 그의 염.

[0132] (8) R^2가 -H 또는 메틸인 화합물 또는 그의 염. 다른 양태로서, R^2가 -H인 화합물 또는 그의 염.

[0133] (9) Y가 CH인 화합물 또는 그의 염.

[0134] (10) Z가 결합인 화합물 또는 그의 염.

[0135] (11) R^3이 $-CO_2H$인 화합물 또는 그의 염. 다른 양태로서, R^3이 $-CO_2H$의 생물학적 등가체인 화합물 또는 그의 염.

[0136] (12) 상기 (1)~(11)에 기재된 기 중 2 이상의 조합인 화합물 또는 그의 염.

[0137] 본 발명에는, 상기 (12)에 기재한 바와 같은, 상기 (1)~(11)에 기재된 기 중 2 이상의 조합인 화합물 또는 그의 염이 포함되지만, 그 구체예로서 이하의 양태도 들 수 있다.

[0138] (13) 환 D가 식 (II)의 기인 화합물 또는 그의 염.

[0139] (14) V가 CH이고, W가 CH인 (13)의 화합물 또는 그의 염.

[0140] (15) 환 E가 1,4-페닐렌 또는 시클로헥산-1,4-디일이고, Z가 결합이며, R^3이 $-CO_2H$인 (14)의 화합물 또는 그의 염.

[0141] (16) R^1이 -H이고, R^2가 -H 또는 메틸인 (15)의 화합물 또는 그의 염.

[0142] (17) Y가 CH이고, R^2가 -H인 (16)의 화합물 또는 그의 염.

[0143] (18) X^1이 $-CH_2CH_2-O-$이고, B^5가 할로겐으로 치환된 페닐인 (17)의 화합물 또는 그의 염.

[0144] (19) E가 1,4-페닐렌인 (18)의 화합물 또는 그의 염.

[0145] (20) E가 시클로헥산-1,4-디일인 (18)의 화합물 또는 그의 염.

[0146] (21) X^1이 메틸렌인 (17)의 화합물 또는 그의 염.

[0147] (22) E가 1,4-페닐렌인 (21)의 화합물 또는 그의 염.

[0148] (23) E가 시클로헥산-1,4-디일인 (21)의 화합물 또는 그의 염.

[0149] (24) B^5가 할로겐 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 치환되어 있어도 좋은 이환식 헤테로환인 (22) 또는 (23)의 화합물 또는 그의 염.

[0150] (25) B^5가 플루오로, 클로로 및 메틸로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 기로 각각 치환되어 있어도 좋은, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 또는 벤조티에닐인 (24)의 화합물 또는 그의 염.

[0151] (26) B^5가 플루오로로 치환되어 있어도 좋은 퀴놀릴인 (25)의 화합물 또는 그의 염. 다른 양태로서, B^5가 플루오로로 치환되어 있어도 좋은 퀴놀린-2-일인 (25)의 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀린-3-일인 (25)의 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀린-5-일인 (25)의 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀린-6-일인 (25)의 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀린-7-일인 (25)의 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 퀴놀린-8-일인 (25)의 화합물 또는 그의 염.

[0152] (27) B^5가 이소퀴놀릴인 (25)의 화합물 또는 그의 염. 다른 양태로서, B^5가 이소퀴놀린-1-일인 (25)의 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 이소퀴놀린-3-일인 (25)의 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 이소퀴놀린-5-일인 (25)의 화합물 또는 그의 염. 또 다른 양태로서, B^5가 이소퀴놀린-7-일인 (25)의 화합물 또는 그의 염.

[0153] (28) B^5가 R^5에서 선택되는 1~5개의 기로 치환된 단환식 헤테로환이고, R^5가 아릴인 (22) 또는 (23)의 화합물 또는 그의 염.

[0154] (29) B^5가 티아졸릴이고, R^5가 페닐인 (28)의 화합물 또는 그의 염.

[0155] (30) B^5가 피리딜이고, R^5가 페닐인 (28)의 화합물 또는 그의 염.

[0156] 또한, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염에 포함되는 구체예로서, 이하의 화합물을 들 수 있다.

[0157] 4-[({[5-클로로-1-(퀴놀린-2-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조산,

[0158] 트랜스-4-[({[5-메틸-1-(퀴놀린-2-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0159] 트랜스-4-[({[5-플루오로-1-(퀴놀린-2-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0160] 4-[({[1-(퀴놀린-2-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조산,

[0161] 트랜스-4-[({[1-(퀴놀린-2-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0162] 트랜스-4-[({[5-클로로-1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0163] 트랜스-4-[({[1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0164] 트랜스-4-{[({5-클로로-1-[(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]메틸}시클로헥산카르복실산,

[0165] 4-{[({5-클로로-1-[2-(4-클로로페녹시)에틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]메틸}벤조산,

[0166] 트랜스-4-{[({5-클로로-1-[2-(4-클로로페녹시)에틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]메틸}시클로헥산카르복실산,

[0167] 4-{[({1-[(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]메틸}벤조산,

[0168] 트랜스-4-{[({1-[(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]메틸}시클로헥산카르복실산,

[0169] 트랜스-4-{[({1-[(5-페닐피리딘-2-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]메틸}시클로헥산카르복실산,

[0170] 4-{[({1-[2-(4-클로로페녹시)에틸]-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]메틸}벤조산,

[0171] 트랜스-4-[({[1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-5-메틸-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0172] 트랜스-4-[({[5-플루오로-1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0173] 트랜스-4-[({[6-플루오로-1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0174] 트랜스-4-[({[1-(1-벤조푸란-2-일메틸)-5-클로로-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0175] 트랜스-4-[({[1-(1-벤조푸란-2-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0176] 트랜스-4-[({[(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]메틸}시클로헥산카르복실산,

[0177] 트랜스-4-{[({1-[(5-클로로-1-벤조푸란-2-일)메틸]-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0178] 및 이들의 염.

[0179] 또한, 이하의 화합물도, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염에 포함되는 구체예로서 들 수 있다.

[0180] 4-{(1S)-1-[({1-[2-(4-클로로페녹시)에틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]에틸}벤조산,

[0181] 4-[2-({1-[2-(4-클로로페녹시)에틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)-1-메틸히드라지노]벤조산,

[0182] 트랜스-4-[({[5-클로로-1-(퀴놀린-2-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0183] 트랜스-4-[({[1-(4-클로로벤질)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0184] 트랜스-4-[({[1-(4-클로로벤질)-5-메틸-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0185] 4-[({[5-메틸-1-(퀴놀린-2-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조산,

[0186] 4-[({[1-(1-벤조푸란-2-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조산,

[0187] 트랜스-4-[({[1-(1-벤조푸란-2-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0188] 트랜스-4-[({[1-(1-벤조티오펜-2-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산,

[0189] 4-[1-메틸-2-({1-[(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)히드라지노]벤조산,

[0190] 4-{[({5-클로로-1-[(2-페닐-1,3-티아졸-4-일)메틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]메틸}벤조산,

[0191] 및 이들의 염.

[0192] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염 중 몇 개는, 치환기의 종류에 따라, 호변 이성체나 기하 이성체가 존재할 수 있다. 본 명세서 중, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 이성체의 일 형태로만 기재되는 경우가 있으나, 본 발명은, 그 이외의 이성체도 포함하며, 이성체가 분리된 것, 또는 이들의 혼합물도 포함한다.

[0193] 또한, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염 중 몇 개는, 비대칭 탄소 원자나 축비대칭을 갖는 경우가 있으며, 이것에 기초하는 광학 이성체가 존재할 수 있다. 본 발명은, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 광학 이성체가 분리된 것, 또는 이들의 혼합물도 포함한다.

[0194] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 프로드러그도 포함한다. 제약학적으로 허용되는 프로드러그란, 가용매 분해에 의해 또는 생리학적 조건하에서, 아미노기, 수산기, 카르복실기 등으로 변환될 수 있는 기를 갖는 화합물이다. 프로드러그를 형성하는 기로서는, 예컨대 문헌[Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)]이나, 「의약품의 개발」(히로카와 서점, 1990년) 제7권 분자 설계 163-198에 기재된 기를 들 수 있다.

[0195] 또한, 식 (I)의 화합물의 염이란, 식 (I)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 염이며, 몇 개의 식 (I)의 화합물은, 치환기의 종류에 따라, 산부가염 또는 염기와의 염을 형성하는 경우가 있다. 구체적으로는, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기염이나, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 젖산, 말산, 만델산, 타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 아스파라긴산, 글루타민산 등의 유기산과의 산부가염, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 등의 무기 염기, 메틸아민, 에틸아민, 에탄올아민, 리신, 오르니틴 등의 유기 염기와의 염, 아세틸루신 등의 각종 아미노산 또는 아미노산 유도체와의 염이나 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0196] 또한, 본 발명은, 식 (I)의 화합물 및 그의 염의 수화물이나 용매화물, 및 결정 다형의 물질도 포함한다. 또한, 본 발명은, 여러 가지 방사성 또는 비방사성 동위체로 라벨된 화합물도 포함한다.

[0197] (제조법)

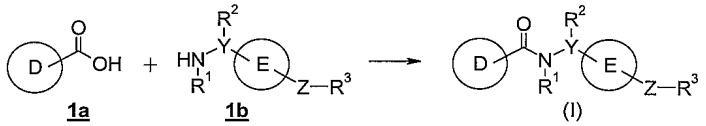
[0198] 식 (I)의 화합물 및 그의 염은, 그 기본 구조 또는 치환기의 종류에 기초하는 특징을 이용하여, 여러 가지 공지된 합성법을 적용해서 제조할 수 있다. 그때, 관능기의 종류에 따라서는, 그 관능기를 원료로부터 중간체에 이르는 단계에서 적당한 보호기(용이하게 그 관능기로 전화(轉化) 가능한 기)로 보호해 두는 것이 제조 기술상 효과적인 경우가 있다. 이러한 보호기로서는, 예컨대, 우츠(P. G. M. Wuts) 및 그린(T. W. Greene) 지음, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(제4판, 2006년)」에 기재된 보호기 등을 들 수 있고, 반응 조건에 따라 적절하게 선택하여 이용하면 된다. 이러한 방법에서는, 그 보호기를 도입하여 반응을 행한 후, 필

요에 따라 보호기를 제거함으로써, 원하는 화합물을 제조할 수 있다.

[0199] 또한, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 프로드러그는, 상기 보호기와 마찬가지로, 원료로부터 중간체에 이르는 단계에서 특정한 기를 도입, 또는 얻어진 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 이용하여 더 반응을 행함으로써 제조할 수 있다. 반응은 통상의 에스테르화, 아미드화, 탈수 등, 당업자에게 공지된 방법을 적용함으로써 행할 수 있다.

[0200] 이하, 식 (I)의 화합물의 대표적인 제조법을 설명한다. 각 제법은, 해당 설명에 첨부된 참고 문헌을 참조하여 행할 수도 있다. 또, 식 (I)의 화합물의 제조법은 이하에 나타낸 예에는 한정되지 않는다.

[0201] (제1 제법)

[0202] 

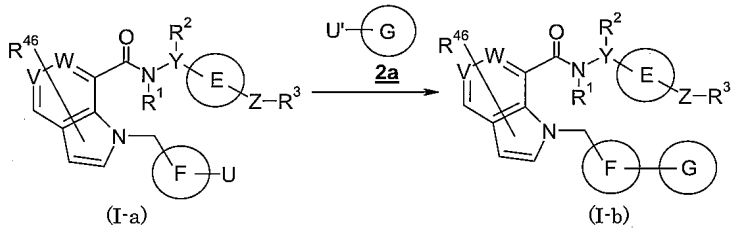
[0203] 본 제법은, 화합물 1a와 화합물 1b를 반응시켜, 식 (I)의 화합물을 얻는 방법이다.

[0204] 반응은, 화합물 1a와 화합물 1b를 등량 또는 한쪽을 과잉량 이용하여, 축합제의 존재하, 반응에 비활성인 용매 중, 냉각하로부터 가열하, 바람직하게는 -20℃~60℃에 있어서, 통상 0.1시간~5일간 교반함으로써 행해진다. 여기에, 용매로서는 특별히 한정은 되지 않으나, 예컨대, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디클로로메탄(DCM), 1,2-디클로로에탄(DCE) 또는 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란(THF), 디옥산, 디메톡시에탄(DME) 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸술폭사이드(DMSO), 아세트산에틸, 아세토니트릴 또는 물, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 축합제로서는, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-이움-3-옥사이드 헥사플루오로포스파이트(HATU), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염(EDCI·HCl), 디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), 디페닐인산아지드, 옥시염화인, 또는 축합제를 담지한 폴리스티렌 수지, 예컨대 PS-카르보디이미드(PS-Carbodiimide)[아르고노트 테크놀러지사(Argonaut Technologies), 미국] 등을 이용하는 것이 바람직한 경우가 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 또한, 예컨대 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt) 등의 첨가제를 이용하는 것이 반응에 바람직한 경우가 있고, 또한, 예컨대 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA) 또는 N-메틸모르폴린 등의 유기 염기, 또는 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 수산화칼륨 등의 무기 염기의 존재하에 반응시키는 것이, 반응을 원활하게 진행시키는 데 있어서 유리한 경우가 있다. 또한 반응 종료 후의 과잉의 아민을 제거할 목적으로 이소시아네이트를 담지한 폴리스티렌 수지, 예컨대 PS-이소시아네이트(PS-Isocyanate)(아르고노트 테크놀러지사, 미국) 등을 이용할 수 있다. 또한 반응 종료 후의 과잉의 카르복실산 및 전술한 첨가제 등을 제거할 목적으로 4급 암모늄염을 담지한 폴리스티렌 수지, 예컨대 MP-카르보네이트(MP-Carbonate)(아르고노트 테크놀러지사, 미국) 등을 이용할 수 있다.

[0205] 또한, 화합물 1a를 반응성 유도체로 유도한 후에 화합물 1b와 반응시키는 방법도 이용할 수 있다. 여기에 화합물 1a의 반응성 유도체로서는, 옥시염화인, 염화티오닐 등의 할로겐화제와 반응하여 얻어지는 산할로겐화물, 클로로포름산이소부틸 등과 반응하여 얻어지는 혼합 산무수물, HOBt 등과 축합하여 얻어지는 활성 에스테르 등을 들 수 있다. 이들 반응성 유도체와 화합물 1b의 반응은, 할로겐화 탄화수소류, 방향족 탄화수소류, 에테르류 등의 반응에 비활성인 용매 중, 냉각하~가열하, 바람직하게는, -20℃~60℃에서 행할 수 있다.

[0206] 또한, R^3이 카르복실산에스테르인 화합물은, 가수 분해 조건으로 처리함으로써, R^3이 카르복실산인 식 (I)의 화합물로 유도할 수 있다. 마찬가지로, R^3이 보호기를 갖는 치환기인 식 (I)의 화합물을 적당한 탈보호 조건으로 처리함으로써, R^3으로서 그 보호기가 제거된 치환기를 갖는, 식 (I)의 화합물로 유도할 수도 있다.

[0207] (제2 제법)



[0208]

[0209] (식 중, 환 F는, 단환 또는 이환식의, 헤테로환 또는 단환식 아릴을 나타내고, U는 이탈기, U'는 $-B(OH)_2$ 또는 -B(OL)OL'를 나타낸다. 여기서, L 및 L'는 서로 동일하거나 또는 상이하며, C_{1-6} 알킬, 또는 L과 L'가 일체가 되어 C_{2-6} 알킬렌을 나타낸다).

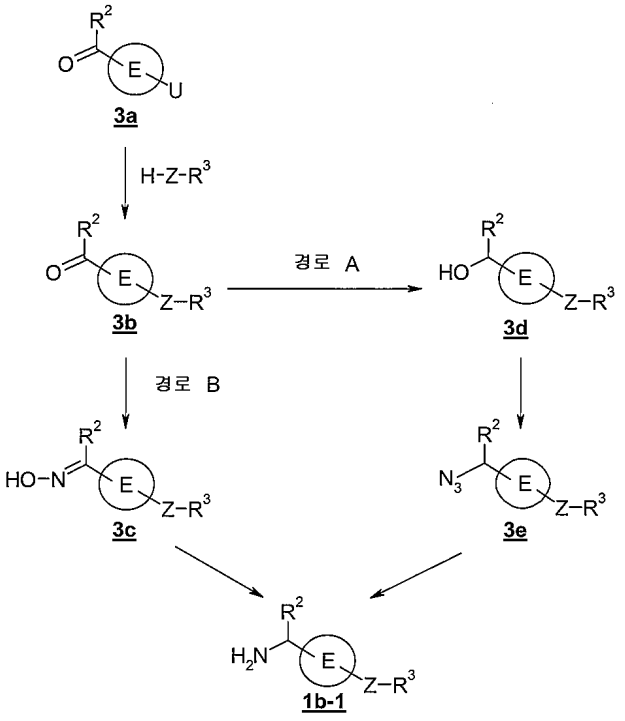
[0210] 본 발명 화합물 (I-b)는, 화합물 (I-a)와 화합물 2a의 커플링 반응에 의해 얻을 수 있다.

[0211] U로 표시되는 이탈기의 예로서는, 할로겐, 메탄술포닐옥시, p-톨루엔술포닐옥시, 트리플루오로메탄술포닐옥시기 등이 포함된다.

[0212] 이 반응에서는, 화합물 (I-a)와 화합물 2a를 등량, 또는 한쪽을 과잉으로 이용하고, 이들의 혼합물을, 반응에 비활성인 용매 중, 염기 및 팔라듐 촉매의 존재하, 실온~가열 환류하에서, 통상 0.1시간~5일간 교반함으로써 행해진다. 본 반응은 비활성 가스 분위기하에서 행하는 것이 바람직하다. 여기서 이용되는 용매의 예로서는, 특별히 한정은 되지 않으나, 방향족 탄화수소류, 에테르류, 할로겐화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, DMF, DMSO, 물, 및 이들의 혼합 용매를 들 수 있다. 염기로서는, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨 등의 무기 염기를 이용할 수 있다. 팔라듐 촉매로서는, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐, 염화팔라듐-1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 등을 이용할 수 있다. 또한, A. d. Meijere 및 F. Diederich 편찬, 「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」, 제1판, VCH Publishers Inc., 1997년이나, 일본 화학회 편찬 「실험 화학 강좌(제5판)」 13권(2005년)(마루젠)을 참조할 수 있다.

[0213] (원료 합성)

[0214] 원료 제법 1

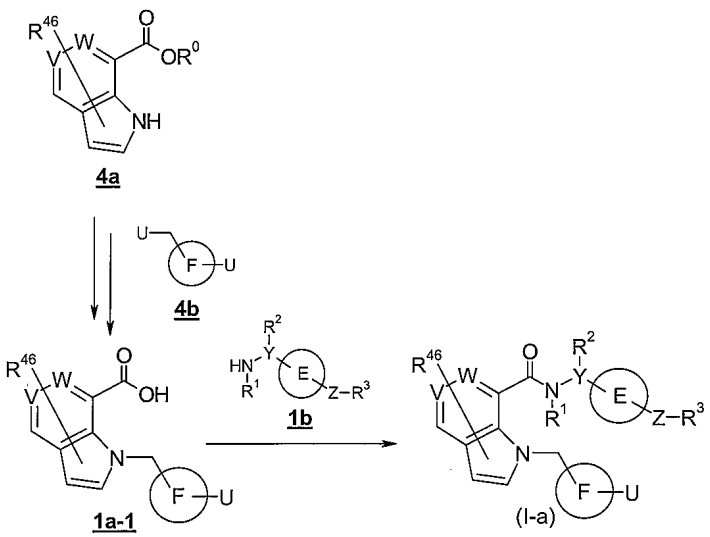


[0215]

[0216] 원료 화합물 1b-1은, 그 치환기의 종류에 따라, 화합물 3a를 원료로 하여 상기한 경로 A 또는 경로 B 중 어느 하나의 방법으로 제조할 수 있다. 경로 A는, 화합물 3b의 환원에 의해 화합물 3d로 하고, 아지드화 및 아미노기

로의 환원에 의해 원료 화합물 1b-1을 제조하는 방법이다. 한편, 경로 B는, 화합물 3b의 옥심화에 뒤따르는 환원에 의해, 원료 화합물 1b-1을 제조하는 방법이다.

[0217] 원료 제법 2

[0218] 

[0219] 화합물 1a-1은, 화합물 4a와 화합물 4b의 N-알킬화 반응 및 에스테르 가수 분해에 의해 제조할 수 있다. 화합물 (I-a)는, 화합물 1a-1과 화합물 1b의 아미드화 반응에 의해 제조할 수 있다.

[0220] 식 (I)의 화합물은, 유리 화합물, 그의 염, 수화물, 용매화물, 또는 결정 다형의 물질로서 단리되어, 정제된다. 식 (I)의 화합물의 염은, 통상적인 방법의 염 생성 반응으로 처리함으로써 제조할 수도 있다.

[0221] 단리, 정제는, 추출, 분별 결정화, 각종 분획 크로마토그래피 등, 통상의 화학 조작을 적용하여 행해진다.

[0222] 각종 이성체는, 적당한 원료 화합물을 선택함으로써 제조할 수 있고, 또는 이성체 사이의 물리 화학적 성질의 차를 이용하여 분리할 수 있다. 예컨대, 광학 이성체는, 라세미체의 일반적인 광학 분할법[예컨대, 광학 활성 염기 또는 산과의 디아스테레오머(diastereomer)염으로 유도하는 분별 결정화나, 키랄 칼럼 등을 이용한 크로마토그래피 등]에 의해 얻어지고, 또한, 적당한 광학 활성 원료 화합물로부터 제조할 수도 있다.

[0223] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 약리 활성은, 이하의 시험에 의해 확인하였다.

[0224] 시험예 1: 래트 EP4 수용체 친화성 평가 시험

[0225] 세포 배양 및 트랜스펙션(transfection)

[0226] 콜라겐 코팅된 10 ㎝ 디쉬(dish)(Asahi Glass)를 이용하여 HEK293 세포를 D-MEM 배지에서 배양하고, 컨플루언트(confluent)(90-100% 밀집 상태)에서 배지를 제거하고, 인산 완충 식염수(PBS)로 세정한 후, N,N,N',N'-테트라키스(카르복시메틸)에틸렌디아민(EDTA)으로 박리하였다. 세포수를 카운트하여, 70% 컨플루언트가 되도록 콜라겐 코팅된 15 ㎝ 디쉬에 파종하였다. 다음날, 1.2 ㎖/디쉬의 Opti-MEM 배지에 Lipofectamine 2000(Invitrogen)을 60 ㎕/디쉬로 첨가하고, 실온에서 5분간 정치(靜置)하였다. pcDNA3.1-V5-His-topo의 TA 클로닝 사이트에 래트 EP4(서열 번호 1)를 삽입한 플라스미드를 15 ㎍/디쉬가 되도록 첨가하였다. 실온에서 30분 정치한 후, 디쉬에 첨가하여 20-24시간 배양하였다. 세포 배양은 CO_2 인큐베이터(37℃, 5% CO_2) 내에서 행하였다.

[0227] 막 분획의 조제

[0228] 배지를 흡인 제거하고, 15 ㎝ 디쉬당 10 ㎖의 냉각 PBS를 첨가해서 셀 스크레이퍼(cell scraper)(Sumitomo Bakelite)를 이용하여 세포를 긁어내었다. 냉각 PBS로 세정(1,200 rpm, 4℃, 5 min)한 후, 디쉬당 6 ㎖의 냉각 20 mM Tris-HCl[pH 7.4; 나카라이테스크, 5 mM EDTA(나카라이테스크)를 포함함]에 현탁하고, 폴리트론을 이용하여 균질화하며(homogenize), 그 균질물(homogenate)을 원심(26,000 rpm, 20 min, 4℃)하였다. 얻어진 침전을 냉각 20 mM Tris-HCl에 재현탁시키고, 다시 폴리트론을 이용하여 균질화하며, 그 균질물을 원심(26,000 rpm, 20 min, 4℃)하였다. 얻어진 침전에 디쉬당 1 ㎖가 되도록 50 mM HEPES(pH 7.5; Dojindo Laboratories)에 현탁시키고, 폴리트론을 이용하여 균질화해서 막 분획으로서 -80℃ 동결 보존하였다. 이때 일부를 단백 농도의 측정에 이용하였다. 단백 농도의 측정은 Bio-Rad Protein assay kit(Bio-Rad Laboratories)를 이용하여, 첨부된 표준

프로토콜에 따라 듀플리케이트(duplicate)로 행하였다.

[0229] 결합 분석(Binding Assay)

[0230] [^{3}H]PGE2 50 ㎕(최종 농도 0.3 nM; Perkin Elmer), 래트 EP4 발현 세포로부터 조제한 막 분획 100 ㎕(20 ㎍/웰) 및 시험 화합물 50 ㎕를 96웰 마이크로플레이트(Sumitomo Bakelite) 상에서 혼화하고, 실온에서 1시간 인큐베이션한 후, FilterMate 하비스터(harvester)(Perkin Elmer)를 이용해서 UniFilter-96 GF/B(Perkin Elmer) 상에 흡인 여과하고, 300 ㎕/웰의 냉각 분석 완충액(assay buffer)으로 3회 세정하였다. [^{3}H]PGE2 및 막 분획의 희석은 분석 완충액(50 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$)으로, 시험 화합물 및 비표지된(unlabeled) PGE2의 희석은 DMSO 및 분석 완충액으로 행하였다. 또한, 인간 혈청 알부민(HSA) 첨가의 경우에는 4% HSA(최종 농도 1%; Sigma)를 포함하는 분석 완충액으로 희석하였다. UniFilter-96 GF/B는 미리 200 ㎕/웰 냉각 분석 완충액으로 2회 세정하여 친화시켰다. 여과 후의 UniFilter-96 GF/B는 건조기로 하룻밤 건조시키고, MicroScint20(Perkin Elmer) 50 ㎕/웰을 첨가한 후, TopCount(Perkin Elmer)로 방사 활성을 측정하였다. 비특이적 결합의 측정에는 비표지된 PGE2(최종 농도 1 μM; Cayman)를 첨가하였다. 측정은 모두 듀플리케이트로 행하고, 특이적 결합량은 총 결합량으로부터 비특이적 결합량을 빼서 구하였다. Ki 값은 정법에 따라 산출하였다.

[0231] 몇 개의 식 (I)의 화합물의 Ki 값을 표 1에 나타낸다. 또, Ex는 후기 실시예 화합물 번호를 나타낸다.

표 1

[0232]

Ex	Ki (nM)	Ex	Ki (nM)	Ex	Ki (nM)
3	0.76	143	1.0	215	2.6
4	0.82	146	1.8	216	16
6	31	159	2.1	217	3.0
23	0.35	164	6.3	218	2.9
32	12	187	0.75	219	3.3
52	1.8	188	1.2	220	16
53	1.4	206	1.2	222	2.8
57	0.85	207	1.1	223	3.5
69	1.4	208	1.8	224	2.1
96	1.7	209	1.9	225	2.1
115	1.0	210	1.3	226	2.8
124	1.4	211	1.7	227	1.7
132	2.6	212	2.4	228	2.1
137	9.1	213	2.0	229	3.9
140	0.61	214	2.2	231	1.4

[0233] 시험예 2: 인간 Jurkat 세포에 있어서의 cAMP량 측정에 의한 EP4 수용체 길항 작용 평가 시험

[0234] 세포 배양

[0235] Jurkat 세포(인간 백혈병 T 림프종 유래)를, F75 플라스크를 이용하여 RPMI 1640(10% 우태 혈청 첨가)에서 배양하였다. 세미컨플루언트로까지 증식시킨 후, 최종 농도 5 μM의 인도메타신(indomethacin)을 첨가하고 18시간 더 배양하였다. 이 세포를 15 ㎖ 스피츠관에 회수하고, 셀 뱅커(미쯔비시 가가쿠 야트론)에서 1×10^6개/㎖로 조제하여, 분석(assay)에 사용할 때까지 -80℃에서 보존하였다. 세포는 CO_2 인큐베이터(37℃, 5% CO_2)에서 배양하였다.

[0236] HTRF 분석

[0237] cAMP 측정은 cAMP HiRange 키트(Cisbio international)를 사용하였다. 시험 화합물, PGE2 및 세포는 분석 완충액으로 희석 조제하였다. 시험 화합물은 최종 농도의 3배 농도가 되도록, PGE2는 300 nM로, 냉동 보존된 Jurkat 세포는 37℃에서 해동하여 1×10^6개/㎖로 조제하였다. 384웰 U바닥형 흑색 마이크로플레이트(코닝)에 시험 화합물, 세포, PGE2의 순서로 5 ㎕씩 첨가하고, 플레이트 쉐이커로 교반한 후, 실온에서 30분 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후, 용해 완충액(Lysis buffer)으로 0.6배로 희석한 d2 시약을 각 웰에 5 ㎕씩 첨가하고, 플레이트 쉐이커로 교반하였다. 계속해서 용해 완충액으로 0.6배로 희석한 유로퓸 크립테이트 시약을 각 웰에 5 ㎕씩 첨가하여 플레이트 쉐이커로 교반하고, 차광하 실온에서 60분 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후, 크립테이트의 형광을 620 ㎚에서, d2의 형광을 655 ㎚에서, ARVO1420(Perkin Elmer)을 이용하여 측정하였다. 표준 곡선 작성

용으로 280, 70, 17.5, 4.38, 1.09, 0.27, 0.068 nM의 cAMP를 동시에 측정하였다. 측정은 모두 쿼드러플릿(quadruplet)으로 행하고, 100 nM의 PGE2 첨가군으로부터 PGE2 비첨가군의 cAMP량을 뺀 값에 대한 각 검체의 cAMP량을 구하여, 저해율을 산출하였다. IC_{50} 값은 Logistic 회귀법에 의해 산출하였다.

[0238] 또, 상기 「분석 완충액」 및 「용해 완충액」은 각각 이하에 나타내는 것을 사용하였다:

[0239] 분석 완충액; 1xHBSS(Hanks buffered salt solution, 닛수이 세이야쿠), 20 mM HEPES(pH 7.4, 나카라이), 0.5 mM IBMX(3-이소부틸-1-메틸크산틴, WAKO), 0.02% CHAPS(Sigma), 0.1% 소 혈청 알부민(Sigma), 2 μM 인도메타신(Sigma)

[0240] 용해 완충액; 50 mM $NaPO_4$, 0.8 M KF, 1% Triton X-100, 0.2% 소 혈청 알부민

[0241] 평가 결과, 실시예 3, 실시예 53, 실시예 57 및 실시예 124의 화합물은, 각각 0.11 nM, 0.094 nM, 0.037 nM 및 0.15 nM의 IC_{50} 값을 나타내었다.

[0242] 시험예 3: cAMP량 측정에 의한 래트 EP4 수용체 길항 작용 평가 시험

[0243] rEP4 cAMP HTRF 분석

[0244] 래트 EP4를 강제 발현시킨 CHO 세포를 96웰 플레이트에 2×10^4개/100 ㎕로 파종하고, 하룻밤 배양하였다. 배지를 2 μM 인도메타신/0.1% BSA/알파-MEM으로 교환하고, 또한 60분 후 1 mM IBMX/2 μM 인도메타신/0.1% BSA/알파-MEM으로 교환하였다. 10분 후, 피검 화합물을 첨가하고, 또한 10분 후, 최종 농도 100 nM이 되도록 PGE2를 첨가하였다. 세포는 CO_2 인큐베이터(37℃, 5% CO_2)에서 배양, 반응시켰다. 30분 후에 배지를 제거하고, 0.2% TritonX-PBS 100 ㎕/웰을 첨가하여 세포를 용해하였다. 이 세포 용해액에 포함되는 cAMP를 cAMP HiRange 키트(Cisbio international)로 측정하였다. 세포 용해액을 384웰 U바닥형 흑색 마이크로플레이트(코닝)에 10 ㎕씩 분주하고, d2 시약, 유로퓸 크립테이트 시약의 순서로 각 웰에 5 ㎕씩 첨가하였다. 차광하 실온에서 60분 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후, 크립테이트의 형광을 620 nm에서, d2의 형광을 655 nm에서, ARVO1420(Perkin Elmer)을 이용하여 측정하였다. 표준 곡선 작성용으로 280, 70, 17.5, 4.38, 1.09, 0.27, 및 0.068 nM의 cAMP를 동시에 측정하였다. 100 nM의 PGE2 첨가군으로부터 PGE2 비첨가군의 cAMP량을 뺀 값에 대한 각 검체의 cAMP량을 구하여, 저해율을 산출하였다. IC_{50} 값은 Logistic 회귀법에 의해 산출하였다.

[0245] 평가 결과, 실시예 3, 실시예 53, 실시예 57 및 실시예 124의 화합물은, 각각 0.99 nM, 0.90 nM, 0.76 nM 및 1.1 nM의 IC_{50} 값을 나타내었다.

[0246] 시험예 4: 생체내 래트 EP4 수용체 길항 작용 평가 시험

[0247] 비절식하 SD 래트(수컷, 6주령)에, 피검 화합물의 PEG400:20% Tween80:1 M $NaHCO_3$ 수용액=1:4:5의 용액을 경구 투여하고, 1시간 후에 ONO-4819를 래트 등에 피하 투여하였다. 30분 후에 무마취하에서 리포폴리사카라이드(LPS, 0.01 mg/kg)를 꼬리 정맥 내 투여하고, 60분 후에 에테르 마취하에서 안저(眼底)로부터 0.5 mℓ의 헤파린 채혈을 행하였다. 혈액 샘플은 원심 조작(3000 rpm, 10분)에 의해 혈장을 분리한 후, ELISA 키트로 혈장 중의 래트 TNF-α 농도를 측정하였다(Hepatology Research지, 21권, 252-260, 2001년 참조). ONO-4819 비처치군의 TNF-α 농도로부터 ONO-4819 처치군의 TNF-α 농도를 뺀 값을 100%로 하고, 그것에 대한 피검 화합물군의 저해율을 산출하였다.

[0248] 몇 개의 식 (I)의 화합물의 저해율을 표 2에 나타낸다. 또, Ex는 후기 실시예 화합물 번호를 나타낸다.

표 2

[0249]

Ex	저해율 (%)	투여량 (mg/kg)
23	51	0.01
53	45	0.01
57	113	0.03
96	57	0.01
115	60	0.03
124	105	0.03
143	70	0.03
146	88	0.01
159	68	0.03
187	58	0.03
188	88	0.01

Ex	저해율 (%)	투여량 (mg/kg)
206	72	0.01
207	83	0.03
208	35	0.01
210	67	0.03
211	43	0.01
212	52	0.01
213	75	0.01
214	62	0.01
215	71	0.01
224	71	0.003
225	77	0.003

[0250] 시험예 5: 스트렙토조토신(STZ) 유발 당뇨병 래트의 소변 중 알부민에 대한 효과 검토 시험

[0251] 미리 8주령의 웅성 위스타(Wistar)(Crj) 래트를 소변 중 알부민 배설(UAE)에 치우침이 없도록 군을 분류하고, STZ(50 mg/kg)를 정맥 내 투여하였다. STZ 투여 다음날로부터 피검 화합물을 연속 경구 투여하고, 정기적으로 대사 케이지에서 24시간의 채뇨(採尿)를 실시하며, UAE를 측정함으로써, 당뇨병 모델 래트에 있어서의 피검 화합물의 조기 신증(腎症)에 대한 개선 효과를 확인할 수 있다.

[0252] 시험예 6: 5/6 신장 적출 만성 신부전(5/6Nx) 래트의 신장 기능에 대한 효과 검토 시험

[0253] 8주령의 웅성 위스타 래트를 시험에 사용하였다. 래트를 펜토바비탈 마취하에서 좌측 신장의 3분의 2를 절제하고, 그 1주일 후에 우측 신장을 전부 적출하였다. 5/6 신장 적출 2주일 후에, 대사 케이지 내에서의 24시간 채뇨에 의한 소변 중 단백 배설량을 측정하고, 각 군에 차이가 없도록 군을 분류하였다. 그 후, 6~8주일에 걸쳐, 0.5% MC 현탁시킨 피검 화합물을 5 ㎖/kg으로 경구 투여하였다. 개복 수술만을 행한 샴(sham)군, 및 5/6Nx-대조군에는, 같은 용량의 용매(0.5% MC)를 경구 투여하였다. 2주일 간격으로 24시간 채뇨를 행하였다.

[0254] 소변 중 단백 배설량, 혈장 크레아티닌, 혈장 요소 질소, 크레아티닌 클리어런스를 측정함으로써, 피검 화합물의 만성 신부전에 대한 개선 효과를 확인할 수 있고, 본 시험에 있어서, 유효성을 나타내는 화합물이 존재하는 것을 확인하였다.

[0255] 또한, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 PGE2 수용체의 4종류의 서브 타입(EP1, EP2, EP3 및 EP4)에 대한 선택성을 평가하였다. 구체적으로는, 래트 유래의 각 서브 타입의 수용체에 대하여, 상기 시험예 3과 동일한 수법에 의해, 피검 화합물을 각각 첨가하여 cAMP량의 억제를 평가하였다. 그 결과, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 EP4 수용체에 대하여 선택적 길항 작용을 갖는 것으로 나타났다.

[0256] 상기 시험의 결과로부터, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 EP4 수용체 길항 작용을 갖는 것이 확인되고, EP4가 관여하는 여러 가지 질환의 예방 또는 치료용 의약 조성물 등의 유효 성분으로서 사용할 수 있다. EP4가 관여하는 여러 가지 질환으로서는, 예컨대, 신장병(예컨대 급성 신장염, 재발성 혈뇨, 지속성 혈뇨, 만성 신장염, 급속 진행성 신장염, 급성 신부전, 만성 신부전, 당뇨병성 신증, 바터 증후군 등), 염증성 피부 질환(예컨대 햇볕에 탐, 화상, 습진, 피부염 등), 동맥 경화증에 기인하는 허혈성 심질환(예컨대 심근경색, 협심증 등), 동맥 경화증에 기인하는 뇌혈관 장해(예컨대 뇌졸중, 라크나 경색도 포함하는 뇌졸중, 뇌혈전, 뇌출혈, 지주막하 출혈, 뇌경색 등), 소화성 궤양(예컨대 위궤양, 십이지장 궤양 등), 악성 종양 및 그 전이(예컨대 결장암, 유방암 등) 등, 인간 또는 동물에 있어서의 동종의 질환, 어떤 양태로서는, 만성 신부전 및 당뇨병성 신증 등의 신장병을 들 수 있다.

[0257] 또한, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 이뇨 작용을 갖는 화합물로서 사용할 수 있다. 이뇨 작용을 가짐으로써, 식 (I)의 화합물 또는 그 제약학적으로 허용되는 염은, 여러 가지 부종(예로서, 심장성 부종, 뇌부종 등), 악성 고혈압증 등과 같은 고혈압증, 월경전 긴장증, 요로결석, 급성 또는 만성 질환에 의해 야기되는 것과 같은 소변 감소증, 고인혈증 등을 치료 및/또는 예방하는 약제로서 사용할 수 있다.

[0258] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 1종 또는 그 이상을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, 당분야에서 통상 이용되고 있는 부형제, 즉, 약제용 부형제나 약제용 담체 등을 이용하여, 통상 사용되고 있는 방법에 의해

조제할 수 있다.

[0259] 투여는 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제(散劑), 액제 등에 의한 경구 투여, 또는 관절 내, 정맥 내, 근육 내 등의 주사제, 좌제, 점안제, 안연고, 경피용 액제, 연고제, 경피용 첩부제, 경점막 액제, 경점막 첩부제, 흡입제 등에 의한 비경구 투여 중 어떠한 형태여도 좋다.

[0260] 경구 투여를 위한 고체 조성물로서는, 정제, 산제, 과립제 등이 이용된다. 이러한 고체 조성물에 있어서는, 1종 또는 그 이상의 유효 성분을, 적어도 1종의 비활성 부형제와 혼합한다. 조성물은, 통상적인 방법에 따라, 비활성 첨가제, 예컨대 활택제나 붕괴제, 안정화제, 용해 보조제를 함유하고 있어도 좋다. 정제 또는 환제는 필요에 따라 당의 또는 위용성(胃溶性) 또는 장용성(腸溶性) 물질의 필름으로 피막해도 좋다.

[0261] 경구 투여를 위한 액체 조성물은, 약제적으로 허용되는 유탁제, 용액제, 현탁제, 시럽제 또는 엘릭시르제 등을 포함하고, 일반적으로 이용되는 비활성 희석제, 예컨대 정제수 또는 에탄올을 포함한다. 그 액체 조성물은 비활성 희석제 이외에 가용화제, 습윤제, 현탁제와 같은 보조제, 감미제, 풍미제, 방향제, 방부제를 함유하고 있어도 좋다.

[0262] 비경구 투여를 위한 주사제는, 무균의 수성 또는 비수성 용액제, 현탁제 또는 유탁제를 함유한다. 수성 용제로서는, 예컨대 주사용 증류수 또는 생리식염액이 포함된다. 비수용성 용제로서는, 예컨대 에탄올과 같은 알코올류가 있다. 이러한 조성물은, 또한 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제, 또는 용해 보조제를 포함해도 좋다. 이들은 예컨대 박테리아 보류 필터를 통과시키는 여과, 살균제의 배합 또는 조사에 의해 무균화된다. 또한, 이들은 무균의 고체 조성물을 제조하고, 사용 전에 무균수 또는 무균의 주사용 용매에 용해 또는 현탁하여 사용할 수도 있다.

[0263] 외용제로서는, 연고제, 경고제, 크림제, 젤리제, 파프제, 분무제, 로션제, 점안제, 안연고 등을 포함한다. 일반적으로 이용되는 연고 기제(基劑), 로션 기제, 수성 또는 비수성 액제, 현탁제, 유제 등을 함유한다.

[0264] 흡입제나 경비제(經鼻劑) 등의 경점막제는 고체, 액체 또는 반고체형의 것이 이용되며, 종래 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다. 예컨대 공지된 부형제나, 또한, pH 조정제, 방부제, 계면 활성제, 활택제, 안정제나 증점제 등이 적절하게 첨가되어 있어도 좋다. 투여는, 적당한 흡입 또는 취송(吹送)을 위한 디바이스를 사용할 수 있다. 예컨대, 계량 투여 흡입 디바이스 등의 공지된 디바이스나 분무기를 사용하여, 화합물을 단독으로 또는 처방된 혼합물의 분말로서, 또는 의약적으로 허용할 수 있는 담체와 조합하여 용액 또는 현탁액으로서 투여할 수 있다. 건조 분말 흡입기 등은, 단회 또는 다수회 투여용의 것이어도 좋고, 건조 분말 또는 분말 함유 캡슐을 이용할 수 있다. 또는, 적당한 구출제(驅出劑), 예컨대, 클로로플루오로알칸 또는 이산화탄소 등의 적합한 기체를 사용한 가압 에어졸 스프레이 등의 형태여도 좋다.

[0265] 통상 경구 투여의 경우, 1일 투여량은, 체중당 약 0.001 ㎎/㎏~100 ㎎/㎏, 어떤 양태로서는 0.1 ㎎/㎏~30 ㎎/㎏, 다른 양태로서는 0.1 ㎎/㎏~10 ㎎/㎏이 적당하고, 이것을 1회로 또는 2회~4회로 나누어 투여한다. 정맥 내 투여되는 경우에는, 1일 투여량은, 체중당 약 0.0001 ㎎/㎏~10 ㎎/㎏이 적당하고, 1일 1회~복수회로 나누어 투여한다. 또한, 경점막제로서는, 체중당 약 0.001 ㎎/㎏~100 ㎎/㎏을 1일 1회~복수회로 나누어 투여한다. 투여량은 증상, 연령, 성별 등을 고려하여 개개의 경우에 따라 적절하게 결정된다.

[0266] 투여 경로, 제형, 투여 부위, 부형제나 첨가제의 종류에 따라 다르지만, 본 발명의 의약 조성물은, 0.01 중량%~100 중량%, 어떤 양태로서는 0.01 중량%~50 중량%의 유효 성분인 1종 또는 그 이상의 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 함유한다.

[0267] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, 전술한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 유효성을 나타낸다고 생각되는 질환의 여러 가지 치료제 또는 예방제와 병용할 수 있다. 그 병용은, 동시 투여, 또는 별개로 연속해서, 또는 원하는 시간 간격을 두고 투여해도 좋다. 동시 투여 제제는, 별개로 제제화되어 있어도 좋고, 전술한 식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 유효성을 나타낸다고 생각되는 질환의 여러 가지 치료제 또는 예방제와 식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 의약 조성물이어도 좋다.

[0268] [실시예]

[0269] 이하, 실시예에 기초하여, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 제조법을 더 상세히 설명한다. 또, 본 발명은, 하기 실시예에 기재된 화합물에 한정되는 것은 아니다. 또한, 원료 화합물의 제법을 제조예에, 공지 화합물의 제법을 참고예에 각각 나타낸다. 또한, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 제조법은, 이하에 나타낸 구체적 실시예의 제조법에만 한정되는 것은 아니며, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 이들 제조법의 조합, 또는 당업자에게 자명한

방법에 의해서도 제조될 수 있다.

[0270] 제조예 1

[0271] 5-클로로-1H-인돌-7-카르복실산(500 ㎎), 트리페닐포스핀(1.01 g), 에탄올(235 ㎎) 및 톨루엔(20 ㎖)의 혼합물에, 실온하, 아조디카르복실산디에틸(2.2 M 톨루엔 용액, 1.74 ㎖)을 적하하였다. 실온에서 2시간 교반하고, 반응 혼합물을 감압하 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여, 5-클로로-1H-인돌-7-카르복실산에틸(550 ㎎)을 백색 고체로서 얻었다.

[0272] 제조예 2

[0273] 5-(1-히드록시에틸)티오펜-2-카르복실산에틸(1.01 g), 디페닐포스포릴아지드(1.67 g), 톨루엔(10 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(905 ㎕)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온하여 15시간 교반하였다. 반응액을 물, 1 M 염산으로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 감압하 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여, 5-(1-아지드에틸)티오펜-2-카르복실산에틸(1.03 g)을 무색 유상물(油狀物)로서 얻었다.

[0274] 제조예 3

[0275] 5-(1-아지드에틸)티오펜-2-카르복실산에틸(1.03 g), THF(20 ㎖) 및 물(4 ㎖)의 혼합물에, 트리페닐포스핀(2.35 g)을 실온하 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 방냉한 후, 감압하 농축하고, 톨루엔 공비(共沸)하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제한 후, 농축하여 얻어진 잔사에 4 M 염화수소/아세트산에틸 용액(1.5 ㎖)을 첨가하였다. 3분간 교반한 후, 감압하에서 재차 농축하였다. 이것에 디이소프로필에테르를 첨가하고, 석출한 백색 고체를 여과 채취하여, 5-(1-아미노에틸)티오펜-2-카르복실산에틸 염산염(979 ㎎)을 백색 고체로서 얻었다.

[0276] 제조예 4

[0277] 에틸 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-카르복실레이트(1.1 g) 및 DMF(9.0 ㎖)의 혼합물에, 0℃에서, 수소화나트륨[55% 디스퍼션 인 파라핀 리퀴드(dispersion in paraffin liquid), 280 ㎎]을 첨가하고, 실온에서, 30분간 교반하였다. 반응 혼합물에, 빙냉하, 1-(브로모에틸)-4-클로로벤젠(1.2 g)의 DMF(2.0 ㎖) 용액을 첨가하고, 실온에서, 3일간 교반하였다. 반응 혼합물에, 수소화나트륨(55% 디스퍼션 인 파라핀 리퀴드, 280 ㎎)을 첨가하고, 1일 교반하였다. 반응 혼합물에, 물 및 아세트산에틸을 첨가하고, 분액 조작을 행하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 여과 후, 여과액을 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여, 에틸 1-(4-클로로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-카르복실레이트(510 ㎎)를 얻었다.

[0278] 제조예 5

[0279] 메틸 3-아미노-2-히드록시벤조에이트(700 ㎎) 및 THF(21 ㎖)의 혼합물에, 4-클로로페닐이소티오시아네이트(717 ㎎)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 요오드화구리(0.87 g), 트리에틸아민(641 ㎕)을 순차 첨가하고, 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 메탄올을 첨가하고, 셀라이트를 이용하여 여과하고, 여과액을 감압 농축하였다. 잔사에 아세트산에틸(20 ㎖)을 첨가하고, 불용물을 여과 제거하고, 여과액을 감압 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=2:1)로 정제한 후, n-헥산-아세트산에틸(10:1, 11 ㎖)로 분쇄(trituration)함으로써, 메틸 2-[(4-클로로페닐)아미노]-1,3-벤조옥사졸-7-카르복실레이트(270 ㎎)를 담황색 고체로서 얻었다.

[0280] 제조예 6

[0281] 1H-인돌-7-카르복실산메틸(100 ㎎), DMF(1 ㎖)의 혼합물에, 실온에서 tert-부톡시칼륨(75 ㎎)을 첨가하여 5분간 교반하였다. 반응 혼합물에 4-(브로모메틸)벤조니트릴(131 ㎎)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 순서대로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 증류 제거하여, 조(粗; crude) 1-(4-시아노벤질)-1H-인돌-7-카르복실산메틸(211 ㎎)을 얻었다. 조 1-(4-시아노벤질)-1H-인돌-7-카르복실산메틸(211 ㎎), THF(10 ㎖), 메탄올(5 ㎖)의 혼합물에 1 M 수산화나트륨 수용액(2.5 ㎖)을 첨가하고, 얻어진 혼합액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 방냉한 후, 감압하 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔사에 아세트산에틸을 첨가하고, 물로 추출하였다. 수층(水層)에 1 M 염산(2.5 ㎖)을 첨가하여 중화하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 이 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 증류 제거하여, 조 1-(4-카르바모일벤질)-1H-인돌-7-카르복실산(230 ㎎)을 얻었다. 조 1-(4-카르바모일벤질)-

1H-인돌-7-카르복실산(229 mg), (S)-4-[1-아미노에틸]벤조산메틸 염산염(123 mg), 및 HOBt(23 mg), DMF(3 ㎖)의 혼합물에 EDCI·HCl(150 ㎕)을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 물을 첨가하고, 아세트산에틸-디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 순서대로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 증류 제거한 후, 얻어진 잔사에 메탄올을 첨가하였다. 석출한 고체를 여과 채취하고, 건조하여, (S)-4-[1-({[1-(4-카르바모일벤질)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조산메틸(142 mg)을 얻었다.

[0282] 제조예 7

[0283] 1-(4-클로로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-카르복실산(310 mg), 메틸 4-[(1S)-1-아미노에틸]벤조에이트 염산염(240 mg), EDCI·HCl(210 mg), HOBt(160 mg), 피리딘(0.25 ㎖) 및 DMF(3.00 ㎖)의 혼합물을, 실온에서 3일간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 여과 후, 여과액을 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여, 메틸 4-[(1S)-1-({[1-(4-클로로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조에이트(129 mg)를 얻었다.

[0284] 제조예 8

[0285] 메틸 트랜스-4-아세틸시클로헥산카르복실레이트(0.5 g), 피리딘(5.0 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하 히드록실아민 염산염(0.57 g)을 첨가하고, 실온하 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하였다. 잔사에 아세트산에틸, 10% 시트르산 수용액을 첨가하고, 수층을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 합하여 10% 시트르산 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물, 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축하여 메틸 트랜스-4-(N-히드록시에탄이미도일)시클로헥산카르복실레이트(0.45 g)를 얻었다.

[0286] 제조예 9

[0287] 메틸 트랜스-4-(N-히드록시에탄이미도일)시클로헥산카르복실레이트(0.44 g), 에탄올(8.0 ㎖)의 혼합물에, 진한 암모니아수(2.0 ㎖), 레이니 니켈(2.0 ㎖)의 에탄올 현탁액(6.0 ㎖)을 첨가하고, 3.4기압의 수소 분위기하, 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하 농축하였다. 잔사에 디에틸에테르를 첨가하고, 빙냉하 4 M 염화수소-디옥산 용액(1.0 ㎖)을 첨가하고, 석출한 고체를 여과 채취하고, 디에틸에테르로 세정하여, 메틸 트랜스-4-(1-아미노에틸)시클로헥산카르복실레이트 염산염(0.42 g)을 얻었다.

[0288] 제조예 10

[0289] 5,6,7,8-테트라히드로-2H-[1]벤조티에노[2,3-d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온(1.5 g), 탄산칼륨(1.4 g)에 DMF(15 ㎖)를 첨가하고, 빙냉하, 요오드화메틸(1.2 ㎖)을 첨가하여 실온에서 6시간 교반하였다. 요오드화메틸(0.61 ㎖)을 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반한 후, 반응 혼합물에 물(15 ㎖)을 첨가하고, 고체를 여과 채취하고, 물로 세정하고, 감압하 건조하여 1-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2H-[1]벤조티에노[2,3-d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온(1.3 g)을 얻었다.

[0290] 제조예 11

[0291] 1-메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2H-[1]벤조티에노[2,3-d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온(0.50 g)에 에탄올(20 ㎖)을 첨가하고, 트리에틸아민(0.44 ㎖), 메틸 4-[(1S)-1-아미노에틸]벤조에이트 염산염을 순차 첨가하여, 18시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 10% 시트르산 수용액(15 ㎖)을 첨가하였다. 혼합물에 아세트산에틸을 첨가하고, 물로 세정하고, 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 여과하고, 감압하 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸:90/10-75/25)로 정제하여, 메틸 4-[(1S)-1-({[2-(메틸아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-3-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조에이트(0.42 g)를 얻었다.

[0292] 제조예 12

[0293] 메틸 4-[(1S)-1-({[2-(메틸아미노)-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티엔-3-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조에이트(0.41 g)에 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논(4.0 ㎖)을 첨가하고, 빙냉하, 탄산칼륨(0.30 g), 1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠(0.34 g)을 첨가하여 50℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 물(50 ㎖)을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸:15/1-4/1)로 정제하여, 메틸 4-{(1S)-1-[({2-[(4-클로로벤질)(메틸)아미노]-4,5,6,7-테트라히드로-1-벤조티오펜-3-일}카르보닐)아미

노]에틸}벤조에이트(0.15 g)를 얻었다.

[0294] 제조예 13

[0295] 5-브로모-1-(4-클로로벤질)-1H-인돌-7-카르복실산메틸(300 ㎎), 트리메틸보록신(100 ㎎), 및 탄산칼륨(165 ㎎), 1,4-디옥산(9 ㎖)의 혼합물에, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(46 ㎎)을 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을, 가열 환류하, 15시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 방냉하고, 물을 첨가한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여, 1-(4-클로로벤질)-5-메틸-1H-인돌-7-카르복실산메틸(60 ㎎)을 얻었다.

[0296] 제조예 14

[0297] (3-옥소-1,3-디히드로-2-벤조푸란-1-일)(트리페닐)포스포늄 브로마이드(5.1 g) 및 테트라히드로푸란(50 ㎖)의 혼합물에, 아르곤 분위기하, 실온에서, 칼륨 tert-부톡사이드(1.3 g) 및 5-클로로-2-니트로벤즈알데히드(1.0 g)를 첨가하고, 5분간 교반하였다. 반응 혼합물에, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 여과 후, 여과액을 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여, 3-(5-클로로-2-니트로벤질리덴)-2-벤조푸란-1(3H)-온(808 ㎎)을 얻었다.

[0298] 제조예 15

[0299] 3-(5-클로로-2-니트로벤질리덴)-2-벤조푸란-1(3H)-온(808 ㎎), 환원철(750 ㎎), 염화암모늄(72 ㎎), 물(2.5 ㎖) 및 에탄올(25 ㎖)의 혼합물을, 80℃에서, 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과하고, 감압하 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여, 3-(2-아미노-5-클로로벤질리덴)-2-벤조푸란-1(3H)-온(466 ㎎)을 얻었다.

[0300] 제조예 16

[0301] 1-(6-브로모피리딘-3-일)에타논(5.00 g), 프로판-1,3-디일비스(디페닐포스핀)(1.546 g), DMF(55 ㎖), 메탄올(30 ㎖), 트리에틸아민(10.5 ㎖)을 혼합한 후, 반응 용기 내를 탈기하고, 아르곤으로 치환하였다. 이것에 아세트산팔라듐(II)(842 ㎎)을 첨가한 후, 반응 용기 내를 일산화탄소로 치환하고, 70℃에서 2일간 교반하였다. 실온으로 방냉한 후, 반응 혼합물을 디에틸에테르-아세트산에틸의 혼합액으로 희석하고, 물, 포화 식염수로 순서대로 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여, 5-아세틸피리딘-2-카르복실산메틸(1.16 g)을 얻었다.

[0302] 제조예 17

[0303] 3-(2-아미노-5-클로로벤질리덴)-2-벤조푸란-1(3H)-온(466 ㎎)의 에탄올(3.5 ㎖) 용액에, 실온에서, 1 M 수산화나트륨 수용액(3.4 ㎖)을 첨가하고, 45분간 가열 환류하였다. 반응 혼합물에, 빙냉하, 1 M 염산을 첨가하여 산성으로 하고, 실온에서, 1시간 교반하였다. 생긴 석출물을 여과 분별하고, 여과액을 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 여과 후, 여과액을 감압하 농축하여, 2-(5-클로로-1H-인돌-2-일)벤조산(395 ㎎)을 얻었다.

[0304] 제조예 18

[0305] 2-(5-클로로-1H-인돌-2-일)벤조산(217 ㎎), DMF(4.0 ㎖) 및 THF(1.0 ㎖)의 혼합물에, 아르곤 분위기하, 실온에서, 수소화나트륨(55% 디스퍼션 인 파라핀 리퀴드, 77 ㎎)을 첨가하고, 5분간 교반하였다. 실온에서, 요오드화메틸(0.50 ㎖)을 첨가하고, 12시간 교반하였다. 반응 혼합물에, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 여과 후, 여과액을 감압하 농축하여, 메틸 2-(5-클로로-1-메틸-1H-인돌-2-일)벤조에이트(270 ㎎)를 얻었다.

[0306] 제조예 19

[0307] 메틸 4-프로피오닐벤조산(0.50 g), 피리딘(5.0 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하 히드록실아민 염산염(0.54 g)을 첨가하고, 실온하 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 잔사에 아세트산에틸과 10% 시트르산 수용액을 첨가하고, 수층을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 합하여 10% 시트르산 수용액, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물, 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축하고, 잔사에 에

탄올(15 ㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물에 레이니 니켈(2.0 ㎖)의 에탄올(15 ㎖) 현탁액, 진한 암모니아수(3.0 ㎖)를 첨가하고, 3기압의 수소 분위기하, 실온에서 14시간 교반하였다. 반응 혼합물 중의 불용물을 셀라이트로 여과 분별하고, 여과액을 감압하 농축하였다. 잔사에 디에틸에테르(10 ㎖)를 첨가하고, 빙냉하 4 M-염화수소/디옥산 용액(1.0 ㎖)을 첨가하였다. 석출한 결정을 여과 채취하고, 디에틸에테르로 세정하여, 메틸 4-(1-아미노프로필)벤조산 염산염(0.51 g)을 얻었다.

[0308] 제조예 20

[0309] 5-아세틸피리딘-2-카르복실산메틸(1.00 g), THF(24 ㎖), 메탄올(12 ㎖)의 혼합물에 수소화붕소나트륨(110 ㎎)을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 감압하 농축한 후, 얻어진 잔사에 포화 염화나트륨 수용액을 첨가하였다. 아세트산에틸로 추출한 후, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 증류 제거한 후, 감압하 건조하여, 5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-카르복실산메틸(897 ㎎)을 얻었다.

[0310] 제조예 21

[0311] 5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-카르복실산메틸(895 ㎎), 디클로로메탄(10 ㎖)의 혼합물을 빙냉하고, 트리에틸아민(1.72 ㎖)과 메탄술포닐클로라이드(765 ㎕)를 첨가하였다. 혼합물을 빙냉하에서 3분간 교반한 후, 실온에서 30분간 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 이 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하 용매를 증류 제거하여, 담황색 유상(油狀) 잔사(1.457 g)를 얻었다. 이 잔사를, DMF(5 ㎖), 아지드화나트륨(965 ㎎)과 혼합한 후, 60℃에서 1시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 방냉한 후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸-디에틸에테르의 혼합액으로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 순서대로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 감압하 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여, 5-(1-아지드에틸)피리딘-2-카르복실산메틸(828 ㎎)을 얻었다.

[0312] 제조예 22

[0313] 3-히드록시-4-메틸벤조산(3.0 g), 탄산칼륨(10.9 g), 아세토니트릴(60 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하, 요오드화에틸(4.8 ㎖)을 첨가하고, 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 그 후, 요오드화에틸(4.8 ㎖)을 추가하고, 70℃에서 3일간 교반하였다. 또한 요오드화에틸(4.8 ㎖), 탄산칼륨(5.5 g)을 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 물(100 ㎖)을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하고, 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 탈수한 후, 감압하 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산:5/95)로 정제하여, 에틸 3-에톡시-4-메틸벤조에이트(4.0 g)를 얻었다.

[0314] 제조예 23

[0315] (S)-4-(1-아세트아미도에틸)벤조산메틸(4.40 g), 진한 황산(15 ㎖)을 실온에서 혼합하고, 균일하게 될 때까지 교반한 후, 빙냉하였다. 이것에, 발연질산(3 ㎖)과 진한 황산(2 ㎖)의 혼합액을 30분간에 걸쳐, 내부 온도를 10℃ 이하로 유지하면서 적하하였다. 적하 종료 후, 혼합물을 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 빙수에 붓고, 교반한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 감압하 용매를 증류 제거하여, (S)-4-(1-아세트아미도에틸)-3-니트로벤조산메틸(4.83 g)을 얻었다.

[0316] 제조예 24

[0317] 수소 분위기하, (S)-4-(1-아세트아미도에틸)-3-니트로벤조산메틸(4.83 g), 아세트산에틸(30 ㎖), 10% 팔라듐/탄소(500 ㎎)의 혼합물을, 실온에서 18시간 교반하였다. 반응 후, 촉매를 여과 제거하고, 감압하 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔사에, 아세트산에틸을 첨가하고, 가열 환류하였다. 이것을 실온으로 방냉한 후, 석출물을 여과 채취하여, (S)-3-아미노-4-(1-아세트아미도에틸)벤조산메틸(3.31 g)을 얻었다.

[0318] 제조예 25

[0319] 에틸 3-에톡시-4-메틸벤조에이트(2.0 g), N-브로모숙신이미드(1.9 g), 아세트산에틸(40 ㎖)의 혼합물에, 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(15 ㎎)을 첨가하고, 가열 환류하, 14시간 교반하였다. 혼합물을 방냉하고, 헥산을 첨가하여 석출한 고체를 여과 분별하고, 얻어진 여과액을 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산:5/95)로 정제하여, 에틸 4-(브로모메틸)-3-에톡시벤조에이트(2.4 g)를 얻었다.

[0320] 제조예 26

[0321] 4-클로로-1H-피롤-2-카르복실산(0.20 g), DMF(2.0 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하 칼륨 tert-부톡사이드(0.31 g)를 첨

가하고, 실온에서 15분 교반하였다. 반응 혼합물에, 빙냉하 1-브로모메틸-4-클로로벤젠(0.29 g)을 첨가하고, 실온하 14시간 교반하였다. 반응 혼합물에 실온하, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하였다. 여과액을 감압하 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-클로로-1-(4-클로로벤질)-1H-피롤-2-카르복실산(0.06 g)을 얻었다.

[0322] 제조예 27

[0323] 아질산나트륨(193 ㎎), 진한 황산(2 ㎖)의 혼합물에, (S)-3-아미노-4-(1-아세트아미도에틸)벤조산메틸(600 ㎎)의 아세트산(6 ㎖) 용액을 적하하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 빙냉한 염화구리(I)(550 ㎎)의 진한 염산(6 ㎖) 용액에, 상술한 반응 혼합물을 적하한 후, 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 빙수에 붓고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 물로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제하여, (S)-4-(1-아세트아미도에틸)-3-클로로벤조산메틸(465 ㎎)을 얻었다.

[0324] 제조예 28

[0325] 4-포르밀-3-메톡시벤조산메틸(3.30 g), THF(30 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하, 메틸마그네슘브로마이드(3 M 디에틸에테르 용액, 3.60 ㎖)를 적하하였다. 적하 후, 혼합물을 빙냉하에서 1시간 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 반응을 정지하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨 수용액으로 건조하였다. 용매를 감압하 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여, 4-(1-히드록시에틸)-3-메톡시벤조산메틸(1.92 g)을 얻었다.

[0326] 제조예 29

[0327] 1-(4-브로모페닐)-1-시클로프로필메탄아민(1.08 g), THF(10 ㎖)의 혼합물에, 트리에틸아민(1 ㎖)과 디-tert-부틸디카르보네이트(1.25 ㎖)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 교반하였다. 용매를 감압하 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여, tert-부틸[(4-브로모페닐)(시클로프로필)메틸]카르바메이트(1.36 g)를 얻었다.

[0328] 제조예 30

[0329] 4-(1-히드록시에틸)-3-메톡시벤조산메틸(1.92 g), 디페닐포스포릴아지드(2.76 g), 톨루엔(20 ㎖)의 혼합물에, 실온에서 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(1.5 ㎖)을 첨가하고, 실온에서 2일간 교반하였다. 이 혼합물에, THF(10 ㎖), 물(5 ㎖), 트리페닐포스핀(3.0 g)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 방냉하고, 감압하, 용매를 증류 제거한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 이 유기층에 대하여, 1 M 염산 수용액(50 ㎖)을 첨가하여, 목적물을 수층에 추출하였다. 이 수층에 1 M 수산화나트륨 수용액(60 ㎖)을 첨가한 후, 목적물을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 감압하 증류 제거한 후, 얻어진 잔사(748 ㎎)에, 4 M 염화수소 1,4-디옥산 용액(4 ㎖)을 첨가하고, 3분간 교반한 후, 감압하 농축하였다. 이 잔사에 아세트산에틸을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반한 후, 석출물을 여과 채취하여, 4-(1-아미노에틸)-3-메톡시벤조산메틸 염산염(439 ㎎)을 얻었다.

[0330] 제조예 31

[0331] (S)-4-(1-아세트아미도에틸)-3-클로로벤조산메틸(464 ㎎)과 2 M 염산(12 ㎖)의 혼합물을 100℃에서 2일간 교반하였다. 실온으로 방냉한 후, 혼합물을 감압하 농축하고, 또한 에탄올로 공비하고, 건조하여, (S)-4-(1-아미노에틸)-3-클로로벤조산 염산염(428 ㎎)을 얻었다.

[0332] 제조예 32

[0333] 수소화나트륨(0.29 g, 55% 디스퍼션 인 파라핀 리퀴드), DMF(10 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하, 메틸 4H-퓨로[3,2-b]피롤-5-카르복실레이트(0.5 g)를 첨가하여 10분 교반하고, 또한 1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠(0.81 g)을 첨가하여 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액(10 ㎖)을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸:5/1-3/1)로 정제하여, 4-(4-클로로벤질)-4H-퓨로[3,2-b]피롤-5-카르복실산(0.35 g)을 얻었다.

[0334] 제조예 33

[0335] 4-{[(tert-부톡시카르보닐)아미노](시클로프로필)메틸}벤조산메틸(793 ㎎), 메탄올(5 ㎖), 4 M 염화수소/디옥산

(5 ㎖)을 혼합하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 용매를 감압하에서 증류 제거한 후, 잔사에 아세트산에틸을 첨가하였다. 석출한 고체를 여과 채취하고, 감압하 건조하여 4-[아미노(시클로프로필)메틸]벤조산메틸 염산염(561 ㎎)을 얻었다.

[0336] 제조예 34

[0337] 7-브로모-5-메톡시-1H-인돌(1.2 g), THF(12 ㎖)의 혼합물을, 아르곤 분위기하, -78℃에서 교반하였다. 반응 혼합물에 n-부틸리튬 n-헥산 용액(1.65 M, 9.6 ㎖)을 -50℃ 이하에서 적하하였다. 반응 혼합물을 빙냉하 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각하고, 드라이아이스(10 g)를 첨가하여, 서서히 실온까지 승온하였다. 반응 혼합물을 10% 시트르산 수용액에 붓고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하였다. 여과액을 감압하 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(THF/헥산=20→60%)로 정제하여, 5-메톡시-1H-인돌-7-카르복실산(0.60 g)을 얻었다.

[0338] 제조예 35

[0339] 에틸 4-(브로모메틸)-3-에톡시벤조에이트(2.4 g)에 DMF(24 ㎖)를 첨가하고, 아지드화나트륨(0.54 g)을 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 물(50 ㎖)을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하며, 얻어진 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하 농축하였다. 잔사에 THF(21 ㎖) 및 물(4.0 ㎖)을 첨가하고, 트리페닐포스핀(6.6 g)을 첨가하여 실온에서 1시간 교반하고, 75℃에서 1시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉하고, 1 M 염산 수용액을 첨가하여 pH를 2로 한 후, 디에틸에테르로 세정하였다. 수층을, 포화 중조수로 중화하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압하 농축하였다. 빙냉하, 잔사에 아세트산에틸(4.0 ㎖), 4 M 염화수소 아세트산에틸 용액(4.0 ㎖)을 첨가하고, 석출한 고체를 여과 채취하고, 아세트산에틸로 세정한 후, 60℃에서 감압하 건조하여, 에틸 4-(아미노메틸)-3-에톡시벤조에이트 염산염(1.1 g)을 얻었다.

[0340] 제조예 36

[0341] 아르곤 분위기하, 빙냉한 니트로소늄 테트라플루오로보레이트(355 ㎎)와 디클로로메탄(15 ㎖)의 혼합물에, (S)-3-아미노-4-(1-아세트아미도에틸)벤조산메틸(650 ㎎)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 교반하였다. 이것에 1,2-디클로로벤젠(15 ㎖)을 첨가하고, 디클로로메탄을 감압하 증류 제거한 후에, 혼합물을 160℃에서 2시간 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 용매를 감압하 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름-메탄올)로 정제하여, (S)-4-(1-아세트아미도에틸)-3-플루오로벤조산메틸(266 ㎎)을 얻었다.

[0342] 제조예 37

[0343] 메틸 4-시아노-2-메틸벤조에이트(3.0 g), 메탄올(60 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하, 디클로로코발트 6수화물(8.1 g)을 첨가하여 교반하였다. 혼합물에 수소화붕소나트륨(3.9 g)을 천천히 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 빙냉하, 반응 혼합물에 포화 암모니아수(20 ㎖)를 첨가하고, 실온에서 30분 교반하였다. 이 용액을 셀라이트 여과하고, 메탄올로 세정하였다. 여과액을 감압하 농축하고, 얻어진 잔사에 1 M 염산(50 ㎖)을 첨가하고, 디에틸에테르로 세정하였다. 수층에 포화 중조수를 첨가하여 pH를 8로 하고, 또한 1 M 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 10으로 하였다. 혼합물에 클로로포름을 첨가하여 추출하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 4 M 염화수소 디옥산 용액(10 ㎖)을 첨가하고, 감압하 농축하였다. 고체를 디에틸에테르로 세정한 후, 여과 채취하고, 60℃에서 감압하 건조하여, 메틸 4-(아미노메틸)-3-메틸벤조에이트 염산염(3.0 g)을 얻었다.

[0344] 제조예 38

[0345] 1-(비페닐-4-일메틸)-1H-인돌-7-카르복실산(0.20 g), 메틸 4-[(1S)-1-아미노에틸]벤조에이트 염산염, HATU에 DMF(4.0 ㎖)를 첨가하고, 빙냉하, 디이소프로필에틸아민(0.26 ㎖)을 첨가한 후, 실온에서 22시간 교반하였다. 다시 빙냉하고, 10% 시트르산 수용액(4.0 ㎖)을 첨가하여, 석출한 고체를 여과 채취하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압하 건조하여, 메틸 4-[(1S)-1-({[1-(비페닐-4-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조에이트(0.30 g)를 얻었다.

[0346] 제조예 39

[0347] 시스-4-(부톡시카르보닐)시클로헥산카르복실산(3.3 g), 염화티오닐(13 ㎖)의 혼합물에 DMF(2방울)를 첨가하고, 50℃에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 톨루엔 공비하여 잔사를 얻었다. 요오드화구리(5.2 g), THF(13 ㎖)의 혼합물을 아르곤 분위기하, 내부 온도 -40℃에서 교반하였다. 반응 혼합물에 메틸리튬의

디에틸에테르 용액(1.1 M, 55 ㎖)을 내부 온도 -30℃~-40℃에서 약 15분에 걸쳐 적하하고, 같은 온도에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 내부 온도 -60℃로 냉각하고, 상술한 잔사의 THF 용액(10 ㎖)을 내부 온도 -50℃~-60℃에서 약 5분에 걸쳐 적하하였다. 같은 온도에서 0.5시간 교반하고, 메탄올(15 ㎖)을 적하하여, 실온까지 승온하였다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액과 아세트산에틸을 첨가하고, 수층을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 염화암모늄 수용액, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하고, 여과액을 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=9:1)로 정제하여, 부틸 시스-4-아세틸시클로헥산카르복실레이트(2.2 g)를 얻었다.

[0348] 제조예 40

[0349] 5-메틸-1H-인돌-7-카르복실산(1.1 g), 탄산칼륨(1.3 g)에 DMF(22 ㎖)를 첨가하고, 빙냉하, 요오드화메틸(1.3 ㎖)을 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반한 후, 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액을 첨가하여 pH를 3으로 하였다. 아세트산에틸로 추출하고, 얻어진 유기층을 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 탈수한 후, 여과하고, 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸:95/5-85/15)로 정제하여, 메틸 5-메틸-1H-인돌-7-카르복실레이트(1.2 g)를 얻었다.

[0350] 제조예 41

[0351] 빙냉한 메틸 6-히드록시피리딘-2-카르복실레이트(800 ㎎), DME(10.5 ㎖), DMF(2.6 ㎖)의 혼합물에, 수소화나트륨(55% 오일 디스퍼션, 240 ㎎)을 첨가하고, 10분간 교반하였다. 이것에 브롬화리튬(910 ㎎)을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 15분간 교반한 후, 또한 4-클로로벤질브로마이드(2.15 g)를 첨가하였다. 이 혼합물을 65℃에서 20시간 교반하였다. 물을 첨가하고, 아세트산에틸-디에틸에테르로 추출한 후, 유기층을 물, 포화 식염수로 순서대로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여, 1-(4-클로로벤질)-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-2-카르복실산메틸(270 ㎎; 실시예 41a)과 6-[(4-클로로벤질)옥시]피리딘-2-카르복실산메틸(448 ㎎; 실시예 41b)을 각각 무색 유상물로서 얻었다.

[0352] 제조예 42

[0353] 5-브로모-1H-인돌-7-카르복실산메틸(300 ㎎), 1-메틸-2-피롤리디논(6 ㎖), 메탄술핀산나트륨(600 ㎎), 요오드화구리(I)(1.10 g)의 혼합물을, 아르곤 분위기하, 150℃에서 17시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 방냉하고, 아세트산에틸을 첨가한 후, 불용물을 여과 제거하였다. 여과액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 순서대로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 감압하 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여, 5-(메탄술포닐)-1H-인돌-7-카르복실산메틸(91 ㎎)을 얻었다.

[0354] 제조예 43

[0355] tert-부틸카르바메이트(5.60 g), n-프로판올(50 ㎖)의 혼합물에, 0.5 M 수산화나트륨 수용액(94 ㎖), 차아염소산 tert-부틸(5.32 ㎖)을 첨가하고, 실온에서 20분간 교반하였다. 반응 혼합물에, 빙냉하, (DHQD)2Phal(766.5 ㎎)의 n-프로판올(50 ㎖) 용액을 적하하였다. 또한 같은 온도에서, 4-비닐벤조산메틸에스테르(2.5 g)의 n-프로판올(80 ㎖) 용액을 30분간에 걸쳐 적하한 후, 오스민산칼륨 2수화물(253.8 ㎎)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙냉하, 1시간 교반한 후, 4℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 잔사에 물(250 ㎖)을 첨가하였다. 수층을 아세트산에틸(100 ㎖×3)로 추출하였다. 유기층을 합하여, 1 M 염산 수용액(200 ㎖) 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압하 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸=3:1)로 정제함으로써, 4-{(1R)-1-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시에틸}벤조산메틸(850 ㎎)을 백색 고체로서 얻었다.

[0356] 제조예 44

[0357] 메틸 1-(4-브로모벤질)-1H-인돌-7-카르복실레이트(0.63 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비-1,3,2-디옥사보로란(0.56 g), 아세트산칼륨(0.27 g), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(39 ㎎), 트리페닐포스핀(29 ㎎)에 톨루엔(6.0 ㎖)을 첨가하고, 아르곤 분위기하, 110℃에서 교반하였다. 5시간 교반한 후, 반응 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸=20/1-10/1)로 정제하여, 메틸 1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤질]-1H-인돌-7-카르복실레이트(0.45 g)를 얻었다.

[0358] 제조예 45

[0359] 7-브로모인단-1-올(1.06 g), 트리페닐포스핀(1.86 g), 4-클로로페놀(911 mg), 톨루엔(30 ㎖)의 혼합물에 실온하, 아조디카르복실산디에틸(2.2 M 톨루엔 용액, 3.3 ㎖)을 적하하였다. 적하 후, 혼합물을 실온하 2시간 교반하였다. 용매를 감압하 증류 제거한 후, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)로 정제하여, 7-브로모-1-(4-클로로페녹시)인단(306 mg)을 얻었다.

[0360] 제조예 46

[0361] 7-브로모-1H-피롤로[3,2-c]피리딘(0.16 g), THF(6.0 ㎖)의 혼합물에, 실온하, 디-tert-부틸디카르보네이트(0.26 g), N,N-디메틸-4-아미노피리딘(0.010 g)을 첨가하고, 실온하 17시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산=0～25%)로 정제하여, tert-부틸 7-브로모-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카르복실레이트(0.22 g)를 얻었다.

[0362] 제조예 47

[0363] 7-브로모인돌(3.3 g) 및 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미돈(33 ㎖) 혼합물에, 실온에서 2-페닐옥시란(2.5 ㎖) 및 탄산세슘(11 g)을 첨가하고, 80℃에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸 및 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=4:1)로 정제하여, 2-(7-브로모-1H-인돌-1-일)-1-페닐에탄올(5.1 g)을 얻었다.

[0364] 제조예 48

[0365] tert-부틸 7-브로모-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-1-카르복실레이트(0.20 g), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(0.028 g), 아세트산팔라듐(0.015 g), DMF(4.0 ㎖), 메탄올(6.0 ㎖), 트리에틸아민(0.28 ㎖)의 혼합물을 일산화탄소 분위기하 80℃에서 2일간 교반하였다. 반응 혼합물을 방냉하고, 아르곤으로 치환하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 물, 포화 식염수로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산=30%～60%)로 정제하여, 메틸 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-7-카르복실레이트(0.081 g)를 얻었다.

[0366] 제조예 49

[0367] 4-[(1S)-1-({[1-(4-클로로벤질)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조산(250 mg), DMF(5 ㎖)의 혼합물에, 1,1'-카르보닐디이미다졸(187 mg)을 실온에서 첨가하고, 5분간 교반한 후, 3-(아미노술포닐)프로필아세테이트(209 mg), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(173 ㎕)을 이 순서로 첨가하고, 3일간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉하고, 10% 시트르산수(30 ㎖)를 첨가하여 30분간 교반하였다. 석출한 고체를 여과 채취하고, 냉에탄올(4 ㎖)로 세정함으로써, 1-(4-클로로벤질)-N-[(1S)-1-(4-{[(3-아세톡시프로필)술포닐]카르바모일}페닐)에틸]-1H-인돌-7-카르복사미드(210 mg)를 담황색 고체로서 얻었다.

[0368] 제조예 50

[0369] 메틸 1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤질]-1H-인돌-7-카르복실레이트(0.30 g), 피리딘-2-일 트리플루오로메탄술포네이트(0.35 g), 인산삼칼륨(0.49 g), 팔라듐(II)클로라이드(27 mg), 비페닐-2-일(디시클로헥실)포스핀(0.11 g)에 디옥산(12 ㎖), 물(3.0 ㎖)을 첨가하고, 100℃에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=5/1-4/1)로 정제하여, 메틸 1-(4-피리딘-2-일벤질)-1H-인돌-7-카르복실레이트(0.15 g)를 얻었다.

[0370] 제조예 51

[0371] 2-(7-브로모-1H-인돌-1-일)-1-페닐에탄올(0.70 g)에 DMF(7.0 ㎖), tert-부틸(클로로)디메틸실란(0.47 g), 이미다졸 (0.23 g)을 첨가하고, 실온에서 25시간 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액(15 ㎖)을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하고, 얻어진 유기층을 식염수로 세정하였다. 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압하 농축하여, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=99/1-90/10)로 정제하여, 7-브로모-1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2-페닐에틸)-1H-인돌(0.92 g)을 얻었다.

[0372] 제조예 52

[0373] 7-브로모-1-(2-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}-2-페닐에틸)-1H-인돌(0.91 g)에 탈수 THF(30 ㎖)를 첨가하고, 아르곤 치환하, -78℃에서 n-부틸리튬 헥산 용액(1.6 M, 5.2 ㎖)을 첨가하였다. -78℃로부터 -5℃까지 승온하고, 30분 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 -78℃로 냉각하고, 드라이아이스를 첨가한 후, 실온까지 교반

하였다. 혼합물에 디에틸에테르를 첨가하고, 1 M 수산화나트륨 수용액으로 세정하였다. 얻어진 수층을 10% 시트르산 수용액으로 pH를 3으로 하고, 이것을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=3/1)로 정제하여, 1-[(E)-2-페닐비닐]-1H-인돌-7-카르복실산(0.34 g)을 얻었다.

[0374] 제조예 53

[0375] 1H-인돌-7-카르복실산메틸(1.5 g)에 DMF(15 ㎖)를 첨가하고, 빙냉하, 칼륨 tert-부톡사이드(1.5 g)를 첨가하여 10분 교반하였다. 거기에 4-(브로모메틸)비페닐(2.8 g)을 첨가하고, 실온에서 19시간 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 빙냉하고, 10% 시트르산 수용액(20 ㎖)을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=97/3-95/5)로 정제하여, 메틸 1-(비페닐-4-일메틸)-1H-인돌-7-카르복실레이트(2.5 g)를 얻었다.

[0376] 제조예 54

[0377] 메틸 1-(비페닐-4-일메틸)-1H-인돌-7-카르복실레이트(2.5 g)에 메탄올(20 ㎖), THF(20 ㎖), 1 M 수산화나트륨 수용액(10 ㎖)을 첨가하고, 60℃에서 16시간 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액(20 ㎖)을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하고, 식염수로 유기층을 세정하였다. 무수 황산나트륨으로 탈수한 후, 여과하고, 감압하 농축하고, 얻어진 잔사에 디이소프로필에테르를 첨가하여 고화하고, 여과 채취하였다. 이 고체를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=99/1-97/3)로 정제하여, 1-(비페닐-4-일메틸)-1H-인돌-7-카르복실산(0.99 g)을 얻었다.

[0378] 제조예 55

[0379] (6-피페리딘-1-일피리딘-3-일)메탄올(0.61 g)에 염화메틸렌(6.0 ㎖)을 첨가하고, 빙냉하, 티오닐클로라이드(1.0 ㎖)를 적하하였다. 또한 촉매량의 DMF를 첨가한 후, 실온에서 2시간 교반하였다. 염화 메틸렌(5.0 ㎖), 티오닐클로라이드(1.0 ㎖)를 첨가하고, 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, DMF(10 ㎖)를 첨가하고, 빙냉하, 메틸 1H-인돌-7-카르복실레이트(0.56 g), 칼륨 tert-부톡사이드(1.3 g)를 첨가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸과 물을 첨가하여 추출하고, 유기층을 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=95/5-70/30)로 정제하여, 메틸 1-[(6-피페리딘-1-일피리딘-3-일)메틸]-1H-인돌-7-카르복실레이트(0.12 g)를 얻었다.

[0380] 제조예 56

[0381] 메틸 1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)벤질]-1H-인돌-7-카르복실레이트(0.15 g), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐(14 ㎎), 불화세슘(0.17 g), 3-브로모피리딘(79 ㎎)에 디옥산(4.5 ㎖)을 첨가하고, 아르곤 분위기하, 100℃에서 21시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=2/1-1/1)로 정제하여, 메틸 1-(4-피리딘-3-일벤질)-1H-인돌-7-카르복실레이트(0.13 g)를 얻었다.

[0382] 제조예 57

[0383] (1-페닐피페리딘-4-일)메탄올(958 ㎎), 메틸 1H-인돌-7-카르복실레이트(590 ㎎) 및 톨루엔(20 ㎖)의 혼합물에, 실온하, (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴(1.0 g)을 첨가하였다. 100℃에서, 1일 교반하였다. 반응 혼합물을, 실온이 될 때까지 냉각하고, 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하여, 메틸 1-[(1-페닐피페리딘-4-일)메틸]-1H-인돌-7-카르복실레이트(163 ㎎)를 얻었다.

[0384] 제조예 58

[0385] 4-페닐티오펜-2-메탄올(0.21 g), 톨루엔(2.0 ㎖), 촉매량의 피리딘을 첨가하고, 빙냉하, 티오닐클로라이드(0.16 ㎖)를 적하하였다. 실온에서 3시간 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 톨루엔으로 공비하고, 60℃에서 감압하 건조하여 2-(클로로메틸)-4-페닐티오펜(0.22 g)을 얻었다.

[0386] 제조예 59

[0387] 메틸 4-브로모-1-(4-클로로벤질)-1H-피롤-2-카르복실레이트(0.72 g), DMF(21 ㎖)의 혼합물에, 페닐붕산(0.30 g), 탄산나트륨(0.58 g), 물(3.0 ㎖), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.13 g)을 첨가하고, 100℃에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸, 물을 첨가하고, 불용물을 셀라이트로 여과 분별하였다. 유기층을

물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하였다. 여과액을 감압하 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산=0～10%)로 정제하여, 메틸 1-(4-클로로벤질)-4-페닐-1H-피롤-2-카르복실레이트(0.26 g)를 얻었다.

[0388] 제조예 60

[0389] tert-부틸 4-{[7-({(1S)-1-[4-(메톡시카르보닐)페닐]에틸}카르바모일)-1H-인돌-1-일]메틸}피페리딘-1-카르복실레이트(1.67 g) 및 THF(20 ㎖)의 혼합물에, 실온에서, 4 M 염화수소 아세트산에틸 용액(2.0 ㎖)을 첨가하고, 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을, 60℃에서, 6시간 교반하였다. 반응 혼합물을, 감압하 농축하였다. 잔사를 아세트산에틸 및 디에틸에테르로 세정하고, 여과 채취하고, 감압하 건조하여, 메틸 4-[(1S)-1-({[1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조에이트 염산염(1.46 g)을 얻었다.

[0390] 제조예 61

[0391] 메틸 4-[(1S)-1-({[1-(피페리딘-4-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조에이트 염산염(150 ㎎) 및 디클로로메탄(2.0 ㎖)의 혼합물에, 실온에서, 트리아세톡시수소화붕소나트륨(210 ㎎) 및 벤즈알데히드(70 ㎎)를 첨가하고, 3일간 교반하였다. 반응 혼합물에, 물을 첨가하였다. 또한, 1 M 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 염기성으로 하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 여과 후, 여과액을 감압하 농축하여, 백색 고체로서 메틸 4-{(1S)-1-[({1-[(1-벤질피페리딘-4-일)메틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]에틸}벤조에이트(121 ㎎)를 얻었다.

[0392] 제조예 62

[0393] 메틸 1-(1,3-벤조옥사졸-2-일메틸)-1H-인돌-7-카르복실레이트(0.22 g), 메탄올(2.0 ㎖), THF(2.0 ㎖), 1 M 수산화나트륨 수용액(1.0 ㎖)을 첨가하고, 70℃에서 14시간 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉하고, 10% 시트르산 수용액(5.0 ㎖)을 첨가하여, 석출한 고체를 여과 채취하고, 물, 디에틸에테르/헥산(1/1)으로 세정하여, 1-{2-[(2-히드록시페닐)아미노]-2-옥소에틸}-1H-인돌-7-카르복실산(0.18 g)을 얻었다.

[0394] 제조예 63

[0395] 4-{[(1H-벤즈이미다졸-2-일카르보닐)아미노]메틸}벤조산메틸(230 ㎎), 탄산칼륨(257 ㎎), DMF(4.6 ㎖)의 혼합물에, p-클로로벤질브로마이드(191 ㎎)를 첨가하고, 실온에서 2.5일간 교반하였다. 반응 혼합물에 물(30 ㎖)을 첨가하고, 아세트산에틸(30 ㎖)로 추출하였다. 유기층을 포화 중조수, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 여과하고, 농축하여 얻어진 잔사를 메탄올(2 ㎖)로 세정함으로써, 4-[({[1-(4-클로로벤질)-1H-벤조이미다졸-2-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조산메틸(269 ㎎)을 백색 고체로서 얻었다.

[0396] 제조예 64

[0397] 에틸 5-클로로-1H-인돌-7-카르복실레이트(3.0 g), 아세트산(30 ㎖)의 혼합물에 나트륨시아노보로히드라이드(2.5 g)를 첨가하여 실온에서 19시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 잔사에 포화 중조수를 첨가하여 pH를 8로 하였다. 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압하 농축하였다. 잔사에 디에틸에테르/헥산(1/5)을 첨가하여 고체화하고, 여과 채취하였다. 이 고체에 아세트산에틸(10 ㎖)을 첨가하고, 4 M 염화수소아세트산에틸(10 ㎖)을 첨가한 후, 감압하 농축하였다. 잔사에 디에틸에테르/헥산 혼합물(1/5)을 첨가하고, 고체를 여과 채취하고, 감압하 건조하여, 에틸 5-클로로인돌린-7-카르복실레이트 염산염(1.6 g)을 얻었다.

[0398] 제조예 65

[0399] 에틸 1-[(5-브로모피리딘-2-일)메틸]-5-클로로-1H-인돌-7-카르복실레이트(0.30 g), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀)(88 ㎎), 나트륨 tert-부톡사이드(0.12 g), 피페리딘(84 ㎎), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(70 ㎎), 탈수 톨루엔(6.0 ㎖)의 혼합물에 아르곤을 10분간 버블링한 후, 110℃에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 디에틸에테르로 세정하였다. 여과액에 포화 중조수를 첨가하고 디에틸에테르로 추출하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하였다. 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압하 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=1/1)로 정제하여, 에틸 5-클로로-1-[(5-피페리딘-1-일피리딘-2-일)메틸]-1H-인돌-7-카르복실레이트(0.23 g)를 얻었다.

[0400] 제조예 66

[0401] 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(1000 ㎎), 5-클로로-1H-인돌(800 ㎎), 탄산칼륨(1.8 g), 및

DMSO(10 ㎖)의 혼합물을, 100℃에서 14시간 교반하였다. 반응 혼합물을, 실온이 될 때까지 냉각하고, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 여과 후, 여과액을 감압하 농축하여, 2-(5-클로로-1H-인돌-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(1.66 g)을 얻었다.

[0402] 제조예 67

[0403] 2-(5-클로로-1H-인돌-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(1.66 g) 및 에틸렌글리콜(18 ㎖)의 혼합물에, 실온에서, 1 M 수산화나트륨 수용액(26 ㎖)을 첨가하고, 180℃에서, 16시간 교반하였다. 반응 혼합물을, 실온이 될 때까지 냉각하고, 1 M 염산(26 ㎖)을 첨가하여 중화하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 여과 후, 여과액을 감압하 농축하여, 2-(5-클로로-1H-인돌-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산(1.67 g)을 얻었다.

[0404] 제조예 68

[0405] 에틸 1-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-카르복실레이트(0.14 g)와 아세트산에틸(10 ㎖)의 혼합물에, 실온에서 이산화망간(0.30 g)을 첨가하였다. 반응액을 가열 환류 조건하에서 6.5시간 교반하였다. 또한 반응액에 실온에서 톨루엔(10 ㎖)과 이산화망간(0.30 g)을 첨가하고, 110℃에서 1일간, 그 후 130℃에서 1일간 교반하였다. 반응액을 실온까지 방냉하고, 셀라이트를 이용하여 여과하고, 여과액을 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=75:25-30:70)로 정제하여, 에틸 1-(이소퀴놀린-7-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-카르복실레이트(85 ㎎)를 얻었다.

[0406] 제조예 505

[0407] 4-브로모-3-클로로-2-메틸아닐린 염산염(1.0 g), 아세트산나트륨(0.5 g)과 아세트산(15 ㎖)의 혼합물에, 수냉하에서 N-요오도숙신이미드(1.0 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산에틸과 물을 첨가하고, 탄산칼륨으로 알칼리성으로 한 후, 분액 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=100:0-90:10)로 정제하여, 4-브로모-3-클로로-6-요오도-2-메틸아닐린(1.3 g)을 얻었다.

[0408] 제조예 506

[0409] N-[2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드(6.2 g)와 아세트산(40 ㎖)의 혼합물에, 수냉하에서 브롬(1.8 ㎖)의 아세트산 용액(10 ㎖)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 밤새, 그 후 50℃에서 2시간 교반하였다. 또한 반응액에, 수냉하에서 브롬(1.5 ㎖)을 첨가하고, 50℃에서 1일간 교반하였다. 또한 반응액에, 수냉하에서 브롬(2.0 ㎖)을 첨가하고, 50℃에서 1일간 교반하였다. 또한 반응액에, 수냉하에서 브롬(2.0 ㎖)을 첨가하고, 50℃에서 1일간 교반하였다. 또한 반응액에, 수냉하에서 브롬(2.0 ㎖)을 첨가하고, 50℃에서 4일간 교반하였다. 반응액을 빙수(약 200 g)에 부어 넣고, 아세트산에틸을 첨가하고, 탄산칼륨으로 중화하였다. 분액 조작을 행하고, 유기층을 티오황산나트륨 수용액, 포화 식염수로 순서대로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 증류 제거하여, N-[4-브로모-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드(9.0 g)를 얻었다.

[0410] 제조예 507

[0411] tert-부틸 5-브로모-7-(브로모메틸)-6-클로로-1H-인돌-1-카르복실산(7.2 g)과 아세토니트릴(50 ㎖)의 혼합물에, 실온에서 4-메틸모르폴린-4-옥사이드(2.7 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 7시간, 그 후 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 아세트산에틸과 물을 첨가하여, 분액 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=100:0-90:10)로 정제하여, tert-부틸 5-브로모-6-클로로-7-포르밀-1H-인돌-1-카르복실산(2.9 g)을 얻었다.

[0412] 제조예 508

[0413] tert-부틸 5-브로모-6-클로로-7-포르밀-1H-인돌-1-카르복실산(2.9 g), 인산이수소나트륨(2.0 g), 2-메틸-2-부텐(2.6 g), 물(10 ㎖), 1,4-디옥산(30 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하에서 아염소산나트륨(1.8 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 빙냉하에서 1시간, 그 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 아세트산에틸과 물을 첨가하여, 분액 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압

증류 제거하여, 5-브로모-1-(tert-부톡시카르보닐)-6-클로로-1H-인돌-7-카르복실산(3.1 g)을 얻었다.

[0414] 제조예 509

[0415] 5-브로모-1-(tert-부톡시카르보닐)-6-클로로-1H-인돌-7-카르복실산(0.3 g), 물(2.0 ㎖), 메탄올(6.0 ㎖)의 혼합물에, 실온에서 탄산칼륨(0.6 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 5.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하 농축하고, 아세트산에틸과 물을 첨가하고, 1 M 염산으로 산성으로 한 후, 분액 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 증류 제거하여, 5-브로모-6-클로로-1H-인돌-7-카르복실산(0.22 g)을 얻었다.

[0416] 제조예 510

[0417] N-[4-브로모-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]아세트아미드(9.0 g)와 에탄올(40 ㎖)의 혼합물에, 실온에서 진한 염산(40 ㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 아세트산에틸과 물을 첨가하며, 탄산칼륨으로 알칼리성으로 한 후, 분액 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=90:10-60:40)로 정제하여, 4-브로모-2-메틸-3-(트리플루오로메틸)아닐린(6.9 g)을 얻었다.

[0418] 제조예 511

[0419] 4-아미노-3-브로모-5-요오도벤조니트릴(1.0 g), 요오드화구리(60 ㎎) 및 트리에틸아민(10 ㎖)의 혼합물에, 아르곤 분위기하, 비스트리페닐포스핀팔라듐디클로라이드(0.22 g)를 첨가하고, 아르곤으로 2회 탈기하였다. 빙냉하 에티닐트리메틸실란(0.47 ㎖)을 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물 중의 불용물을 셀라이트에 의해 여과 분별하고, 여과액을 감압하 농축하였다. 잔사에 10% 시트르산 수용액, 아세트산에틸을 첨가하고, 불용물을 재차 여과 분별하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하였다. 여과액을 감압하 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:클로로포름=2:1)로 정제하여, 4-아미노-3-브로모-5-[(트리메틸실릴)에티닐]벤조니트릴(0.81 g)을 얻었다.

[0420] 제조예 512

[0421] 4-아미노-3-브로모-5-[(트리메틸실릴)에티닐]벤조니트릴(0.80 g), 테트라히드로푸란(3.0 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하 1 M 테트라부틸암모늄플루오라이드-THF 용액(3.0 ㎖)을 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응 혼합물에, 빙냉하에서 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하였다. 여과액을 감압하 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/헥산=30%-50%)로 정제하여, 4-아미노-3-브로모-5-에티닐벤조니트릴(0.57 g)을 얻었다.

[0422] 제조예 513

[0423] tert-부틸 5-브로모-7-메틸-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-카르복실산(1.2 g), 사염화탄소(20 ㎖)의 혼합물에, 실온에서 N-브로모숙신이미드(0.70 g), 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(20 ㎎)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 방냉하고, 셀라이트 여과로 불용물을 제거하였다. 여과액을 감압 증류 제거하고, 잔사에 아세토니트릴(20 ㎖)을 첨가하고, 빙냉하에서 4-메틸모르폴린-4-옥사이드(0.50 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 증류 제거하고, 아세트산에틸과 물을 첨가하여, 분액 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=100:0-90:10)로 정제하여, tert-부틸 5-브로모-7-포르밀-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-1-카르복실산(0.26 g)을 얻었다.

[0424] 제조예 514

[0425] 4-아미노-3-브로모-5-에티닐벤조니트릴(0.57 g), 1-메틸-2-피롤리디논(12 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하 tert-부틸카르바메이트(0.57 g)를 첨가하고, 실온에서 24시간 교반하였다. 반응 혼합물에, 빙냉하 10% 시트르산 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 여과하였다. 여과액을 감압하 농축하여 7-브로모-1H-인돌-5-카르보니트릴(0.55 g)을 얻었다.

[0426] 제조예 515

[0427] 메틸 트랜스-4-[({[5-브로모-6-클로로-1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산

카르복실산(0.28 g), 포름산나트륨(0.10 g)과 DMSO(5.0 ㎖)의 혼합물에, 실온에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(20 ㎎)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 2시간, 그 후 90℃에서 3시간 교반하였다. 또한 반응 혼합물에 실온에서 포름산나트륨(0.10 g), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(40 ㎎)을 순서대로 첨가하고, 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응액에 아세트산에틸과 물을 첨가하고, 불용물을 셀라이트 여과로 제거하였다. 여과액의 분액 조작을 행하고, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올:클로로포름=0:100-5:95)로 정제하여 메틸 트랜스-4-[({[6-클로로-1-(이소퀴놀린-3-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산(0.14 g)을 얻었다.

[0428] 제조예 516

[0429] 메틸 트랜스-4-[({[5-브로모-6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산(75 ㎎), 트리에틸아민(0.1 ㎖)과 메탄올(5.0 ㎖)의 혼합물에, 빙냉하에서 10% 팔라듐-탄소(80 ㎎)를 첨가하였다. 반응액을 1기압 수소하, 실온에서 1일간 교반하였다. 반응액의 불용물을 셀라이트 여과로 제거하고, 감압 증류 제거하였다. 잔사에 아세트산에틸과 물을 첨가하고, 분액 조작을 행하여, 유기층을 5% 시트르산 수용액, 포화 식염수로 순서대로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 증류 제거하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=80:20-50:50)로 정제하여, 메틸 트랜스-4-[({[6-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]시클로헥산카르복실산(41 ㎎)을 얻었다.

[0430] 상기 제조예와 동일하게 하여, 후기 표에 나타내는 제조예 화합물을, 각각 대응하는 원료를 사용하여 제조하였다. 제조예 화합물의 구조를 표 3~표 136에, 제법 및 물리학적 데이터를 표 201~표 211에 나타낸다.

[0431] 실시예 1

[0432] 메틸 4-[(1S)-1-({[1-(4-클로로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조에이트(129 ㎎)의 THF(2.0 ㎖) 및 메탄올(1.0 ㎖)의 용액에, 실온에서 1 M 수산화나트륨 수용액(1.0 ㎖)을 첨가하고, 2일간 교반하였다. 반응 혼합물에, 실온에서 1 M 염산(1.0 ㎖)을 첨가하여 중화하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 여과 후, 여과액을 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산-아세트산에틸)에 의해 정제하였다. 얻어진 생성물을 아세트산에틸(2.0 ㎖)에 용해하고, 그 용액에 4 M 염화수소 아세트산에틸 용액(2.0 ㎖)을 실온에서 첨가하고, 1일 교반하였다. 감압하 용매를 증류 제거하고, 잔사를 아세트산에틸로 세정하고, 여과 채취하고, 감압하 건조하여, 4-[(1S)-1-({[1-(4-클로로벤질)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-8-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조산 염산염(97 ㎎)을 얻었다.

[0433] 실시예 2

[0434] 1-(4-클로로벤질)-1H-인돌-7-카르복실산(0.20 g), 메틸 4-(아미노메틸)-3-클로로벤조에이트 염산염(0.18 g), HATU(0.32 g)의 혼합물에 DMF(4.0 ㎖)를 첨가하고, 빙냉하, 디이소프로필에틸아민(0.29 ㎖)을 첨가한 후, 실온에서 14시간 교반하였다. 다시 빙냉하고, 5% 시트르산 수용액(8.0 ㎖)을 첨가하고, 석출한 고체를 여과 채취하고, 물, 디이소프로필에테르로 순차 세정하고, 60℃에서 감압하 건조하였다. 얻어진 고체에 메탄올(3.0 ㎖), THF(3.0 ㎖), 1 M 수산화나트륨 수용액(2.0 ㎖)을 첨가하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 방냉하고, 10% 시트르산 수용액(5.0 ㎖)을 첨가하고, 석출한 고체를 여과 채취하고, 물로 세정하고, 60℃에서 감압 건조하여, 3-클로로-4-[({[1-(4-클로로벤질)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)메틸]벤조산(0.24 g)을 얻었다.

[0435] 실시예 3

[0436] 메틸 4-[(1S)-1-({[1-(비페닐-4-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조에이트(0.30 g)에 메탄올(4.0 ㎖), THF(4.0 ㎖), 1 M 수산화나트륨 수용액(3.0 ㎖)을 첨가하고, 65℃에서 2시간 교반하며, 또한 실온에서 3일간 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액(4.0 ㎖)을 첨가하고, 석출한 고체를 여과 채취하고, 물, 디에틸에테르/헥산(1/1) 혼합물로 세정하고, 60℃에서 감압하 건조하여 4-[(1S)-1-({[1-(비페닐-4-일메틸)-1H-인돌-7-일]카르보닐}아미노)에틸]벤조산(0.25 g)을 얻었다.

[0437] 실시예 4

[0438] 4-{(1S)-1-[({1-[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]에틸}벤조산(0.15 g), 페닐보론산(84 ㎎), 인산삼칼륨(0.22 g), 팔라듐(II)클로라이드(9.2 ㎎), 비페닐-2-일(디시클로헥실)포스핀(36 ㎎)의 혼합물에, 디옥산(6.0 ㎖), 물(1.5 ㎖)을 첨가하고, 100℃에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액을 첨가하여, pH를 3으로 하였다. 혼합액을 셀라이트 여과하고, 여과액을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 여과하고, 여과액을 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카

겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/THF=2/1-1/1)로 정제하여, 4-{(1S)-1-[({1-[(6-페닐피리딘-3-일)메틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]에틸}벤조산(66 mg)을 얻었다.

[0439] 실시예 5

[0440] 4-{(1S)-1-[({1-[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]에틸}벤조산(95 mg)에 에탄올(2.0 mℓ), 피페리딘(65 μℓ)을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 감압 농축한 후, DMSO(1.0 mℓ), 피페리딘(65 μℓ), 칼륨 tert-부톡사이드(61 mg)를 첨가하고, 80℃에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물에 10% 시트르산 수용액(10 mℓ)을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압하 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름/메탄올=99/1-95/5)로 정제하여, 4-{(1S)-1-[({1-[(6-에톡시피리딘-3-일)메틸]-1H-인돌-7-일}카르보닐)아미노]에틸}벤조산(9.0 mg)을 얻었다.

[0441] 실시예 6

[0442] 1-(4-클로로벤질)-N-[(1S)-1-(4-{[(3-아세톡시프로필)술포닐]카르바모일}페닐)에틸]-1H-인돌-7-카르복사미드(200 mg), THF(3 mℓ), 메탄올(3 mℓ)의 혼합물에, 1 M 수산화나트륨 수용액(1.7 mℓ)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에, 1 M 염산(1.7 mℓ)을 첨가하여 pH를 4로 하고, 또한 물(20 mℓ)을 첨가하여, 실온에서 30분간 교반하였다. 석출한 고체를 여과 채취하고, 물(4 mℓ)로 세정한 후, 냉에탄올(3 mℓ)로 세정함으로써, 1-(4-클로로벤질)-N-[(1S)-1-(4-{[(3-히드록시프로필)술포닐]카르바모일}페닐)에틸]-1H-인돌-7-카르복사미드(80 mg)를 담황색 고체로서 얻었다.

[0443] 상기 실시예와 동일하게 하여, 후기 표에 나타내는 실시예 화합물을, 각각 대응하는 원료를 사용하여 제조하였다. 실시예 화합물의 구조를 표 137～표 200에, 제법 및 물리학적 데이터를 표 212～표 223에 나타낸다.

[0444] 또한, 표 224～표 228에, 식 (I)의 화합물 또는 그의 염의 그 외의 형태를 나타낸다. 이들 화합물은, 상기한 제조법이나 실시예에 기재된 방법, 및 당업자에게 있어서 자명한 방법, 또는 이들의 변법을 이용함으로써, 용이하게 제조할 수 있다.

[0445] 또한, 후기 표 중, 이하의 약호를 이용한다.

[0446] Pr: 제조예 번호(제조예 번호 뒤에 「/Cl」이 기재되어 있는 제조예는, 그 제조예 화합물이 염산염으로서 단리된 것을 나타냄), Ex: 실시예 번호(실시예 번호 뒤에 「/Cl」이 기재되어 있는 실시예는, 그 실시예 화합물이 염산염으로서 단리된 것을 나타냄), No: 화합물 번호, Structure: 구조식(Ac: 아세틸, TMS: 트리메틸실릴, TBS: tert-부틸디메틸실릴), Syn: 제조법(상기한 실시예 또는 제조예 중, 동일하게 하여 제조된 제조예 번호 또는 실시예 번호를 나타냄. 예컨대, 제조예 69의 화합물은 제조예 38의 화합물과 동일하게 하여 제조된 것을 나타냄), Data: 물리 화학적 데이터[NMR-C: $CDCl_3$ 중의 ^1H NMR에서의 δ(ppm), NMR-D: DMSO-d_6 중의 ^1H NMR에서의 δ(ppm), FAB+: FAB-MS(양이온), FAB-: FAB-MS(음이온), ESI+: ESI-MS(양이온), ESI-: ESI-MS(음이온), APCI+: APCI-MS(양이온), EI: EI-MS(양이온), CI+: CI-MS(양이온), APCI/ESI+: APCI-MS(양이온) 또는 ESI-MS(양이온)로 측정된 값, mp: 융점(℃, dec: 분해)].

표 3

[0447]

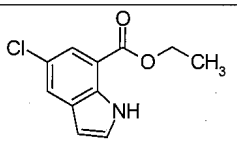
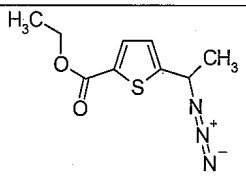
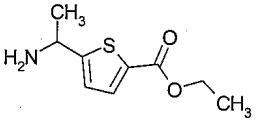
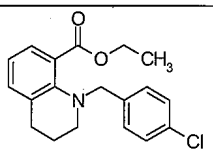
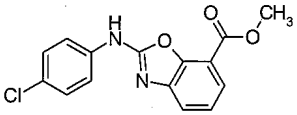
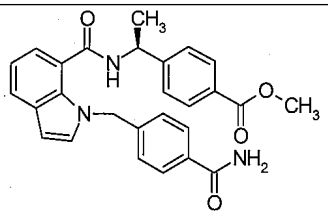
Pr	Structure
1	
2	
3/Cl	
4	
5	
6	

표 4

[0448]

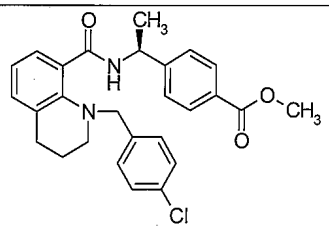
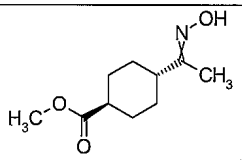
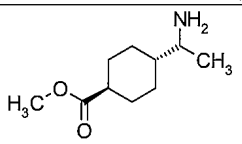
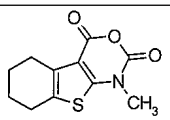
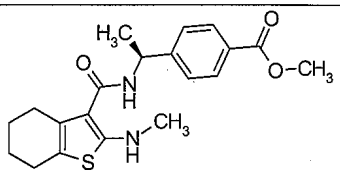
Pr	Structure
7	
8	
9/Cl	
10	
11	

표 5

[0449]

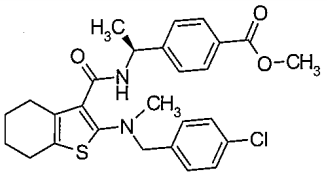
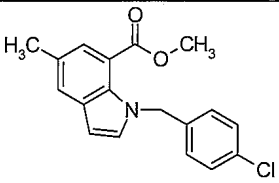
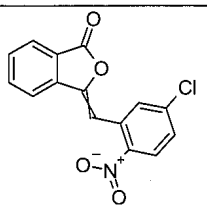
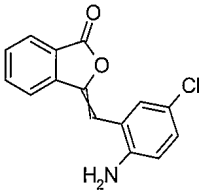
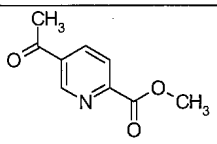
Pr	Structure
12	
13	
14	
15	
16	

표 6

[0450]

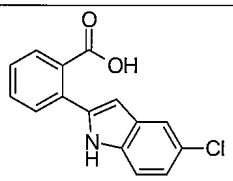
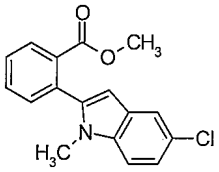
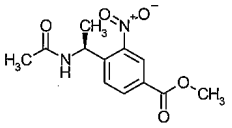
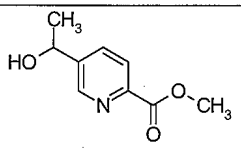
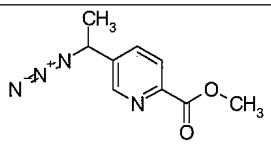
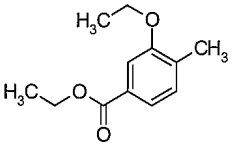
Pr	Structure
17	
18	
19/Cl	
20	
21	
22	

표 7

[0451]

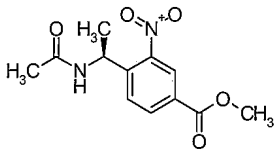
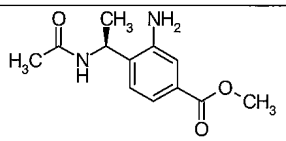
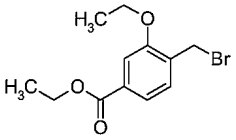
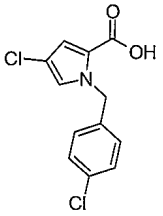
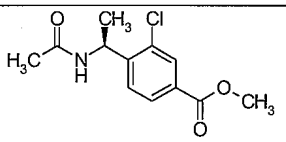
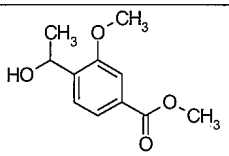
Pr	Structure
23	
24	
25	
26	
27	
28	

표 8

[0452]

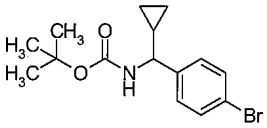
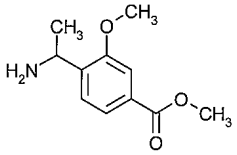
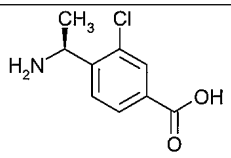
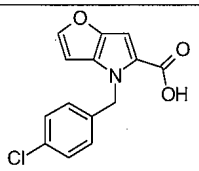
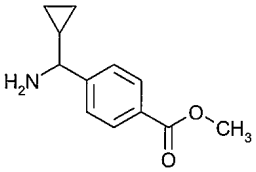
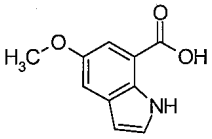
Pr	Structure
29	
30/Cl	
31/Cl	
32	
33/Cl	
34	

표 9

[0453]

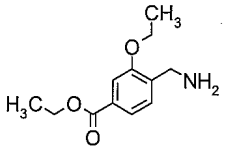
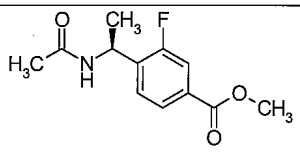
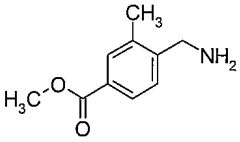
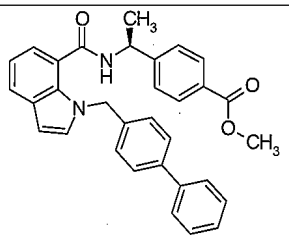
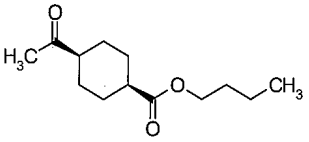
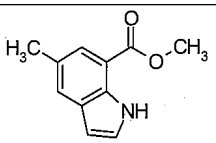
Pr	Structure
35/Cl	
36	
37/Cl	
38	
39	
40	

표 10

[0454]

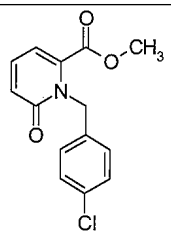
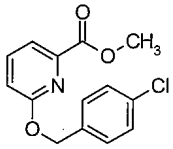
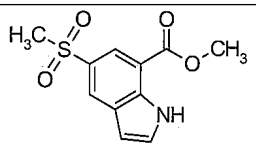
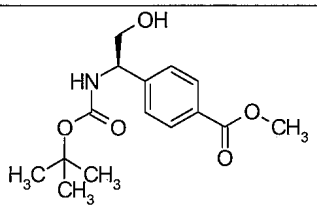
Pr	Structure
41a	
41b	
42	
43	

표 11

[0455]

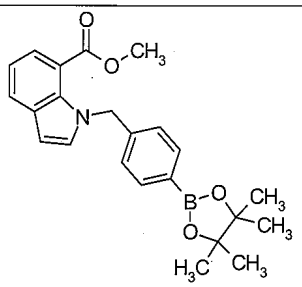
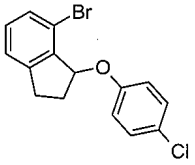
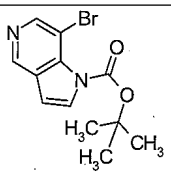
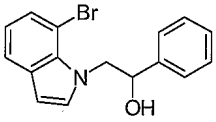
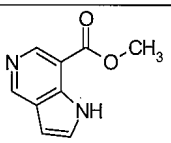
Pr	Structure
44	
45	
46	
47	
48	

표 12

[0456]

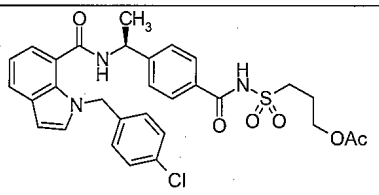
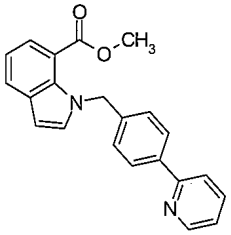
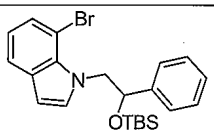
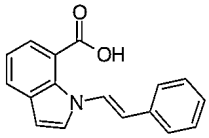
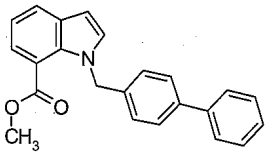
Pr	Structure
49	
50	
51	
52	
53	

표 13

[0457]

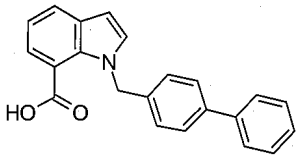
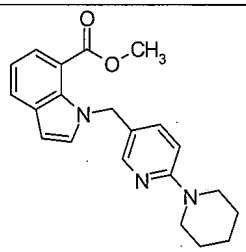
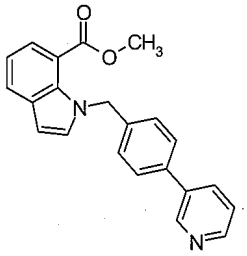
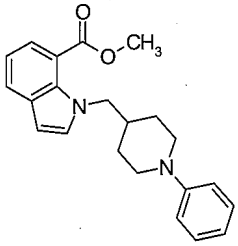
Pr	Structure
54	
55	
56	
57	

표 14

[0458]

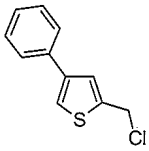
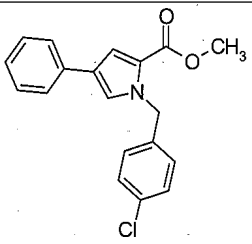
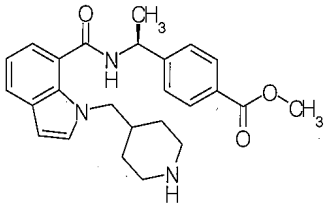
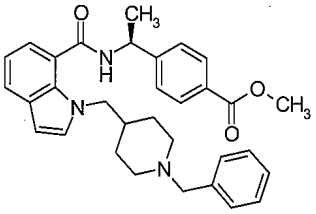
Pr	Structure
58	
59	
60/Cl	
61	

표 15

[0459]

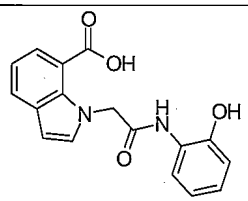
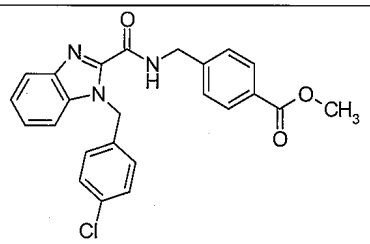
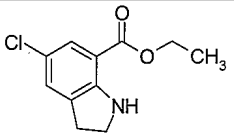
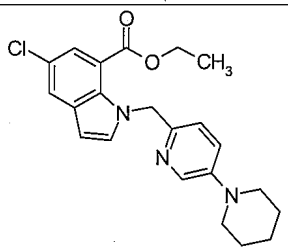
Pr	Structure
62	
63	
64/Cl	
65	

표 16

[0460]

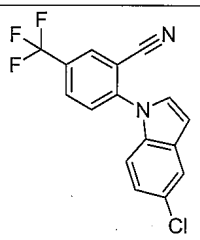
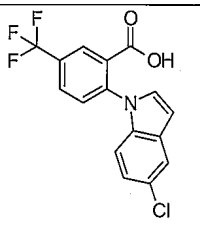
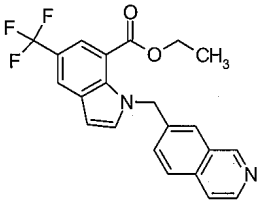
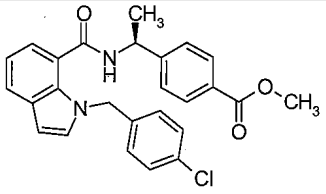
Pr	Structure
66	
67	
68	
69	

표 17

[0461]

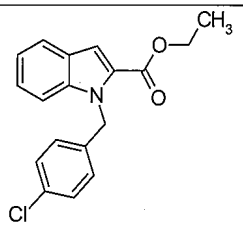
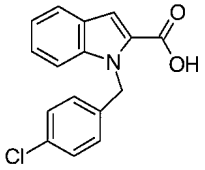
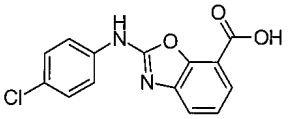
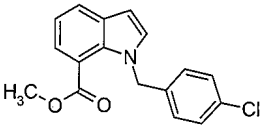
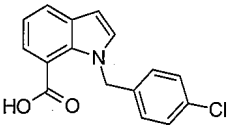
Pr	Structure
70	
71	
72	
73	
74	

표 18

[0462]

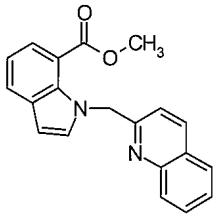
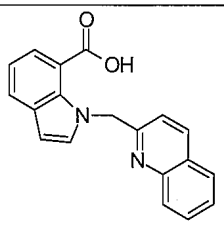
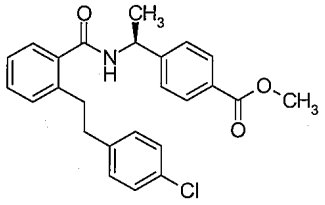
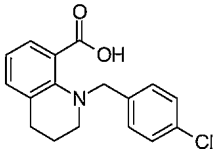
Pr	Structure
75	
76	
77	
78	

표 19

[0463]

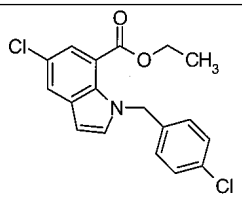
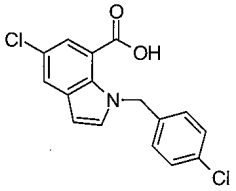
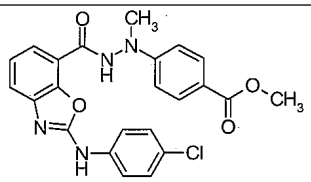
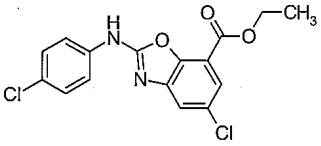
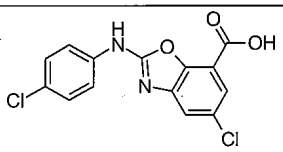
Pr	Structure
79	
80	
81	
82	
83	

표 20

[0464]

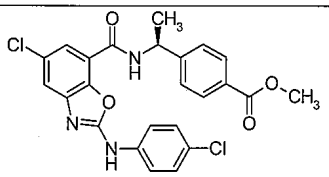
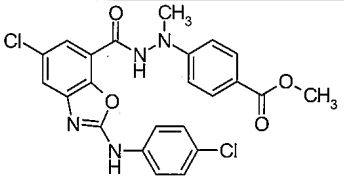
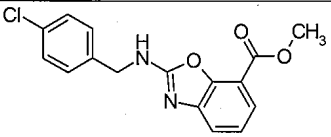
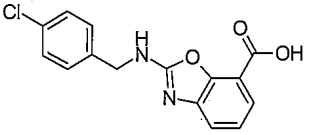
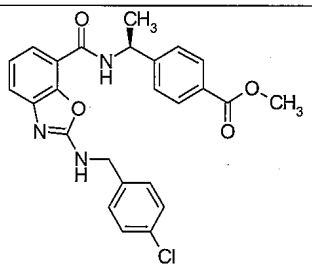
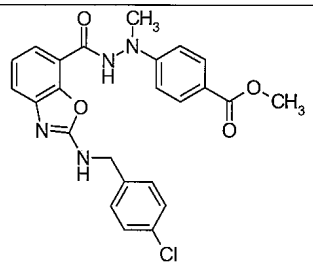
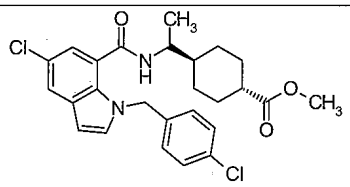
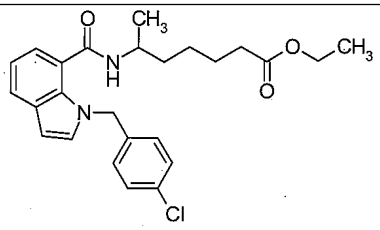
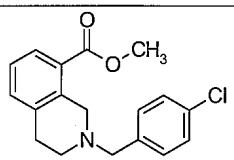
Pr	Structure
84	
85	
86	
87	
88	

표 21

Pr	Structure
89	
90	
91	
92	

[0465]

표 22

[0466]

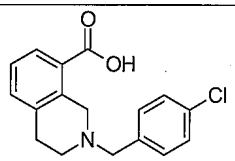
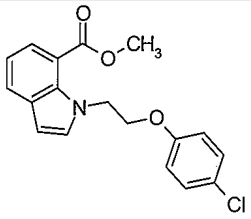
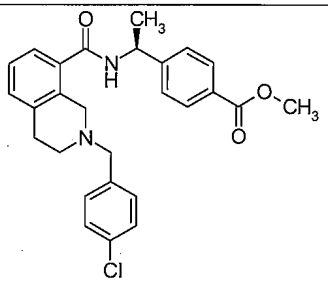
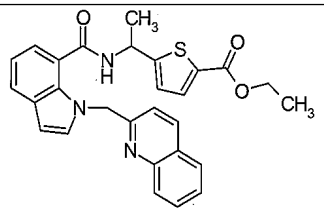
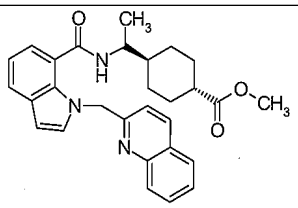
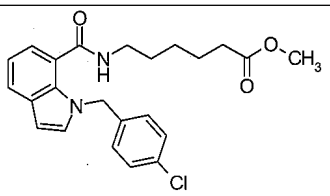
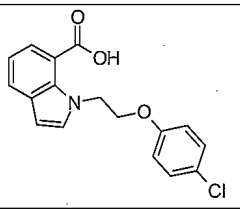
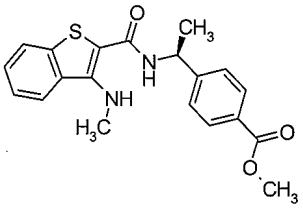
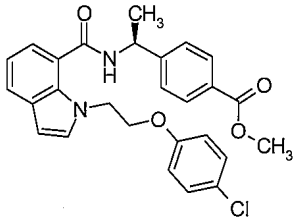
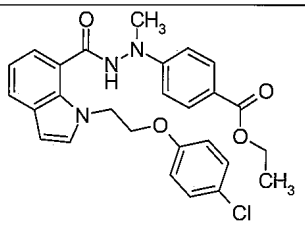
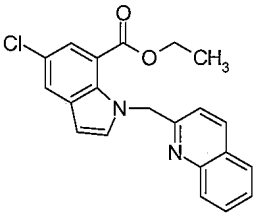
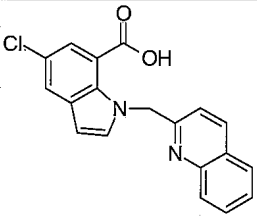
Pr	Structure
93	
94	
95	
96	

표 23

Pr	Structure
97	
98	
99	
100	

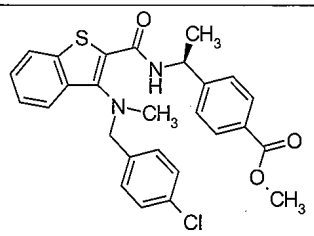
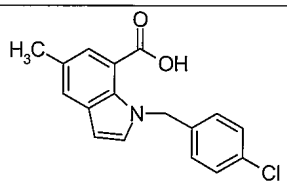
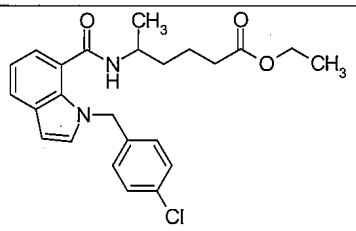
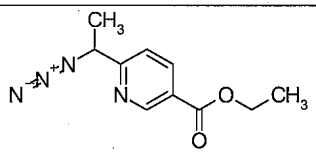
[0467]

표 24

Pr	Structure
101	
102	
103	
104	

[0468]

표 25

Pr	Structure
105	
106	
107	
108	

[0469]

표 26

[0470]

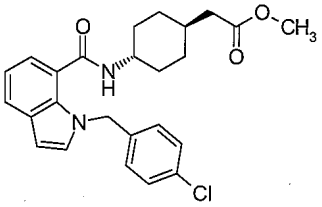
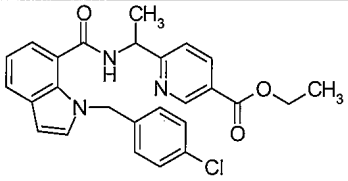
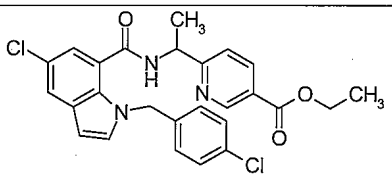
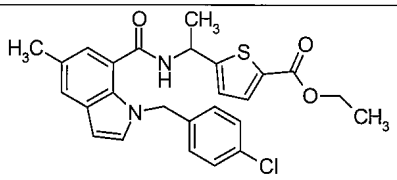
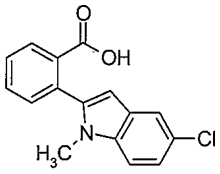
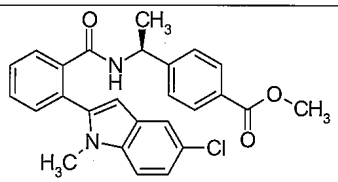
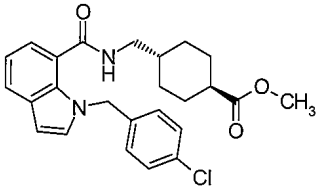
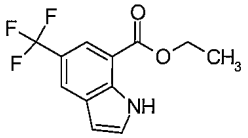
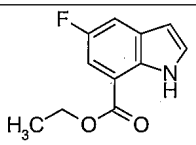
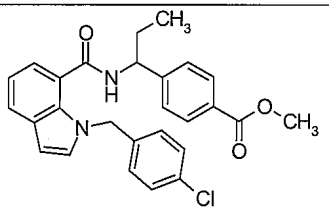
Pr	Structure
109	
110	
111	
112	
113	

표 27

Pr	Structure
114	
115	
116	
117	
118	

[0471]

표 28

[0472]

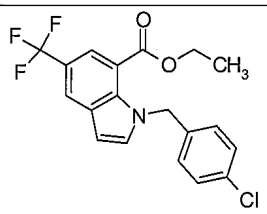
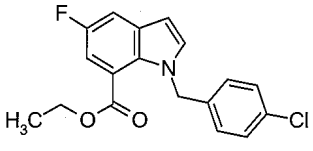
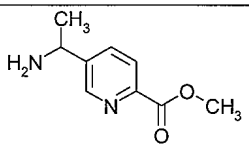
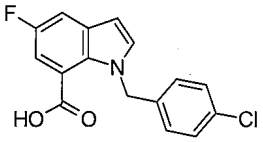
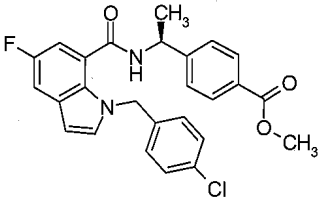
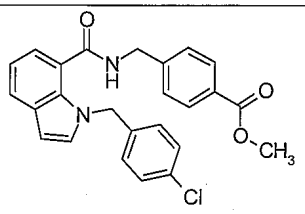
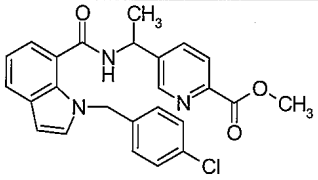
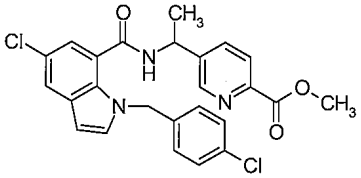
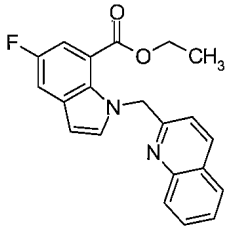
Pr	Structure
119	
120	
121/Cl	
122	
123	

표 29

Pr	Structure
124	
125	
126	
127	

[0473]

표 30

[0474]

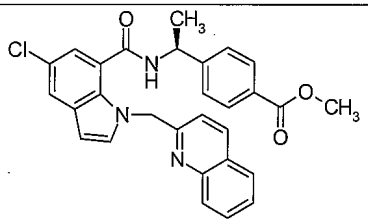
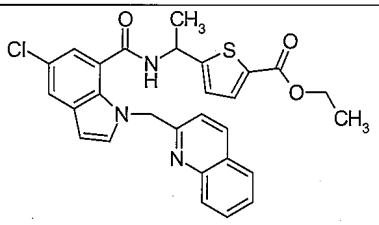
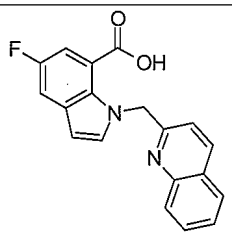
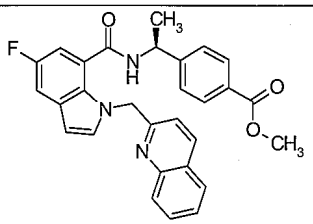
Pr	Structure
128	
129	
130	
131	

표 31

[0475]

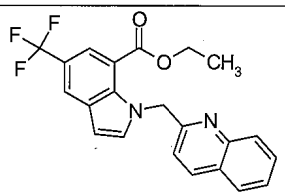
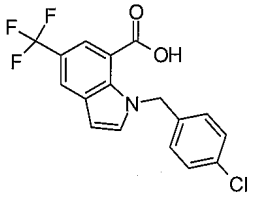
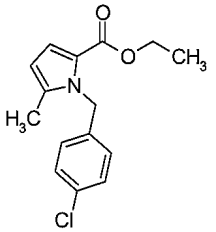
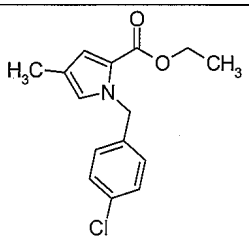
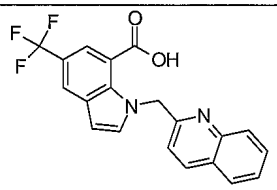
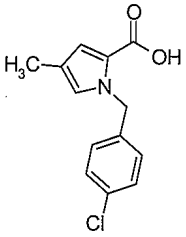
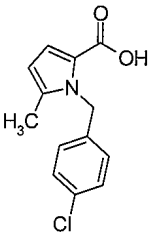
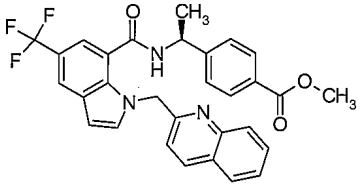
Pr	Structure
132	
133	
134	
135	

표 32

Pr	Structure
136	
137	
138	
139	

[0476]

표 33

[0477]

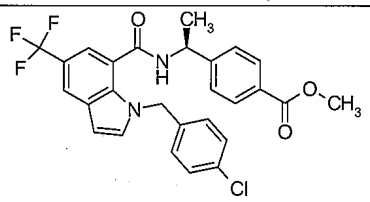
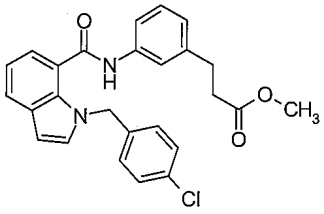
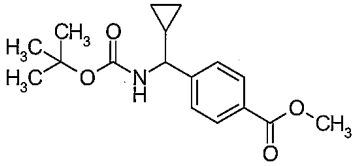
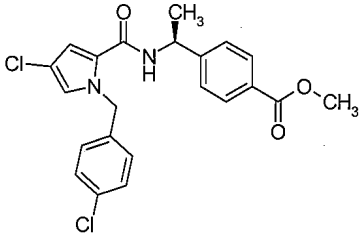
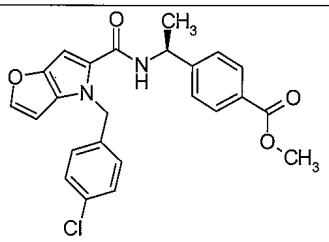
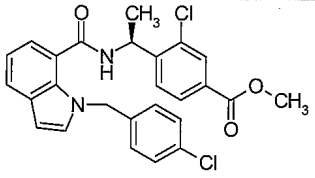
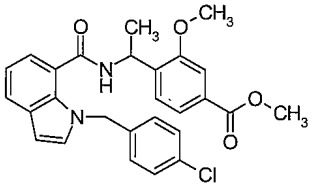
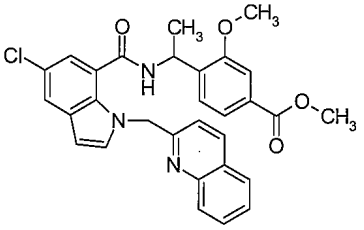
Pr	Structure
140	
141	
142	
143	

표 34

Pr	Structure
144	
145	
146	
147	

[0478]

표 35

[0479]

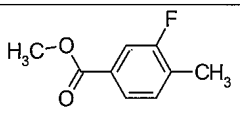
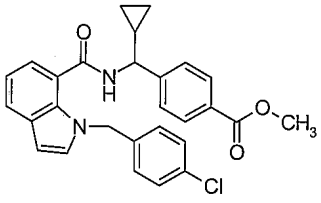
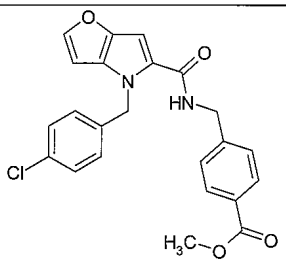
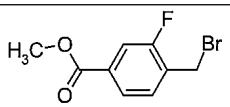
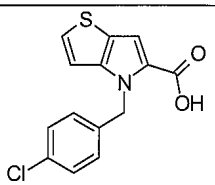
Pr	Structure
148	
149	
150	
151	
152	

표 36

[0480]

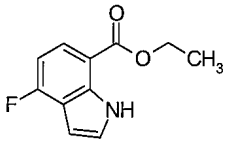
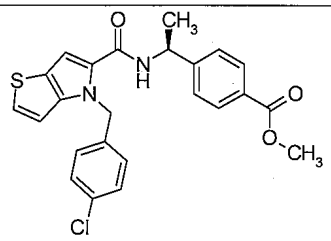
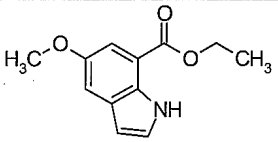
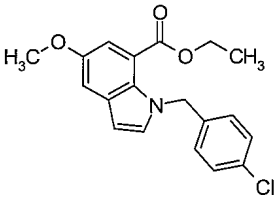
Pr	Structure
153	
154	
155	
156	

표 37

[0481]

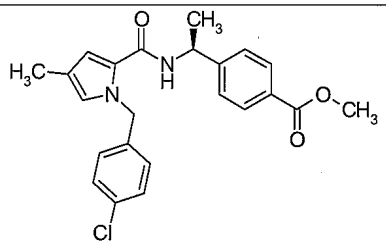
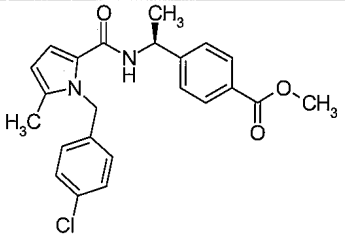
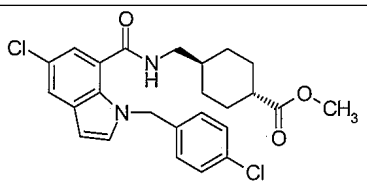
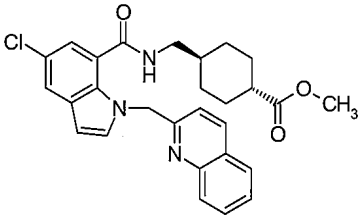
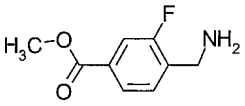
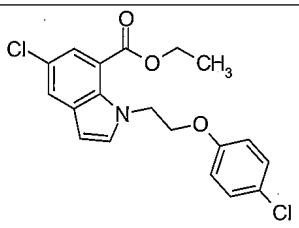
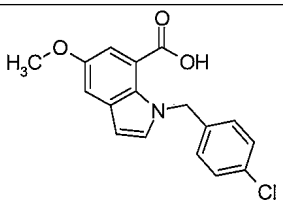
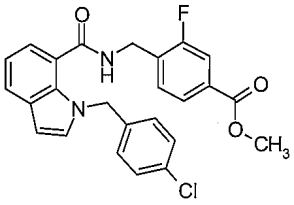
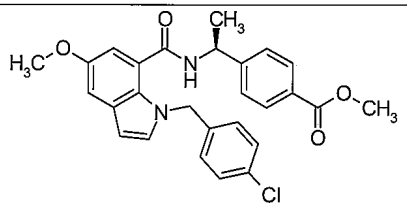
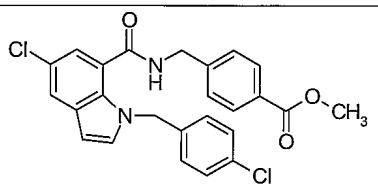
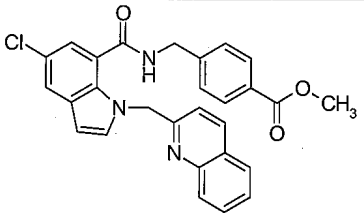
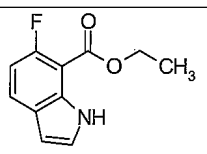
Pr	Structure
157	
158	
159	
160	

표 38

Pr	Structure
161/Cl	
162	
163	
164	

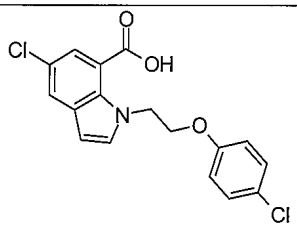
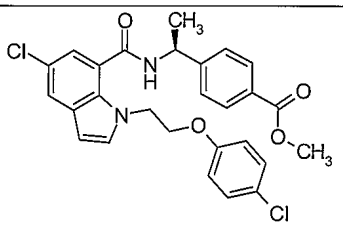
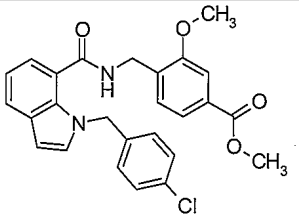
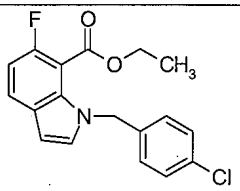
[0482]

표 39

Pr	Structure
165	
166	
167	
168	

[0483]

표 40

Pr	Structure
169	
170	
171	
172	

[0484]

표 41

[0485]

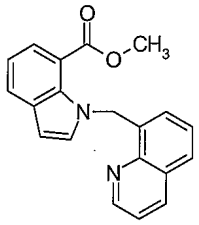
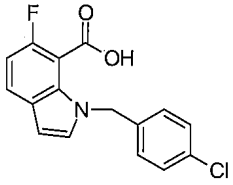
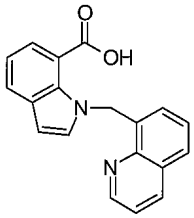
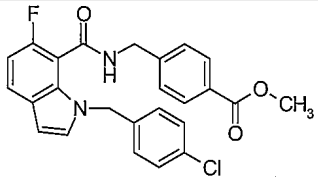
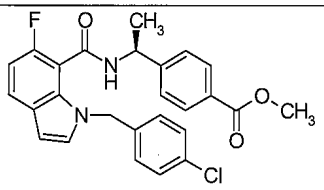
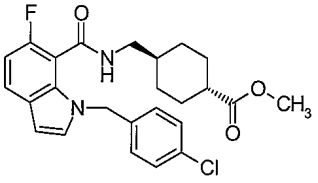
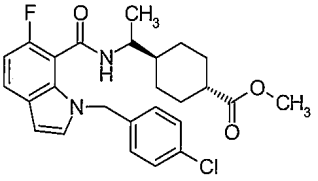
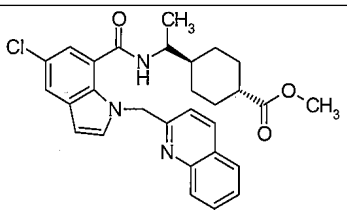
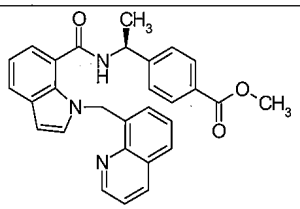
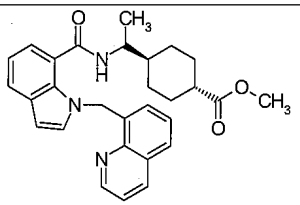
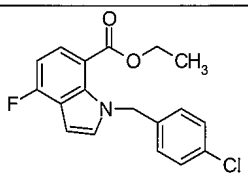
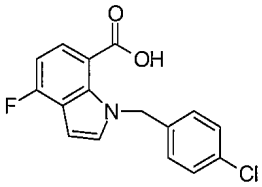
Pr	Structure
173	
174	
175	
176	

표 42

Pr	Structure
177	
178	
179	
180	

[0486]

표 43

Pr	Structure
181	
182	
183	
184	

[0487]

표 44

[0488]

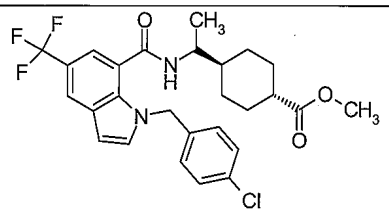
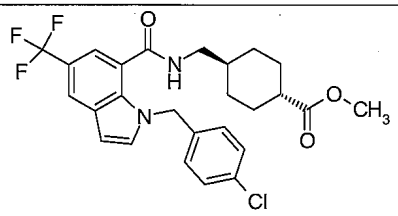
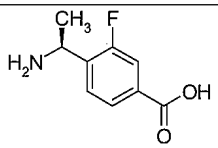
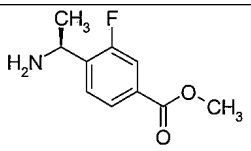
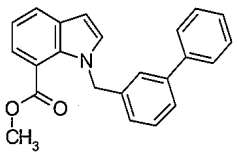
Pr	Structure
185	
186	
187/Cl	
188/Cl	
189	

표 45

[0489]

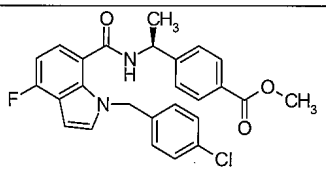
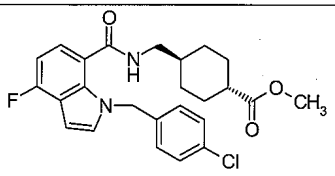
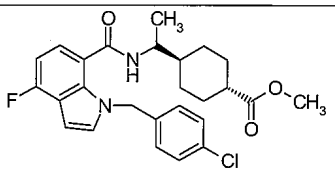
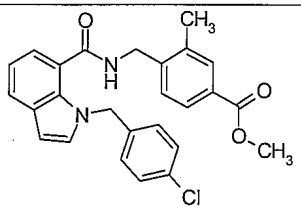
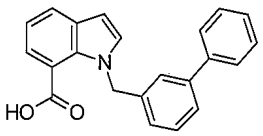
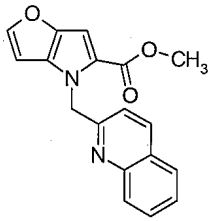
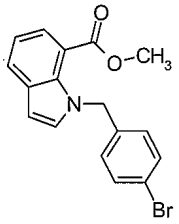
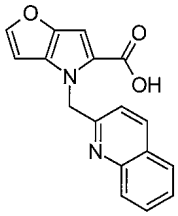
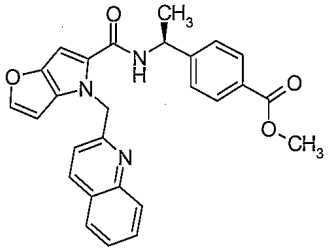
Pr	Structure
190	
191	
192	
193	
194	

표 46

Pr	Structure
195	
196	
197	
198	

[0490]

표 47

[0491]

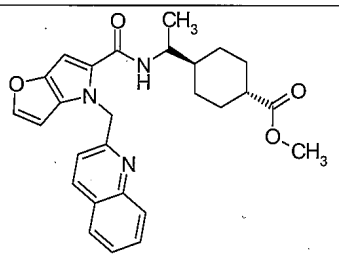
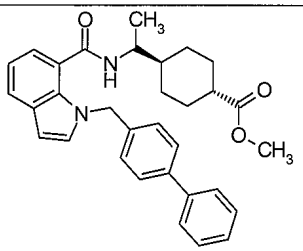
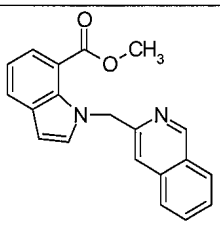
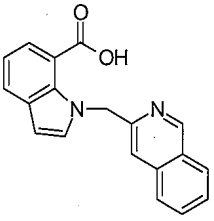
Pr	Structure
199	
200	
201	
202	

표 48

[0492]

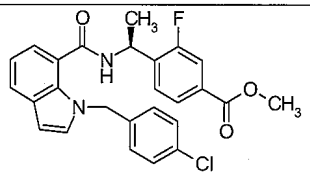
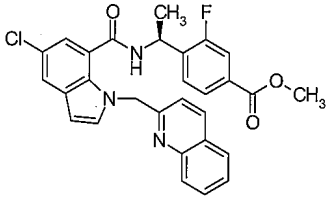
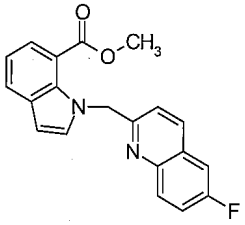
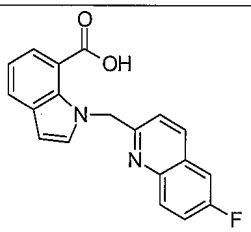
Pr	Structure
203	
204	
205	
206	

표 49

[0493]

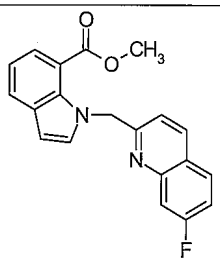
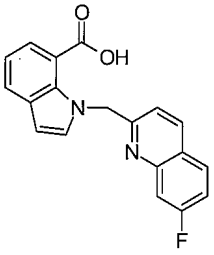
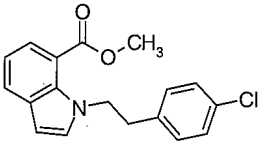
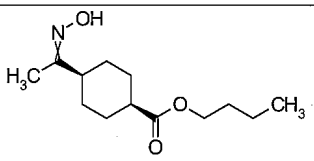
Pr	Structure
207	
208	
209	
210	

표 50

[0494]

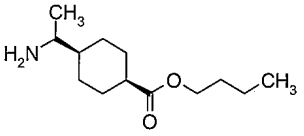
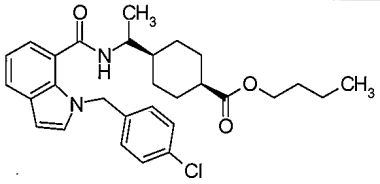
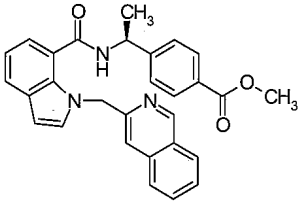
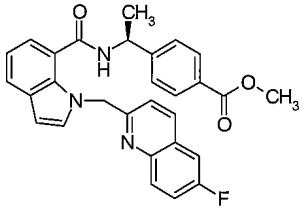
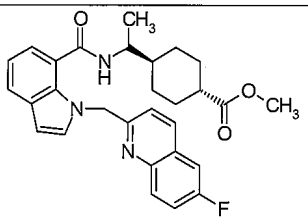
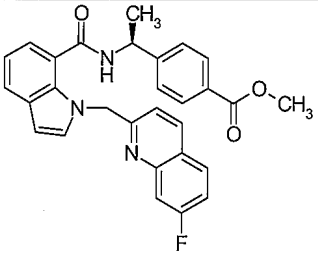
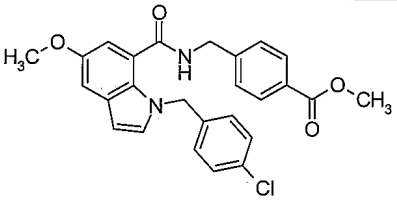
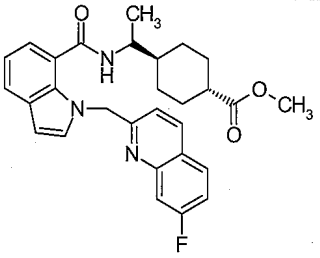
Pr	Structure
211/Cl	
212	
213	
214	

표 51

Pr	Structure
215	
216	
217	
218	

[0495]

표 52

[0496]

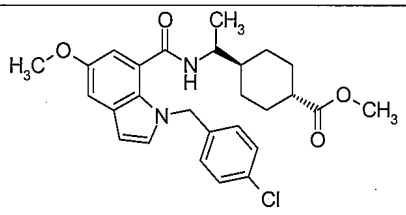
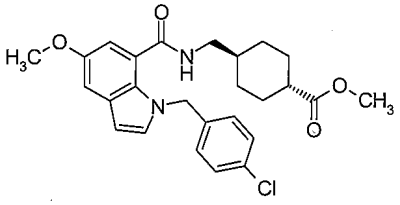
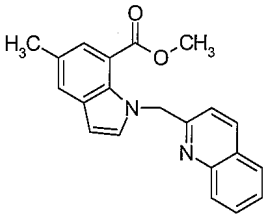
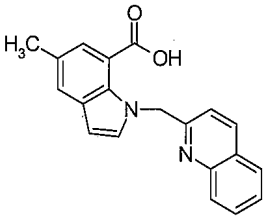
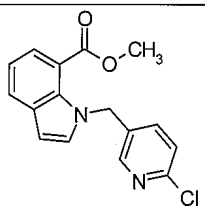
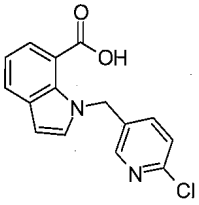
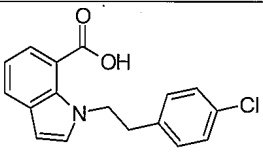
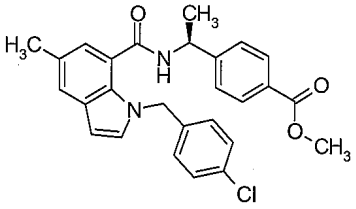
Pr	Structure
219	
220	
222	
223	

표 53

Pr	Structure
225	
226	
227	
228	

[0497]

표 54

[0498]

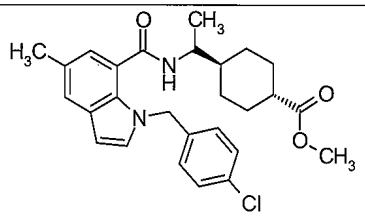
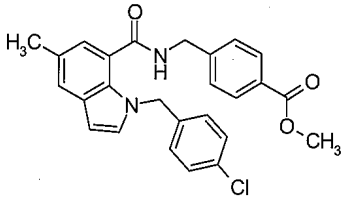
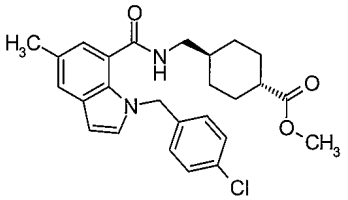
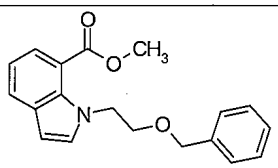
Pr	Structure
229	
230	
231	
232	

표 55

[0499]

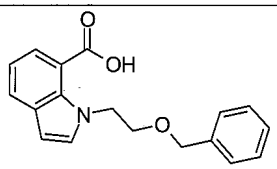
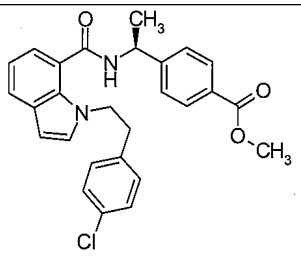
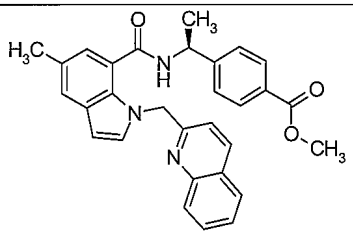
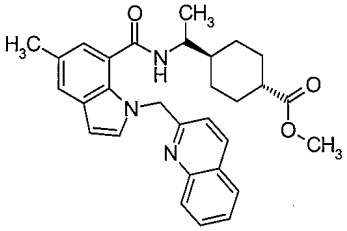
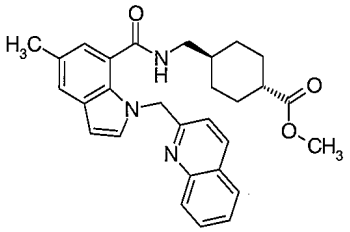
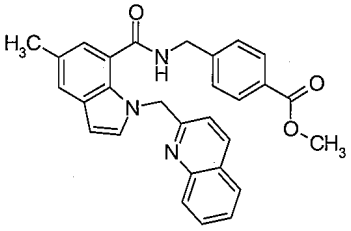
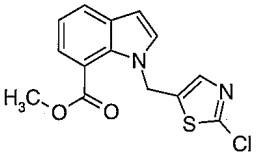
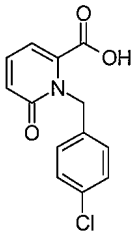
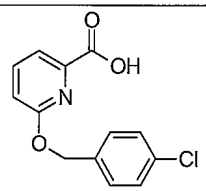
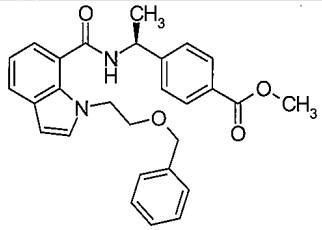
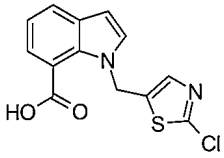
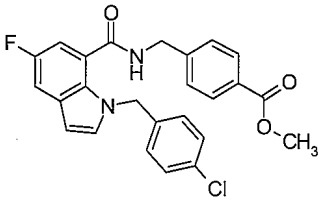
Pr	Structure
233	
234	
235	
236	

표 56

Pr	Structure
237	
238	
239	
240	

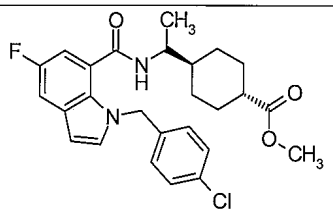
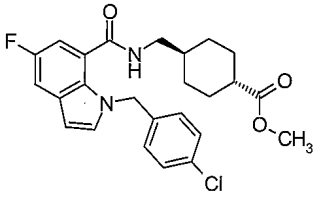
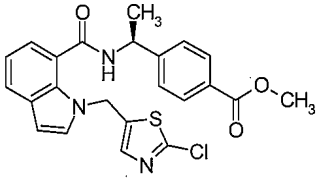
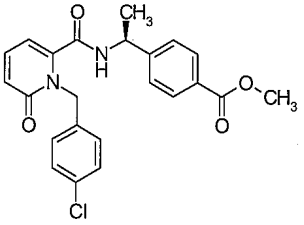
[0500]

표 57

Pr	Structure
241	
242	
243	
244	

[0501]

표 58

Pr	Structure
245	
246	
247	
248	

[0502]

표 59

[0503]

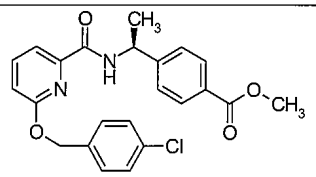
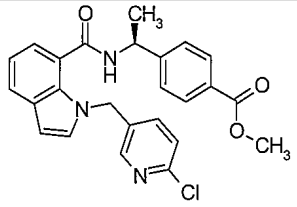
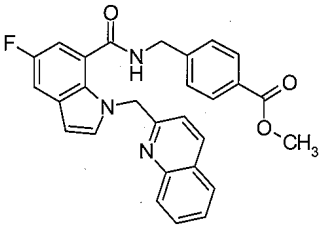
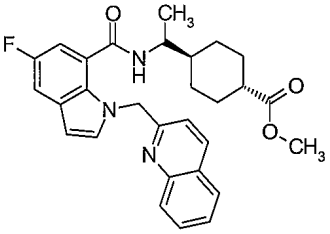
Pr	Structure
249	
250	
251	
252	

표 60

[0504]

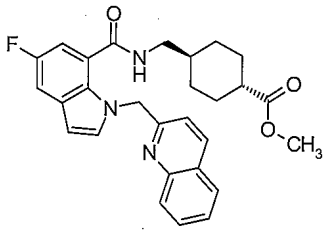
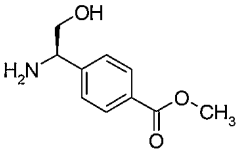
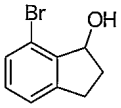
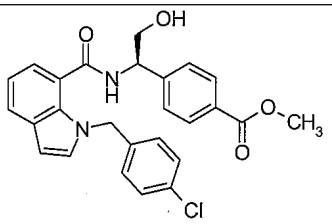
Pr	Structure
253	
254/Cl	
255	
256	

표 61

[0505]

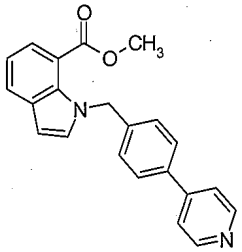
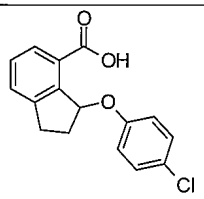
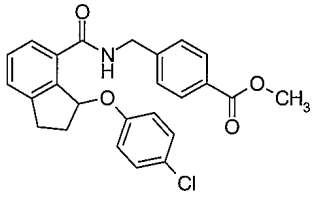
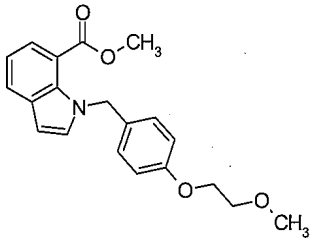
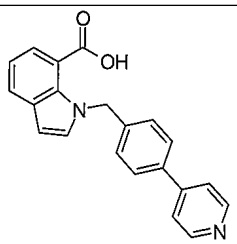
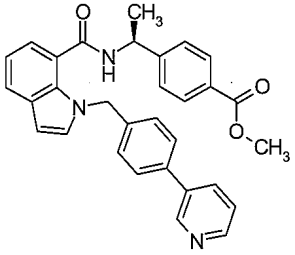
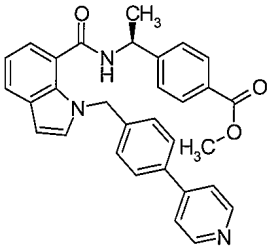
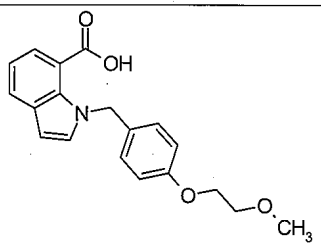
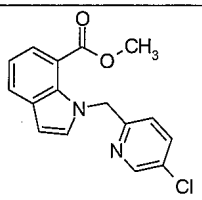
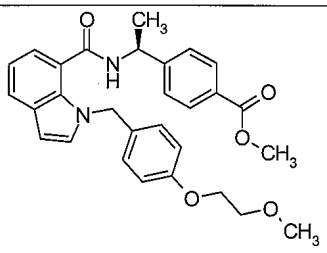
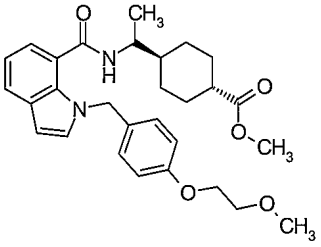
Pr	Structure
257	
258	
259	
260	

표 62

Pr	Structure
261	
262	
263	

[0506]

표 63

Pr	Structure
264	
266	
267	
268	

[0507]

표 64

[0508]

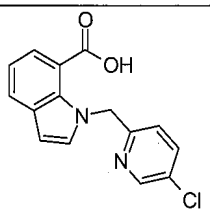
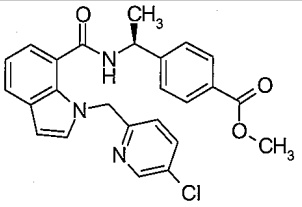
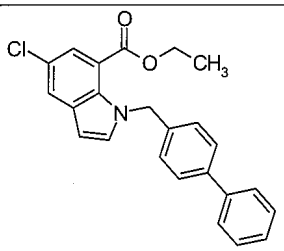
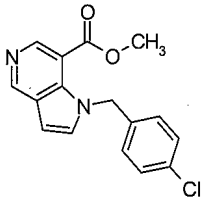
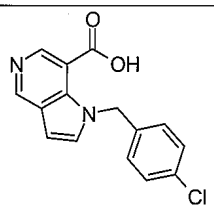
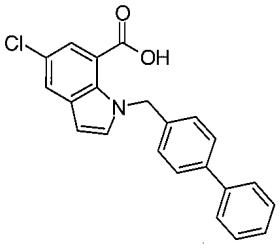
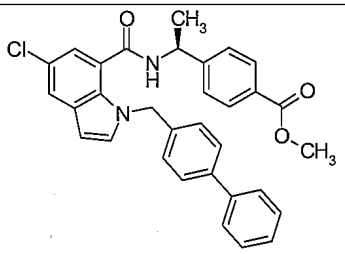
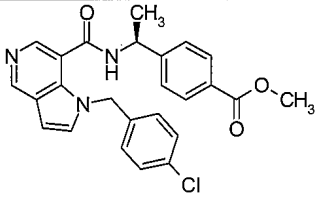
Pr	Structure
269	
270	
271	
272	

표 65

Pr	Structure
273	
274	
275	
276	

[0509]

표 66

[0510]

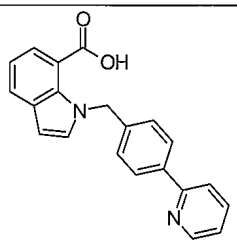
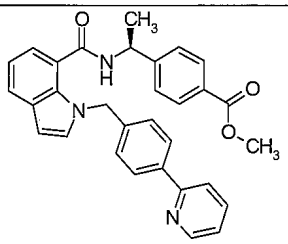
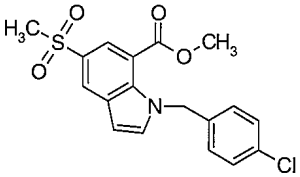
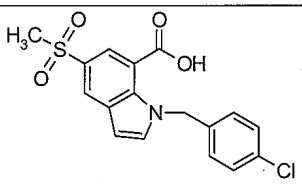
Pr	Structure
277	
278	
279	
280	

표 67

[0511]

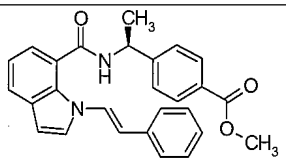
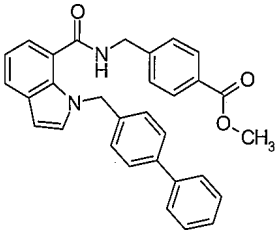
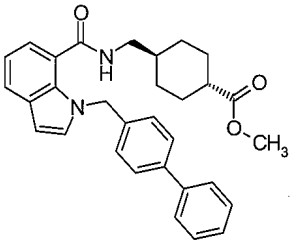
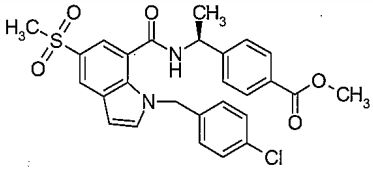
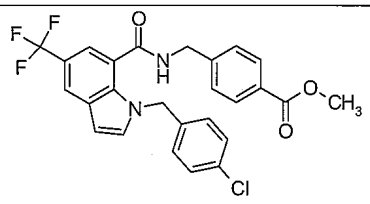
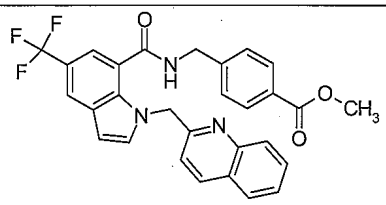
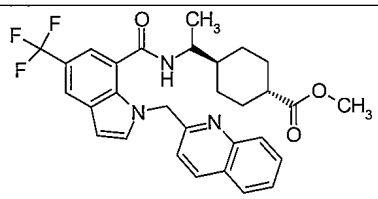
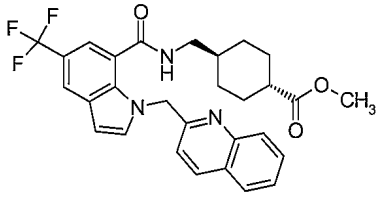
Pr	Structure
281	
282	
283	
284	

표 68

Pr	Structure
285	
286	
287	
288	

[0512]

표 69

[0513]

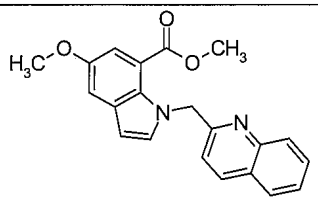
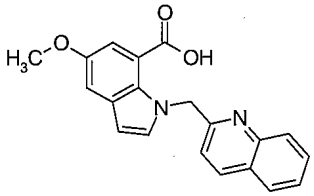
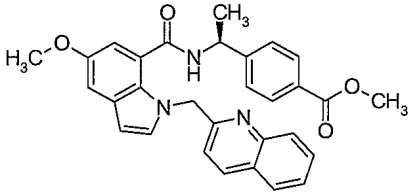
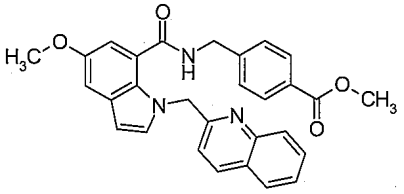
Pr	Structure
289	
290	
291	
292	

표 70

[0514]

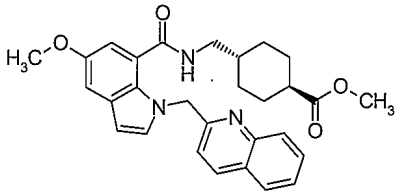
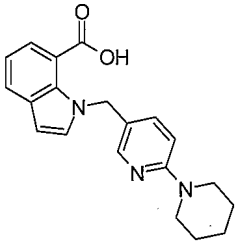
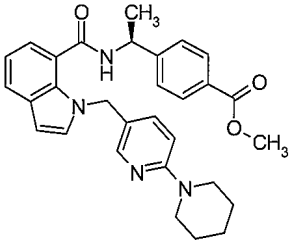
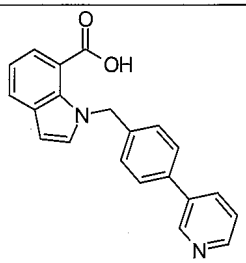
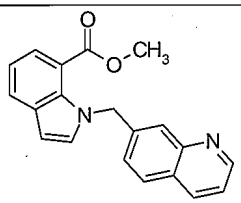
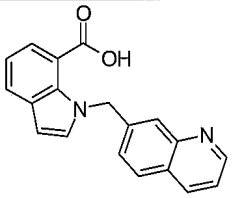
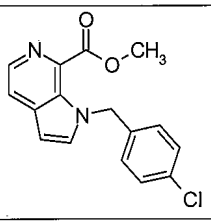
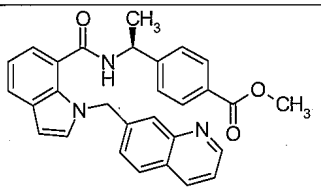
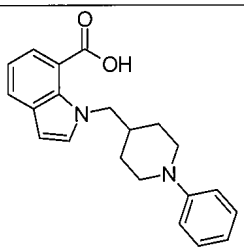
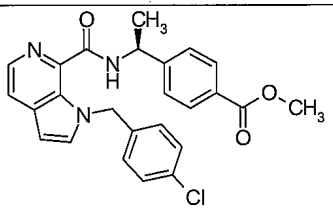
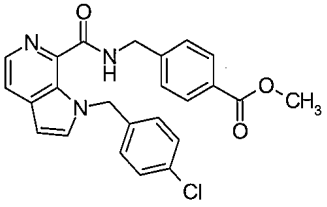
Pr	Structure
293	
294	
295	

표 71

Pr	Structure
296	
297	
298	
299	

[0515]

표 72

Pr	Structure
300	
301	
302	
303	

[0516]

표 73

[0517]

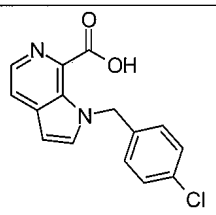
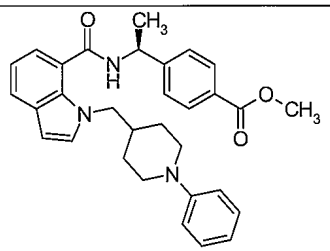
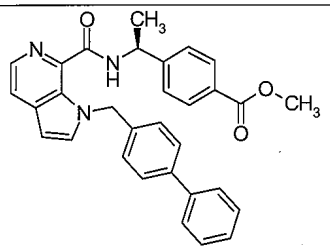
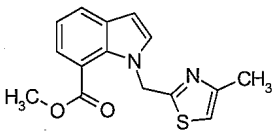
Pr	Structure
304	
305	
306	
307	

표 74

[0518]

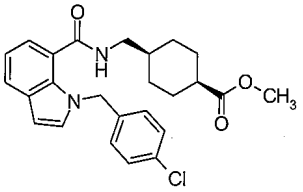
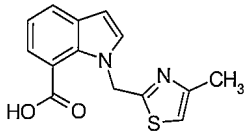
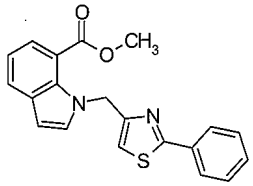
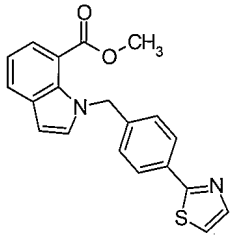
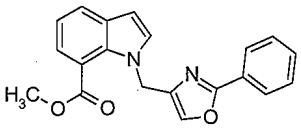
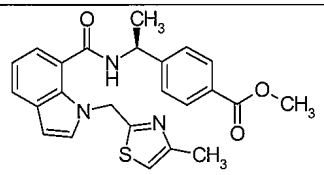
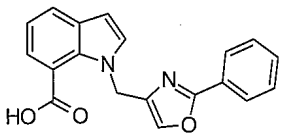
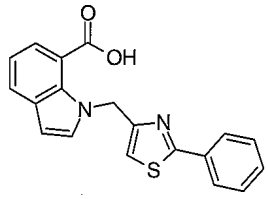
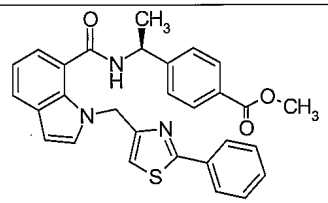
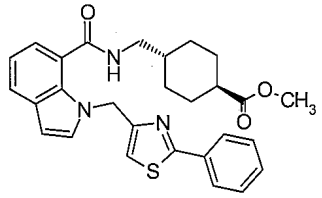
Pr	Structure
308	
309	
310	
311	
312	

표 75

Pr	Structure
313	
314	
315	
316	
317	

[0519]

표 76

[0520]

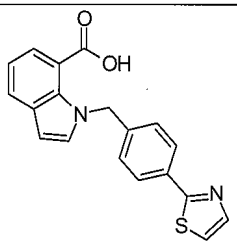
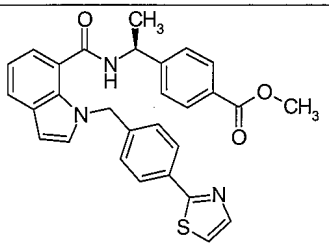
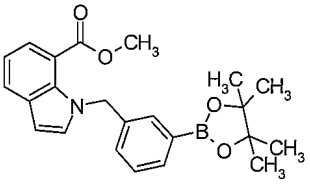
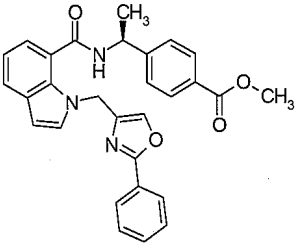
Pr	Structure
318	
319	
320	
321	

표 77

[0521]

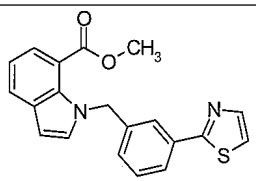
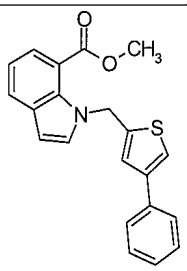
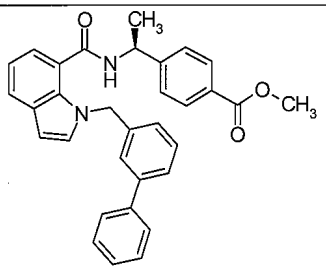
Pr	Structure
322	
323	
324	

표 78

[0522]

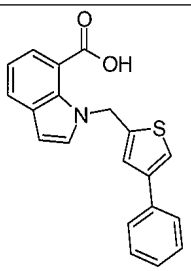
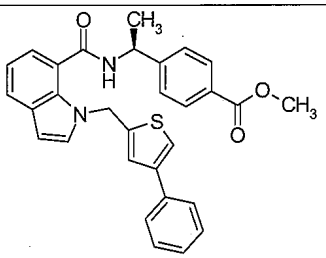
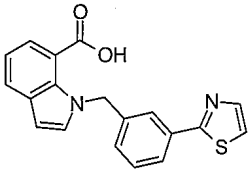
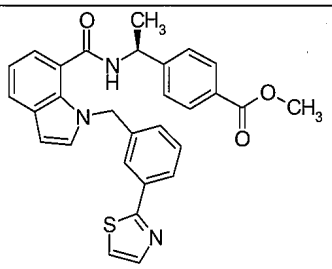
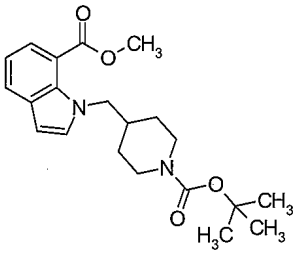
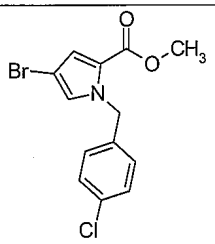
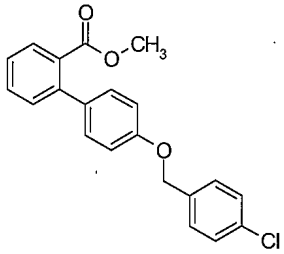
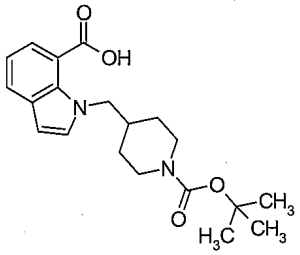
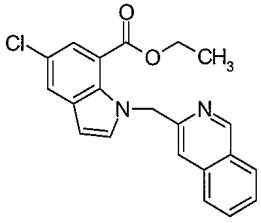
Pr	Structure
325	
326	
327	

표 79

Pr	Structure
328	
329	
330	

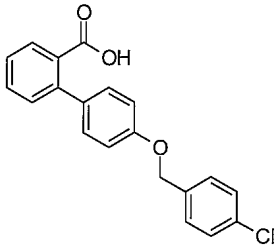
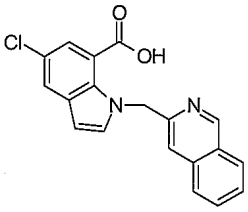
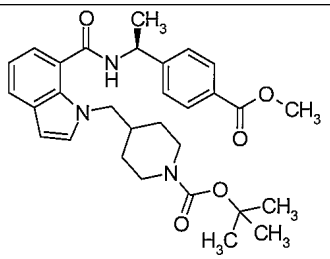
[0523]

표 80

Pr	Structure
331	
332	
333	

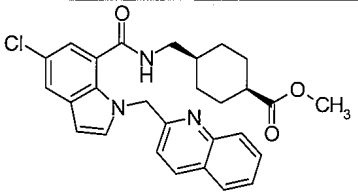
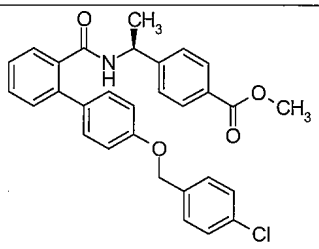
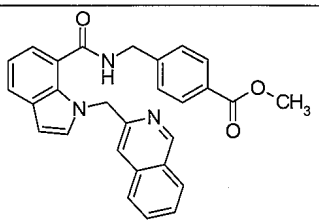
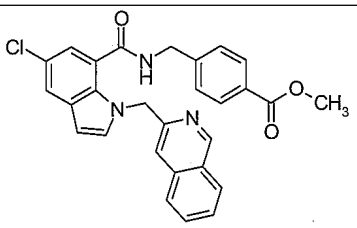
[0524]

표 81

Pr	Structure
334	
335	
336	

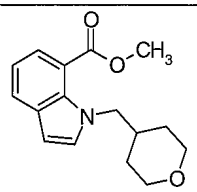
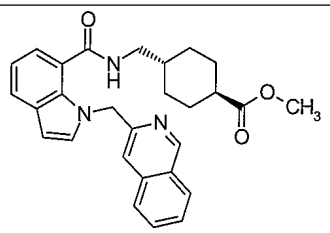
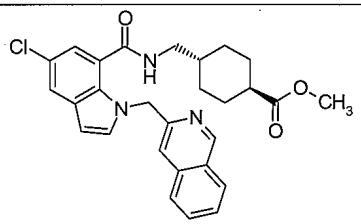
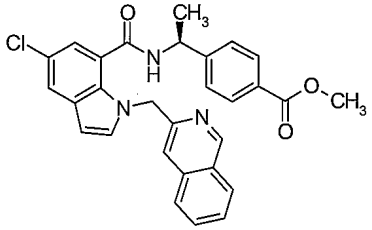
[0525]

표 82

Pr	Structure
337	
338	
339	
340	

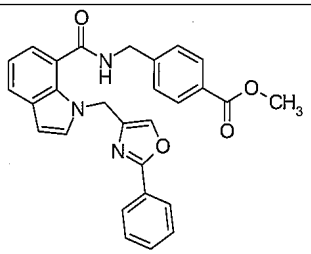
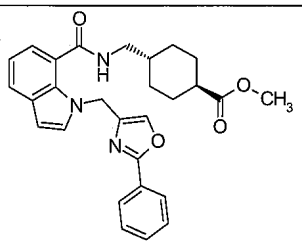
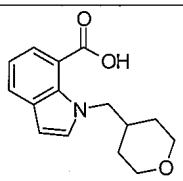
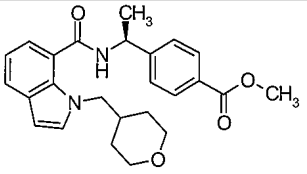
[0526]

표 83

Pr	Structure
341	
342	
343	
344	

[0527]

표 84

Pr	Structure
345	
346	
347	
348	

[0528]

표 85

[0529]

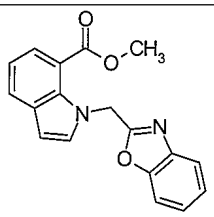
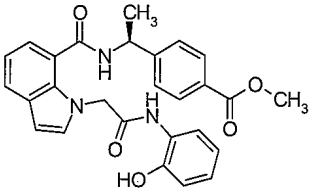
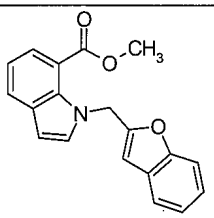
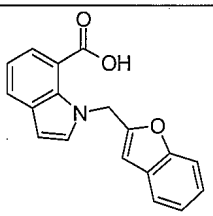
Pr	Structure
349	
350	
351	
352	

표 86

[0530]

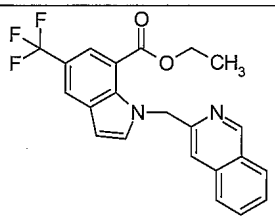
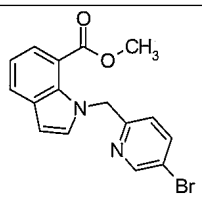
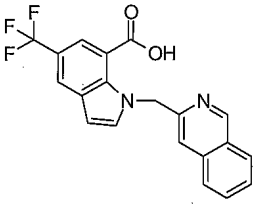
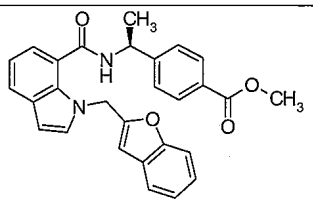
Pr	Structure
353	
354	
355	
356	

표 87

[0531]

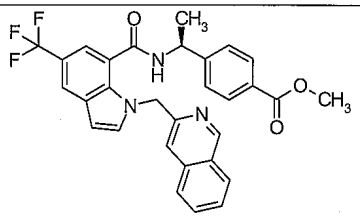
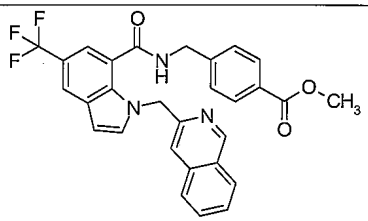
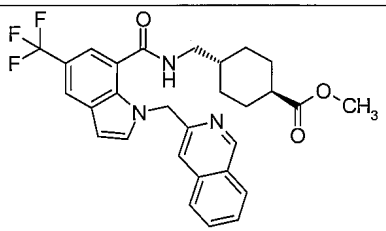
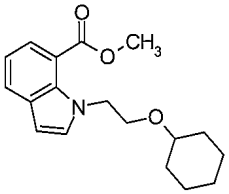
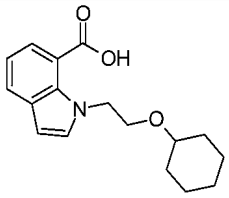
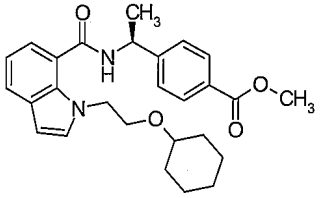
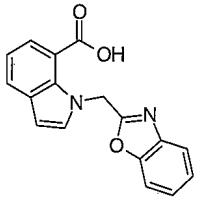
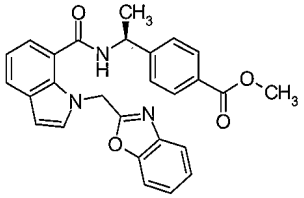
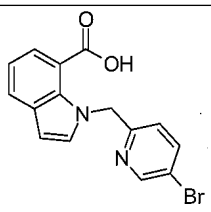
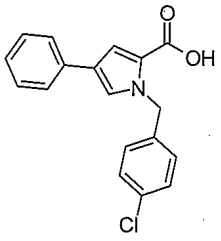
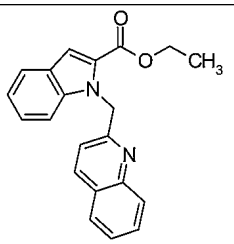
Pr	Structure
357	
358	
359	
360	

표 88

Pr	Structure
361	
362	
363	
364	

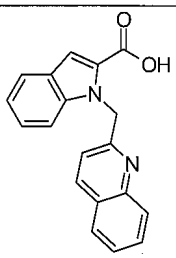
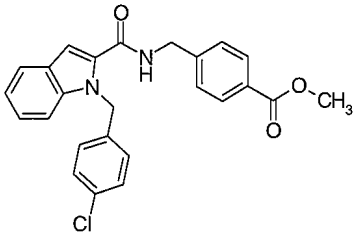
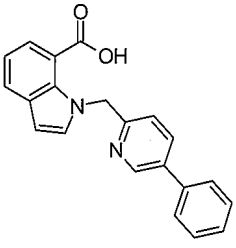
[0532]

표 89

Pr	Structure
366	
367	
368	

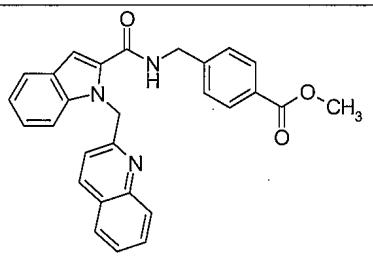
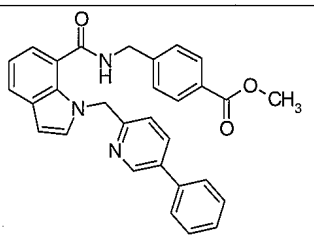
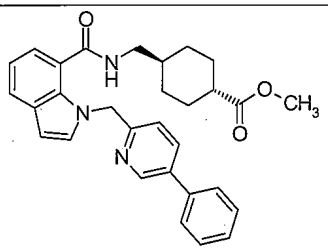
[0533]

표 90

Pr	Structure
369	
370	
371	

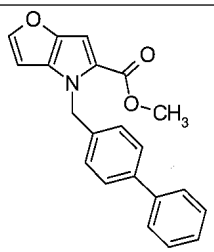
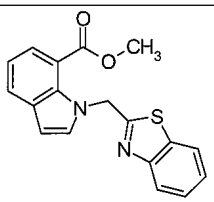
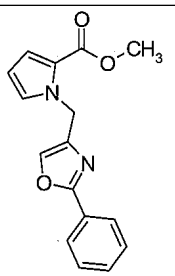
[0534]

표 91

Pr	Structure
372	
373	
374	

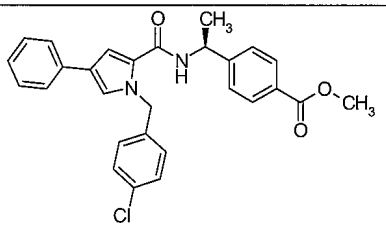
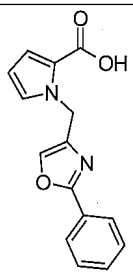
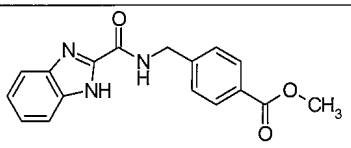
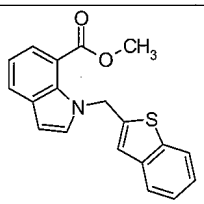
[0535]

표 92

Pr	Structure
375	
376	
377	

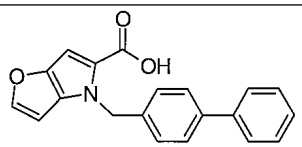
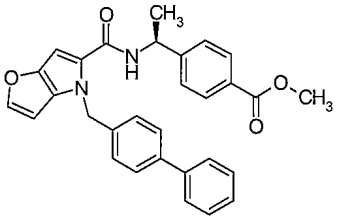
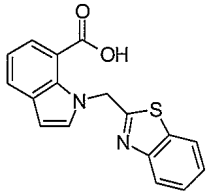
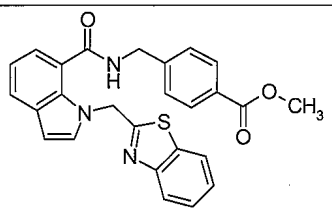
[0536]

표 93

Pr	Structure
378	
379	
380	
381	

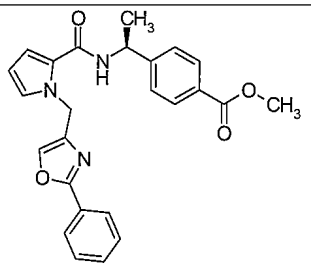
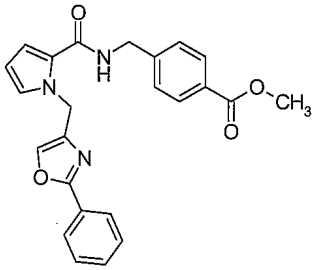
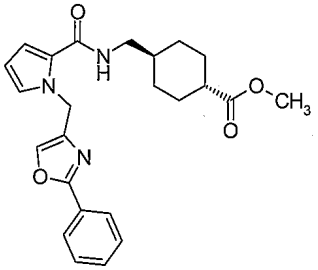
[0537]

표 94

Pr	Structure
382	
383	
384	
385	

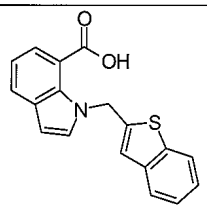
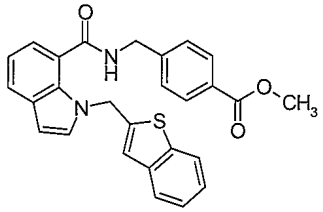
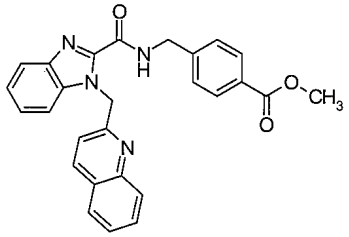
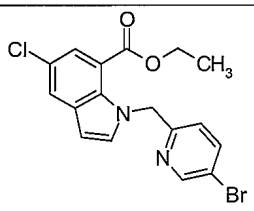
[0538]

표 95

Pr	Structure
386	
387	
388	

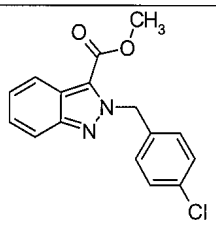
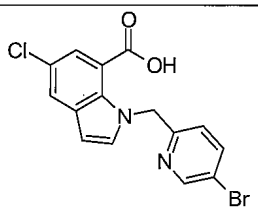
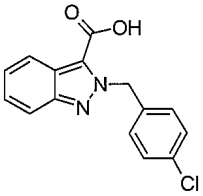
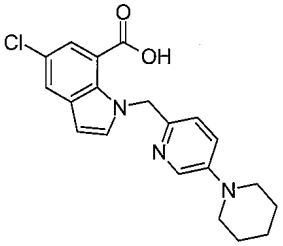
[0539]

표 96

Pr	Structure
389	
390	
391	
392	

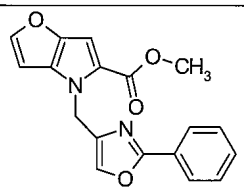
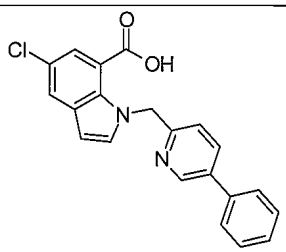
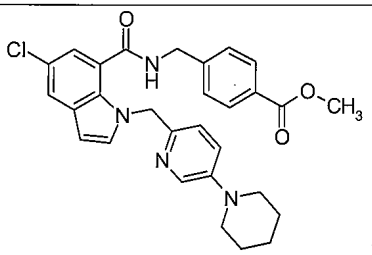
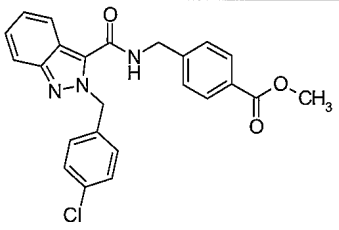
[0540]

표 97

Pr	Structure
393	
394	
395	
396	

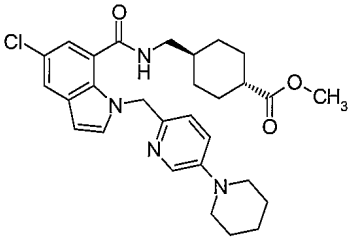
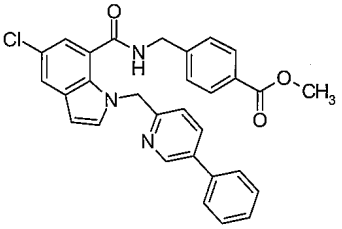
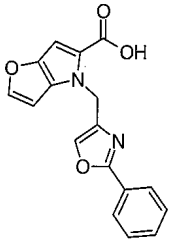
[0541]

표 98

Pr	Structure
397	
398	
399	
400	

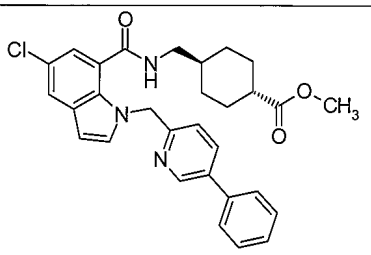
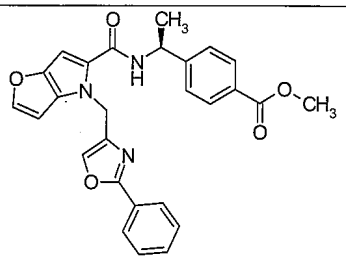
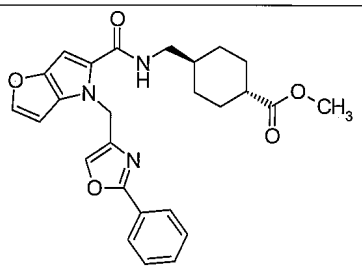
[0542]

표 99

Pr	Structure
401	
402	
403	

[0543]

표 100

Pr	Structure
404	
405	
406	

[0544]

표 101

[0545]

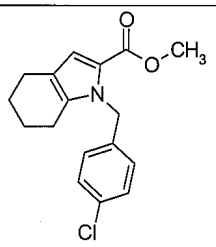
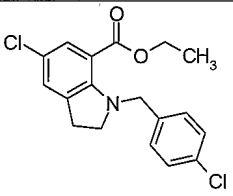
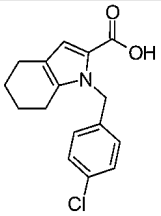
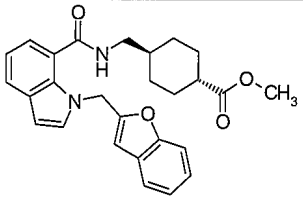
Pr	Structure
407	
408	
409	
410	

표 102

[0546]

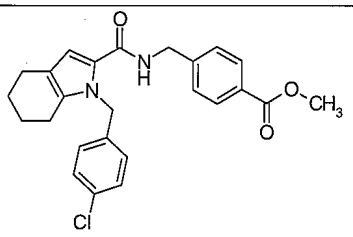
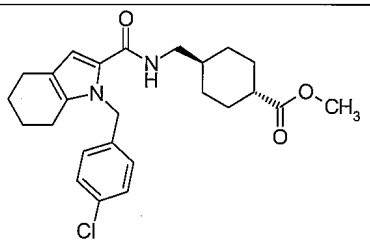
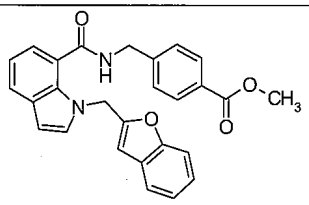
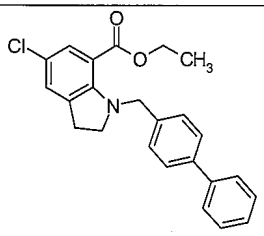
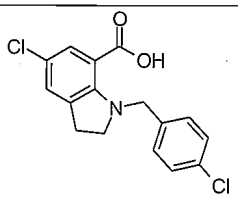
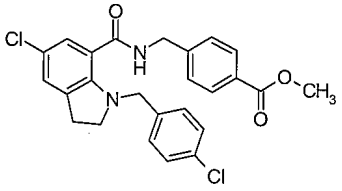
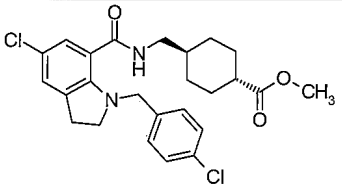
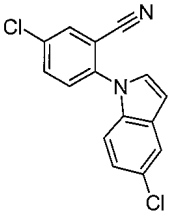
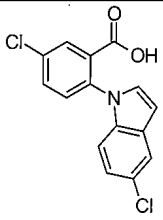
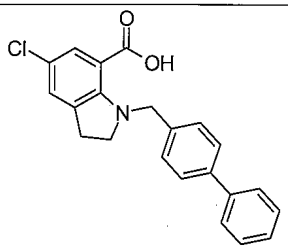
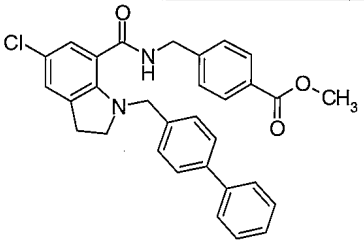
Pr	Structure
411	
412	
413	
414	

표 103

Pr	Structure
415	
416	
417	
418	

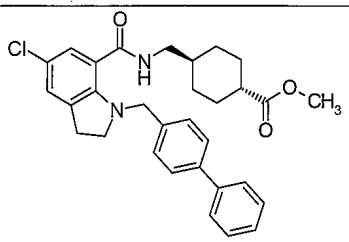
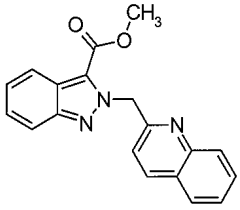
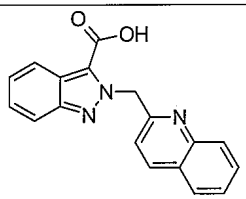
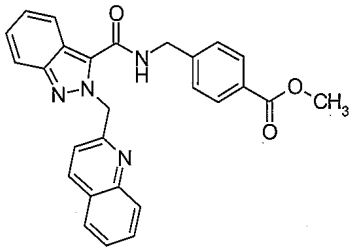
[0547]

표 104

Pr	Structure
419	
420	
421	

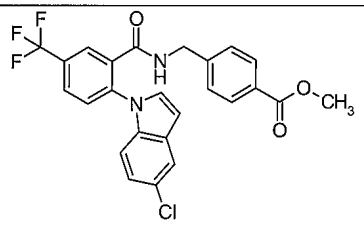
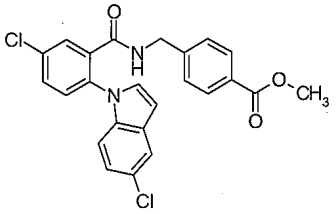
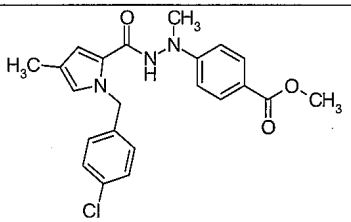
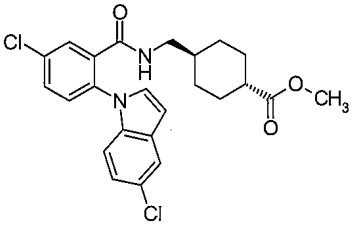
[0548]

표 105

Pr	Structure
422	
423	
424	
425	

[0549]

표 106

Pr	Structure
426	
427	
428	
429	

[0550]

표 107

[0551]

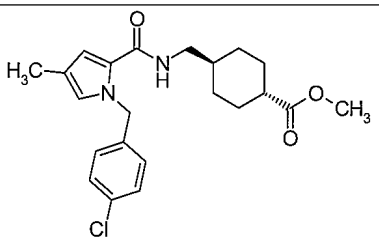
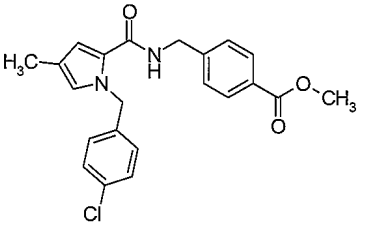
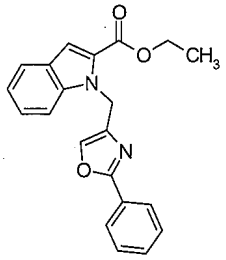
Pr	Structure
430	
431	
432	

표 108

[0552]

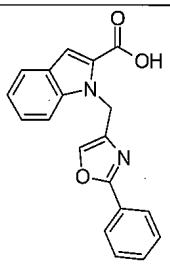
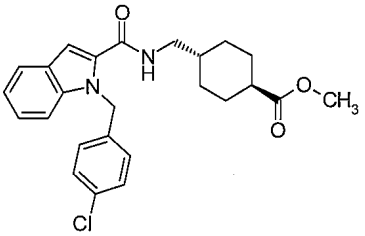
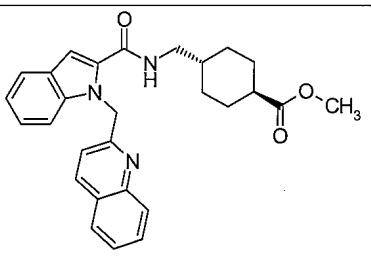
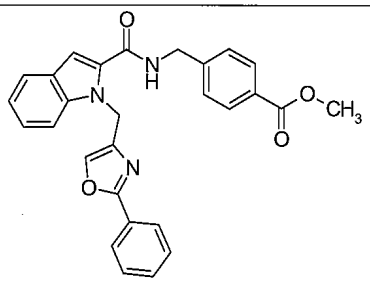
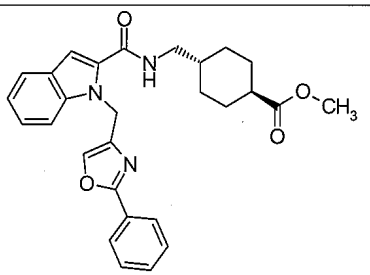
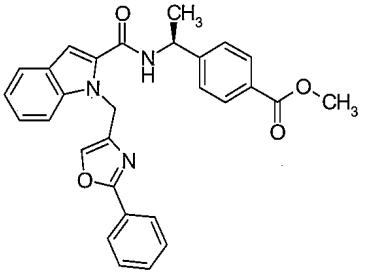
Pr	Structure
433	
434	
435	

표 109

Pr	Structure
436	
437	
438	

[0553]

표 110

[0554]

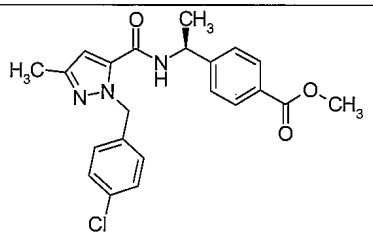
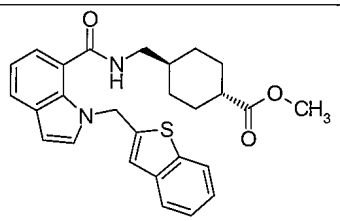
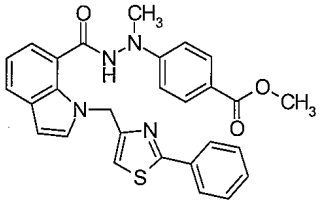
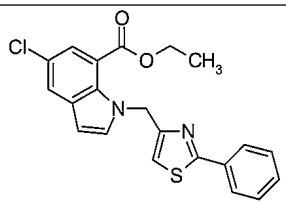
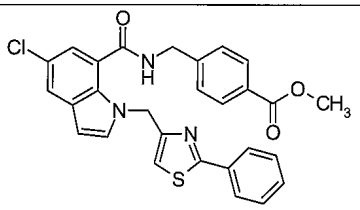
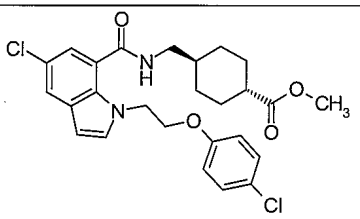
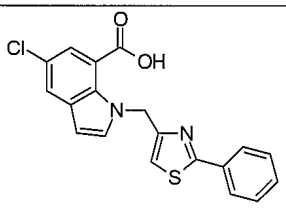
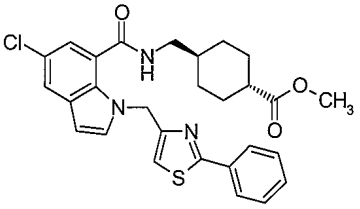
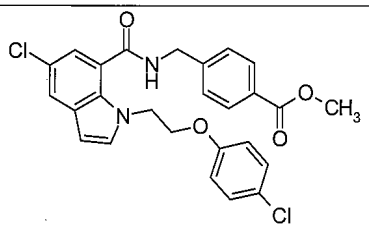
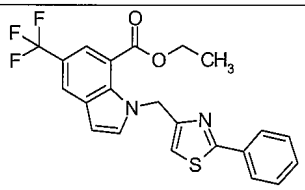
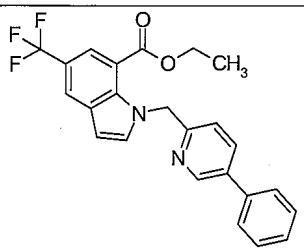
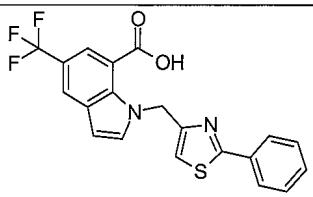
Pr	Structure
439	
440	
441	
442	

표 111

Pr	Structure
443	
444	
445	
446	

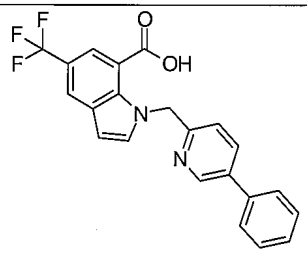
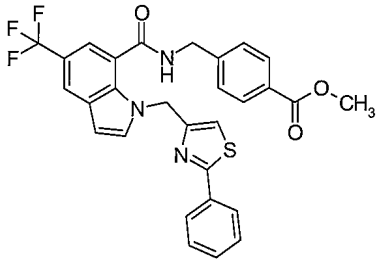
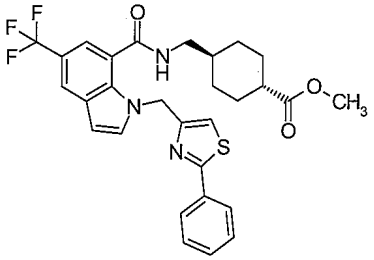
[0555]

표 112

Pr	Structure
447	
448	
449	
450	

[0556]

표 113

Pr	Structure
451	
452	
453	

[0557]

표 114

[0558]

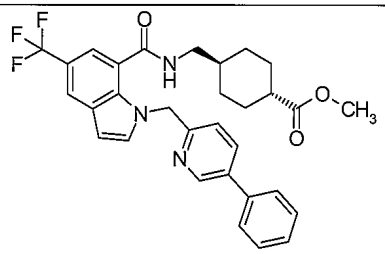
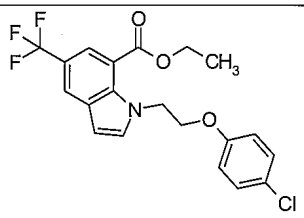
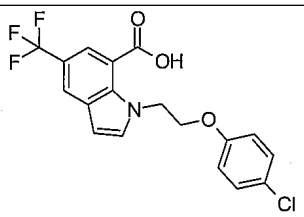
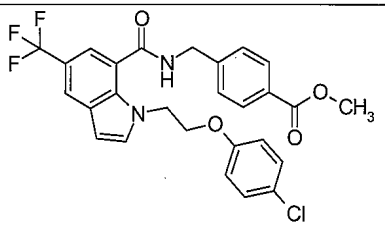
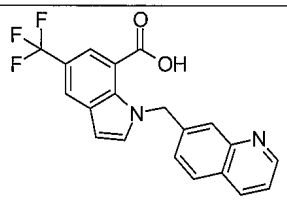
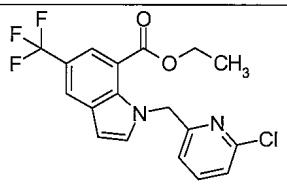
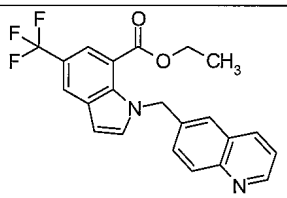
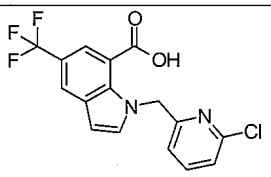
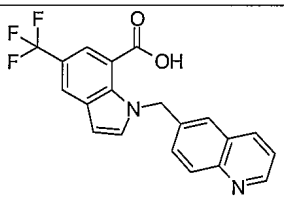
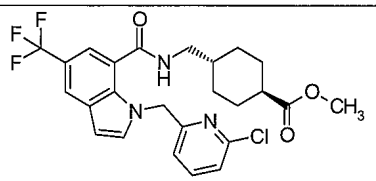
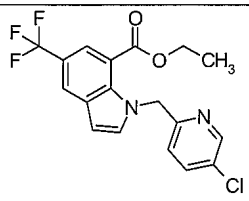
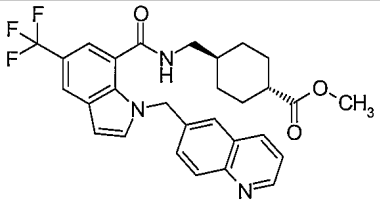
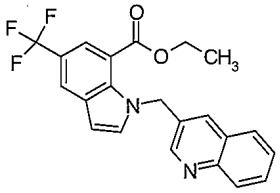
Pr	Structure
454	
455	
456	
457	

표 115

Pr	Structure
458	
459	
460	
461	
462	

[0559]

표 116

Pr	Structure
463	
464	
465	
466	

[0560]

표 117

[0561]

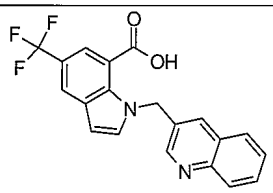
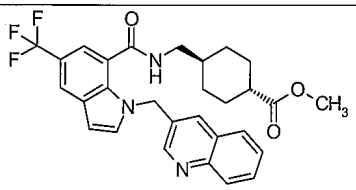
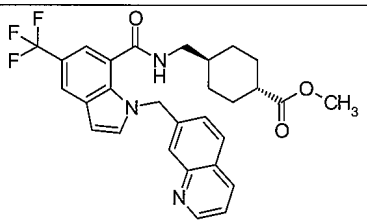
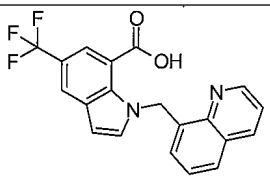
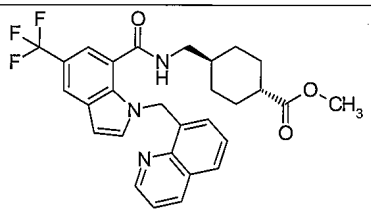
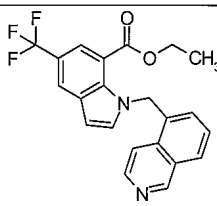
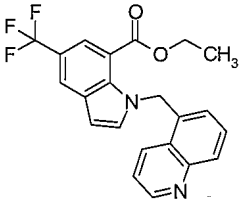
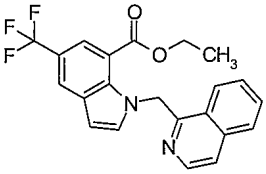
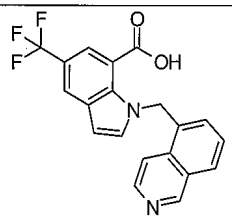
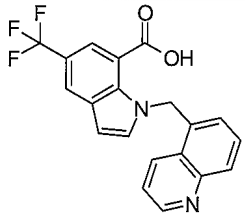
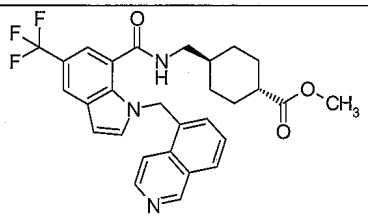
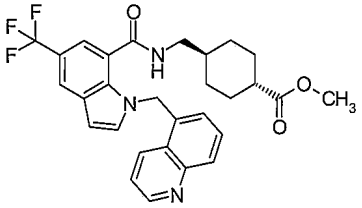
Pr	Structure
467	
468	
469	
470	

표 118

Pr	Structure
471	
472	
473	
474	

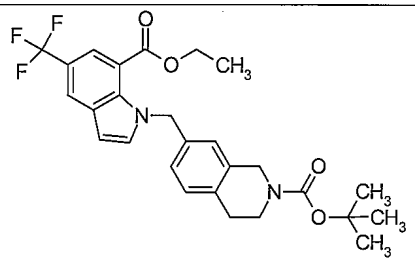
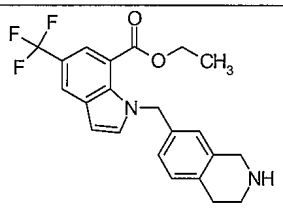
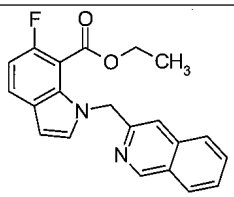
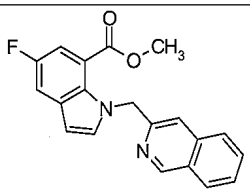
[0562]

표 119

Pr	Structure
475	
476	
477	
478	

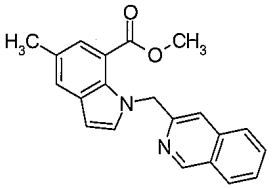
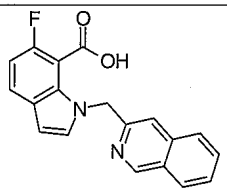
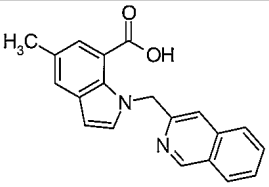
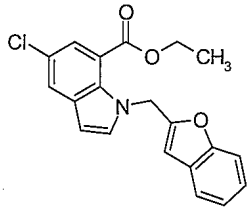
[0563]

표 120

Pr	Structure
479	
480	
481	
482	

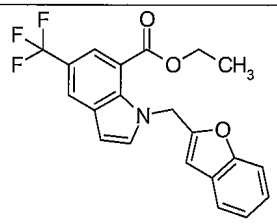
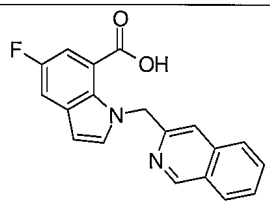
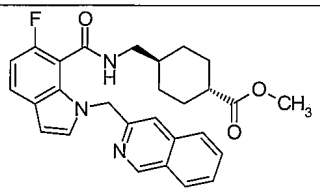
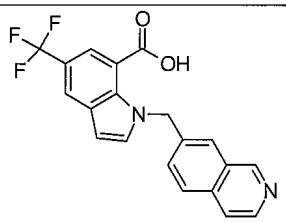
[0564]

표 121

Pr	Structure
483	
484	
485	
486	

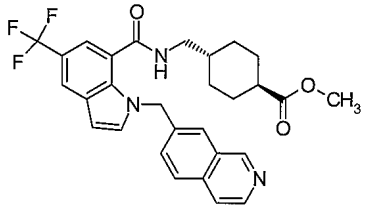
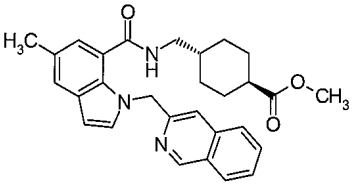
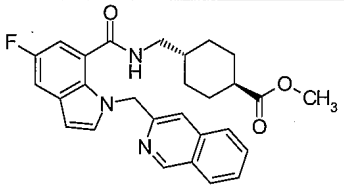
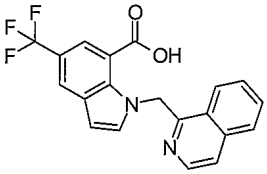
[0565]

표 122

Pr	Structure
487	
488	
489	
490	

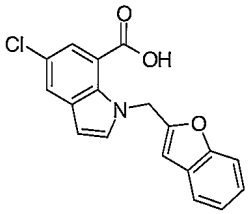
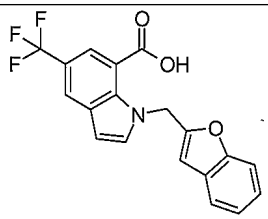
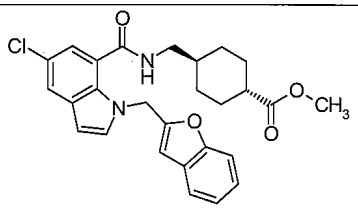
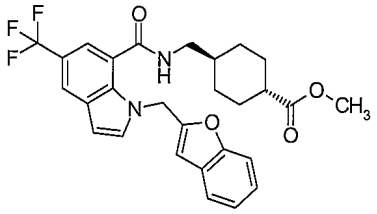
[0566]

표 123

Pr	Structure
491	
492	
493	
494	

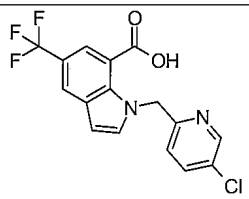
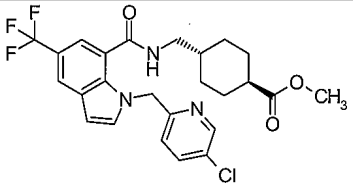
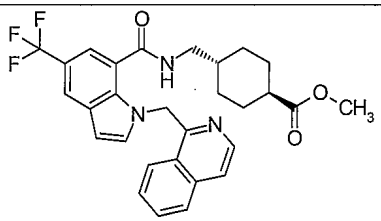
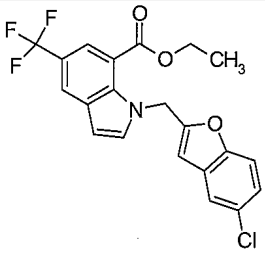
[0567]

표 124

Pr	Structure
495	
496	
497	
498	

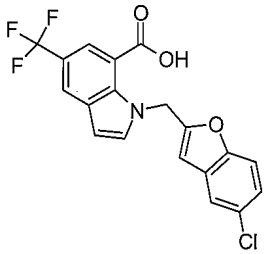
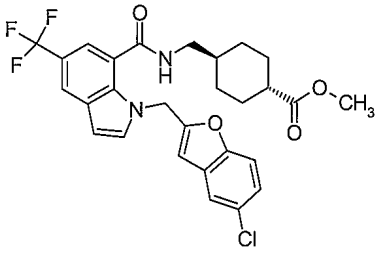
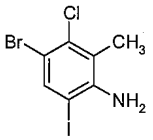
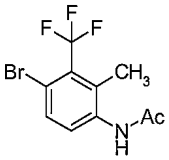
[0568]

표 125

Pr	Structure
499	
500	
501	
502	

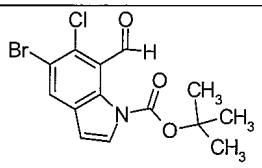
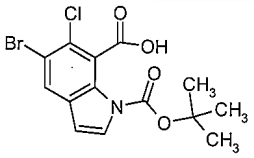
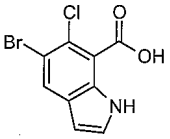
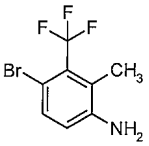
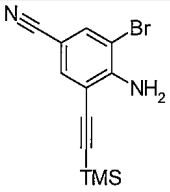
[0569]

표 126

Pr	Structure
503	
504	
505	
506	

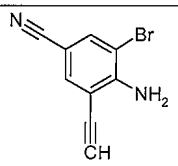
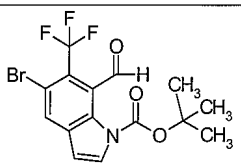
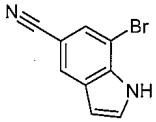
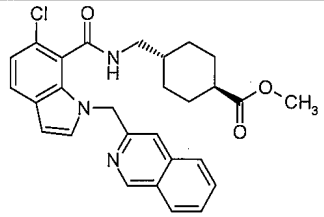
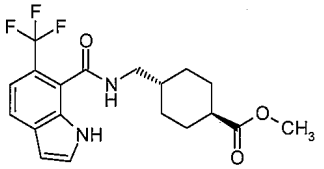
[0570]

표 127

Pr	Structure
507	
508	
509	
510	
511	

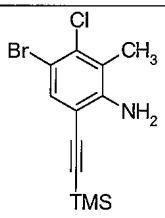
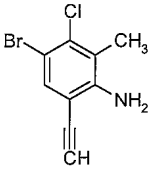
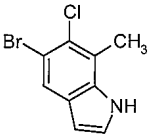
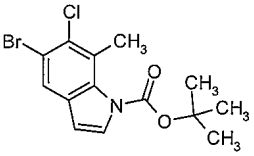
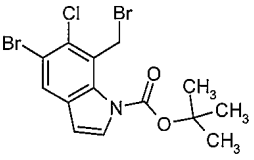
[0571]

표 128

Pr	Structure
512	
513	
514	
515	
516	

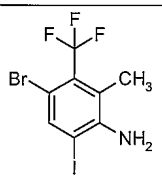
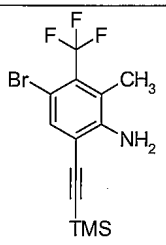
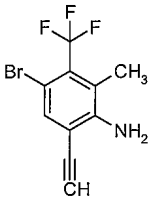
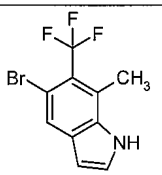
[0572]

표 129

Pr	Structure
517	
518	
519	
520	
521	

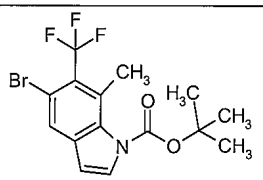
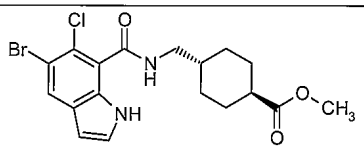
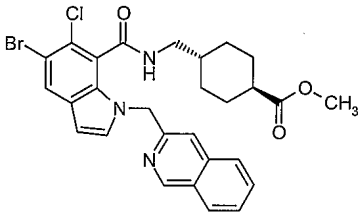
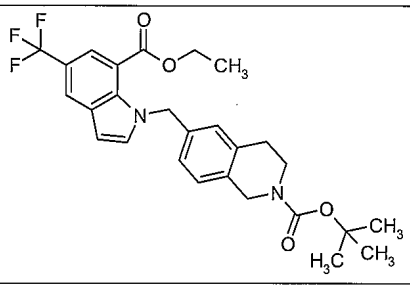
[0573]

표 130

Pr	Structure
522	
523	
524	
525	

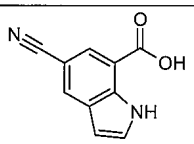
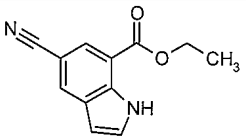
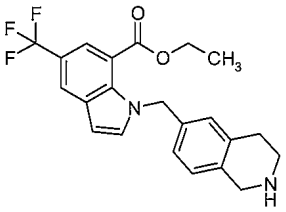
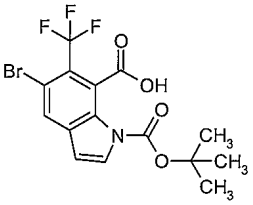
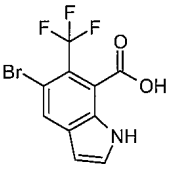
[0574]

표 131

Pr	Structure
526	
527	
528	
529	

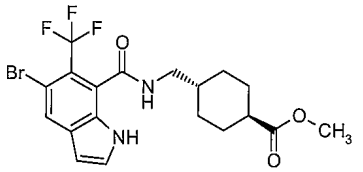
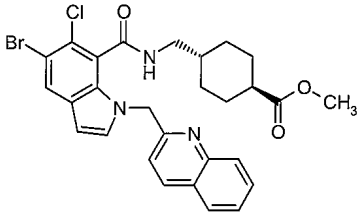
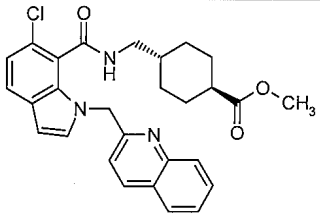
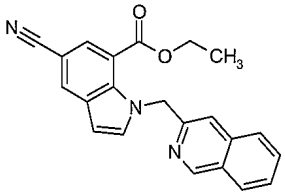
[0575]

표 132

Pr	Structure
530	
531	
532	
533	
534	

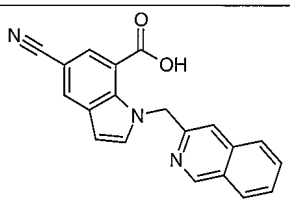
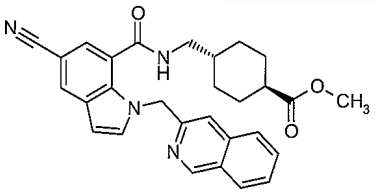
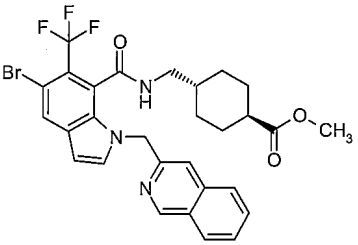
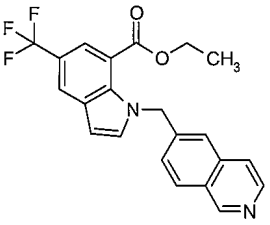
[0576]

표 133

Pr	Structure
535	
536	
537	
538	

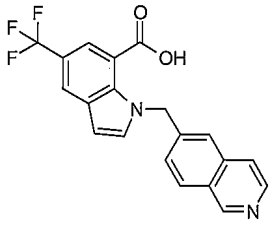
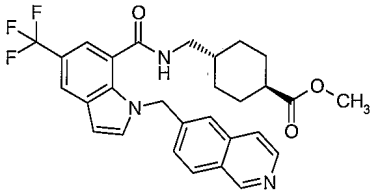
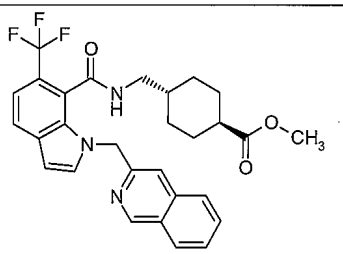
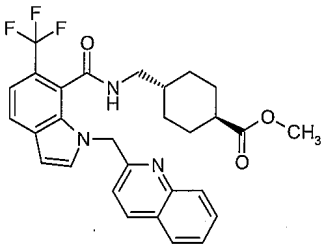
[0577]

표 134

Pr	Structure
539	
540	
541	
542	

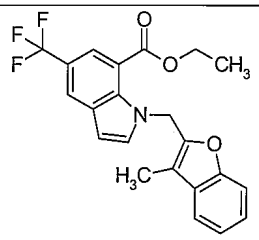
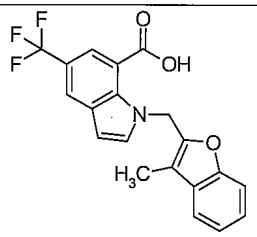
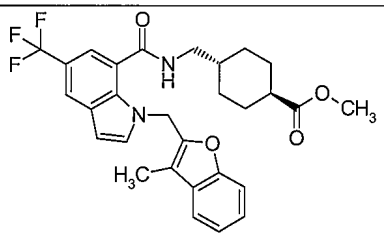
[0578]

표 135

Pr	Structure
543	
544	
545	
546	

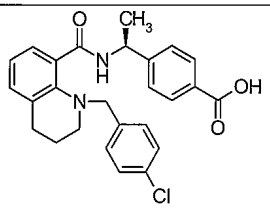
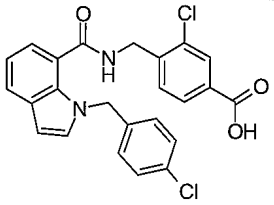
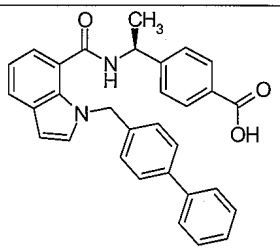
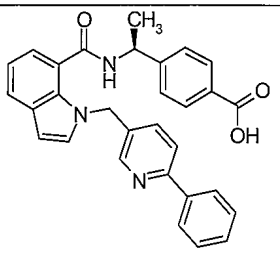
[0579]

표 136

Pr	Structure
547	
548	
549	

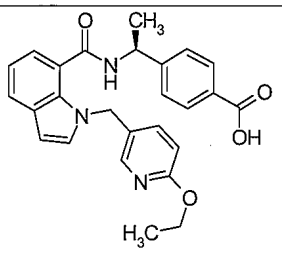
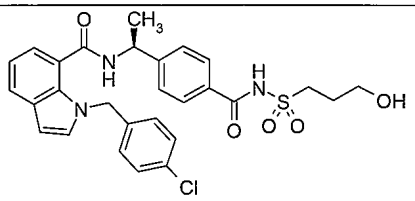
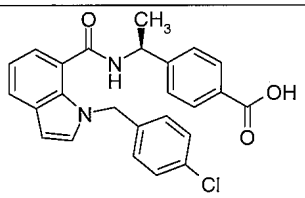
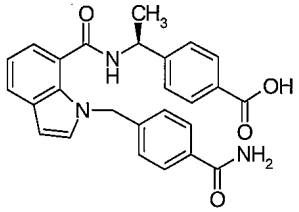
[0580]

표 137

Ex	Structure
1/Cl	
2	
3	
4	

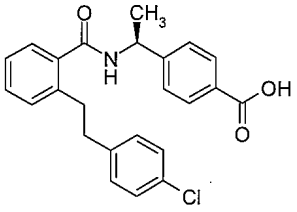
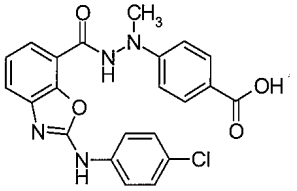
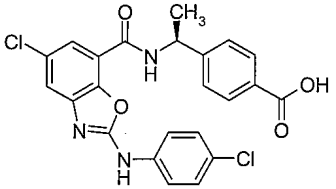
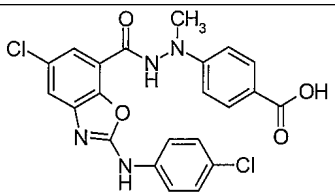
[0581]

표 138

Ex	Structure
5	
6	
7	
8	

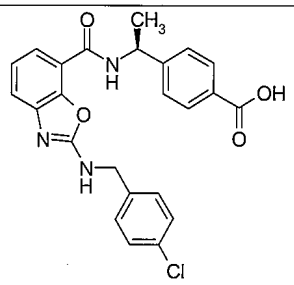
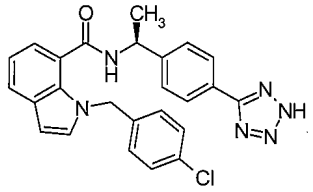
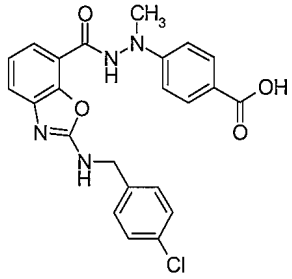
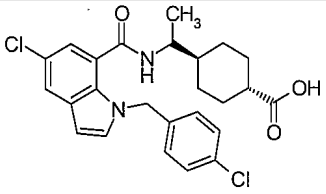
[0582]

표 139

Ex	Structure
9	
10	
11	
12	

[0583]

표 140

Ex	Structure
13	
14	
15	
16	

[0584]

표 141

[0585]

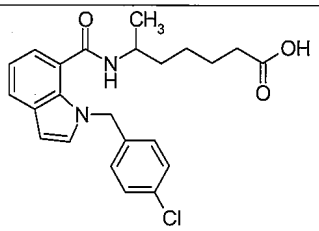
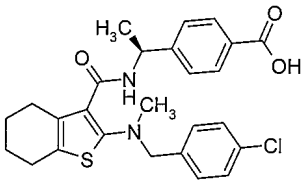
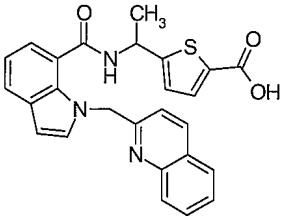
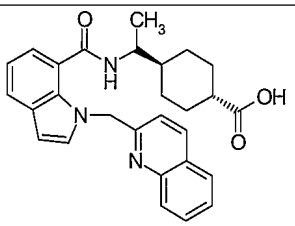
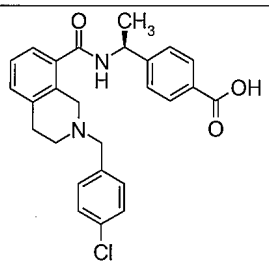
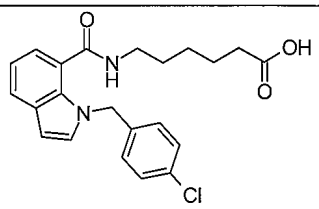
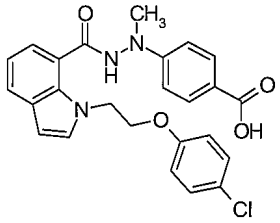
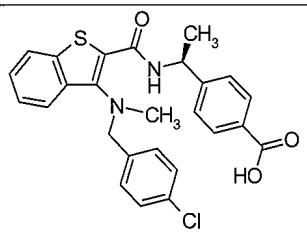
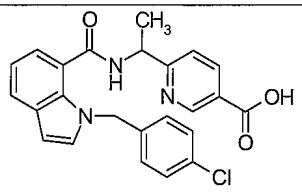
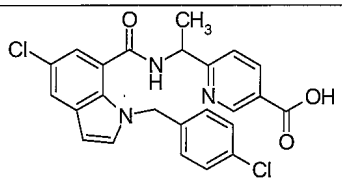
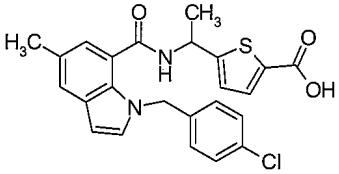
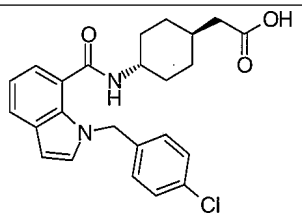
Ex	Structure
17	
18	
19	
20	

표 142

Ex	Structure
21/Cl	
22	
23	
24	

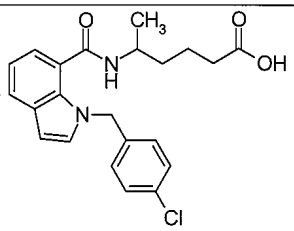
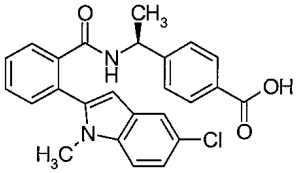
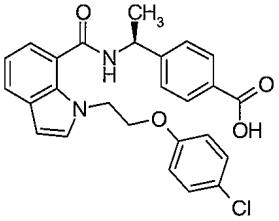
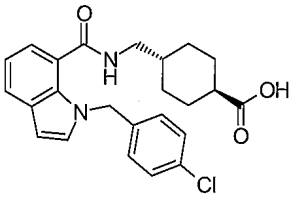
[0586]

표 143

Ex	Structure
25	
26	
27	
28	

[0587]

표 144

Ex	Structure
29	
30	
31	
32	

[0588]

표 145

[0589]

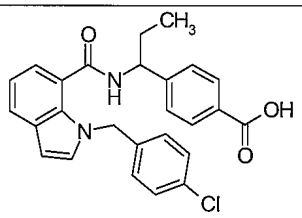
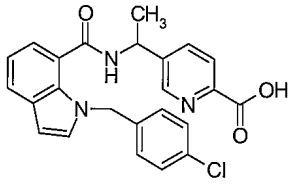
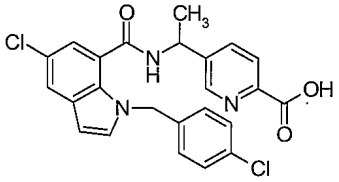
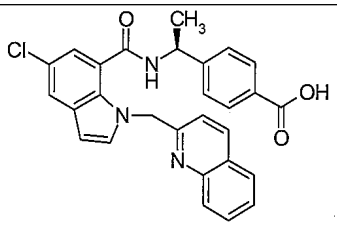
Ex	Structure
33	
34	
35	
36	

표 146

[0590]

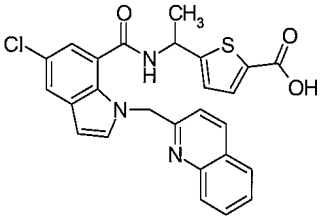
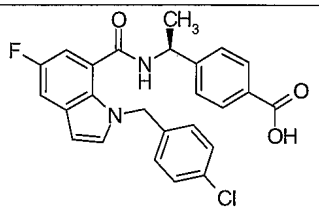
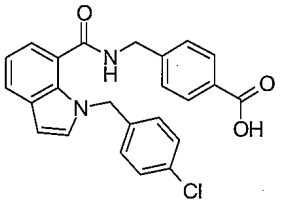
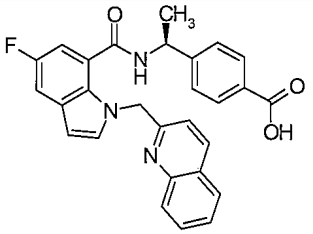
Ex	Structure
37	
38	
39	
40	

표 147

[0591]

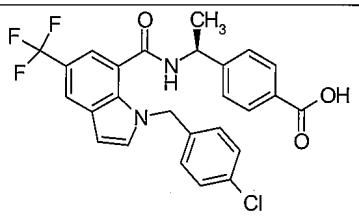
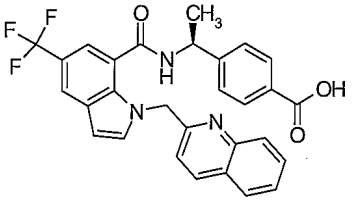
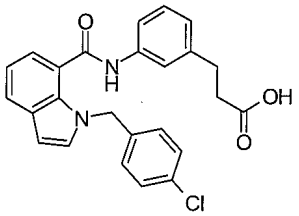
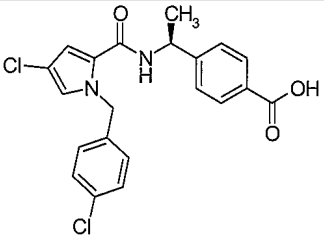
Ex	Structure
41	
42	
43	
44	

표 148

[0592]

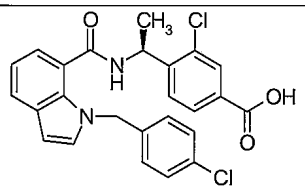
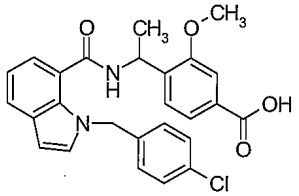
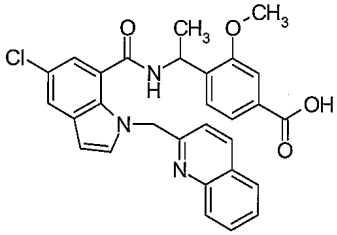
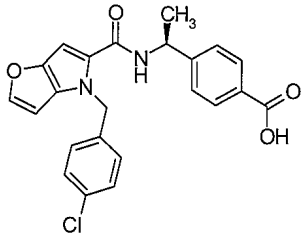
Ex	Structure
45	
46	
47	
48	

표 149

[0593]

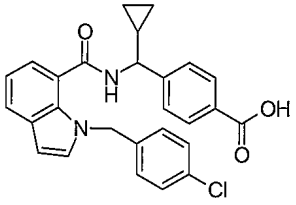
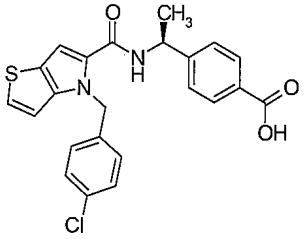
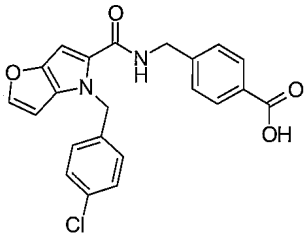
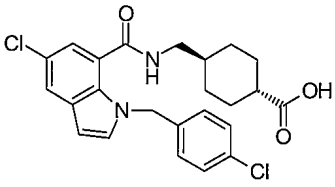
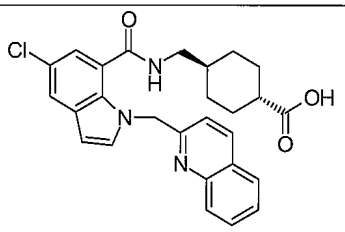
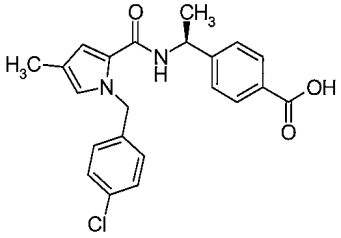
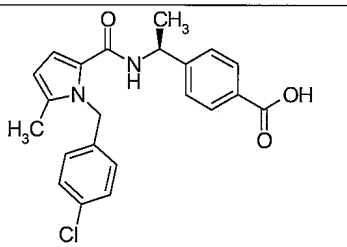
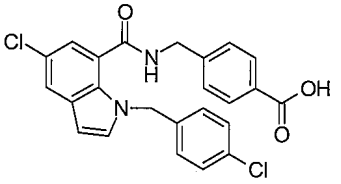
Ex	Structure
49	
50	
51	
52	

표 150

Ex	Structure
53	
54	
55	
56	

[0594]

표 151

[0595]

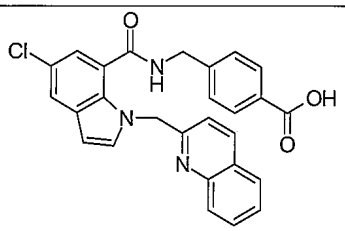
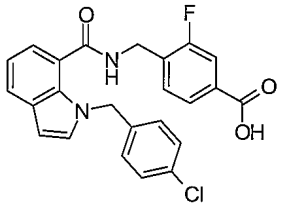
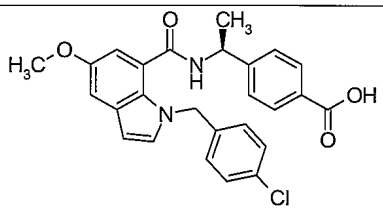
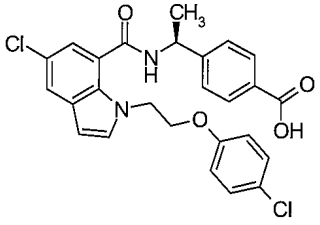
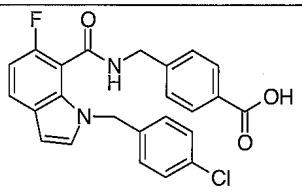
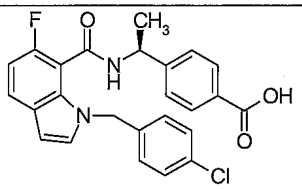
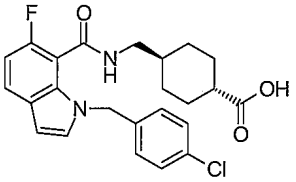
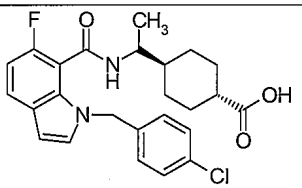
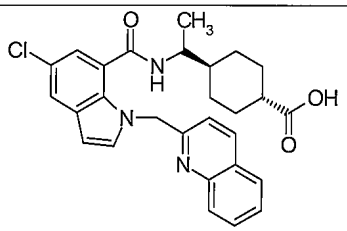
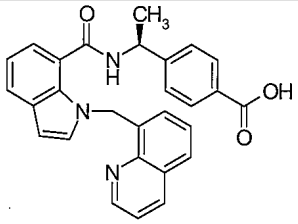
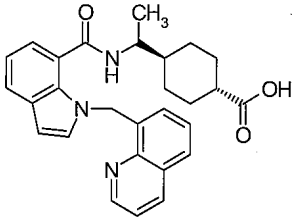
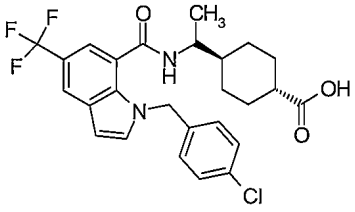
Ex	Structure
57	
58	
59	
60	

표 152

Ex	Structure
61	
62	
63	
64	

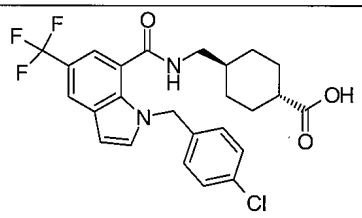
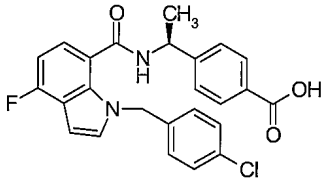
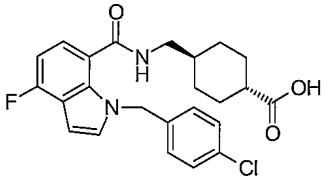
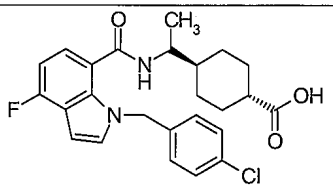
[0596]

표 153

Ex	Structure
65	
66	
67	
68	

[0597]

표 154

Ex	Structure
69	
70	
71	
72	

[0598]

표 155

[0599]

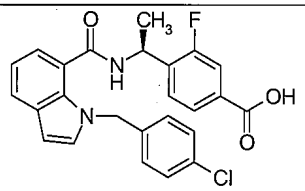
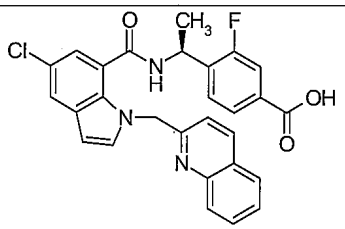
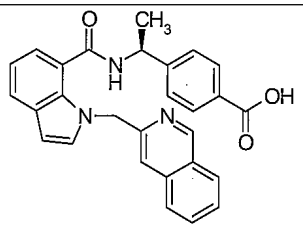
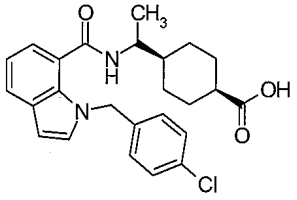
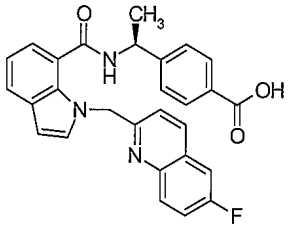
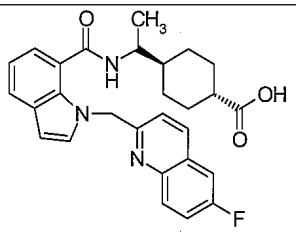
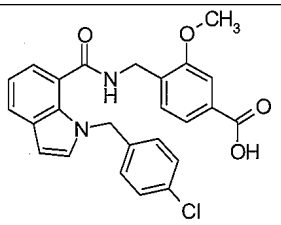
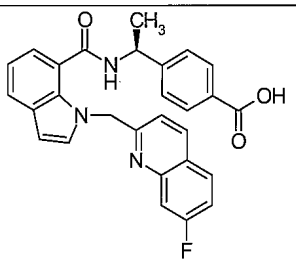
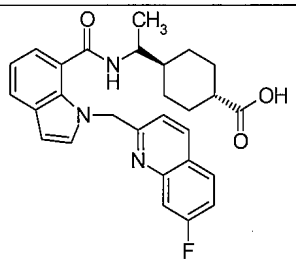
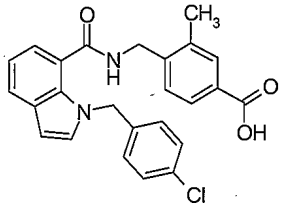
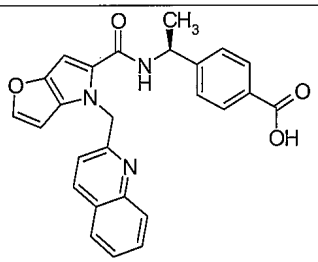
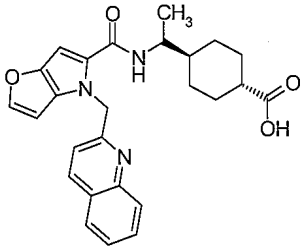
Ex	Structure
73	
74	
75	
76	

표 156

Ex	Structure
77	
78	
79	
80	

[0600]

표 157

Ex	Structure
81	
82	
83	
84	

[0601]

표 158

[0602]

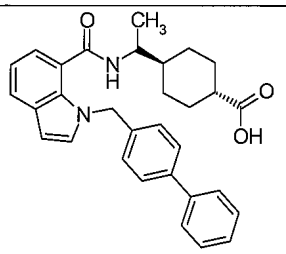
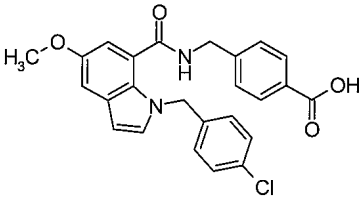
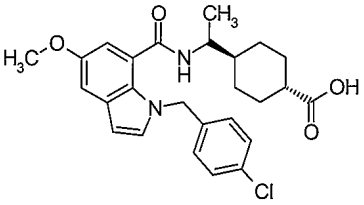
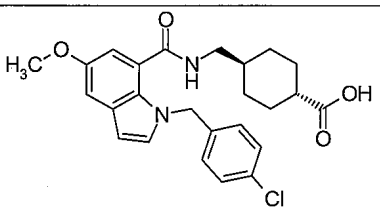
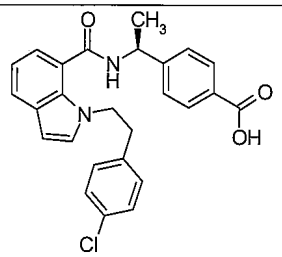
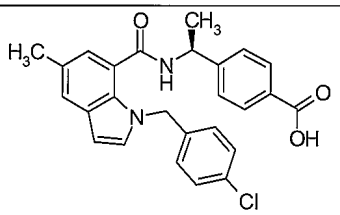
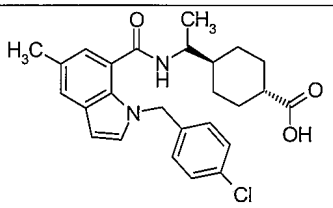
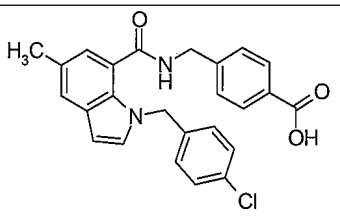
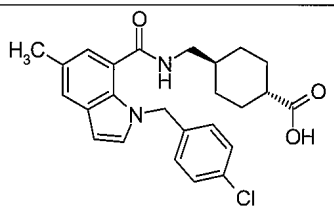
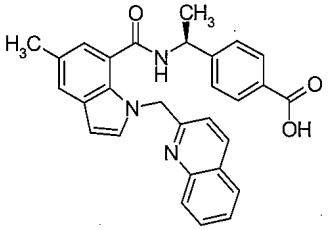
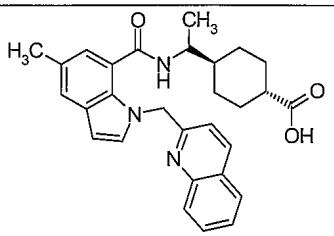
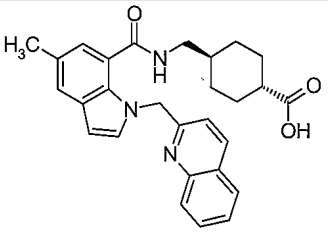
Ex	Structure
85	
86	
87	
88	

표 159

Ex	Structure
89	
90	
91	
92	

[0603]

표 160

Ex	Structure
93	
94	
95	
96	

[0604]

표 161

[0605]

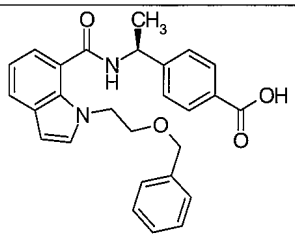
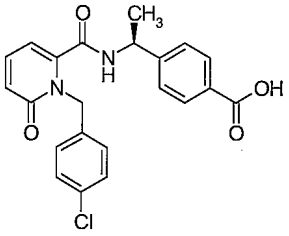
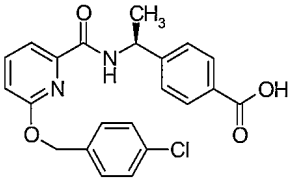
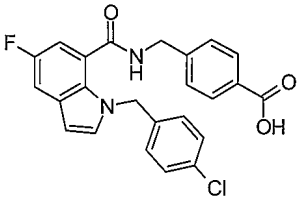
Ex	Structure
97	
98	
99	
100	

표 162

[0606]

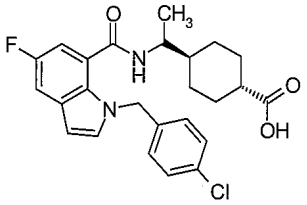
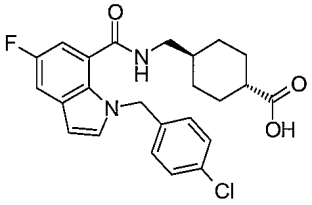
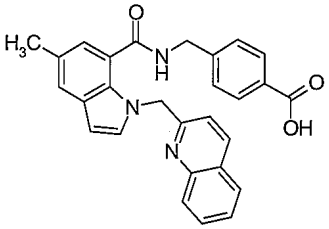
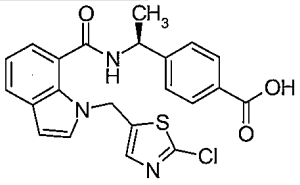
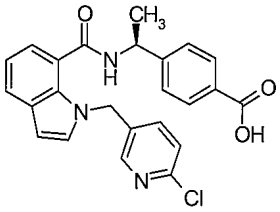
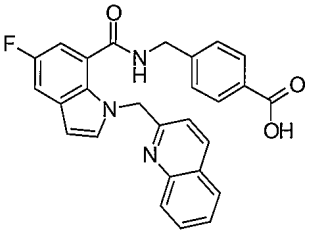
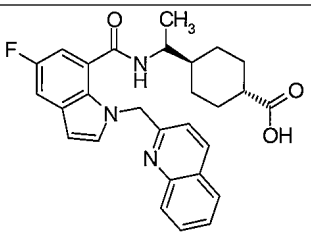
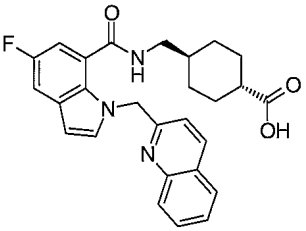
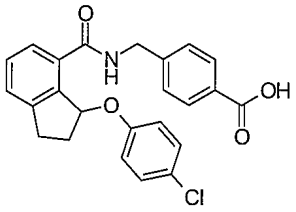
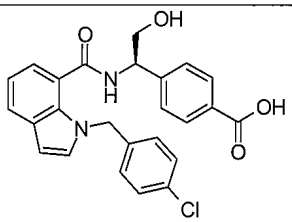
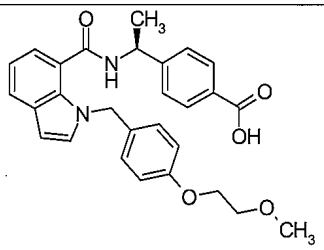
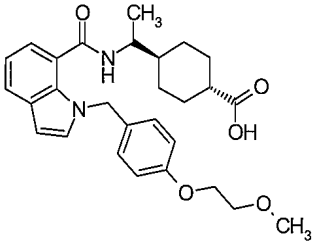
Ex	Structure
101	
102	
103	
104	

표 163

Ex	Structure
105	
106	
107	
108	

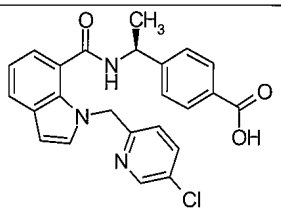
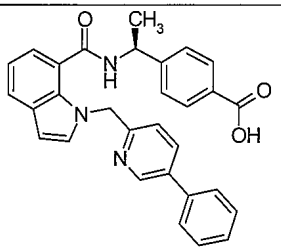
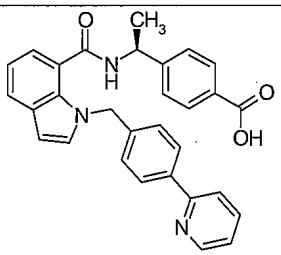
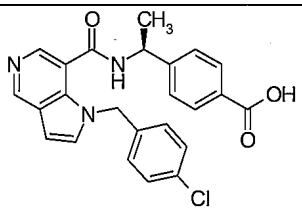
[0607]

표 164

Ex	Structure
109	
110	
112	
113	

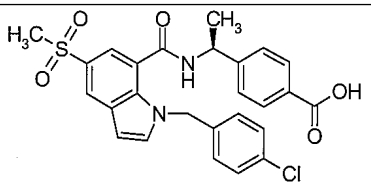
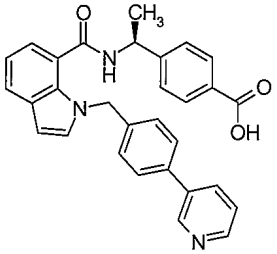
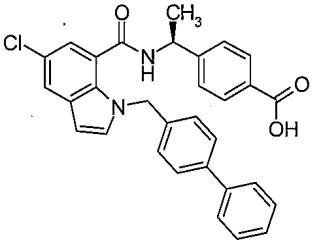
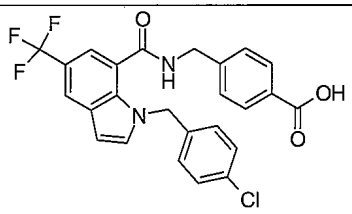
[0608]

표 165

Ex	Structure
114	
115	
116	
117	

[0609]

표 166

Ex	Structure
118	
119	
120	
121	

[0610]

표 167

[0611]

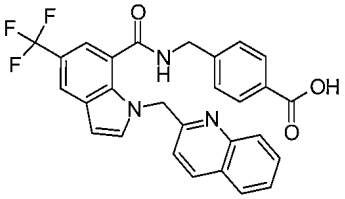
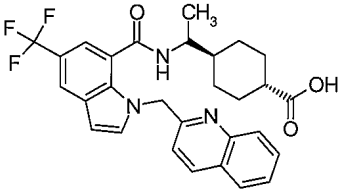
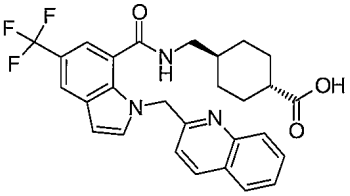
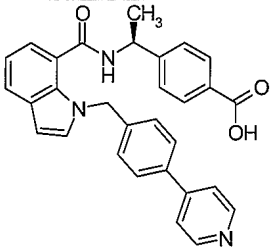
Ex	Structure
122	
123	
124	
125	

표 168

[0612]

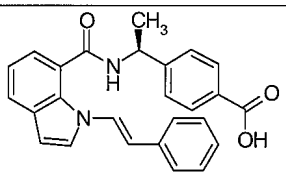
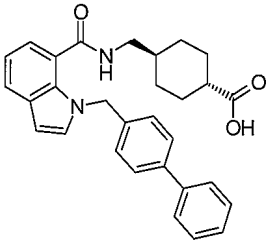
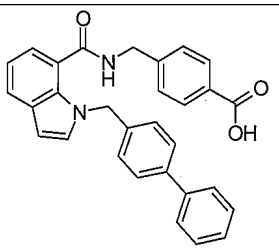
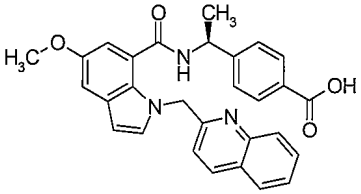
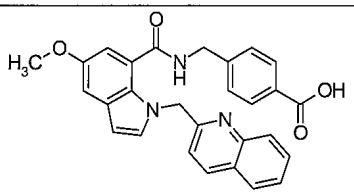
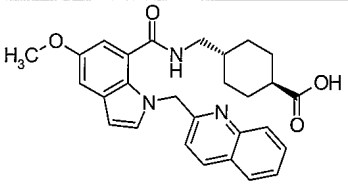
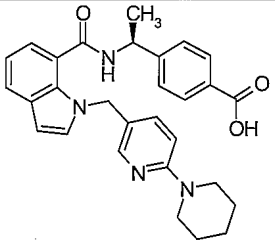
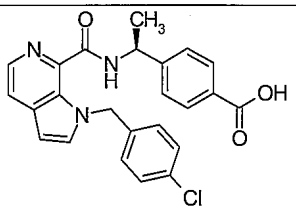
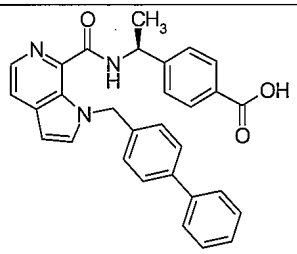
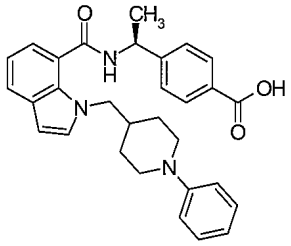
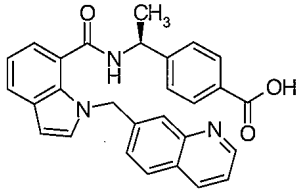
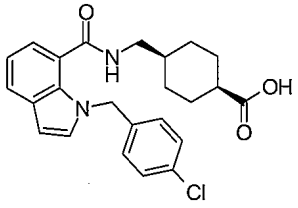
Ex	Structure
126	
127	
128	
129	

표 169

Ex	Structure
130	
131	
132	
133	

[0613]

표 170

Ex	Structure
134	
135	
136	
137	

[0614]

표 171

[0615]

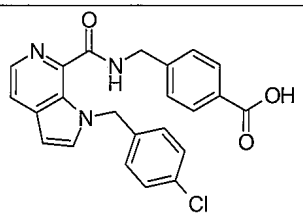
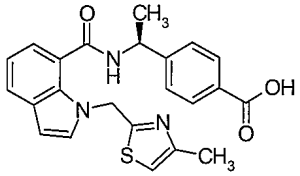
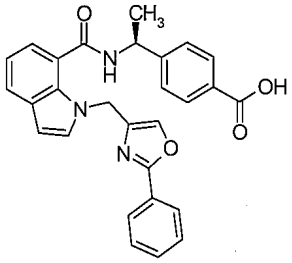
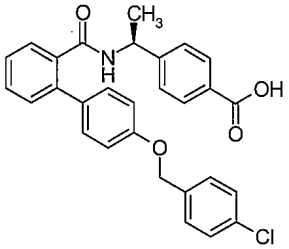
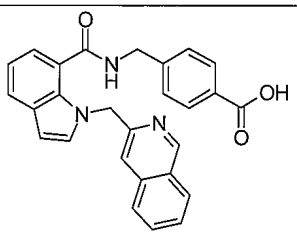
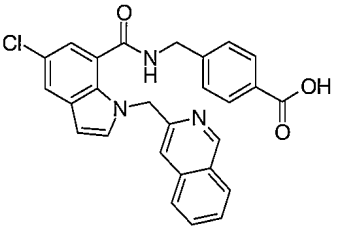
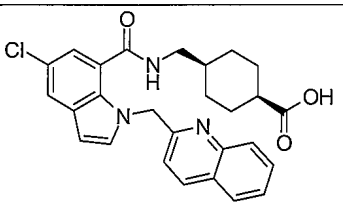
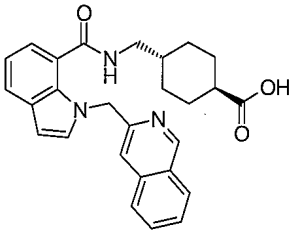
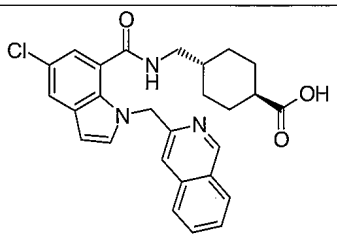
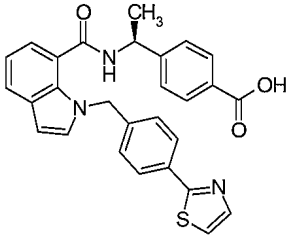
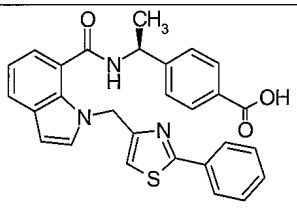
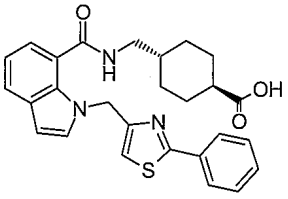
Ex	Structure
138	
139	
140	
141	

표 172

Ex	Structure
142	
143	
144	
145	

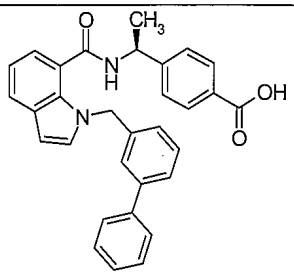
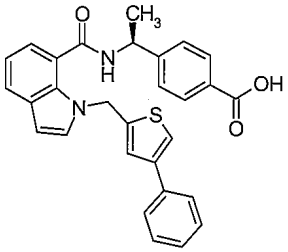
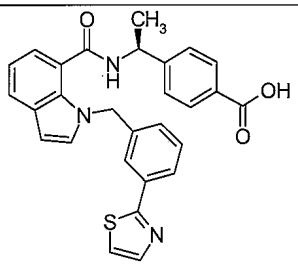
[0616]

표 173

Ex	Structure
146	
147	
148	
149	

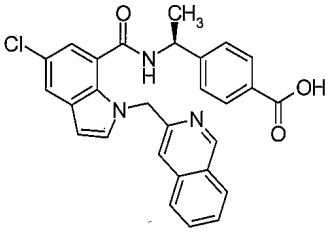
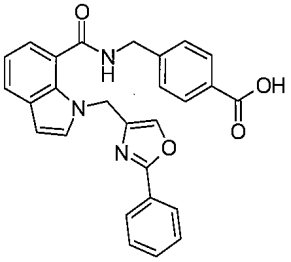
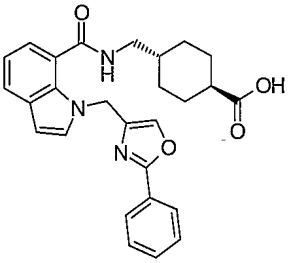
[0617]

표 174

Ex	Structure
150	
151	
152	

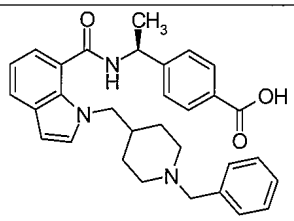
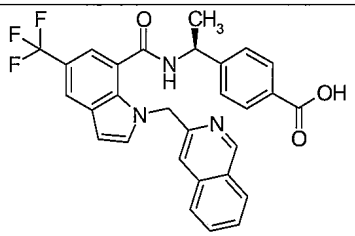
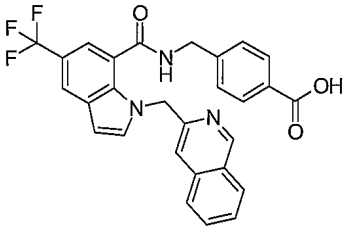
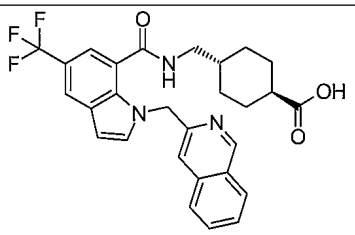
[0618]

표 175

Ex	Structure
153	
154	
155	

[0619]

표 176

Ex	Structure
156	
157	
158	
159	

[0620]

표 177

[0621]

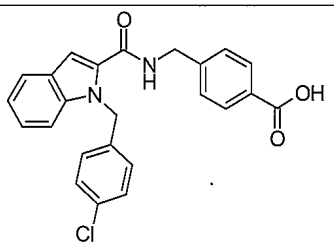
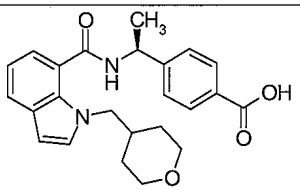
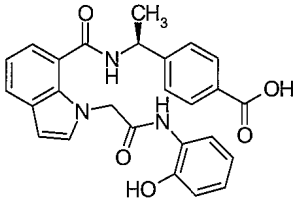
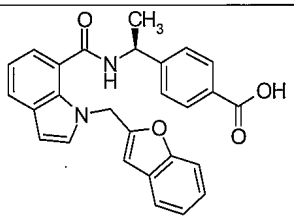
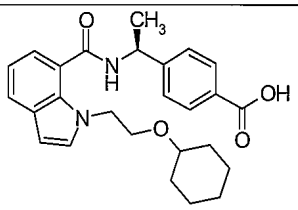
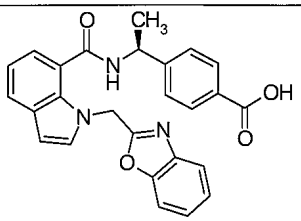
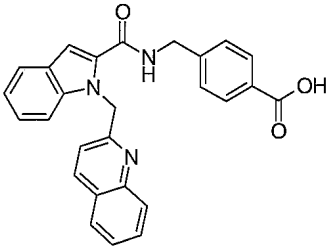
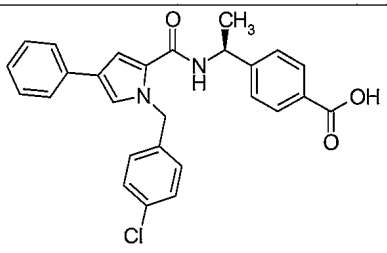
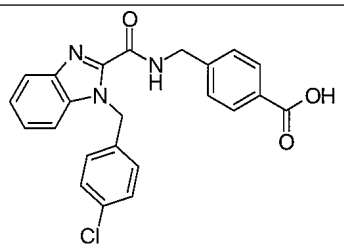
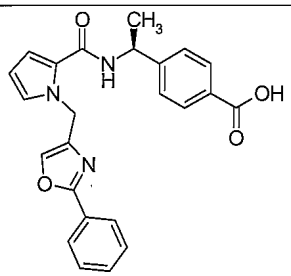
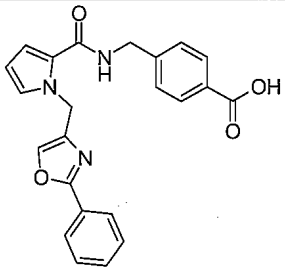
Ex	Structure
160	
161	
162	
163	

표 178

Ex	Structure
164	
165	
166	
167	

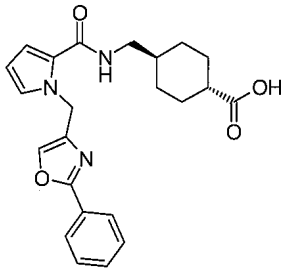
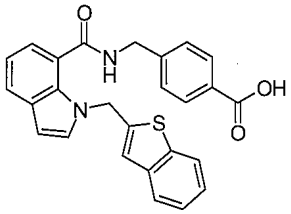
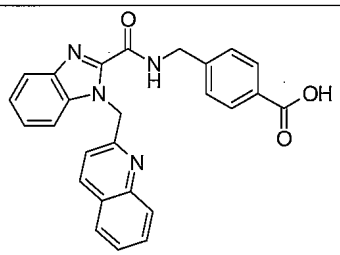
[0622]

표 179

Ex	Structure
168	
169	
170	

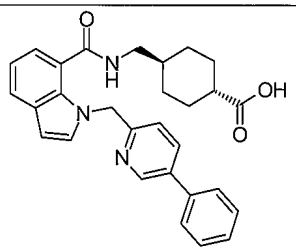
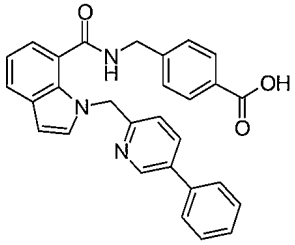
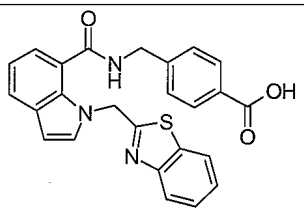
[0623]

표 180

Ex	Structure
171	
172	
173	

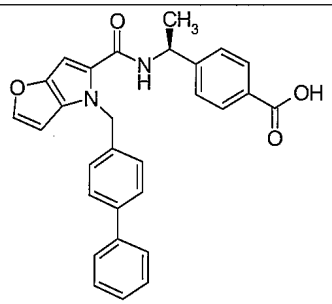
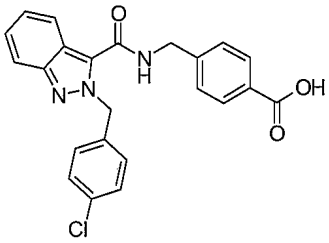
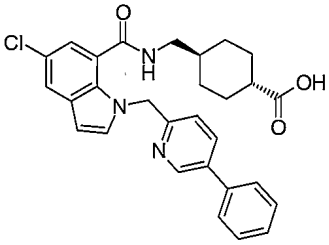
[0624]

표 181

Ex	Structure
174	
175	
176	

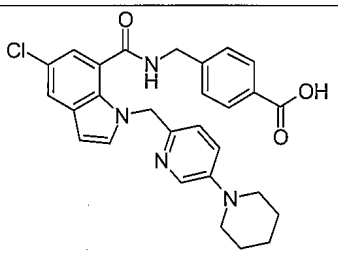
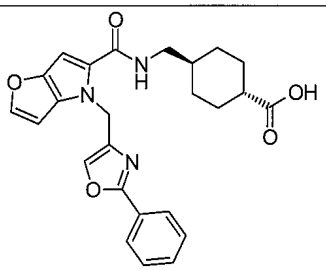
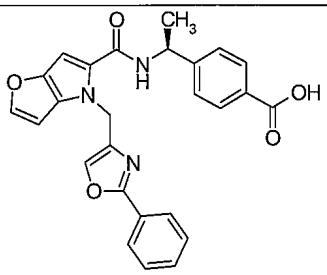
[0625]

표 182

Ex	Structure
177	
178	
179	

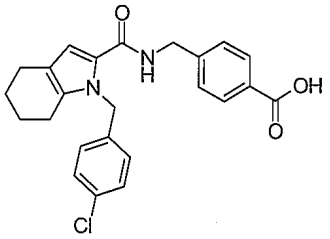
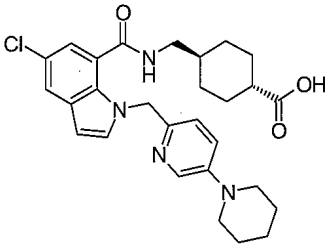
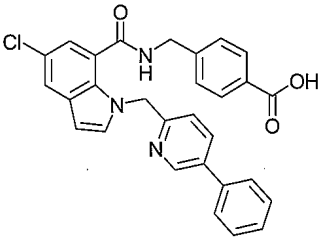
[0626]

표 183

Ex	Structure
180	
181	
182	

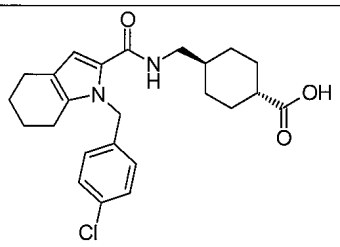
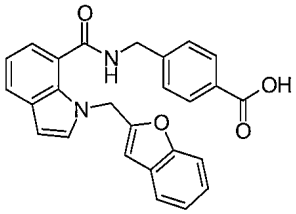
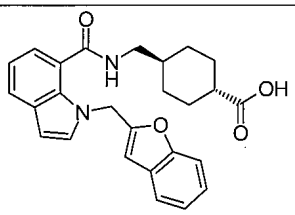
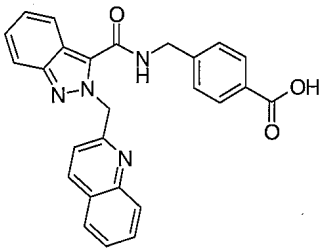
[0627]

표 184

Ex	Structure
183	
184	
185/Cl	

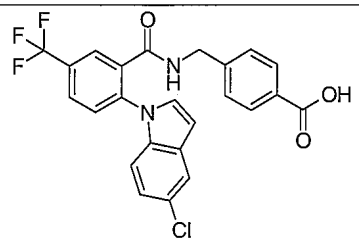
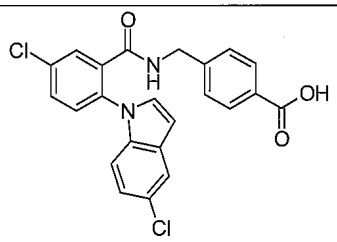
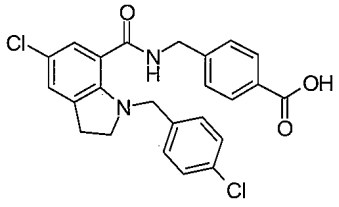
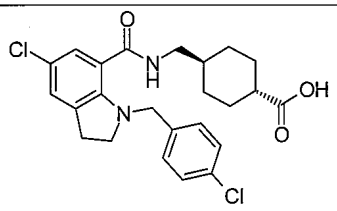
[0628]

표 185

Ex	Structure
186	
187	
188	
189	

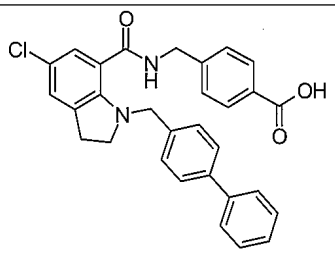
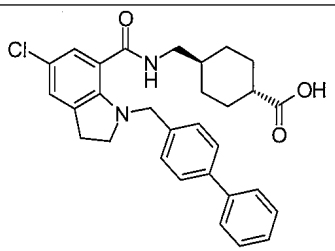
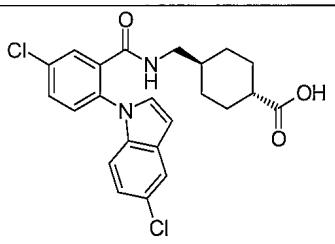
[0629]

표 186

Ex	Structure
190	
191	
192	
193	

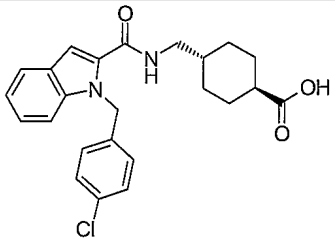
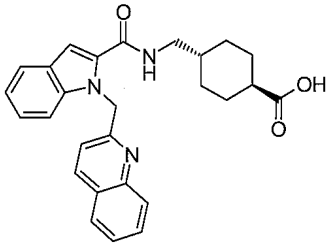
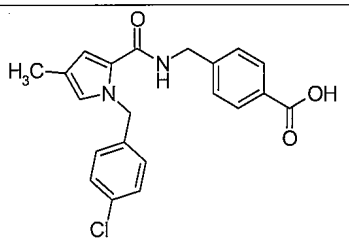
[0630]

표 187

Ex	Structure
194	
195	
196	

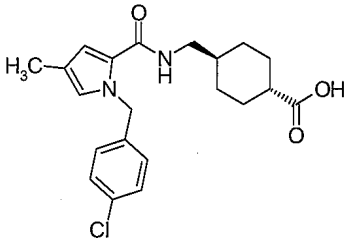
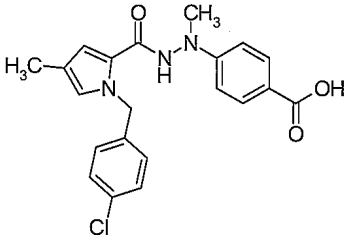
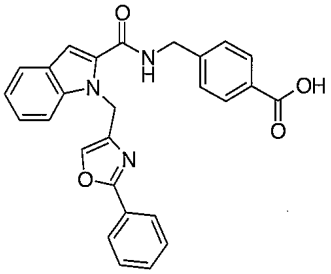
[0631]

표 188

Ex	Structure
197	
198	
199	

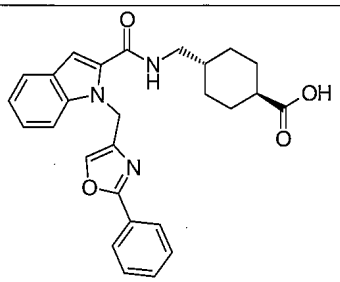
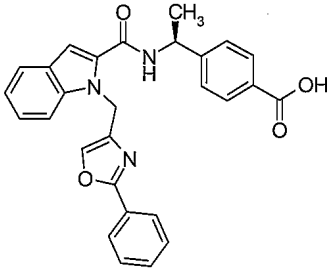
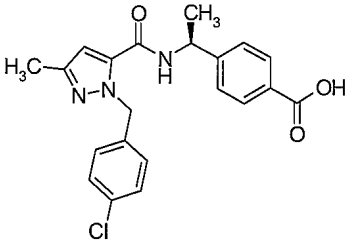
[0632]

표 189

Ex	Structure
200	
201	
202	

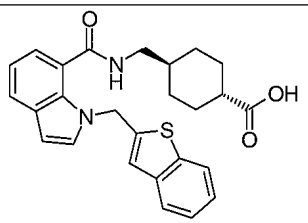
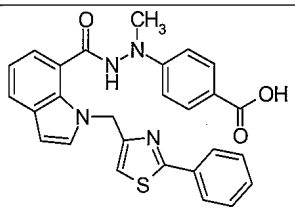
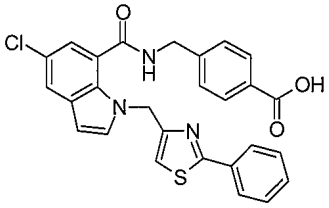
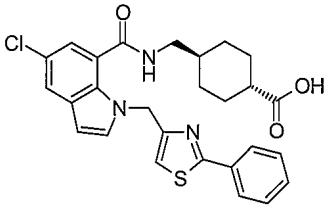
[0633]

표 190

Ex	Structure
203	
204	
205	

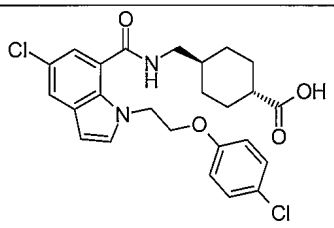
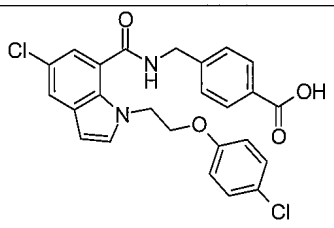
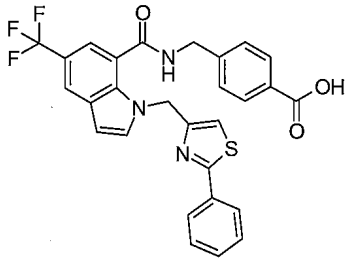
[0634]

표 191

Ex	Structure
206	
207	
208	
209	

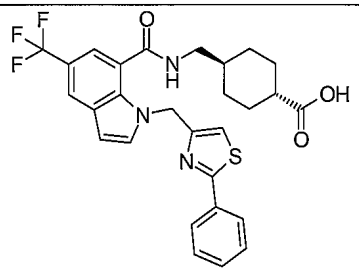
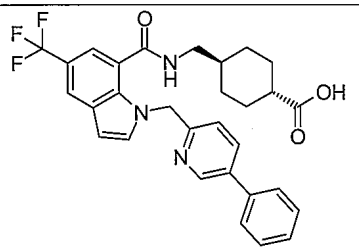
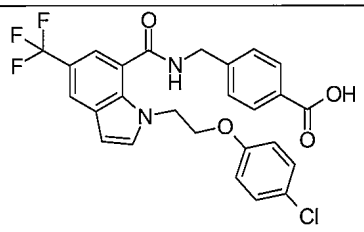
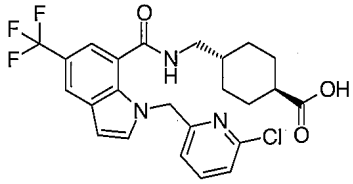
[0635]

표 192

Ex	Structure
210	
211	
212	

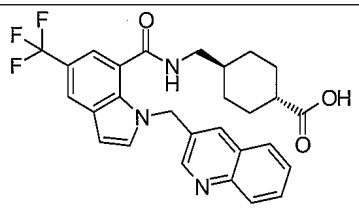
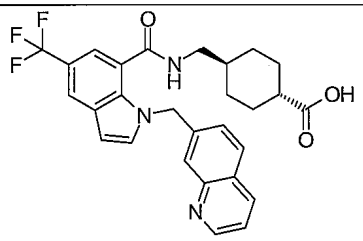
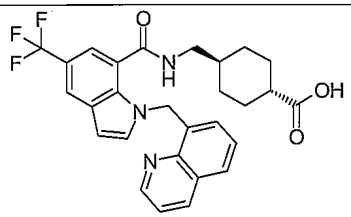
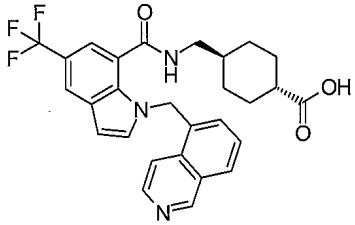
[0636]

표 193

Ex	Structure
213	
214	
215	
216	

[0637]

표 194

Ex	Structure
217	
218	
219	
220	

[0638]

표 195

[0639]

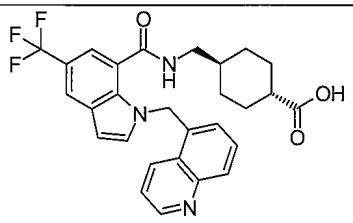
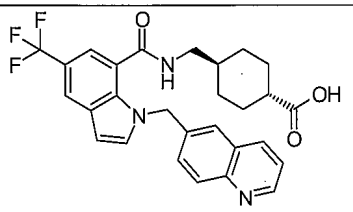
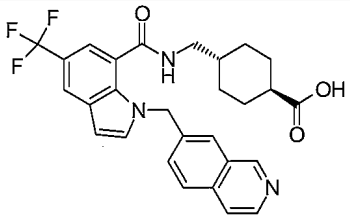
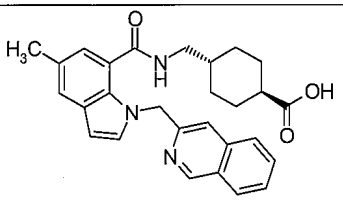
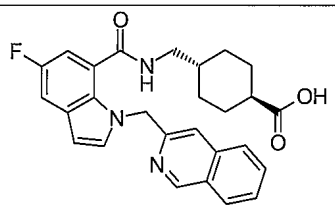
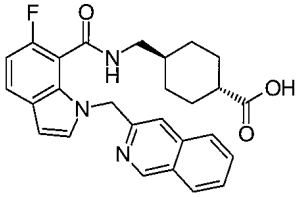
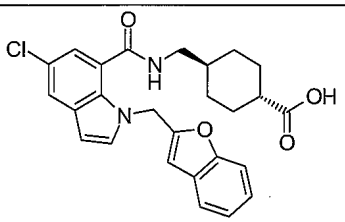
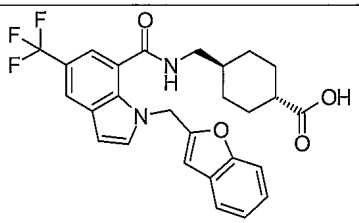
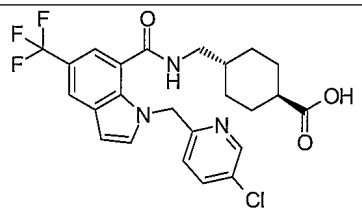
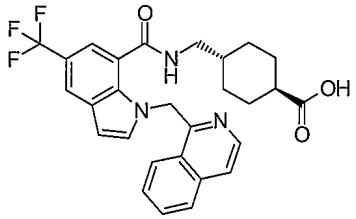
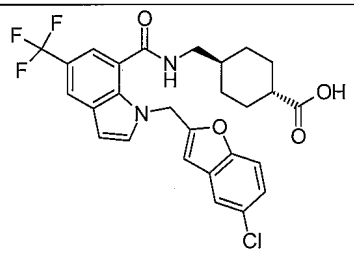
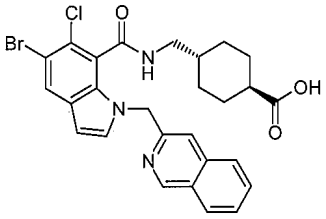
Ex	Structure
221	
222	
223	
224	

표 196

Ex	Structure
225	
226	
227	
228	

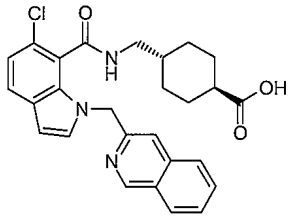
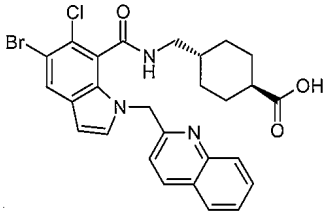
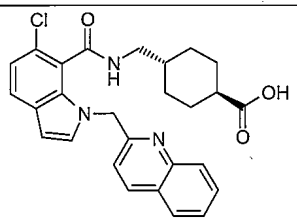
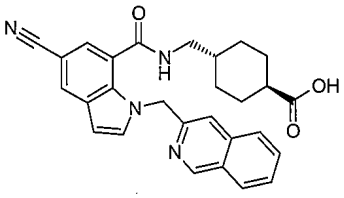
[0640]

표 197

Ex	Structure
229	
230	
231	
232	

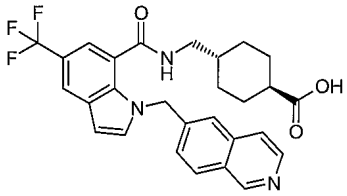
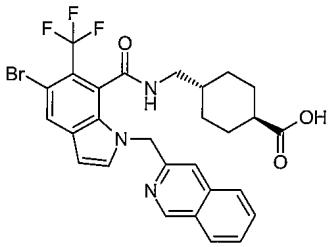
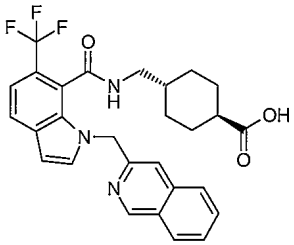
[0641]

표 198

Ex	Structure
233	
234	
235	
236	

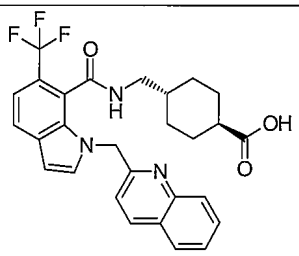
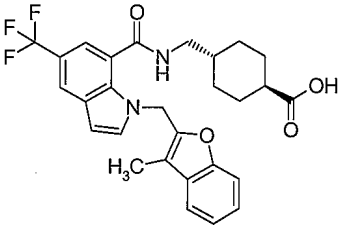
[0642]

표 199

Ex	Structure
237	
238	
239	

[0643]

표 200

Ex	Structure
240	
241	

[0644]

표 201

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
1	Pr 1	ESI+: 224	43	Pr 43	ESI+: 296
2	Pr 2	CI+: 226	44	Pr 44	ESI+: 392
3/Cl	Pr 3	FAB+: 200	46	Pr 46	ESI+: 297
4	Pr 4	ESI+: 330	47	Pr 47	EI: 315,317
5	Pr 5	ESI+: 303	48	Pr 48	ESI+: 177
6	Pr 6	ESI+: 456	49	Pr 49	ESI+: 596
7	Pr 7	ESI+: 463	50	Pr 50	ESI+: 343
9/Cl	Pr 9	ESI+: 186	51	Pr 51	EI: 431
10	Pr 10	FAB+: 238	52	Pr 52	ESI-: 262
11	Pr 11	ESI+: 373	53	Pr 53	EI: 341
12	Pr 12	ESI+: 497	54	Pr 54	ESI-: 326
13	Pr 13	ESI+: 314	55	Pr 55	ESI+: 350
14	Pr 14	ESI+: 302	56	Pr 56	ESI+: 343
15	Pr 15	ESI+: 272	57	Pr 57	ESI+: 349
16	Pr 16	ESI+: 180	60/Cl	Pr 60	ESI+: 420
17	Pr 17	ESI+: 272	61	Pr 61	ESI+: 510
19/Cl	Pr 19	ESI+: 194	62	Pr 62	ESI-: 309
20	Pr 20	ESI+: 182	63	Pr 63	ESI+: 434
21	Pr 21	ESI+: 207	64/Cl	Pr 64	ESI+: 226
23	Pr 23	ESI+: 267	65	Pr 65	ESI+: 398
24	Pr 24	ESI+: 237	66	Pr 66	EI: 320
25	Pr 25	ESI+: 289	67	Pr 67	ESI-: 338
27	Pr 27	ESI+: 256	68	Pr 68	ESI+: 399
30/Cl	Pr 30	ESI+: 210	69	Pr 38	ESI+: 447
31/Cl	Pr 31	ESI-: 198	71	Pr 54	ESI+: 286
32	Pr 32	ESI+: 276	72	Pr 54	ESI+: 289
34	Pr 34	ESI-: 190	73	Pr 53	ESI+: 300
35/Cl	Pr 35	ESI+: 224	74	Pr 54	ESI+: 286
36	Pr 36	ESI+: 240	75	Pr 53	ESI+: 317
37/Cl	Pr 37	FAB+: 180	76	Pr 54	ESI+: 303
38	Pr 38	ESI+: 489	77	Pr 7	ESI+: 422
39	Pr 39	ESI+: 227	78	Pr 54	ESI+: 302
40	Pr 40	ESI+: 190	79	Pr 53	ESI+: 348
41a	Pr 41a	ESI+: 278	80	Pr 54	ESI+: 320
41b	Pr 41b	ESI+: 278	81	Pr 38	ESI+: 451
42	Pr 42	ESI+: 254	82	Pr 5	ESI+: 351

[0645]

표 202

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
83	Pr 54	ESI+: 323	121/Cl	Pr 3	ESI+: 181
84	Pr 7	ESI+: 484	122	Pr 54	FAB-: 302
85	Pr 38	ESI+: 485	123	Pr 38	ESI+: 465
86	Pr 5	ESI+: 317	124	Pr 38	FAB+: 433
87	Pr 54	ESI+: 303	125	Pr 7	ESI+: 448
88	Pr 38	ESI+: 464	126	Pr 7	ESI+: 482
89	Pr 38	ESI+: 465	127	Pr 53	FAB+: 349
90	Pr 38	ESI+: 487	128	Pr 7	ESI+: 498
91	Pr 7	ESI+: 441	129	Pr 7	ESI+: 518
92	Pr 4	ESI+: 316	130	Pr 54	FAB+: 321
93	Pr 54	FAB+: 302	131	Pr 38	FAB+: 482
94	Pr 38	ESI+: 330	132	Pr 53	FAB+: 399
95	Pr 7	ESI+: 463	134	Pr 53	ESI+: 278
96	Pr 7	ESI+: 484	135	Pr 53	ESI+: 278
97	Pr 7	ESI+: 470	136	Pr 54	FAB+: 371
98	Pr 7	ESI+: 413	137	Pr 54	ESI-: 248
99	Pr 54	ESI+: 316	138	Pr 54	ESI+: 250
100	Pr 11	ESI+: 369	139	Pr 7	ESI+: 532
101	Pr 38	ESI+: 477	140	Pr 7	ESI+: 515
102	Pr 38	ESI+: 492	141	Pr 7	ESI+: 447
103	Pr 53	ESI+: 365	143	Pr 38	ESI+: 431
104	Pr 54	ESI+: 337	144	Pr 38	ESI+: 437
105	Pr 12	ESI+: 493	145	Pr 7	ESI+: 481
106	Pr 54	ESI+: 300	146	Pr 7	ESI+: 477
107	Pr 7	FAB+: 427	147	Pr 7	ESI+: 528
108	Pr 21	ESI+: 221	148	Pr 40	EI: 168
109	Pr 38	ESI+: 439	149	Pr 7	ESI+: 473
110	Pr 7	ESI+: 462	150	Pr 38	ESI+: 423
111	Pr 7	ESI+: 496	151	Pr 25	EI: 245
112	Pr 7	ESI+: 481	152	Pr 54	ESI+: 292
114	Pr 7	FAB+: 447	153	Pr 40	ESI+: 208
115	Pr 38	ESI+: 439	154	Pr 38	FAB+: 453
116	Pr 1	EI: 257	155	Pr 1	ESI+: 220
117	Pr 1	EI: 207	156	Pr 40	ESI+: 344
118	Pr 38	ESI+: 461	157	Pr 38	ESI+: 411
120	Pr 53	EI: 331	158	Pr 38	ESI+: 411

[0646]

표 203

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
159	Pr 7	ESI+: 473	195	Pr 53	ESI+: 307
160	Pr 7	ESI-: 488	196	Pr 53	ESI+: 344
161/Cl	Pr 35	FAB+: 184	197	Pr 54	ESI+: 293
162	Pr 53	CI+: 378	198	Pr 38	ESI+: 454
163	Pr 54	ESI-: 314	199	Pr 38	ESI+: 460
164	Pr 38	ESI+: 451	200	Pr 38	ESI+: 495
165	Pr 38	ESI+: 477	201	Pr 53	ESI+: 317
166	Pr 7	ESI+: 467	202	Pr 54	ESI+: 303
167	Pr 7	ESI+: 484	203	Pr 7	ESI+: 465
168	Pr 40	ESI+: 208	204	Pr 7	ESI-: 514
169	Pr 54	EI: 349	205	Pr 53	ESI+: 335
170	Pr 38	ESI+: 511	206	Pr 54	ESI+: 321
171	Pr 38	ESI+: 463	207	Pr 53	ESI+: 335
172	Pr 53	ESI+: 332	208	Pr 54	ESI+: 321
173	Pr 53	ACPI+: 317	209	Pr 53	EI: 313
174	Pr 54	ESI+: 304	210	Pr 8	ESI+: 242
175	Pr 54	ESI+: 303	211/Cl	Pr 3	ESI+: 228
176	Pr 7	ESI+: 451	212	Pr 38	ESI+: 495
177	Pr 7	ESI+: 465	213	Pr 7	ESI+: 464
178	Pr 7	ESI+: 457	214	Pr 7	APCI+: 482
179	Pr 7	ESI+: 471	215	Pr 7	APCI+: 488
180	Pr 7	ESI+: 504	216	Pr 7	APCI+: 482
181	Pr 7	ESI+: 464	217	Pr 38	ESI+: 463
182	Pr 7	ESI+: 470	218	Pr 7	APCI+: 488
183	Pr 53	ESI+: 332	219	Pr 38	ESI+: 483
184	Pr 54	ESI+: 304	220	Pr 38	ESI+: 469
185	Pr 7	FAB+: 521	222	Pr 53	ESI+: 331
186	Pr 7	FAB+: 507	223	Pr 54	ESI+: 317
187/Cl	Pr 31	ESI+: 184	225	Pr 53	ESI+: 301
188/Cl	Pr 27	ESI+: 198	226	Pr 54	ESI+: 287
189	Pr 53	EI: 341	227	Pr 54	FAB-: 298
190	Pr 7	ESI+: 465	228	Pr 38	ESI+: 461
191	Pr 7	ESI+: 457	229	Pr 38	ESI+: 467
192	Pr 7	ESI+: 471	230	Pr 38	ESI+: 447
193	Pr 38	FAB+: 447	231	Pr 38	ESI+: 453
194	Pr 54	ESI+: 328	232	Pr 53	ESI+: 310

[0647]

표 204

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
233	Pr 54	ESI+: 296	276	Pr 38	ESI+: 448
234	Pr 38	ESI+: 461	277	Pr 54	ESI+: 329
235	Pr 38	ESI+: 478	278	Pr 38	ESI+: 490
236	Pr 38	ESI+: 484	279	Pr 53	ESI+: 378
237	Pr 38	ESI+: 470	280	Pr 54	ESI+: 364
238	Pr 38	ESI+: 464	281	Pr 38	ESI+: 425
239	Pr 53	ESI+: 307	282	Pr 38	ESI+: 475
240	Pr 41a	ESI-: 262	283	Pr 38	ESI+: 481
241	Pr 41b	ESI-: 262	284	Pr 7	ESI+: 525
242	Pr 38	ESI+: 457	285	Pr 7	FAB+: 501
243	Pr 54	ESI+: 293	286	Pr 7	ESI+: 518
244	Pr 38	ESI+: 451	287	Pr 7	ESI+: 538
245	Pr 38	ESI+: 471	288	Pr 7	APCI/ESI+: 524
246	Pr 38	ESI+: 457	289	Pr 53	ESI+: 347
247	Pr 7	ESI+: 454	290	Pr 54	ESI+: 333
248	Pr 7	ESI+: 425	291	Pr 38	ESI+: 494
249	Pr 7	ESI+: 425	292	Pr 38	ESI+: 480
250	Pr 38	ESI+: 448	293	Pr 38	ESI+: 486
251	Pr 38	ESI+: 468	294	Pr 54	ESI+: 336
252	Pr 38	ESI+: 488	295	Pr 38	ESI+: 497
253	Pr 38	ESI+: 474	296	Pr 54	ESI+: 329
254/Cl	Pr 43	ESI+: 196	297	Pr 53	ESI+: 317
256	Pr 7	ESI+: 463	298	Pr 54	ESI+: 303
257	Pr 56	ESI+: 343	299	Pr 53	ESI+: 301
261	Pr 54	ESI+: 329	300	Pr 38	ESI+: 464
262	Pr 38	ESI+: 490	301	Pr 54	ESI+: 335
263	Pr 38	ESI+: 490	302	Pr 38	ESI+: 448
266	Pr 53	EI: 300	303	Pr 38	ESI+: 434
268	Pr 7	ESI+: 493	304	Pr 54	ESI+: 287
269	Pr 54	ESI+: 287	305	Pr 7	ESI+: 496
270	Pr 38	ESI+: 448	306	Pr 38	ESI+: 490
271	Pr 53	EI: 389	307	Pr 53	ESI+: 287
272	Pr 53	ESI+: 301	308	Pr 7	FAB+: 439
273	Pr 54	ESI+: 287	309	Pr 54	ESI+: 273
274	Pr 54	ESI-: 360	310	Pr 53	EI: 348
275	Pr 38	ESI+: 523	311	Pr 56	ESI+: 349

[0648]

표 205

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
312	Pr 53	ESI+: 333	351	Pr 53	EI: 305
313	Pr 7	ESI+: 434	352	Pr 54	ESI+: 292
314	Pr 54	ESI+: 319	353	Pr 53	ESI+: 399
315	Pr 54	ESI+: 335	354	Pr 53	ESI+: 345
316	Pr 38	ESI+: 496	355	Pr 54	ESI+: 371
317	Pr 38	ESI+: 488	356	Pr 38	ESI+: 453
318	Pr 54	ESI+: 335	357	Pr 7	ESI+: 532
319	Pr 38	ESI+: 496	358	Pr 7	ESI+: 518
320	Pr 44	ESI+: 392	359	Pr 7	ESI+: 524
321	Pr 7	ESI+: 480	360	Pr 53	EI: 301
322	Pr 50	EI: 348	361	Pr 54	ESI+: 288
323	Pr 53	EI: 347	362	Pr 38	ESI+: 449
324	Pr 38	ESI+: 489	363	Pr 54	ESI+: 293
325	Pr 54	ESI+: 334	364	Pr 38	ESI+: 454
326	Pr 38	ESI+: 495	366	Pr 54	ESI+: 331
327	Pr 54	ESI+: 335	368	Pr 53	ESI+: 331
328	Pr 38	ESI+: 496	369	Pr 54	ESI+: 303
331	Pr 4	EI: 352	370	Pr 7	ESI+: 433
333	Pr 53	ESI+: 365	371	Ex 4	ESI+: 329
334	Pr 54	ESI+: 339	372	Pr 7	ESI+: 450
335	Pr 54	ESI+: 337	373	Pr 38	ESI+: 476
336	Pr 7	ESI+: 520	374	Pr 38	ESI+: 482
337	Pr 7	FAB+: 490	375	Pr 53	ESI+: 332
338	Pr 7	FAB+: 500	376	Pr 53	ESI+: 323
339	Pr 7	EI: 450	377	Pr 53	ESI+: 283
340	Pr 7	ESI+: 484	378	Pr 38	ESI+: 473
341	Pr 53	ESI+: 274	379	Pr 54	ESI+: 269
342	Pr 7	ESI+: 456	380	Pr 7	ESI+: 310
343	Pr 7	ESI+: 490	381	Pr 53	EI: 321
344	Pr 7	ESI+: 498	382	Pr 54	ESI+: 318
345	Pr 7	ESI+: 466	383	Pr 38	ESI+: 479
346	Pr 7	ESI+: 472	384	Pr 54	ESI+: 309
347	Pr 54	EI: 259	385	Pr 38	ESI+: 456
348	Pr 38	FAB+: 421	386	Pr 38	ESI+: 430
349	Pr 53	ESI+: 307	387	Pr 38	ESI+: 416
350	Pr 38	ESI+: 472	388	Pr 38	ESI+: 422

[0649]

표 206

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
389	Pr 54	FAB-: 306	426	Pr 7	FAB+: 487
390	Pr 38	ESI+: 455	427	Pr 7	FAB+: 453
391	Pr 63	ESI+: 451	428	Pr 38	ESI+: 412
392	Pr 53	EI: 392	429	Pr 7	ESI+: 459
393	Pr 53	ESI+: 301	430	Pr 38	ESI+: 403
395	Pr 54	ESI+: 287	431	Pr 38	ESI+: 397
396	Pr 54	ESI+: 370	432	Pr 53	ESI+: 347
397	Pr 53	ESI+: 323	433	Pr 54	ESI+: 319
398	Ex 4	ESI+: 363	434	Pr 7	ESI+: 439
399	Pr 38	ESI+: 517	435	Pr 7	ESI+: 456
400	Pr 7	ESI+: 434	436	Pr 7	ESI+: 466
401	Pr 38	ESI+: 523	437	Pr 7	ESI+: 472
402	Pr 38	ESI+: 510	438	Pr 7	ESI+: 480
403	Pr 54	ESI+: 309	439	Pr 7	ESI+: 412
404	Pr 38	ESI+: 516	440	Pr 38	ESI+: 461
405	Pr 38	ESI+: 470	441	Pr 38	ESI+: 497
406	Pr 38	ESI+: 462	442	Pr 53	ESI+: 397
407	Pr 53	ESI+: 304	443	Pr 38	ESI+: 516
408	Pr 53	EI: 349	444	Pr 38	FAB+: 503
409	Pr 54	ESI+: 290	445	Pr 54	ESI+: 369
410	Pr 38	FAB+: 445	446	Pr 38	ESI+: 522
411	Pr 7	ESI+: 437	447	Pr 38	FAB+: 497
412	Pr 7	ESI+: 443	448	Pr 53	APCI/ESI+: 431
413	Pr 38	FAB+: 439	449	Pr 53	APCI/ESI+: 425
414	Pr 53	EI: 391	450	Pr 54	APCI/ESI+: 403
415	Pr 54	ESI+: 322	451	Pr 54	APCI/ESI+: 397
416	Pr 38	ESI+: 469	452	Pr 38	APCI/ESI+: 550
417	Pr 38	ESI+: 475	453	Pr 38	APCI/ESI+: 556
418	Pr 66	EI: 286	454	Pr 38	APCI/ESI+: 550
419	Pr 67	ESI-: 304	455	Pr 53	APCI/ESI+: 412
420	Pr 54	FAB-: 362	456	Pr 54	APCI/ESI+: 384
421	Pr 38	ESI+: 511	457	Pr 7	APCI/ESI+: 531
422	Pr 38	ESI+: 517	458	Pr 32	ESI+: 371
423	Pr 53	ESI+: 318	459	Pr 53	ESI+: 383
424	Pr 54	ESI+: 304	460	Pr 53	ESI+: 399
425	Pr 7	ESI+: 451	461	Pr 54	ESI+: 355

[0650]

표 207

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
462	Pr 54	ESI+: 371	499	Pr 54	ESI+: 355
463	Pr 7	ESI+: 508	500	Pr 7	ESI+: 508
464	Pr 53	ESI+: 383	501	Pr 7	ESI+: 524
465	Pr 7	ESI+: 524	502	Pr 53	ESI+: 422
466	Pr 53	APCI/ESI+: 399	503	Pr 54	FAB-: 392
467	Pr 54	APCI/ESI+: 371	504	Pr 7	ESI+: 547
468	Pr 7	APCI/ESI+: 524	505	Pr 505	EI: 345
469	Pr 7	ESI+: 524	506	Pr 506	ESI+: 298
470	Pr 32	ESI+: 371	507	Pr 507	FAB+: 358
471	Pr 7	ESI+: 524	508	Pr 508	FAB-: 372
472	Pr 53	ESI+: 399	509	Pr 509	FAB-: 272
473	Pr 53	ESI+: 399	510	Pr 510	EI: 253
474	Pr 53	ESI+: 399	511	Pr 511	APCI/ESI+: 293
475	Pr 54	ESI+: 371	512	Pr 512	APCI/ESI+: 221
476	Pr 54	ESI+: 371	513	Pr 513	FAB+: 392
477	Pr 7	ESI+: 524	514	Pr 514	APCI/ESI+: 223
478	Pr 7	ESI+: 524	515	Pr 515	ESI+: 490
479	Pr 53	ESI+: 503	516	Pr 516	ESI+: 383
480	Pr 33	ESI+: 403	517	Pr 511	EI: 315
481	Pr 53	APCI/ESI+: 349	518	Pr 512	ESI+: 244
482	Pr 53	ESI+: 335	519	Pr 514	EI: 243
483	Pr 53	ESI+: 331	520	Pr 46	FAB+: 343
484	Pr 54	APCI/ESI+: 321	521	Pr 25	FAB+: 421
485	Pr 54	ESI+: 317	522	Pr 505	EI: 379
486	Pr 53	APCI/ESI+: 354	523	Pr 511	EI: 349
487	Pr 53	APCI/ESI+: 388	524	Pr 512	EI: 277
488	Pr 54	ESI+: 321	525	Pr 514	EI: 277
489	Pr 38	APCI/ESI+: 474	526	Pr 46	FAB+: 377
490	Pr 54	ESI+: 371	527	Pr 7	ESI+: 427
491	Pr 7	ESI+: 524	528	Pr 53	ESI+: 568
492	Pr 7	ESI+: 470	529	Pr 53	FAB-: 501
493	Pr 7	ESI+: 474	530	Pr 34	APCI/ESI-: 185
494	Pr 54	ESI+: 371	531	Pr 1	APCI/ESI+: 215
495	Pr 54	APCI/ESI+: 326	532	Pr 33	APCI/ESI+: 403
496	Pr 54	APCI/ESI-: 358	533	Pr 508	FAB+: 408
497	Pr 7	APCI/ESI+: 479	534	Pr 509	EI: 307
498	Pr 7	APCI/ESI+: 513	536	Pr 53	ESI+: 568

[0651]

표 208

Pr	Syn	Data	Pr	Syn	Data
537	Pr 515	ESI+: 490	544	Pr 7	APCI/ESI+: 524
538	Pr 53	APCI/ESI+: 356	545	Pr 53	ESI+: 524
539	Pr 54	APCI/ESI+: 328	546	Pr 53	ESI+: 524
540	Pr 7	APCI/ESI+: 481	547	Pr 53	ESI-: 400
541	Pr 53	ESI+: 602	548	Pr 54	ESI-: 372
542	Pr 68	APCI/ESI+: 399	549	Pr 7	ESI+: 527
543	Pr 54	APCI/ESI+: 371			

[0652]

표 209

Pr	Syn	Data
8	Pr 8	NMR-C: 8.42-8.31 (1H, brs), 3.68 (3H, s), 2.33-2.23 (1H, m), 2.19-2.02 (3H, m), 1.97-1.89 (2H, m), 1.86 (3H, s), 1.58-1.25 (4H, m)
18	Pr 18	NMR-D: 7.97-7.93 (1H, m), 7.76-7.70 (1H, m), 7.67-7.62 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.55-7.52 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 6.37 (1H, s), 3.60 (3H, s), 3.47 (3H, s)
22	Pr 22	NMR-C: 7.55 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.26 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.27 (3H, s), 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz)
26	Pr 26	NMR-C: 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.45 (2H, s)
28	Pr 28	NMR-C: 7.68-7.64 (1H, ddd, J = 1.5, 1.5, 7.8 Hz), 7.55-7.52 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.19-5.08 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.92 (3H, s), 2.53 (1H, brs), 1.52-1.47 (3H, m)
29	Pr 29	NMR-C: 7.49-7.41 (2H, m), 7.25-7.15 (2H, m), 4.98 (1H, brs), 4.02 (1H, brs), 1.41 (9H, s), 1.10-0.97 (1H, m), 0.64-0.50 (2H, m), 0.46-0.28 (2H, m)
33/Cl	Pr 33	NMR-D: 8.80 (2H, brs), 8.05-7.97 (2H, m), 7.76-7.66 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.74-3.64 (1H, m), 1.37-1.23 (1H, m), 0.74-0.58 (2H, m), 0.56-0.35 (2H, m)
45	Pr 45	NMR-C: 7.45-6.88 (7H, m), 5.75-5.5 (1H, m), 3.36-3.21 (1H, m), 3.05-2.94 (1H, m), 2.45-2.23 (2H, m)
58	Pr 58	NMR-D: 7.90 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.71-7.62 (3H, m), 7.46-7.37 (2H, m), 7.34-7.26 (1H, m), 5.06 (2H, s)
59	Pr 59	NMR-C: 7.56-7.47 (2H, m), 7.40-7.25 (5H, m), 7.25-7.16 (2H, m), 7.13-7.06 (2H, m), 5.55 (2H, s), 3.80 (3H, m)
70	Pr 53	NMR-C: 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 4.3 Hz), 7.26-7.11 (3H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.80 (2H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz).
113	Pr 54	NMR-D: 7.94 (1H, dd, J = 1, 8 Hz), 7.68 (1H, dt, J = 1, 8 Hz), 7.64-7.57 (2H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 2, 9 Hz), 6.38 (1H, s), 3.48 (3H, s)
119	Pr 53	NMR-D: 8.27 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.65 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz)
133	Pr 54	NMR-D: 13.42 (1H, brs), 8.27-8.19 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.77-7.67 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.91-6.82 (3H, m), 5.74 (2H, s)

[0653]

표 210

Pr	Syn	Data
142	Pr 16	NMR-C: 8.04-7.97 (2H, m), 7.45-7.35 (2H, m), 5.12 (1H, brs), 4.10 (1H, brs), 3.91 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.13-1.00 (1H, m), 0.66-0.50 (2H, m), 0.49-0.32 (2H, m)
255	Pr 20	NMR-C: 7.37-7.31 (1H, m), 7.22-7.08 (2H, m), 5.33 (1H, dd, J = 2.8, 7.0 Hz), 3.28-3.15 (1H, m), 2.94-2.82 (1H, m), 2.47-2.21 (2H, m), 2.17-2.06 (1H, m)
258	Pr 34	NMR-C: 7.98-7.94 (1H, m), 7.58-7.54 (1H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.26-7.21 (2H, m), 6.92-6.86 (2H, m), 6.26 (1H, dd, J = 1.8, 5.7 Hz), 3.28-3.16 (1H, m), 3.01-2.90 (1H, m), 2.42-2.26 (2H, m)
259	Pr 7	NMR-C: 7.84-7.73 (3H, m), 7.50-7.41 (2H, m), 7.24-7.08 (5H, m), 6.67-6.59 (2H, m), 5.81-5.75 (1H, m), 4.67 (1H, dd, J = 6.5, 14.5 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 4.6, 14.5 Hz), 3.94 (3H, s), 3.23-3.11 (1H, m), 2.98-2.87 (1H, m), 2.32-2.20 (2H, m)
260	Pr 53	NMR-D: 7.81 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.81-6.71 (4H, m), 6.65 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.49 (2H, s), 4.01-3.96 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.62-3.57 (2H, m), 3.39-3.25 (3H, m)
264	Pr 54	NMR-D: 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.9 Hz), 5.91 (2H, s), 4.01-3.96 (2H, m), 3.61-3.56 (2H, m), 3.26 (3H, s)
267	Pr 7	NMR-D: 8.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.69 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.57 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.43-5.31 (2H, m), 5.21-5.11 (1H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.63-3.57 (2H, m), 3.27 (3H, s), 1.34 (3H, d, J = 6.8 Hz)
329	Pr 53	NMR-D: 7.74-7.78 (1H, m), 7.54-7.48 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.57 (1H, d, J = 2.9 Hz), 4.23 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.96-3.79 (5H, m), 2.63-2.41 (2H, m), 1.72-1.57 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.23-1.14 (2H, m), 1.06-0.92 (2H, m)
330	Pr 53	NMR-C: 7.32-7.25 (2H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 6.98-6.96 (1H, m), 6.87-6.83 (1H, m), 5.47 (2H, s), 3.77 (3H, s)
332	Pr 54	NMR-D: 7.78-7.73 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.32 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.96-3.77 (2H, m), 2.64-2.38 (2H, m), 1.82-1.67 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.27-1.14 (2H, m), 1.08-0.93 (2H, m)

[0654]

표 211

Pr	Syn	Data
367	Pr 54	NMR-D: 12.4-12.3 (1H, brs), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.42-7.31 (5H, m), 7.27 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.21-7.13 (2H, m), 5.57 (2H, s)
394	Pr 54	NMR-D: 13.3-13.1 (1H, brs), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.66 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.77 (2H, s)
535	Pr 7	NMR-C: 9.22-9.00 (1H, brs), 7.99 (1H, s), 7.39-7.34 (1H, m), 6.56-6.50 (1H, m),5.96-5.85 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.40-3.29 (2H, m), 2.31-2.18 (1H, m), 2.08-1.95 (2H, m), 1.92-1.79 (2H, m), 1.67-1.53 (1H, m), 1.52-1.35 (2H, m), 1.11-0.94 (2H, m)

[0655]

표 212

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data
1/Cl	Ex 1	ESI+: 449	42	Ex 3	ESI+: 518
2	Ex 2	FAB-: 451	43	Ex 3	ESI+: 433
3	Ex 3	FAB-: 473	44	Ex 3	ESI+: 417
4	Ex 4	ESI+: 476	45	Ex 3	ESI+: 467
5	Ex 5	ESI+: 444	46	Ex 3	ESI+: 463
6	Ex 6	FAB+: 554	47	Ex 3	ESI+: 514
7	Ex 3	ESI+: 433	48	Ex 3	FAB-: 421
8	Ex 3	ESI+: 442	49	Ex 3	ESI+: 459
9	Ex 3	ESI+: 408	50	Ex 3	ESI+: 439
10	Ex 3	ESI+: 437	51	Ex 3	FAB+: 409
11	Ex 3	ESI-: 468	52	Ex 3	ESI+: 459
12	Ex 3	ESI+: 471	53	Ex 3	ACPI+: 476
13	Ex 3	ESI+: 450	54	Ex 3	ESI+: 397
14	Pr 38	ESI+: 457	55	Ex 3	ESI+: 397
15	Ex 3	FAB+: 451	56	Ex 3	ESI+: 453
16	Ex 3	ESI+: 473	57	Ex 3	ESI+: 470
17	Ex 3	ESI+: 413	58	Ex 3	ESI+: 437
18	Ex 3	ESI+: 483	59	Ex 3	ESI+: 463
19	Ex 3	ESI+: 456	60	Ex 3	FAB+: 497
20	Ex 3	ESI+: 456	61	Ex 3	ESI+: 437
21/Cl	Ex 3	ESI+: 449	62	Ex 3	ESI+: 451
22	Ex 3	FAB+: 399	63	Ex 3	ESI+: 443
23	Ex 3	ESI+: 464	64	Ex 3	ESI+: 457
24	Ex 3	ESI+: 479	65	Ex 3	ESI+: 490
25	Ex 3	ESI+: 434	66	Ex 3	ESI+: 450
26	Ex 3	ESI+: 468	67	Ex 3	ESI-: 454
27	Ex 3	ESI+: 453	68	Ex 3	FAB+: 507
28	Ex 3	ESI+: 425	69	Ex 3	FAB+: 493
29	Ex 3	FAB+: 399	70	Ex 3	ESI+: 451
30	Ex 3	FAB+: 433	71	Ex 3	ESI+: 443
31	Ex 3	ESI+: 463	72	Ex 3	ESI+: 457
32	Ex 3	ESI+: 425	73	Ex 3	ESI+: 451
33	Ex 3	ESI+: 447	74	Ex 3	ESI+: 502
34	Ex 3	ESI+: 434	75	Ex 3	ESI+: 450
35	Ex 3	ESI+: 468	76	Ex 3	ESI+: 439
36	Ex 3	ESI+: 484	77	Ex 3	APCI+: 468
37	Ex 3	ESI+: 490	78	Ex 3	APCI+: 474
38	Ex 3	FAB+: 451	79	Ex 3	FAB+: 449
39	Ex 3	FAB+: 419	80	Ex 3	APCI+: 468
40	Ex 3	FAB+: 468	81	Ex 3	APCI+: 474
41	Ex 3	ESI+: 501	82	Ex 3	FAB+: 433

[0656]

표 213

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data
83	Ex 3	FAB+: 440	125	Ex 3	ESI+: 476
84	Ex 3	FAB+: 446	126	Ex 3	ESI+: 411
85	Ex 3	FAB+: 481	127	Ex 3	ESI+: 467
86	Ex 3	ESI+: 449	128	Ex 3	FAB+: 461
87	Ex 3	ESI+: 469	129	Ex 3	ESI+: 480
88	Ex 3	ESI+: 455	130	Ex 3	ESI+: 466
89	Ex 3	ESI+: 447	131	Ex 3	ESI+: 472
90	Ex 3	ESI+: 447	132	Ex 3	ESI+: 483
91	Ex 3	ESI+: 453	133	Ex 3	ESI+: 434
92	Ex 3	ESI+: 433	134	Ex 3	ESI+: 476
93	Ex 3	ESI+: 439	135	Ex 3	ESI+: 482
94	Ex 3	ESI+: 464	136	Ex 3	ESI+: 450
95	Ex 3	ESI+: 470	137	Ex 3	FAB+: 425
96	Ex 3	ESI+: 456	138	Ex 3	FAB+: 420
97	Ex 3	ESI+: 443	139	Ex 3	ESI+: 420
98	Ex 3	ESI+: 411	140	Ex 3	ESI+: 466
99	Ex 3	ESI+: 411	141	Ex 3	ESI+: 486
100	Ex 3	ESI-: 435	142	Ex 3	ESI+: 436
101	Ex 3	ESI+: 457	143	Ex 3	ESI+: 470
102	Ex 3	ESI+: 443	144	Ex 3	FAB+: 476
103	Ex 3	ESI+: 450	145	Ex 3	FAB+: 442
104	Ex 3	ESI+: 440	146	Ex 3	FAB+: 476
105	Ex 3	FAB+: 434	147	Ex 3	ESI+: 482
106	Ex 3	ESI+: 454	148	Ex 3	ESI+: 482
107	Ex 3	ESI+: 474	149	Ex 3	ESI+: 474
108	Ex 3	ESI+: 460	150	Ex 3	ESI+: 475
109	Ex 3	ESI+: 422	151	Ex 3	ESI+: 481
110	Ex 3	ESI+: 449	152	Ex 3	ESI+: 482
112	Ex 3	ESI+: 473	153	Ex 3	FAB+: 484
113	Ex 3	ESI+: 479	154	Ex 3	FAB+: 452
114	Ex 3	ESI+: 434	155	Ex 3	FAB+: 458
115	Ex 4	ESI+: 476	156	Ex 3	ESI+: 496
116	Ex 3	ESI+: 476	157	Ex 3	ESI+: 518
117	Ex 3	ESI+: 434	158	Ex 3	ESI+: 504
118	Ex 3	ESI+: 511	159	Ex 3	ESI+: 510
119	Ex 3	ESI+: 476	160	Ex 3	FAB+: 419
120	Ex 3	ESI+: 509	161	Ex 3	ESI+: 407
121	Ex 3	FAB+: 487	162	Ex 3	ESI+: 458
122	Ex 3	FAB+: 504	163	Ex 3	ESI+: 439
123	Ex 3	FAB+: 524	164	Ex 3	ESI+: 435
124	Ex 3	FAB+: 510	165	Ex 3	ESI+: 440

[0657]

표 214

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data
166	Ex 3	ESI+: 436	204	Ex 3	FAB+: 466
167	Ex 3	ESI+: 459	205	Ex 3	FAB+: 398
168	Ex 3	ESI+: 420	206	Ex 3	ESI+: 447
169	Ex 3	ESI+: 416	207	Ex 3	ESI+: 483
170	Ex 3	ESI+: 402	208	Ex 3	ESI+: 502
171	Ex 3	ESI+: 408	209	Ex 3	ESI+: 508
172	Ex 3	ESI+: 441	210	Ex 3	ESI+: 489
173	Ex 3	ESI+: 437	211	Ex 3	ESI+: 483
174	Ex 3	ESI+: 468	212	Ex 3	ESI+: 536
175	Ex 3	ESI+: 462	213	Ex 3	ESI+: 542
176	Ex 3	ESI+: 442	214	Ex 3	APCI/ESI+: 536
177	Ex 3	ESI+: 465	215	Ex 3	APCI/ESI+: 517
178	Ex 3	ESI+: 420	216	Ex 3	ESI+: 494
179	Ex 3	ESI+: 502	217	Ex 3	APCI/ESI+: 510
180	Ex 3	ESI+: 503	218	Ex 3	ESI+: 510
181	Ex 3	ESI+: 448	219	Ex 3	ESI+: 510
182	Ex 3	ESI+: 456	220	Ex 3	ESI+: 510
183	Ex 3	ESI+: 423	221	Ex 3	ESI+: 510
184	Ex 3	ESI+: 509	222	Ex 3	ESI+: 510
185/CI	Ex 1	ESI+: 496	223	Ex 3	ESI+: 510
186	Ex 3	ESI+: 429	224	Ex 3	ESI+: 456
187	Ex 3	ESI+: 425	225	Ex 3	ESI+: 460
188	Ex 3	ESI+: 431	226	Ex 3	APCI/ESI+: 460
189	Ex 3	ESI+: 437	227	Ex 3	APCI/ESI+: 465
190	Ex 3	FAB+: 473	228	Ex 3	APCI/ESI+: 499
191	Ex 3	FAB+: 439	229	Ex 3	ESI+: 494
192	Ex 3	ESI+: 455	230	Ex 3	ESI+: 510
193	Ex 3	ESI+: 461	231	Ex 3	ESI+: 533
194	Ex 3	ESI+: 497	232	Ex 3	ESI+: 554
195	Ex 3	ESI+: 503	233	Ex 3	ESI+: 476
196	Ex 3	ESI+: 445	234	Ex 3	ESI+: 554
197	Ex 3	ESI+: 425	235	Ex 3	ESI+: 476
198	Ex 3	ESI+: 442	236	Ex 3	APCI/ESI+: 467
199	Ex 3	ESI+: 383	237	Ex 3	APCI/ESI+: 510
200	Ex 3	ESI+: 389	238	Ex 3	ESI+: 588
201	Ex 3	ESI+: 398	239	Ex 3	ESI+: 510
202	Ex 3	ESI+: 452	240	Ex 3	ESI+: 510
203	Ex 3	ESI+: 458	241	Ex 3	ESI+: 513

[0658]

표 215

Ex	Syn	Data
3	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.8 (1H, brs), 8.88 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73-7.68 (1H, m), 7.59-7.52 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.45-7.38 (4H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.63 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.60-5.48 (2H, m), 5.20-5.10 (1H, m), 1.28 (3H, d, J = 7.1 Hz)
4	Ex 4	NMR-D: 8.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.02-7.95 (2H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.75-7.67 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.50-7.36 (5H, m), 7.27-7.18 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.67-5.49 (2H, m), 5.18-5.07 (1H, m), 1.27 (3H, d, J = 7.0 Hz)
6	Ex 6	NMR-D: 12.06-11.94 (1H, brs), 8.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.15 (3H, m), 7.12-7.05 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.52 (1H, d, J = 18.0 Hz), 5.46 (1H, d, J = 18.0 Hz), 5.11-5.00 (1H, m), 4.75-4.62 (1H, br), 3.62-3.41 (4H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.25 (3H, d, J = 7.1 Hz)
23	Ex 3	NMR-D: 12.4-12.3 (1H, brs), 10.9 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.76-7.73 (1H, m), 7.52-7.46 (2H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.92-6.87 (2H, m), 6.60 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.68 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.21 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.31 (3H, s)
53	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 8.31-8.25 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.92-7.85 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.73-7.67 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.56-7.49 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.69-6.62 (2H, m), 5.84 (2H, s), 2.78 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.96-1.84 (1H, m), 1.67-1.56 (2H, m), 1.48-1.35 (2H, m), 1.14-0.87 (3H, m), 0.72-0.57 (2H, m)
54	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.7 (1H, brs), 8.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.83 (1H, s), 6.79 (1H, s), 5.47-5.36 (2H, m), 5.11-5.01 (2H, m), 2.01 (3H, s), 1.41 (2H, d, J = 7.0 Hz)
57	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.7 (1H, brs), 8.98-8.90 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93-7.86 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.75-7.62 (4H, m), 7.59-7.53 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.83 (2H, s), 4.25 (2H, d, J = 5.7 Hz) mp: 243-244 (dec)

[0659]

표 216

Ex	Syn	Data
96	Ex 3	NMR-D: 11.9-11.8 (1H, brs), 8.17-8.10 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.73-7.67 (1H, m), 7.55-7.45 (3H, m), 6.97-6.93 (1H, m), 6.58-6.50 (2H, m), 5.81 (2H, s), 2.84-2.76 (2H, m), 2.39 (3H, s), 1.95-1.84 (1H, m), 1.65-1.54 (2H, m), 1.47-1.38 (2H, m), 1.19-0.87 (3H, m), 0.73-0.56 (2H, m) mp: 244-245 (dec)
115	Ex 4	NMR-D: 13.1-12.6 (1H, brs), 8.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.86-7.78 (3H, m), 7.76-7.70 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.54-7.35 (6H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.13-7.06 (1H, m), 6.64 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.72-5.58 (2H, m), 5.12-5.01 (1H, m), 1.21 (3H, d, J = 7.1 Hz)
124	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 8.41-8.34 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.13 (1H, s), 7.92-7.83 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.73-7.76 (1H, m), 7.56-7.49 (1H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.91 (2H, s), 2.88-2.76 (2H, m), 1.96-1.82 (1H, m), 1.67-1.53 (2H, m), 1.48-1.34 (2H, m), 1.16-1.02 (1H, m), 1.02-0.85 (2H, m), 0.74-0.57 (2H, m) mp: 242 (dec)
132	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.7 (1H, brs), 8.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.73-7.65 (2H, m), 7.54-7.48 (3H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.09-6.98 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.56-6.49 (1H, m), 5.39-5.14 (3H, m), 3.46-3.36 (4H, m), 1.59-1.43 (6H, m), 1.39 (3H, d, J = 7.0 Hz)
137	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.9 (1H, brs), 8.31-8.22 (1H, m), 7.71-7.64 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.16-7.09 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.61 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.56 (2H, s), 3.06-2.94 (2H, m), 2.44-2.37 (1H, m), 1.90-1.76 (2H, m), 1.57-1.33 (5H, m), 1.21-1.06 (2H, m)
140	Ex 3	NMR-D: 12.85-12.75 (1H, br), 9.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91-7.83 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.51-7.43 (6H, m), 7.26 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.11-7.05 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.46 (1H, d, J = 15.7 Hz), 5.39 (1H, d, J = 15.7 Hz), 5.27-5.17 (1H, m), 1.38 (3H, d, J = 7.0 Hz)
143	Ex 3	NMR-D: 12.85-12.77 (1H, brs), 9.17 (1H, s), 8.99-8.93 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.77-7.59 (6H, m), 7.21-7.16 (3H, m), 7.05 (1H, s), 6.65 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.79 (2H, s), 4.36-4.30 (2H, m)

[0660]

표 217

Ex	Syn	Data
146	Ex 3	NMR-D: 11.92 (1H, s), 9.20 (1H, s), 8.36-8.27 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.75-7.66 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.63-7.56 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.96 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.80 (2H, s), 2.90-2.82 (2H, m), 2.00-1.90 (1H, m), 1.71-1.62 (2H, m), 1.50-1.41 (2H, m), 1.20-0.94 (3H, m), 0.76-0.62 (2H, m) mp: 221
149	Ex 3	NMR-D: 11.9 (1H, s), 8.38-8.31 (1H, m), 7.89-7.82 (2H, m), 7.68 (1H, dd, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.49-7.41 (3H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 7.09-7.03 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.71 (2H, s), 3.05-2.97 (2H, m), 2.06-1.95 (1H, m), 1.82-1.62 (4H, m), 1.42-1.06 (3H, m), 0.92-0.77 (2H, m)
155	Ex 3	NMR-D: 11.98-11.88 (1H, brs), 8.48-8.41 (1H, m), 7.92-7.84 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 1.0, 7.9 Hz), 7.63 (1H, s), 7.52-7.44 (4H, m), 7.18 (1H, dd, J = 1.0, 7.9 Hz), 7.08-7.02 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.52 (2H, s), 3.13-3.05 (2H, m), 2.11-2.00 (1H, m), 1.85-1.70 (4H, m), 1.51-1.38 (1H, m), 1.25-1.10 (2H, m), 0.98-0.84 (2H, m).
159	Ex 3	NMR-D: 11.97-11.90 (1H, brs), 9.20 (1H, s), 8.45-8.39 (1H, m), 8.14-8.11 (1H, brs), 8.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78-7.57 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.03 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.87 (2H, s), 2.93-2.86 (2H, m), 2.00-1.89 (1H, m), 1.70-1.62 (2H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 1.20-0.92 (3H, m), 0.77-0.66 (2H, m) mp: 260
164	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.8 (1H, brs), 9.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.66-7.61 (1H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.21-7.15 (1H, m), 7.09-7.01 (1H, m), 6.47 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.28-5.15 (1H, m), 4.29-4.06 (2H, m), 3.29-3.13 (2H, m), 2.96-2.84 (1H, m), 1.61-0.94 (13H, m)
169	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.7 (1H, brs), 8.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93-7.85 (5H, m), 7.74 (1H, s), 7.54-7.49 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.10-7.06 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m), 6.10-6.06 (1H, m), 5.47 (2H, s), 5.18-5.09 (1H, m), 1.45 (3H, d, J = 7.1 Hz)
174	Ex 3	NMR-D: 11.9 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.29-8.22 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.73-7.59 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.49-7.34 (3H, m), 7.17-7.02 (2H, m), 6.63 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.72 (2H, s), 2.96-2.87 (2H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.81-1.52 (4H, m), 1.37-1.04 (3H, m), 0.90-0.73 (2H, m)

[0661]

표 218

Ex	Syn	Data
182	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.8 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.93-7.83 (5H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.56-7.42 (5H, m), 6.99 (1H, s), 6.72-6.69 (1H, m), 5.59 (2H, s), 5.24-5.09 (1H, m), 1.48 (3H, d, J = 7.1 Hz)
187	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.8 (1H, brs), 9.15-9.08 (1H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.74-7.69 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.48-7.39 (4H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 7.24-7.06 (3H, m), 6.62 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.22 (1H, s), 5.76 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 6.0 Hz)
188	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.9 (1H, brs), 8.50-8.41 (1H, m), 7.72-7.66 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.51-7.46 (1H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.24-7.03 (4H, m), 6.61 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.35 (1H, s), 5.78 (2H, s), 3.13-3.06 (2H, m), 2.12-2.01 (1H, m), 1.85-1.68 (4H, m), 1.50-1.36 (1H, m), 1.25-1.09 (2H, m), 0.99-0.84 (2H, m)
201	Ex 3	NMR-D: 12.3 (1H, s), 10.3 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.43 (2H, s), 3.17 (3H, s), 2.04 (3H, s)
202	Ex 3	NMR-D: 12.94-12.78 (1H, brs), 9.28-9.18 (1H, m), 7.94-7.87 (3H, m), 7.86-7.80 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.53-7.43 (5H, m), 7.32-7.25 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.14-7.09 (1H, m), 5.81 (2H, s), 4.58 (2H, d, J = 6.0 Hz).
204	Ex 3	NMR-D: 12.93-12.76 (1H, brs), 9.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.86-7.78 (3H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51-7.44 (3H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.14-7.08 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 15.7 Hz), 5.71 (1H, d, J = 15.7 Hz), 5.29-5.19 (1H, m), 1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz).
206	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.9 (1H, brs), 8.40 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.68 (2H, dd, J = 6.9, 6.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.33-7.15 (3H, m), 7.08-7.01 (1H, m), 6.95 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.89 (2H, s), 3.14-3.03 (2H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.86-1.64 (4H, m), 1.49-1.33 (1H, m), 1.25-0.82 (4H, m)
207	Ex 3	NMR-D: 12.3-12.2 (1H, brs), 10.8 (1H, s), 7.93-7.87 (2H, m), 7.83-7.80 (1H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.54-7.50 (1H, m), 7.49-7.44 (3H, m), 7.22-7.16 (1H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.79 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.75 (2H, s), 3.08 (3H, s)

[0662]

표 219

Ex	Syn	Data
208	Ex 3	NMR-D: 12.9-12.7 (1H, brs), 9.16 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.90-7.79 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.49-7.42 (3H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.89 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.67 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.9 Hz)
209	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 8.48 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.91-7.80 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.50-7.40 (3H, m), 7.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.84 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.70 (2H, s), 3.04-2.94 (2H, m), 2.08-1.90 (1H, m), 1.82-1.57 (4H, m), 1.41-1.03 (3H, m), 0.90-0.73 (2H, m) mp: 237
210	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.9 (1H, brs), 8.77 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.30-7.22 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.89-6.81 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.62 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.14-3.06 (2H, m), 2.19-2.04 (1H, m), 1.95-1.73 (4H, m), 1.60-1.43 (1H, m), 1.34-1.14 (2H, m), 1.04-0.88 (2H, m)
211	Ex 3	NMR-D: 13.0-12.8 (1H, brs), 9.37 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56-7.46 (3H, m), 7.27-7.19 (3H, m), 6.73-6.65 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 3.1 Hz), 4.61-4.50 (4H, m), 3.91 (2H, t, J = 5.1 Hz)
212	Ex 3	NMR-D: 9.26 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.13 (1H, s), 7.87-7.79 (4H, m), 7.75 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.54-7.50 (1H, m), 7.48-7.42 (3H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.93 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.73 (2H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.8 Hz) mp: 248
213	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.7 (1H, brs), 8.57 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.10 (1H, s), 7.90-7.82 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.49-7.42 (3H, m), 7.40 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.76 (2H, s), 3.03 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.05-1.93 (1H, m), 1.82-1.71 (2H, m), 1.71-1.60 (2H, m), 1.43-1.29 (1H, m), 1.20-1.04 (2H, m), 0.91-0.77 (2H, m) mp: 241
214	Ex 3	NMR-D: 12.07-11.83 (1H, brs), 8.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.46 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.12 (1H, s), 7.97-7.90 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.63 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.50-7.42 (2H, m), 7.42-7.33 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.77 (2H, s), 2.98-2.89 (2H, m), 2.07-1.96 (1H, m), 1.79-1.69 (2H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.36-1.22 (1H, m), 1.17-1.04 (2H, m), 0.88-0.73 (2H, m) mp: 235 (dec)

[0663]

표 220

Ex	Syn	Data
215	Ex 3	NMR-D: 9.42 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.07 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.54-7.45 (3H, m), 7.21 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.69 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.66-4.50 (4H, m), 3.92 (2H, t, J = 5.0 Hz) mp: 208-210
216	Ex 3	NMR-D: 12.2-11.7 (1H, brs), 8.51-8.40 (1H, m), 8.13 (1H, s), 7.75-7.64 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.45 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.71 (2H, s), 3.02-2.85 (2H, m), 2.14-1.98 (1H, m), 1.91-1.78 (2H, m), 1.67-1.51 (2H, m), 1.36-1.10 (3H, m), 0.92-0.73 (2H, m)
217	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.7 (1H, brs), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.43 (1H, t, J = 5.3 Hz), 8.14 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73-7.65 (2H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.35 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.86 (2H, s), 2.92 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.04-1.92 (1H, m), 1.79-1.64 (2H, m), 1.58-1.44 (2H, m), 1.26-0.98 (3H, m), 0.82-0.66 (2H, m)
218	Ex 3	NMR-D: 12.3-11.5 (1H, brs), 8.91-8.80 (1H, m), 8.45-8.34 (2H, m), 8.15 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.58-7.48 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.89 (2H, s), 2.95-2.81 (2H, m), 2.00-1.87 (1H, m), 1.72-1.60 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m), 1.16-0.92 (3H, m), 0.77-0.60 (2H, m)
219	Ex 3	NMR-D: 12.4-11.4 (1H, brs), 9.04-8.97 (1H, m), 8.46-8.31 (2H, m), 8.14 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 4.2, 8.3 Hz), 7.42-7.28 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.36 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.27 (2H, s), 2.70-2.59 (2H, m), 1.88-1.76 (1H, m), 1.63-1.47 (2H, m), 1.33-1.21 (2H, m), 0.98-0.76 (3H, m), 0.58-0.42 (2H, m)
220	Ex 3	NMR-D: 9.64 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.39-8.27 (2H, m), 8.25-8.14 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.65-7.57 (1H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.60 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.21 (2H, s), 2.57-2.50 (2H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 1.65-1.54 (2H, m), 1.31-1.18 (2H, m), 0.96-0.78 (3H, m), 0.56-0.40 (2H, m)
221	Ex 3	NMR-D: 9.07 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.82 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.37-8.29 (1H, m), 8.18 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85-7.78 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.65-7.58 (1H, m), 7.39-7.36 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.32 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.23 (2H, s), 2.55-2.50 (2H, m), 1.92-1.74 (1H, m), 1.65-1.51 (2H, m), 1.27-1.15 (2H, m), 0.95-0.75 (3H, m), 0.56-0.36 (2H, m)

[0664]

표 221

Ex	Syn	Data
222	Ex 3	NMR-D: 12.6-11.2 (1H, brs), 8.93-8.85 (1H, m), 8.42-8.35 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.14 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 4.3, 8.3 Hz), 7.43 (1H, s), 7.39-7.30 (2H, m), 6.86 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.85 (2H, s), 2.95-2.81 (2H, m), 2.01-1.91 (1H, m), 1.76-1.64 (2H, m), 1.56-1.42 (2H, m), 1.21-1.09 (1H, m), 1.09-0.95 (2H, m), 0.81-0.66 (2H, m)
223	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.7 (1H, brs), 9.13 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.41-8.34 (1H, m), 8.16-8.11 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.49 (1H, s), 7.39-7.31 (2H, m), 6.86 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.84 (2H, s), 2.94-2.84 (2H, m), 2.02-1.90 (1H, m), 1.75-1.63 (2H, m), 1.55-1.44 (2H, m), 1.21-0.95 (3H, m), 0.80-0.65 (2H, m)
224	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 9.20 (1H, s), 8.20-8.11 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.69-7.65 (2H, m), 7.61-7.56 (1H, m), 7.51-7.45 (2H, m), 6.96-6.93 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.54 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.78 (2H, s), 2.92-2.82 (2H, m), 2.38 (3H, s), 1.98-1.88 (1H, m), 1.73-1.60 (2H, m), 1.53-1.40 (2H, m), 1.20-1.08 (1H, m), 1.08-0.93 (2H, m), 0.80-0.60 (2H, m) mp: 251-252 (dec)
225	Ex 3	NMR-D: 12.2-11.5 (1H, brs), 9.22 (1H, s), 8.30-8.21 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.76-7.56 (4H, m), 7.50 (1H, dd, J = 2.6, 9.3 Hz), 6.97 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J = 2.6, 9.3 Hz), 6.64 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.80 (2H, s), 2.91-2.81 (2H, m), 2.02-1.89 (1H, m), 1.74-1.60 (2H, m), 1.55-1.40 (2H, m), 1.20-0.94 (3H, m), 0.79-0.61 (2H, m) mp: 233
226	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.7 (1H, brs), 9.25 (1H, s), 8.45-8.37 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.77-7.58 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.03 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J = 8.7, 10 Hz), 6.64 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.66 (2H, s), 2.86-2.77 (2H, m), 2.02-1.90 (1H, m), 1.74-1.63 (2H, m), 1.57-1.46 (2H, m), 1.19-0.95 (3H, m), 0.80-0.64 (2H, m) mp: 197
227	Ex 3	NMR-D: 8.59 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.52-7.46 (1H, m), 7.45-7.39 (1H, m), 7.25-7.12 (3H, m), 6.61 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.39-6.34 (1H, m), 5.77 (2H, s), 3.13-3.03 (2H, m), 2.08-1.96 (1H, m), 1.84-1.65 (4H, m), 1.48-1.33 (1H, m), 1.22-1.11 (2H, m), 0.96-0.81 (2H, m) mp: 228-230

[0665]

표 222

Ex	Syn	Data
228	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.8 (1H, brs), 8.70 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.14-8.09 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.53-7.47 (1H, m), 7.46-7.39 (2H, m), 7.26-7.13 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.42-6.37 (1H, m), 5.84 (2H, s), 3.16-3.06 (2H, m), 2.10-1.99 (1H, m), 1.83-1.64 (4H, m), 1.48-1.33 (1H, m), 1.22-1.07 (2H, m), 0.98-0.83 (2H, m) mp: 209
229	Ex 3	NMR-D: 12.2-11.7 (1H, brs), 8.49-8.36 (2H, m), 8.14-8.07 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J = 2.5, 8.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.37-7.33 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.73 (2H, s), 2.97-2.83 (2H, m), 2.13-2.00 (1H, m), 1.89-1.78 (2H, m), 1.64-1.51 (2H, m), 1.34-1.10 (3H, m), 0.91-0.73 (2H, m) mp: 224-226 (dec)
230	Ex 3	NMR-D: 12.3-11.4 (1H, brs), 8.32-8.28 (1H, m), 8.27-8.22 (1H, m), 8.13-8.06 (2H, m), 8.00-7.93 (1H, m), 7.84-7.72 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.34-7.29 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.38 (2H, s), 2.49-2.41 (2H, m), 1.88-1.73 (1H, m), 1.60-1.48 (2H, m), 1.27-1.13 (2H, m), 0.92-0.71 (3H, m), 0.51-0.34 (2H, m)
231	Ex 3	NMR-D: 8.71-8.60 (1H, m), 8.14-8.10 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.42 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 6.82 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.35-6.32 (1H, m), 5.85 (2H, s), 3.11-3.00 (2H, m), 2.06-1.94 (1H, m), 1.84-1.59 (4H, m), 1.44-1.29 (1H, m), 1.19-1.03 (2H, m), 0.95-0.77 (2H, m) mp: 211-213
232	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 9.26 (1H, s), 8.51-8.40 (1H, m), 8.13-8.05 (2H, m), 7.79-7.55 (4H, m), 6.97 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.71-5.51 (2H, m), 3.13-2.95 (1H, m), 2.47-2.35 (1H, m), 2.03-1.80 (1H, m), 1.75-1.36 (4H, m), 1.13-0.90 (3H, m), 0.82-0.58 (2H, m)
233	Ex 3	NMR-D: 12.2-11.7 (1H, brs), 9.31 (1H, s), 8.53-8.41 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.83-7.52 (5H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.78-5.56 (2H, brs), 3.21-2.76 (2H, brs), 2.08-1.95 (1H, m), 1.87-1.47 (4H, m), 1.21-1.00 (3H, m), 0.89-0.68 (2H, m)

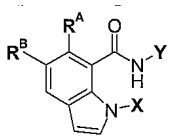
[0666]

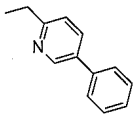
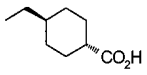
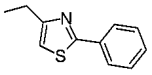
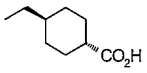
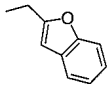
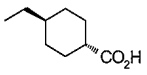
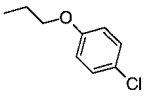
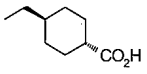
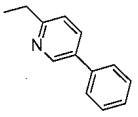
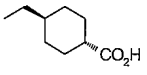
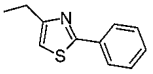
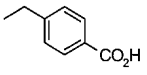
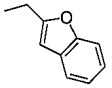
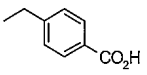
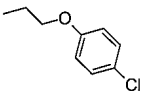
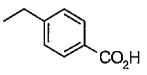
표 223

Ex	Syn	Data
234	Ex 3	NMR-D: 12.0-11.8 (1H, brs), 8.48-8.40 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 7.97-7.90 (2H, m), 7.78-7.70 (1H, m),7.62 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.59-7.52 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.66 (2H, s), 3.08-2.89 (1H, brs), 2.48-2.34 (1H, brs), 2.01-1.88 (1H, m), 1.79-1.30 (4H, m), 1.13-0.91 (3H, m), 0.84-0.56 (2H, brs)
235	Ex 3	NMR-D: 12.1-11.7 (1H, brs), 8.43-8.35 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.00-7.88 (2H, m), 7.79-7.49 (4H, m),7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.67 (2H, s), 3.14-2.34 (2H, brs), 2.04-1.88 (1H, m), 1.80-1.40 (4H, m), 1.18-0.95 (3H, m), 0.83-0.60 (2H, m)
236	Ex 3	NMR-D: 12.5-11.8 (1H, brs), 9.18 (1H, s), 8.38-8.32 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.75 (1H, s), 7.73-7.67 (1H, m), 7.64-7.58 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.08 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.86 (2H, s), 2.94-2.82 (2H, m), 2.01-1.90 (1H, m), 1.74-1.61 (2H, m), 1.55-1.43 (2H, m), 1.21-0.94 (3H, m), 0.80-0.62 (2H, m)
237	Ex 3	NMR-D: 11.95-11.84 (1H, brs), 9.22 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.40-8.34 (1H, m), 8.16-8.12 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.37-7.33 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.26-7.23 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.86 (2H, s), 2.95-2.82 (2H, m), 2.01-1.88 (1H, m), 1.72-1.61 (2H, m), 1.52-1.41 (2H, m), 1.21-0.94 (3H, m), 0.78-0.63 (2H, m)

[0667]

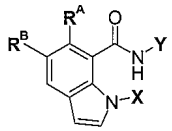
표 224

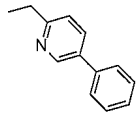
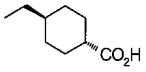
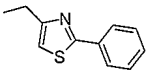
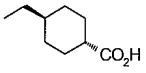
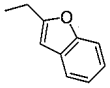
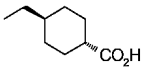
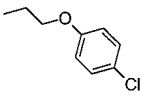
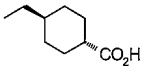
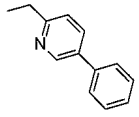
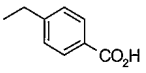
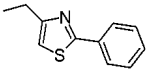
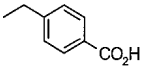
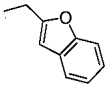
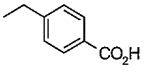
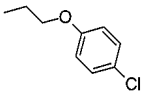
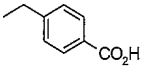


No	R^A	R^B	X	Y
1	H	CH_3		
2	H	CH_3		
3	H	CH_3		
4	H	CH_3		
5	H	CH_3		
6	H	CH_3		
7	H	CH_3		
8	H	CH_3		

[0668]

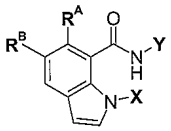
표 225

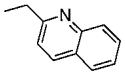
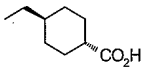
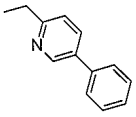
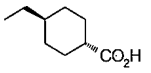
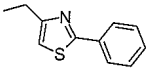
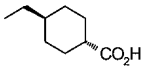
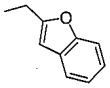
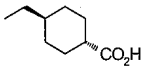
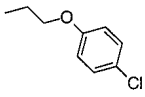
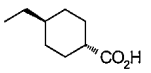
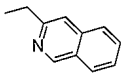
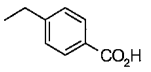
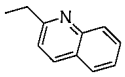
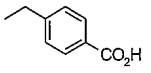
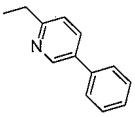
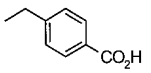


No	R^A	R^B	X	Y
9	H	F		
10	H	F		
11	H	F		
12	H	F		
13	H	F		
14	H	F		
15	H	F		
16	H	F		

[0669]

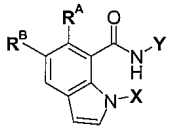
표 226

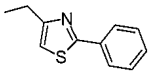
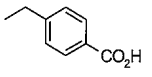
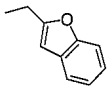
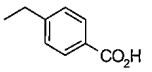
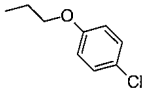
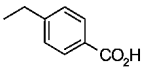
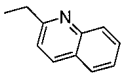
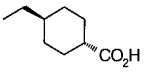
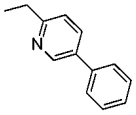
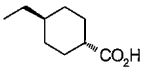
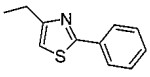
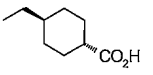
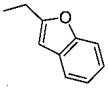
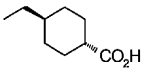
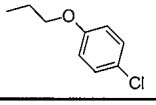
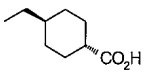


No	R^A	R^B	X	Y
17	H	CN		
18	H	CN		
19	H	CN		
20	H	CN		
21	H	CN		
22	H	CN		
23	H	CN		
24	H	CN		

[0670]

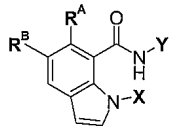
표 227

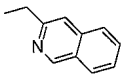
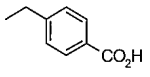
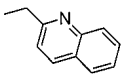
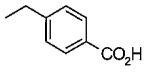
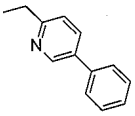
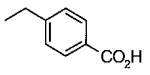
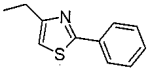
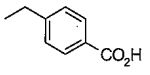
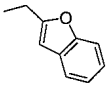
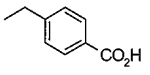
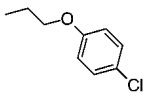
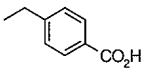
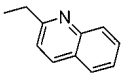
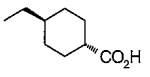


No	R^A	R^B	X	Y
25	H	CN		
26	H	CN		
27	H	CN		
28	F	H		
29	F	H		
30	F	H		
31	F	H		
32	F	H		

[0671]

표 228



No	R^A	R^B	X	Y
33	F	H		
34	F	H		
35	F	H		
36	F	H		
37	F	H		
38	F	H		
39	CF_3	Br		

[0672]

산업상 이용가능성

[0673] 식 (I)의 화합물 또는 그의 염은, EP4 수용체 길항 작용을 가지며, 만성 신부전 및/또는 당뇨병성 신증의 예방 및/또는 치료용 의약 조성물의 유효 성분으로서 사용할 수 있다.

[0674] [서열표 프리텍스트]

[0675] 이하의 서열표 숫자 색인 <400>에는, 래트 EP4의 염기 서열(서열 번호 1)을 기재한다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Astellas Pharma Inc.

<120> Amide derivatives

<130> A09007-WO

<160> 1

<210> 1

<211> 1501

<212> DNA

<213> Rat

<400> 1

aagctgtgta ctactgacca ccatcatgtc catccccgga gtcaacgcgt ccttctcctc 60

cactccggag aggttgaaca gcccagtgac cattcccgca gtgatgttta tcttcggggt 120

ggtgggcaac ctggtggcca tcgtagtatt gtgcaagtcg cgcaaggagc agaaggagac 180

taccttttac actctggtat gtgggctggc tgtcactgac ctactgggca cattgttggt 240

aagcccagtg accatcgcca catacatgaa gggccagtgg cccggagacc aggcattgtg 300

tgactacagc accttcatcc tacttttctt cggcctgtcg ggtctcagca tcatctgtgc 360

catgagcatt gagcgctacc tggccatcaa ccacgcctac ttctacagcc actacgtgga 420

caagcggctg gccggtctca cgctcttcgc cgtctatgca tctaacgtgc tcttctgcgc 480

actgcccaac atgggcctgg gtaggtccga gcggcagtac ccggggacct ggtgcttcat 540

cgactggacc accaacgtaa cggcctacgc cgccttctct tacatgtacg cgggcttcag 600

ttccttcctc atcctcgcca ccgtgctctg caatgtgctg gtgtgcggcg cgctgctccg 660

catgctccgc cagttcatgc gccgcacctc gctgggcacg gagcagcacc acgcggccgc 720

tgcagcagcg gtggcttcgg tggcctgtcg gggtcacgcg gccgcctccc cagccctgca 780

gcgcctcagt gactttcgcc gccgcaggag cttccggcgc atcgcgggtg cagagatcca 840

gatggtcatc ttactcatcg ccacctctct ggtggtgctc atctgctcca ttccgctcgt 900

ggtgcgagtg ttcatcaacc agttatatca gccaagtgtg gtgaaagaca tcagcagaaa 960

cccggatttg caggccatca gaattgcttc tgtgaacccc atcctggacc cttggatcta 1020

catccttctt cggaagactg tgctcagtaa agccatagaa aagatcaagt gcctcttctg 1080

ccgcattggt ggttctggca gagacggttc agcacagcac tgctcagaga gtcggaggac 1140

atcttctgcc atgtctggcc actcccgctc cttcctctcg cgggagttga gggagatcag 1200

cagcacctct cacaccctcc tatacctgcc agacctaact gaaagcagcc tcggaggcaa 1260

gaatttgctt ccaggtacgc atggcatggg cctgacccaa gcagacacca cctcgctgag 1320

aactttgcga atttcagaga cctcagactc ctcccagggc caggactctg agagtgtctt 1380

gttggtggat gaggttagtg ggagccagag agaggagcct gcctctaagg ggaactctct 1440

gcaagtcacg ttccccagtg aaacgctgaa attatctgaa aaatgtatat agtagcttaa 1500

a 1501