

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0038409 (43) 공개일자 2013년04월17일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 209/30</i> (2006.01) <i>C07D 401/06</i> (2006.01) <i>A61K 31/404</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2013-7005469(분할) (22) 출원일자(국제) 2005년08월16일 심사청구일자 없음 (62) 원출원 특허 10-2007-7003922 원출원일자(국제) 2005년08월16일 심사청구일자 2010년08월16일 (85) 번역문제출일자 2013년02월28일 (86) 국제출원번호 PCT/US2005/029053 (87) 국제공개번호 WO 2006/023467 국제공개일자 2006년03월02일 (30) 우선권주장 60/603,380 2004년08월19일 미국(US)		(71) 출원인 아벤티스 파마슈티칼스 인크. 미국 뉴저지주 08807 브릿지워터 코퍼레이트 드라이브 55 (72) 발명자 메츠 윌리엄 아서 2세 미국 뉴저지주 08807 브릿지워터 샤논 로드 45 덩 파상 미국 뉴욕주 10314 스탠튼 아일랜드 필처 스트리트 15 (74) 대리인 장훈

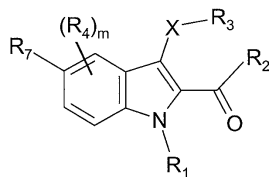
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **카제인 키나제 I ε 의 억제제로서 3-치환된-5- 및 6-아미노알킬 인돌-2-카복실산 아마이드 및 관련된 유사체**

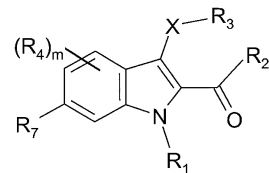
(57) 요약

본 발명은 사람 카제인 키나제 I ε 의 억제제로서 화학식 I 및 화학식 II의 화합물, 및 기분장애 및 수면장애를 포함하는 중추신경계 질병 및 장애를 치료하기 위하여 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 사용하는 방법을 기술하고 특허청구하고 있다.

화학식 I



화학식 II



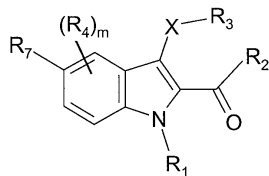
화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물도 또한 기술되고 특허청구되었다.

특허청구의 범위

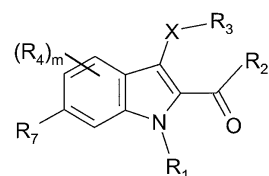
청구항 1

화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 에난티오머, 라세메이트 또는 호변이성체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



화학식 II



위의 화학식 I 및 II에서,

X는 S 또는 S(O)_n이며,

R₁은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

R₂는 NR₅R₆이며,

R₃는 아릴 또는 헤테로사이클이고,

R₄는 C₁-C₆ 알킬 또는 할로젠이며,

R₅는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

R₆는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며,

R₇은 CH₂NR₈R₉이고, 여기서,

R₈은 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆ 알킬), 아릴(C₂-C₆ 알케닐), 디아릴(C₂-C₆ 알케닐), 헤테로사이클, 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬), 헤테로사이클(C₂-C₆ 알케닐), 하이드록시(C₁-C₆ 알킬), 디하이드록시(C₂-C₆ 알킬), 아실, C₁-C₆ 알콕시카보닐, 아릴(C₁-C₆ 알콕시)카보닐, 카바모일(C₁-C₆ 알킬), 또는 P이며,

R₉는 H, C₁-C₁₀ 알킬, 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬) 또는 헤테로사이클(C₂-C₆ 알케닐)이거나,

R₈ 및 R₉는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로사이클을 형성하고,

P는 Gly, 또는 L- 또는 D-Ala, Val, Leu, Ile, Ser, Cys, Thr, Met, Pro, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Asp, Gly, Asn 또는 Gln이며,

m은 0, 1 또는 2이고,

n은 1 또는 2이다.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 일련의 치환된 5-아미노알킬-1H-인돌-2-카복실산 아미드 및 6-아미노알킬-1H-인돌-2-카복실산 아미드에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 3-아릴티오-치환 및 3-헤테로사이클티오-치환된 5-아미노알킬-1H-인돌-2-카복실산 아미드 및 6-아미노알킬-1H-인돌-2-카복실산 아미드, 및 관련된 유사체에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 사람 시계 단백질 주기(human clock protein Period: hPER)의 사람 카제인 키나제 I ϵ 인산화의 억제제이며, 따라서 특히 중추신경계와 연관된 질병 및 장애의 치료 및/또는 예방에 약제학적 제제로서 유용하다.

배경기술

[0002] 거동의 리듬적 변이(rhythmic variations)는 단세포에서부터 사람에 이르는 범위의 많은 유기체에서 나타난다. 리듬이 일정한 조건 하에서 지속되고, 온도에 거의 의존하지 않으며 약 하루의 기간을 갖는 경우에, 이 리듬은 "일주기성(circadian)"으로 부른다(참조: Konopka, R.J. and Benzer, S. (1971) Proc. Nat. Acad. Sci. USA **68**, 2112-2116).

[0003] 일주기성 리듬은 내인성 생물학적 심박조율기(일주기성 시계)에 의해서 발생되며, 사람, 진균, 곤충 및 세균을 포함하는 대부분의 생물체에 존재한다(참조: Dunlap, J.C. (1999) Cell **96**, 271-290; Hastings, J.W. et al., Circadian Rhythms, The Physiology of Biological Timing. In: Prosser, C.L. ed. Neural and Integrative Animal Physiology, New York: Wiley-Liss (1991) 435-546; Allada, R. et al., (1998) Cell **93**, 791-804; Kondo et al., (1994) Science **266**, 1233-1236; Crosthwaite, S.K. et al., (1997) Science **276**, 763-769; Shearman, L.P. et al., (1997) Neuron, **19**, 1261-1269). 일주기성 리듬은 완전한 암흑의 조건 하에서 조차도 자체-지속성이며 일정하지만, 빛 및 온도 사이클과 같은 환경적 시그날에 의해서 새로운 낮/밤 레지멘에 대해서 동조될(동반될) 수 있다(참조: Pittendrigh, C.S. (1993) Annu. Rev. Physiol., **55**, 16-54; Takahashi, J.S. (1995) Annu. Rev. Neurosci. **18**, 531-553; Albrecht, U. et al., (1997) Cell, **91**, 1055-1064). 일주기성 시계는 생물학적 리듬을 유지시키는데 필수적이며, 거동에 있어서의 매일의 변동, 음식 섭취 및 수면/각성 사이클과 같은 다양한 일주기성 거동뿐만 아니라 호르몬 분비 및 체온의 변동과 같은 생리학적 변화를 조정한다(참조: Hastings, M. (1997) Trends Neurosci. **20**, 459-464; Reppert, S.M. and Weaver, D.R. (1997) Cell **89**, 487-490).

[0004] 과일 파리 드로소필라 멜라노가스터(*Drosophila melanogaster*)에서의 유전자 연구 및 분자 연구는 일주기성 리듬성에 수반된 몇가지 유전자의 설명을 제공하였다. 이들 연구는 면밀하게 자가-조정되고, 전사/해독에 기초하는 네가티브 피드백 루프(negative feed back loop)로 이루어지는 경로의 인식을 제공한다(참조: Dunlap, J.C. (1999) Cell, **96**, 271-290; Dunlap, J.C. (1996) Annu. Rev. Genet. **30**, 579-601; Hall, J.C. (1996) Neuron, **17**, 799-802). 드로소필라에서 일주기성 오실레이터(oscillator)의 코어 요소는 두개의 자극 단백질 dCLOCK/dBMAL(CYCLE) 및 두개의 억제성 단백질 dPERIOD(dPER) 및 dTIMELESS(dTIM)로 구성된다. dCLOCK 및 dBMAL은 헤테로다이머화하여 드로소필라 피어리오드(*Drosophila Period*)(*dper*) 및 드로소필라 타임레스(*Drosophila Timeless*)(*dtim*)로 불리는 두개의 유전자의 발현을 촉진시키는 전사인자 dCLOCK/dBMAL을 형성한다. 궁극적으로, 이들 유전자로부터의 mRNA는 전사되어 각각 단백질 dPER 및 dTIM을 제공한다. 몇시간 동안, 단백질 생성물 dPER 및 dTIM은 세포질에서 합성되고 인산화되며, 임계적 레벨에 도달하여, 핵 내로 전파되는 헤테로다이머를 형성한다. 일단 핵에서 dPER 및 dTIM은 그들 자신의 전사의 네가티브 조절제로서 작용하여, dPER 및 dTIM의 축적은 감소하고, dCLOCK/dBMAL에 의한 *dper* 및 *dtim*의 활성화가 다시 시작된다(참조: Zylka, M.J. et al., (1998) Neuron **20**, 1103-1110; Lowrey, P.L. et al., (2000) **288**, 483-491). *dper* 유전자는 성충 부화(번데기로부터 성충 파리의 발생) 거동 및 운동 활동에 있어서의 일주기성 리듬을 조절하는데 필수적인 요소인 것으로 나타났다(참조: Konopka, R.J., and Benzer, S. (1971) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **68**, 2112-2116). *per* 유전자의 미스센스 돌연변이는 일주기성 리듬의 기간을 단축(*per^S*) 또는 연장(*per^L*)시킬 수 있는 반면에, 논센스 돌연변이(*per⁰*)는 그들의 거동에서 비리듬성(arrhythmicity)을 일으킨다(참조: Hall, J.C. (1995) Trends Neurosci. **18**, 230-240).

[0005] 포유동물에서, 시상하부 전방의 시신경교차상핵(suprachiasmatic nuclei; SCN)은 주된 생물학적 시계의 부위이다(참조: Panda et al., (2002) Nature **417**, 329 - 335; Reppert, S.M. and Weaver, D.R. (1997) Cell, **89**,

487-490). SCN 시계는 빛이 직접 및 간접적인 망막-SCN 경로 둘 다를 통해서 작용하는 매일의 명암 사이클에 의해서 하루 24시간으로 맞춰진다(참조: Klein, D.C. et al., (1991) *Suprachiasmatic Nuclei: The Mind's Clock*, Oxford University Press, New York). 설치류의 SCN에서는, 3개의 *Per* 유전자가 확인되고 클로닝되었으며, 이들은 마우스 *Per1(mPer1)*, *mPer2* 및 *mPer3*으로 지정된다. 이들 포유동물 유전자(mPER1, mPER2, mPER3)의 단백질 생성물은 서로에 대해서 상동성인 몇 개의 부분을 공유하며, 각각의 포유동물 *Per* 유전자는 곤충 PER의 PAS 도메인과 매우 상동성인 PAS(PAS는 이러한 기능적으로 중요한 다이머화 도메인을 공유하는 것으로 나타난 처음 3개의 단백질 PER, ARNT 및 SIM의 두문자어이다)로 지정된 단백질 다이머화 도메인을 갖는 단백질을 암호화한다. 모든 *Per* 메신저 RNA(mRNA) 및 단백질 레벨은 일주기성 하루 동안에 변동되며, 생물학적 시계의 포지티브 및 네가티브 조정 둘 다에 밀접하게 관련되지만, 단지 mPER1 및 mPER2만이 빛에 반응하여 변동된다(참조: Zylka, M.J. et al., (1998) *Neuron* **20**, 1103-1110.; Albrecht, U. et al., (1997) *Cell* **91**, 1055-1064; Shearman, L.P. et al., (1997) *Neuron* **19**, 1261-1269). 드로소필라 팀(*Drosophila tim*) 유전자의 포유동물 상동체는 클론화되어, *mTim*으로 지정된다. 그러나, 드로소필라에서 관찰되는 것과 유사한 mPER-mTIM 상호작용에 대한 증거는 없었으며, PER-PER 상호작용은 포유동물의 일주기성 시계의 분자적 작동에서 PER-TIM 다이머의 기능을 대체한다는 것이 시사되었다(참조: Zylka, M.J. et al. (1998) *Neuron* **21**, 1115-1122). 또 다른 가능성은 PER1 및 PER2에서의 리듬이, *Per* 유전자 중의 하나 또는 둘 다의 발현을 구동시키는 시계 단백질의 전사활성을 조정하는 (그들의 PAS 도메인을 통해서) 네가티브 피드백 루프를 형성한다는 것이다(참조: Shearman, L.P. et al., (1997) *Neuron* **19**, 1261-1269).

[0006] 포유동물 시계장치(clockwork)에서 3개의 *mPer* 유전자의 역할을 이해하는 것은 많은 연구의 대상이 되어 왔다. mPER 단백질의 dPER에 대한 구조적 상동성은 mPER 단백질이 포유동물 피드백 루프에서 네가티브 요소로 작용할 것이라는 예상을 유도하였다. PER1은 피드백 루프에서 그 자신의 전사의 네가티브 조정에 관련되는 것으로 여겨지지만, 최근의 증거들은 이것이 인풋(input) 경로에 관련된 것임을 나타낸다(참조: Hastings, M.H. et al., (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **26**, 15211-15216). PER2는 가장 잘 특징화된 단백질이며, PAS 다이머화 도메인의 카복실 부분에서 87 개의 잔기가 결여된 mPER2 돌연변이 마우스(*mPer2^{Brdm1}*)는 정상적인 명-암 섀팅에서 단축된 일주기성 사이클을 갖지만, 완전한 어두움에서는 비리듬성을 나타낸다. 돌연변이는 또한, SCN에서 *mPer1* 및 *mPer2* 둘 다의 변동성 발현(oscillating expression)을 감소시키며, 이것은 *mPer2*가 생체내에서 *mPer1*를 조절할 수 있음을 나타내는 것이다(참조: Zheng, B. et al., (1999) *Nature* **400**, 169-173). PER2는 중앙시계의 "기어(gears)"의 조정에서 이중기능을 갖는 것으로 나타났다(참조: Shearman, L.P. et al., (2000) *Science* **288**, 1013-1018). 이 연구에서, PER2는 크립토크롬(CRY) 단백질에 결합하여 핵으로 전좌하는 것으로 나타났으며, 핵에서 CRY는 CLOCK 및 BMAL1 포지티브 전사 컴플렉스에 의해서 구동된 전사를 네가티브하게 조정하였다. 핵 도입 후, PER2는 아직 확인되지 않은 기전에 의해서 BMAL1 전사를 포지티브하게 조정함으로써 시계의 포지티브 암(positive arm)을 개시시켰다. PER3의 기능은 그다지 이해되지 않았지만; *mPer3* 녹아웃 마우스에서 일주기성 활성에 대한 미묘한 효과가 관찰되었으며, 따라서 PER3는 일주기성 조절된 아웃풋(output) 경로에 관련되는 것으로 시사되었다(참조: Shearman, L.P. et al., (2000) *Mol. Cell. Biol.* **17**, 6269-6275). mPER 단백질은 서로 상호작용하며, mPER3는 mPER1 및 mPER2를 SCN에서 일주기성 시그날의 생성에 중요한 핵 내로 유도하는 mPER1 및 mPER2의 캐리어로 작용할 수 있는 것으로 보고되었다(참조: Kume, K. et al., (1999) *Cell* **98**, 193-205; Takano, A. et al., (2000), *FEBS Letters*, **477**, 106-112).

[0007] 일주기성 시계의 성분들의 인산화는 사이클의 기간을 조정하는 것으로 간주되었다. 특정한 단백질 키나제가 드로소필라 일주기성 리듬을 조정한다는 첫번째 유전적 증거는 단백질 세린/트레오닌 키나제를 코드화하는 신규한 유전자 더블타임(doubletime)(*dbt*)을 발견한 것이었다(참조: Price J.L. et al., (1998) *Cell* **94**, 83-95; Kloss B. et al., (1998) *Cell* **94**, 97-107). *dbt*에서의 미스센스 돌연변이는 변화된 일주기성 리듬을 일으킨다. *dbt*의 공대립유전자(null alleles)는 dPER의 탈인산화 및 비리듬화를 야기한다.

[0008] DBT에 가장 밀접하게 관련된 포유동물 키나제는 카제인 키나제 Iε (CKIε) 및 카제인 키나제 Iδ (CKIδ)이다. 두가지 키나제는 모두 mPER1에 결합하는 것으로 나타났으며, 몇가지 연구는 CKIε가 마우스 및 사람 PER1 둘 다를 인산화시키는 것을 나타내었다(참조: Price J.L. et al., (1998) *Cell* **94**, 83-95; Kloss B. et al., (1998) *Cell* **94**, 97-107). 야생형 hCKIε에 의해서 공동-형질감염된 사람 배아성 신장 293T 세포를 사용한 연구에서 hPER1는 인산화의 유의적인 증가를 나타내었다(분자량의 이동에 의해서 입증됨). 이 연구에서, 인산화된 hPER1는 대략 12시간의 반감기를 갖는 반면에, 비인산화된 hPER1는 세포에서 24시간 이상 동안 안정하게 유지되었으며, 이것은 hPER1의 인산화가 단백질 안정성의 감소를 유도함을 시사한다(참조: Kessler, G.A. et al., (2000) *NeuroReport*, **11**, 951-955). 또 다른 연구는 또한, hCKIε에 의한 PER1 인산화의 결과는 세포질성 체류 및 단

백질 불안정성 둘 다를 포함한다는 것을 나타낸다(참조: Vielhaber, E. et al., (2000) Mol. Cell. Biol. **13**, 4888-4899; Takano, A. et al., (2000) FEBS Letters **477**, 106-112).

[0009] 로우리(Lowery) 등[참조: (2000) Science **288**, 483-491]이 시리안 골든 햄스터(Syrian Golden hamster)에서 CKI ϵ 에서의 반우성(semidominant) 돌연변이(*tau* mutation, Ralph, M.R. and Menaker, M. (1988) Science **241**, 1225-1227)가 이형접합성(22h) 및 동형접합성(20h) 동물 둘 다에서 단축된 일주기성 하루를 야기하였음을 확인할 때까지는 포유동물에서 잠재적 조정자로서 CKI ϵ 또는 CKI δ 사이에서 선택할 생화학적 이유가 없었다. 이 경우에, CKI ϵ 활성의 감소된 레벨은 더 적은 PER 인산화를 야기하였으며, 아마도 더 높은 레벨의 세포질성 PER 단백질이 증진된 핵 도입 및 변화된 일주기성 사이클을 유도한다. 더욱 최근에, CKI δ 는 또한 포유동물 시계 단백질 hPER1 및 hPER2의 해독후 변형에 의해서 일주기성 리듬성을 조정하는데 관련될 수 있는 것으로 시사되었다[참조: Camacho, F. et al., (2001) FEBS Letters **489**(2,3), 159-165]. 따라서, 포유동물 또는 사람 CKI ϵ 및/또는 CKI δ 의 소분자 억제제를 포함한 억제제들은 일주기성 시계를 상이동시키거나 리셋하는 신규한 수단을 제공한다. 이하에 거론하는 바와 같이, 일주기성 리듬의 변화는 수면 또는 기분 장애의 치료를 위한 유용성을 가질 수 있다.

[0010] 미국 특허 제6,555,328B1호는 사람 시계 단백질 hPER1, hPER2 및 hPER3를 인산화시키는 사람 카제인 키나제 I ϵ 및/또는 사람 카제인 키나제 I δ 의 능력을 변화시키는 시험 화합물을 기본으로 하여 일주기성 리듬을 변화시키는 화합물을 확인하기 위하여 세포 내에서 선별하는 방법을 기술하고 있다. 예를 들어, HEK293T 세포는 hCKI ϵ 및 Per1 또는 Per2에 의해서 공동-형질감염된다. 일주기성 생물학에 대한 CKI ϵ 억제 및 CKI ϵ 억제제의 적합성을 평가하기 위한 목적으로 일주기성 리듬을 일상적인 방식으로 모니터링할 수 있는 고-처리량(throughput) 세포 분석(참조: 33rd Annual Meeting, Soc. for Neurosci., November 8-12, 2003, Abstract numbers 284.1, 284.2 및 284.3)이 개발되었다. 이 분석은 *Mper1-luc* 작제물을 안정하게 발현하는 Rat-1 섬유아세포로 구성되며, 이에 따라 몇일에 걸쳐서 광선-아웃풋을 모니터링함으로써 루시페라제 활성을 반복적으로 평가하여 생세포에서 *Mper1* 프로모터의 리듬성 활성화를 측정할 수 있다. 분석의 반복된 측정형식은 일주기성 리듬에 대한 CKI ϵ 억제제의 농도-의존적 효과의 정확하고 재현가능한 평가를 가능하게 하며, CKI ϵ 억제를 일주기성 기간 변화에 연관시키는 넥서스(nexus)를 제공한다.

[0011] 수면장애는 4가지의 주된 카테고리로 분류되며, 이는 원발성 수면장애(수면이상 및 반응소실증), 의학적/정신의학적 장애와 연관된 수면장애, 및 불충분한 데이터로 인하여 분류될 수 없는 수면장애에 대하여 제안된 수면장애의 카테고리를 포함한다. 원발성 수면장애는 수면-각성 발생(항상성 시스템) 또는 타이밍(timing)(일주기성 시스템)의 원인이 되는 내인성 시스템에서의 이상으로 인하여 야기되는 것으로 생각된다. 수면이상은 수면을 개시하거나 유지시키는데 있어서의 장애이며, 원발성 불면증, 과수면증(과도한 수면), 기면증, 호흡-관련된 수면장애, 일주기성 리듬 수면장애, 및 다른 식으로 명시되지 않은 수면이상을 포함한다. 원발성 불면증은 수면의 개시 및 유지와 비-회복성 수면의 곤란성이 지속(>1개월)하는 것을 특징으로 한다. 원발성 불면증과 연관된 수면에 있어서의 곤란성은 주간 자극과민성, 주의 및 집중력의 상실, 피로 및 권태감, 및 기분 및 의욕유발의 악화를 포함하는 상당한 고통 또는 장애를 야기한다. 일주기성 리듬 수면장애에는 시차 증후군, 교대근무 수면장애, 진행성 수면 위상 증후군, 및 수면 위상 지연 증후군이 포함된다(참조: J. Wagner, M.L. Wagner and W.A. Hening, Annals of Pharmacotherapy (1998) **32**, 680-691). 강제수면 파라다임에서 개체는 일주기성 하루의 특정 기간에서 수면시간의 백분율로서 더 큰 각성상태를 나타낸다(참조: Dijk and Lockley, J. Appl. Physiol. (2002) **92**, 852-862). 일반적으로, 연령에 따라서 수면에 대한 일주기성 리듬의 진전이 있으며, 품질이 더 낮은 수면을 야기하는 것으로 인정되고 있다(참조: Am J Physiol Endocrinol Metab. (2002) **282**, E297E303). 따라서, 일주기성을 벗어나서 일어나는 수면은 교대근무 및 시차에 의한 수면에서의 변화에 의해서 추가로 예시되는 바와 같이 질적 및 양적 관점에서 나빠질 수 있다. 사람의 일주기성 시계의 교란은 수면장애를 야기할 수 있으며, CKI ϵ 및/또는 CKI δ 의 억제제와 같이 일주기성 리듬성을 변조시키는 약제는 수면장애, 특히 24시간 리듬 수면장애를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0012] 기분장애는 우울성 장애("단극성 우울증"), 양극성 장애, 및 전체적 의료 상태로 인한 기분장애 및 물질-유도된 기분 장애를 포함하는 병인론을 기본으로 하는 두가지 장애로 분류된다. 우울성 장애는 주요 우울성 장애, 기분부전장애 및 다른 식으로는 명시되지 않는 우울성 장애로 하위분류된다. 양극성 장애는 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애로 세분된다. 지정자 "계절성 패턴(seasonal pattern)"은 재발한 주요 우울성 장애 및 양극성 I 장애, 및 양극성 II 장애에서의 주요 우울성 에피소드의 패턴에 적용될 수 있는 것으로 관찰되었다. 현저한 아네르기(anergy), 과수면증, 과식, 체중 증가, 및 탄수화물에 대한 갈망이 종종 계절성 패턴으로 나타나는 주요 우울성 에피소드의 특징을 나타낸다. 계절성 패턴이 재발성 주요 우울성 장애 또는 양극성 장애에서 보다 빈번

할 지 여부는 분명하지 않다. 그러나, 양극성 장애에서 계절성 패턴은 양극성 I 장애에서 보다는 양극성 II 장애에서 보다 빈번한 것으로 보인다. 일부의 개체에서 조증 또는 경조증의 에피소드의 발병은 또한 특정한 계절과 연관될 수 있다. 겨울형 계절성 패턴은 위도, 연령 및 성별에 따라 달라지는 것으로 보인다. 발병률은 위도가 더 높을수록 증가하며, 더 젊은 사람이 겨울 우울성 에피소드에 대한 위험이 더 크고, 여성이 계절성 패턴을 갖는 사람의 60 내지 90%를 차지한다. 문헌에서 통상적으로 사용되는 용어인 계절성 정서장애(SAD)는 정신장애의 진단 및 통계요강 IV(DSM-IV)(참조: American Psychiatric Association: "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000)에서 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 또는 재발성 주요 우울성 장애에서 주요 우울성 에피소드의 계절성 패턴을 기술할 때에 용어 "계절성 패턴을 갖는"으로 표시되는 기분장애의 서브타입이다(참조: E. M. Tam et al., Can. J. Psychiatry (1995) **40**, 457-466). 우울성 장애, 주요 우울성 장애, 주요 우울성 에피소드, 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 및 계절성 효과는 DSM-IV에 기술되어 있다.

[0013] 일반적으로 겨울에 재발한 우울성 에피소드를 특징으로 하는 SAD를 포함하는 주요 우울성 장애를 앓고 있는 환자는 광선요법에 대해서 긍정적으로 반응하는 것으로 나타났다(참조: Kripke, Journal of Affective Disorders (1998) **49**(2), 109-117). SAD 및 주요 우울증을 갖는 환자에 대한 밝은 광선치료의 성공은 광선의 치료학적 효과에 대한 작용의 원기전을 설명하는 몇가지 가설을 제안하였다. 이들 가설에는 밝은 광선의 항우울효과가 일주기성 조율기를 수면에 대해서 상-이동시키는 것과 연관될 수 있음을 시사하는 "일주기성 리듬 가설"이 포함되었다(참조: E. M. Tam et al., Can. J. Psychiatry (1995) **40**, 457-466). 광선요법과 일주기성 리듬 사이의 연계를 지지하는 것으로, 주요 우울성 장애에서 임상적으로 효과적인 광선요법은 일주기성 상에서의 동반된 이동을 야기하며, 광선요법의 임상적 유효성은 광선요법의 상-이동 능력에 따라 좌우되는 것으로 보인다(참조: Czeisler et al., The Journal of Physiology (2000) 526 (Part 3), 683-694; Terman et al., Arch. Gen. Psychiatry (2001) **58**, 69-75). 추가로, 광선-요법은 주요 우울성 장애의 약물학적 치료의 유효성을 촉진시키고 증가시키는 것으로 나타났다(참조: Benedetti et al., J. Clin. Psychiatry (2003) **64**, 648-653). 따라서, 카제인 키나제 Iε 및/또는 카제인 키나제 Iδ의 억제제는 일주기성 상이동을 야기하는 것으로 기대될 수 있으며, 이러한 억제는 기분장애에 대한 잠재적으로 임상적으로 효과적인 단일- 또는 복합요법을 나타낸다.

[0014] 수면 교란은 다수의 정신의학적 장애에 대한 기준적 증상인 것으로 알려졌다는 것에 주의해야 한다(참조: W.V. McCall, J. Clin. Psychiatry (2001) **62** (Suppl 10), 27-32). 수면 교란은 우울성 장애의 공통적인 특징이며, 불면증은 우울증 환자의 90% 이상에서 나타나는 것으로 우울증에서 빈번하게 보고되는 수면 교란이다(참조: M.E. Thase, J. Clin. Psychiatry (1999) **60** (suppl 17), 28-31). 누적되고 있는 증거들은 원발성 불면증 및 주요 우울성 장애에 대한 통상의 병원론을 뒷받침한다. 코르티코트로핀 방출인자(CRF) 과활성(유전적 소인 또는 아마도 초기 스트레스에 기인함) 및 스트레스는 과도하고 연장된 수면 교란을 유도하고, 결국에는 원발성 불면증으로 선도하는 과정을 유도하는 것으로 가정되었다. 스트레스 없는 조건 하에서 CRF 분비에 있어서의 일주기성 리듬은 정상적인 수면-각성 발현에서 역할을 수행할 수 있다(참조: G.S. Richardson and T. Roth, J. Clin Psychiatry (2001) **62** (Suppl 10), 39-45). 따라서, 예를 들어, 카제인 키나제 Iε 및/또는 카제인 키나제 Iδ의 억제제에 의해서 일주기성 리듬성을 변조시키는 약제는 CRF 분비에 대한 효과로 인하여 우울성 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[0015] 상기 인용된 모든 문헌들은 본 명세서에 온전히 참고로 포함된 것이다.

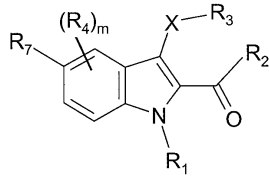
[0016] 따라서, 본 발명의 목적은 카제인 키나제 Iε의 억제제인 일련의 치환된 5-아미노알킬-1H-인돌-2-카복실산 아미드 및 6-아미노알킬-1H-인돌-2-카복실산 아미드 및 관련된 유사체를 제공하는 것이다. 본 발명의 이러한 목적 및 그 밖의 다른 목적들은 이하의 본 발명의 상세한 설명으로부터 명백하게 될 것이다.

[0017] 발명의 요약

[0018] 본 발명은 사람 카제인 키나제 Iε 활성의 억제제로서, 화학식 I의 치환된 5-아미노알킬-1H-인돌-2-카복실산 아미드 및 화학식 II의 치환된 6-아미노알킬-1H-인돌-2-카복실산 아미드, 및 이의 입체이성체, 에난티오머, 라세메이트 및 호변이성체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 및 예를 들어, 주요 우울성 장애, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애를 포함하는 기분장애, 및 예를 들어, 교대근무 수면장애, 시차 증후군, 진행성 수면 위상 증후군 및 수면 위상 지연 증후군과 같은 일주기성 리듬 수면장애를 포함하는 수면장애와 같은 중추신경계의 질환 및 장애를 치료하기 위한 약제로서 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

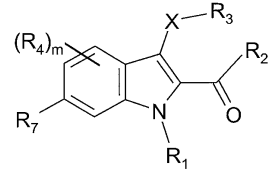
[0019] 따라서, 본 발명의 폭넓은 양태는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 에난티오머, 라세메이트 또는 호변이성체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0020] [화학식 I]



[0021]

[0022] [화학식 II]



[0023]

[0024] 위의 화학식 I 및 II에서,

[0025] X는 S 또는 S(O)_n이며,

[0026] R₁은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

[0027] R₂는 NR₅R₆이며,

[0028] R₃는 아릴 또는 헤테로사이클이고,

[0029] R₄는 C₁-C₆ 알킬 또는 할로겐이며,

[0030] R₅는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

[0031] R₆는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며,

[0032] R₇은 CH₂NR₈R₉이고, 여기서,

[0033] R₈은 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆ 알킬), 아릴(C₂-C₆ 알케닐), 디아릴(C₂-C₆ 알케닐), 헤테로사이클, 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬), 헤테로사이클(C₂-C₆ 알케닐), 하이드록시(C₁-C₆ 알킬), 디하이드록시(C₂-C₆ 알킬), 아실, C₁-C₆ 알콕시카보닐, 아릴(C₁-C₆ 알콕시)카보닐, 카바모일(C₁-C₆ 알킬), 또는 P이며,

[0034] R₉는 H, C₁-C₁₀ 알킬, 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬) 또는 헤테로사이클(C₂-C₆ 알케닐)이거나,

[0035] R₈ 및 R₉는 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로사이클을 형성하고,

[0036] P는 Gly, 또는 L- 또는 D-Ala, Val, Leu, Ile, Ser, Cys, Thr, Met, Pro, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Asp, Gly, Asn 또는 Gln이며,

[0037] m은 0, 1 또는 2이고,

[0038] n은 1 또는 2이다.

[0039] 본 발명의 추가의 양태는 치료학적 유효량의 카제인 키나제 Iε의 억제제를 투여하는 것을 포함하여, 환자에게서 카제인 키나제 Iε 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0040] 본 발명의 또 다른 양태는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 환자에게서 카제인 키나제 Iε 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0041] 본 발명의 또 다른 양태는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여하는 것을 포

함하여, 카제인 키나제 I ϵ 의 억제에 의해서 개선되는 질병 또는 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 내용

- [0042] 본 명세서에서 사용된, "입체이성체"는 공간에서 그들의 원자의 배향만이 상이한 개개 분자의 모든 이성체에 대해서 사용되는 일반적인 용어이다. 용어 입체이성체에는 거울상 이성체(에난티오머), 거울상 이성체의 혼합물(라세메이트, 라세미성 혼합물), 기하이성체(시스/트랜스 또는 E/Z), 및 서로 거울상이 아닌 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물의 이성체(부분입체이성체)가 포함된다. 본 발명의 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있으며, 라세메이트, 라세미성 혼합물, 개개 부분입체이성체, 또는 에난티오머로서 존재하거나, 기하이성체로 존재할 수 있으며, 상기 화합물의 모든 이성체 형태는 본 발명에 포함된다.
- [0043] 본 명세서에서 사용된, "R" 및 "S"는 키랄 중심의 특정한 배열을 나타내기 위해서 유기화학에서 통상적으로 사용된다. 용어 "R"(rectus)은 최저 우선 순위 그룹 쪽 방향으로 결합을 따라 볼 때에 (최고에서 두번째로 낮은) 그룹 우선순위로 시계방향 관계를 갖는 키랄 중심의 배열을 의미한다. 용어 "S"(sinister)는 최저 우선 순위 그룹 쪽 방향으로 결합을 따라 볼 때에 (최고에서 두번째로 낮은) 그룹 우선순위로 시계반대방향 관계를 갖는 키랄 중심의 배열을 의미한다. 그룹의 우선순위는 순위 결정 규칙을 기본으로 하며, 여기서, 우선순위 매김은 우선적으로 원자번호를 기초로 한다(원자번호가 감소하는 순서로). 우선순위의 목록 및 설명은 문헌(참조: Stereochemistry of Organic Compounds, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Mander, editors, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994)에 포함되어 있다.
- [0044] (R)-(S) 시스템 이외에도, 더 오래된 D-L 시스템이 또한 본 명세서에서 특히 아미노산과 관련하여 절대 배위를 나타내기 위하여 사용될 수 있다. 이 시스템에서, 피셔 투영식(Fischer projection formula)은 주쇄의 1번 탄소가 맨 위에 있도록 배향된다. 접두사 "D"는 기능성(결정성) 그룹이 키랄 중심에서 탄소의 오른쪽에 있는 이성체의 절대배위를 나타내기 위해서 사용되며, "L"은 이 그룹이 왼쪽에 있는 이성체의 절대배위를 나타내는 것이다.
- [0045] 본 명세서에서 사용된, "호변이성체" 또는 "호변이성"은 단지 1개 (또는 1개 이상)의 이동성 원자의 위치와 전자 분포만이 서로 상이한 2개 (또는 2개 이상)의 화합물이 공존하는 것, 예를 들어, 케토-에놀 호변이성체 또는 호변이성을 의미한다.
- [0046] 본 명세서에서 사용된, "알킬"은 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 포화된 선형이거나 분지된 지방족 탄화수소 그룹을 의미하며, 여기서, 알킬은 하나 이상의 할로겐 원자에 의해서 임의로 치환된다. "알킬"의 의미에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로메틸, 클로로메틸, 클로로디플루오로메틸, 브로모메틸 등의 그룹이 포함된다. 또한, 단독으로 사용되든지, 예를 들어, 아릴(C₁-C₆ 알킬) 또는 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬)과 같은 또 다른 잔기와 조합하여 사용되든지, "알킬"의 의미에는 이하에 정의하는 바와 같은 "알킬렌" 또는 "알킬레닐"이 포함된다.
- [0047] 본 명세서에서 사용된, "알킬렌" 또는 "알킬레닐"은 1 내지 6개의 탄소를 갖는 선형이거나 분지된 2가의 포화 지방족쇄를 의미하며, 메틸레닐, 에틸레닐, 프로필레닐, 이소프로필레닐, 부틸레닐, 이소부틸레닐, t-부틸레닐, 펜틸레닐, 이소펜틸레닐, 헥실레닐 등의 그룹을 포함한다.
- [0048] 본 명세서에서 사용된, "알케닐"은 2 내지 6개의 탄소원자를 갖는 선형이거나 분지된 1가의 불포화 지방족쇄를 의미하며, 에테닐(또한 비닐로도 알려짐), 1-메틸에테닐, 1-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 1-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 2,4-헥사디에닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 2-펜테닐 등의 그룹을 포함한다.
- [0049] 본 명세서에서 사용된, "알키닐"은 하나 이상의 삼중결합을 갖는 탄소 원자수 2 내지 6의 선형이거나 분지된 1가의 불포화 지방족쇄를 의미하며, 에티닐, 1-프로피닐, 1-부티닐, 1-헥시닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 2-펜티닐 등의 그룹을 포함한다.
- [0050] 본 명세서에서 사용된, "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 에테르 산소원자를 통해서 연결된 1 내지 6개의 탄소원자를 가지며, 에테르 산소로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 선형이거나 분지된 알킬쇄로 구성된 1가 치환체를 의미하며, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 2급-부톡시, 3급-부톡시 등의 그룹을 포함한다.
- [0051] 본 명세서에서 사용된, "알킬티오"는 황 원자를 통해서 연결된 1 내지 6개의 탄소원자를 가지며, 황으로부터 이

의 유리 원자가 결합을 갖는 선형이거나 분지된 알킬 쇠로 구성된 1가 치환체를 의미하며, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 2급-부틸티오, 3급-부틸티오 등의 그룹을 포함한다.

[0052] 본 명세서에서 사용된, "알케닐옥시"는 에테르 산소원자를 통해서 연결된 2 내지 6개의 탄소원자를 가지며, 에테르 산소로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 선형이거나 분지된 1가의 불포화 지방족 쇠를 의미하며, 에테닐 옥시(또한 비닐옥시로도 알려짐), 1-메틸에테닐옥시, 1-메틸-1-프로페닐옥시, 1-부테닐옥시, 1-헥세닐옥시, 2-메틸-2-프로페닐, 2,4-헥사디에닐옥시, 1-프로페닐옥시, 2-프로페닐옥시, 2-부테닐옥시, 2-펜테닐옥시 등의 그룹을 포함한다.

[0053] 본 명세서에서 사용된, "알킬닐옥시"는 에테르 산소원자를 통해서 연결된 하나 이상의 삼중결합이 있는 2 내지 6개의 탄소원자를 가지며, 에테르 산소로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 선형이거나 분지된 1가의 불포화 지방족 쇠를 의미하며, 에틸닐옥시, 1-프로피닐옥시, 1-부티닐옥시, 1-헥시닐옥시, 2-프로피닐옥시, 2-부티닐옥시, 2-펜티닐옥시 등의 그룹을 포함한다.

[0054] 본 명세서에서 사용된, 용어 " C_3-C_8 사이클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 포화된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄화수소 환 구조를 의미하며, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 노르보르닐 등의 그룹을 포함한다.

[0055] 본 명세서에서 사용된, 용어 "하이드록시알킬"은 1 내지 6개의 탄소원자를 가지며, 이들 탄소원자 중의 하나가 하이드록실 그룹에 의해서 치환된 선형이거나 분지된 1가의 포화된 지방족 쇠를 의미한다. 하이드록시알킬의 의미에는 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 1-하이드록시프로필, 2-하이드록시프로필 등의 그룹이 포함된다.

[0056] 본 명세서에서 사용된, 용어 "디하이드록시알킬"은 2 내지 6개의 탄소원자를 가지며, 이들 탄소원자 중의 두개가 각각 하이드록실 그룹에 의해서 치환된 선형이거나 분지된 1가의 포화된 지방족 쇠를 의미한다. 디하이드록시알킬의 의미에는 1,2-디하이드록시에틸, 1,2-디하이드록시프로필, 1,3-디하이드록시프로필 등의 그룹이 포함된다.

[0057] 본 명세서에서 사용된, 용어 "카바모일알킬"은 1 내지 6개의 탄소원자를 가지며, 이들 탄소원자 중의 하나가 아미노카보닐($H_2NC(=O)$) 그룹에 의해서 치환된 선형이거나 분지된 1가의 포화된 지방족 쇠를 의미한다. 카바모일알킬의 의미에는 1-카바모일에틸, 2-카바모일프로필 등의 그룹이 포함된다.

[0058] 본 명세서에서 사용된, "아릴" 또는 "Ar"은 각각의 환에 7개까지의 구성원을 갖는 안정한 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 탄소 환을 의미하며, 여기서, 하나 이상의 환은 방향족이며, 메틸렌디옥시, 하이드록시, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, NH -아실, $N(C_1-C_6$ 알킬)아실, 하이드록시(C_1-C_6 알킬), 디하이드록시(C_1-C_6 알킬), CN , $C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬), 페닐, 페닐(C_1-C_6 알킬), 페닐(C_1-C_6 알케닐), 페녹시 및 페닐(C_1-C_6 알콕시)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해서 치환되거나 치환되지 않는다. "아릴" 또는 "Ar"의 예로는 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-아미노페닐, 3-아미노페닐, 4-아미노페닐, 2-메틸아미노페닐, 3-메틸아미노페닐, 4-메틸아미노페닐, 2-디메틸아미노페닐, 3-디메틸아미노페닐, 4-디메틸아미노페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-니트로페닐, 3-니트로페닐, 4-니트로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,5-디메틸페닐, 2-트리플루오로메톡시페닐, 3-트리플루오로메톡시페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 2-바이페닐, 3-바이페닐, 4-바이페닐, 2-페녹시페닐, 3-페녹시페닐, 4-페녹시페닐, 2-벤질옥시페닐, 3-벤질옥시페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-메톡시카보니페닐, 2-시아노-4,5-디메톡시페닐, 2-플루오로-3-트리플루오로페닐, 3-플루오로-5-트리플루오로페닐, 2-플루오로-6-트리플루오로메틸페닐, 2,4-디메톡시페닐, 4-하이드록시-3-메톡시페닐, 3,5-디클로로-2-하이드록시페닐, 3-브로모-4,5-디메톡시페닐, 4-벤질옥시-3-메틸페닐, 3-벤질옥시-4-메틸페닐, 4-스티릴페닐, 9-안트릴, 10-클로로-9-안트릴 등의 그룹이 포함된다.

[0059] 본 명세서에서 사용된, 용어 "아릴(C_1-C_6 알킬)"은 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 선형이거나 분지된 알킬렌 쇠에 의해서 연결되고, 알킬렌 쇠 탄소 중의 하나로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 상기 정의된 바와 같은 아릴 그룹을 의미한다. 아릴-(C_1-C_6 알킬)의 의미에는 페닐메틸(벤질), 페닐에틸, 4-플루오로벤질, 4-클로로벤

질, 4-브로모벤질, 2-니트로벤질, 3-니트로벤질, 4-니트로벤질, 4-디메틸아미노벤질, 2-메틸벤질, 3-메틸벤질, 4-메틸벤질, 2-메톡시벤질, 3-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2-벤질옥시벤질, 3-벤질옥시벤질, 4-벤질옥시벤질, 2-트리플루오로메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로벤질, 3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질, 2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질, 2,4-디메톡시벤질, 3,5-디클로로-2-하이드록시벤질, 3-브로모-4,5-디메톡시벤질, 4-벤질옥시-3-메틸벤질, 3-벤질옥시-4-메틸, 4-페닐벤질 등의 그룹이 포함된다.

[0060] 본 명세서에서 사용된, 용어 "아릴(C_2-C_6 알케닐)"은 2 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 선형이거나 분지된 1가의 불포화된 지방족쇄에 의해서 연결되고, 알킬렌쇄 탄소 중의 하나로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 상기 정의된 바와 같은 아릴 그룹을 의미한다. 아릴(C_2-C_6 알케닐)의 의미에는 3-페닐-프로펜-1-일, 2-페닐에테닐, 3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로펜-1-일, 4-페닐-3-부테닐, 3-페닐-3-부테닐 등의 그룹이 포함된다.

[0061] 본 명세서에서 사용된, 용어 "디아릴(C_2-C_6 알케닐)"은 2 내지 6개의 탄소원자를 갖고 알킬렌쇄 탄소 중의 하나로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 선형이거나 분지된 1가의 불포화된 지방족쇄를 의미하고, 여기서, 당해쇄는 2개의 아릴 그룹으로 치환되고, 아릴 그룹은 상기 정의된 바와 같고, 당해 지방족쇄 탄소원자 중의 하나에 동시에 결합될 수 있거나, 2 내지 6개의 지방족쇄 탄소원자 중의 임의의 두개에 독립적으로 결합될 수 있다. 디아릴(C_2-C_6 알케닐)의 의미에는 3,3-디페닐-2-프로펜-1-일 등의 그룹이 포함된다.

[0062] 본 명세서에서 사용된, 용어 "아릴(C_1-C_6 알콕시)"는 상기 정의한 바와 같이 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 선형이거나 분지된 알콕시 잔기에 의해서 연결되고, 에테르 산소로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 상기 정의한 바와 같은 아릴 그룹을 의미한다. 아릴(C_1-C_6 알콕시)의 의미에는 페닐메톡시(벤질옥시), 페닐에톡시 등의 그룹이 포함된다.

[0063] 본 명세서에서 사용된, 용어 "아릴(C_1-C_6 알킬아미노)"는 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 선형이거나 분지된 알킬렌쇄에 의해서 질소원자에 연결되고, 질소로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 상기 정의한 바와 같은 아릴 그룹을 의미하며, 여기서, 상기 질소는 수소 또는 C_1-C_6 알킬에 의해서 임의로 치환된다. 아릴(C_1-C_6 알킬아미노)의 의미에는 페닐메틸아미노(벤질아미노), 페닐에틸아미노, N-메틸-N-벤질아미노 등의 그룹이 포함된다.

[0064] 본 명세서에서 사용된, 용어 "아릴(C_1-C_6 알킬티오)"는 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 선형이거나 분지된 알킬렌쇄에 의해서 황 원자에 연결되고, 황 원자로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 상기 정의한 바와 같은 아릴 그룹을 의미한다. 아릴(C_1-C_6 알킬티오)의 의미에는 페닐메틸티오(벤질티오), 페닐에틸티오 등의 그룹이 포함된다.

[0065] 본 명세서에서 사용된, 용어 "아실"은 카보닐($C=O$) 잔기로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 $H-(C=O)-$, C_1-C_6 알킬- $(C=O)-$, 아릴- $(C=O)-$, 아릴(C_1-C_6 알킬)- $(C=O)-$, 헤테로사이클- $(C=O)-$, 또는 헤테로사이클(C_1-C_6 알킬)- $(C=O)-$ 그룹을 의미하며, 여기서, 알킬, 아릴 및 헤테로사이클은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 아실의 의미에는 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 벤조일 등의 그룹이 포함된다.

[0066] 본 명세서에서 사용된, 용어 "알콕시카보닐"은 에테르 산소원자를 통해서 카보닐 잔기에 연결되며, 카보닐 잔기로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 선형이거나 분지된 탄소수 1 내지 6의 알킬쇄를 포함하는 1가 치환체를 의미한다. 알콕시카보닐의 의미에는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로필옥시카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 부톡시카보닐, 2급-부톡시카보닐, 3급-부톡시카보닐(t-Boc 또는 Boc) 등의 그룹이 포함된다.

[0067] 본 명세서에서 사용된, 용어 "아릴(C_1-C_6 알콕시)카보닐"은 이의 에테르 산소원자를 통해서 카보닐 잔기에 연결되고, 카보닐 잔기로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 상기 정의한 바와 같은 아릴(C_1-C_6 알콕시) 그룹을 포함하는 1가 치환체를 의미한다. 아릴(C_1-C_6 알콕시)카보닐의 의미에는 페닐메톡시카보닐(또한, 벤질옥시카보닐 또는 카보벤질옥시 또는 CBZ으로도 알려짐), 페닐에톡시카보닐, 페닐프로폭시카보닐 등의 그룹이 포함된다.

[0068] 본 명세서에서 사용된, "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 포화되거나 불포화되고, 탄소원자, 및 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 5- 내지 7-원 모노사이클릭 또는 안정한 8- 내지 11-원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 환(상기 정의된 임의의 헤테로사이클릭 환이 벤젠 환에

융합되는 어떤 바이사이클릭 그룹이라도 포함된다)을 의미하며, 여기서, 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클릭 환은 안정한 구조의 생성을 제공하는 어떤 헤테로원자 또는 탄소원자에라도 부착될 수 있다. 헤테로사이클릭 환은 C₁-C₆ 알콕시, 하이드록시, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알킬닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆ 알킬), N(C₁-C₆ 알킬)₂, NH-아실, -N(C₁-C₆ 알킬)아실, C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), C(=O)NH₂, C(=O)NH(C₁-C₆ 알킬), C(=O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, 하이드록시(C₁-C₆ 알킬), 디하이드록시(C₂-C₆ 알킬), 아릴, 아릴(C₁-C₆ 알킬), 아릴(C₂-C₆ 알케닐), 아릴(C₁-C₆ 알콕시), 아릴설폰 및 피리미딘-2-일로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해서 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릭의 의미에는 피페리딘, 4-하이드록시메틸-피페리딘, 3-카바모일피페리딘, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4,5]데카인, 피페라지인, 2-옥소피페라지인, 4-플루오로피페라지인, 1,4-디아제피인 또는 호모피페라지인, 4-t-부톡시카보닐-1,4-디아제피인, 4-피리미딘-2-일피페라지인, 4-(3-페닐프로페닐)-피페라지인, 2-옥소피페리딘, 2-옥소피롤리딘, 2-옥소아제피인, 아제피인, 피롤, 피롤리딘, 2-하이드록시메틸-피롤리딘, 피라졸, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸리딘, 이미다졸리딘, 피리딘, 피라지인, 피리미딘, 피리다지인, 옥사졸, 옥사졸리딘, 이속사졸, 이속사졸리딘, 모르폴, 티아졸, 티아졸리딘, 이소티아졸, 퀴놀리딘, 이소티아졸리딘, 인돌, 퀴놀리딘, 이소퀴놀리딘, 벤즈이미다졸, 티아디아졸, 벤조피라, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 푸릴, 2-니트로푸릴, 테트라하이드로푸릴, 2-(2-클로로페닐)푸릴, 벤조푸라, 테트라하이드로피라, 티에닐, 2-니트로티에닐, 벤조티에닐, 티아모르폴, 옥사디아졸 및 1-페닐설폰피롤 등의 그룹이 포함된다.

[0069] 본 명세서에서 사용된, 용어 "헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬)" 또는 "헤테로사이클릭(C₁-C₆ 알킬)"은 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 선형이거나 분지된 알킬렌쇄에 의해서 탄소원자에, 또는 O, N 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로원자에 연결된 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릭 환을 의미한다. 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬) 또는 헤테로사이클릭(C₁-C₆ 알킬)의 의미에는 2-푸란메틸, 2-테닐 (2-티오펜메틸), 5-니트로-2-테닐, 5-(2-클로로페닐)-2-푸란메틸, 1-(페닐설폰)-1H-피롤-2-메틸 등의 그룹이 포함된다.

[0070] 본 명세서에서 사용된, 용어 "헤테로사이클(C₂-C₆ 알케닐)" 또는 "헤테로사이클릭(C₂-C₆ 알케닐)"은 2 내지 6개의 탄소원자를 갖는 선형이거나 분지된 1가의 불포화된 지방족쇄에 의해서 연결된 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릭 환을 의미하며, 3-(2-푸라닐)-2-프로펜-1-일, 3-(3-푸라닐)-2-프로펜-1-일, 3-(2-티에닐)-2-프로펜-1-일, 3-(3-티에닐)-2-프로펜-1-일, 3-(4-피리디닐)-2-프로펜-1-일, 3-(3-피리디닐)-2-프로펜-1-일 등의 그룹을 포함한다.

[0071] 본 명세서에서 사용된, 용어 "헤테로사이클(C₁-C₆ 알콕시)" 또는 "헤테로사이클릭(C₁-C₆ 알콕시)"는 에테르 산소원자를 통해서 연결된 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 선형이거나 분지된 알킬렌쇄에 의해서 연결되며, 에테르 산소로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릭 환을 의미한다. 헤테로사이클(C₁-C₆ 알콕시) 또는 헤테로사이클릭(C₁-C₆ 알콕시)의 의미에는 2-티에닐메톡시, 3-티에닐메톡시, 2-푸란메톡시, 3-푸란메톡시, 4-피리디닐메톡시, 3-피리디닐메톡시, 2-피리디닐메톡시 등의 그룹이 포함된다.

[0072] 본 명세서에서 사용된, 용어 "헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬아미노)" 또는 "헤테로사이클릭(C₁-C₆ 알킬아미노)"은 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 선형이거나 분지된 알킬렌쇄에 의해서 질소원자에 연결되며, 질소원자로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릭 환을 의미하며, 여기서, 상기 질소원자는 임의로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬에 의해서 치환된다. 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬아미노) 또는 헤테로사이클릭(C₁-C₆ 알킬아미노)의 의미에는 2-티에닐메틸아미노, 3-티에닐메틸아미노, 2-푸란메틸아미노, 3-푸란메틸아미노, 4-피리디닐메틸아미노, 3-피리디닐메틸아미노, 2-피리디닐메틸아미노 등의 그룹이 포함된다.

[0073] 본 명세서에서 사용된, 용어 "헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬티오)" 또는 "헤테로사이클릭(C₁-C₆ 알킬티오)"는 황 원자에 연결된 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 선형이거나 분지된 알킬렌쇄에 의해서 연결되며, 황 원자로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릭 환을 의미한다. 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬티오) 또는 헤테로사이클릭(C₁-C₆ 알킬티오)의 의미에는 2-티에닐메틸티오, 3-티에닐메틸티오, 2-푸란메틸티오, 3-푸란메틸티오, 4-피리디닐메틸티오, 3-피리디닐메틸티오, 2-피리디닐메틸

티오 등의 그룹이 포함된다.

- [0074] 본 명세서에서 사용된, "할로젠", "hal" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드의 집단의 구성원을 의미한다.
- [0075] 본 명세서에서 사용된, "P"는 L- 또는 D-배열이거나, 또는 라세미 혼합물을 포함하는 L- 및 D-배열의 혼합물 형태이며, 아미노산의 C-1 카보닐 탄소원자로부터 이의 유리 원자가 결합을 갖는 알파-아미노산을 의미한다. P의 정의에 포함되는 알파-아미노산(및 그들의 인정된 약어)은 글리신(Gly), 알라닌(Ala), 발린(Val), 로이신(Leu), 이소로이신(Ile), 세린(Ser), 시스테인(Cys), 트레오닌(Thr), 메티오닌(Met), 프롤린(Pro), 페닐알라닌(Phe), 타이로신(Tyr), 트립토판(Trp), 히스티딘(His), 라이신(Lys), 아르기닌(Arg), 아스파르트산(Asp), 글루탐산(glu), 아스파라긴(Asn) 및 글루타민(Gln)이다.
- [0076] 어떤 변수(예: 아릴, 헤테로사이클, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, X)라도 어떤 구성요소에서, 또는 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물에서 1회보다 많은 수로 존재하는 경우에, 각각의 존재 위치에서 그의 정의는 다른 식으로 지시하지 않는 한은, 모든 다른 위치에서 그의 정의로부터 독립적이다. 또한, 치환체 및/또는 변수의 조합은, 단지 이러한 조합이 안정한 화합물을 제공한다면 허용될 수 있다.
- [0077] 본 명세서에서 사용된, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 다음을 의미한다.
- [0078] (i) 질병, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬울 수 있지만, 아직 이들에 걸린 것으로 진단되지는 않은 환자에게서 질병, 장애 또는 병태가 발생하는 것을 예방하거나,
- [0079] (ii) 질병, 장애 또는 병태를 억제하며, 즉 그의 발현을 저지시키거나,
- [0080] (iii) 질병, 장애 또는 병태를 완화시키며, 즉 질병, 장애 및/또는 병태의 퇴행을 야기한다.
- [0081] 본 명세서에서 사용된, 용어 "환자"는 특정의 질병, 장애 또는 병태에 걸린 포유동물과 같은 온혈동물을 의미한다. 기니아 피그, 개, 고양이, 래트, 마우스, 말, 소, 양, 및 사람이 이들 용어의 의미의 범주에 속하는 동물의 예인 것으로 명확하게 이해된다.
- [0082] 본 명세서에서 사용된, "질병"은 질환, 병, 또는 신체 기능, 시스템 또는 기관의 중단, 정지 또는 장애를 의미한다.
- [0083] 본 명세서에서 사용된, "장애"는 발생시의 유전적 또는 발생학적 부전으로부터, 또는 독소, 손상 또는 질병과 같은 외인성 인자로부터 야기되는 기능, 구조 또는 이들 둘 다의 교란을 의미한다.
- [0084] 본 명세서에서 사용된, "병태"는 생명, 건강 또는 신체적 양호함의 상태를 의미한다.
- [0085] 본 명세서에서 사용된, "예방"은 질병을 방지하는 것을 의미한다.
- [0086] 본 명세서에서 사용된, "수면장애(들)" 또는 "수면 교란"은 불면증을 의미한다.
- [0087] 본 명세서에서 사용된, 용어 "불면증"은 수면이 정상적으로 일어나야 하는 기간 중에 소음, 밝은 광선 등과 같은 외적 방해물의 부재 중에 수면이 불가능한 것을 의미하며, 수면이 불가능한 것은 안절부절하거나 교란된 선잠에서부터 정상적인 수면 길이의 단축 또는 절대적인 각성상태까지의 정도로 다양할 수 있다. 용어 "불면증"은 원발성 불면증, 정신장애와 연관된 불면증, 물질-유도된 불면증, 및 정상적인 수면-각성 스케줄의 변화(근무교대 변경, 교대근무 수면장애, 시차 또는 시차증후군 등)에 기인한 불면증인 일주기성 리듬 불면증을 포함한다.
- [0088] 본 명세서에서 사용된, 용어 "원발성 불면증"은 정신 장애에 의해서 야기되지 않거나, 특정 물질을 복용하거나 사용을 중지함에 의한 생리학적 효과에 기인(물질-유도된 불면증)하지 않는 것으로서 수면을 시작하거나, 수면을 유지하거나, 회복 수면을 갖는데 있어서의 곤란성을 의미한다.
- [0089] 본 명세서에서 사용된, 용어 "일주기성 리듬 수면 장애"에는 시차 또는 시차증후군, 교대근무 수면장애, 진행성 수면 위상 증후군 및 수면 위상 지연 증후군이 포함된다.
- [0090] 본 명세서에서 사용된, 용어 "효과적인 억제량의 화합물" 또는 "효과적인 카제인 키나제 Iε 억제량의 화합물"은 적절한 투여경로를 통해서 생체이용가능하게 되어 질병, 장애 또는 병태에 걸린 환자를 치료하여 당해 치료를 받을 수 있기에 충분한 화합물을 의미한다.

[0091] 본 명세서에서 사용된, 용어 "치료학적 유효량"은 언급된 질병, 장애 또는 병태를 치료하는데 효과적인 화합물의 양을 의미한다.

[0092] 본 명세서에서 사용된, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 이전에 공지된 것이든지 후에 발견되는 것이든지, 약제로서 사용하는데 적합한 비독성 유기 또는 무기 부가염으로서, 당업계의 숙련된 전문가에 의해서 사용되는 어떤 염에도 적용된다. 적합한 염을 형성하는 염기의 예로는 수산화 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물; 메틸아민, 디메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 이소프로필디에틸아민, 피리딘 및 피콜린과 같은 지방족, 사이클릭 또는 방향족 아민 및 암모니아가 포함된다. 적합한 염을 형성하는 산의 예로는 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 등의 산과 같은 무기산, 및 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르빈산, 말레산, 하이드록시말레산 및 디하이드록시말레산, 벤조산, 페닐아세트산, 4-아미노벤조산, 4-하이드록시벤조산, 안트라닐산, 신남산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산, 만델산 등의 산과 같은 유기 카복실산, 및 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 p-톨루엔설폰산과 같은 유기 설폰산이 포함된다.

[0093] 본 명세서에서 사용된, 문구 "일주기성 리듬 기간을 연장시키는"은 매 24시간마다 대략 한번의 빈도로 규칙적으로 나타나는 과정에서 발생적 이벤트(seminal events) 사이의 간격을 증가시키는 것을 의미한다.

[0094] 본 명세서에서 사용된, 문구 "일주기성 리듬 기간을 단축시키는"은 매 24시간마다 대략 한번의 빈도로 규칙적으로 나타나는 과정에서 발생적 이벤트 사이의 간격을 감소시키는 것을 의미한다.

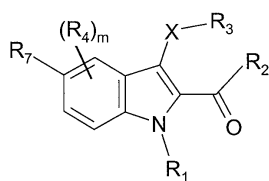
[0095] 본 명세서에서 사용된, "약제학적 캐리어" 또는 "약제학적으로 허용되는 캐리어"는 투여를 위해서 치료학적 활성 화합물을 제형화하는데 유용하며, 사용조건 하에서 실질적으로 비독성이고 비감작성인 공지된 약제학적 부형제를 의미한다. 이들 부형제의 정확한 비율은 활성 화합물의 용해도 및 화학적 특성, 선택된 투여의 경로, 및 표준 약제학적 관례에 의해서 결정된다. 본 발명의 방법을 실시함에 있어서, 화합물은 그 자체로 단독으로 효과적이며 투여될 수 있지만, 활성성분은 바람직하게는 약제학적 캐리어를 함유하는 조성물에 혼입된다. 즉, 활성성분의 비율은 약 1 내지 약 90중량%로 변화할 수 있다.

[0096] 본 명세서에서 사용될 수 있는 추가의 약어들은 다음의 의미를 갖는다.

[0097] Me(메틸), Et(에틸), Ph(페닐), Et₃N(트리에틸아민), p-TsOH(파라-톨루엔 설폰산), TsCl(파라-톨루엔설폰일 클로라이드), hept(헵탄), DMF(디메틸포름아미드), NMP(1-메틸-2-피롤리디논 또는 N-메틸-2-피롤리디논), IPA(이소프로판올 또는 이소프로필 알코올), DBU(1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔), DBN(1,5-디아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔), rt 또는 r.t.(실온 또는 주위온도), min 또는 min.(분), h(시간 또는 시간들), UV(자외선), LCMS(액체 크로마토그래피 질량 분광), t-Boc 또는 Boc(3급-부톡시카보닐), Bn(벤질), t-Bu(3급 부틸), i-Pr(이소프로필), TFA(트리플루오로아세트산), HOAc(아세트산), EtOAc(에틸 아세테이트), Et₂O(디에틸에테르), EtOH(에탄올), DIEA(디이소프로필에틸아민), EDC(1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드), HOBT(1-하이드록시벤조트리아졸), g(그램), mg(밀리그램), μ g(마이크로그램), ng(나노그램), mL(밀리리터), μ L(마이크로리터), L(리터), HPLC(고성능 액체 크로마토그래피), TLC, tlc 또는 Tlc(박층 크로마토그래피), g/L(리터당 그램), SiO₂(실리카 겔), L/min(분당 L), mL/min(분당 밀리리터), mmol(밀리몰), M(몰라(molar)), mM(밀리몰라), μ M(마이크로몰라), nM(나노몰라), μ Ci(마이크로큐리), CPM(분당 카운트), rpm(분당 회전수), mm(밀리미터), μ m(마이크로미터), μ (미크론), nm(나노미터), ppm(백만당 부), psi(스퀘어 인치당 파운드), eq. 또는 equiv.(당량), R_T(체류시간), °C(섭씨온도) 및 K(켈빈).

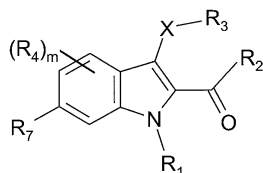
[0098] 따라서, 본 발명의 광범한 양태는 하기 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 에난티오머, 라세메이트 또는 호변이성체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0099] 화학식 I



[0100]

[0101] 화학식 II



[0102]

[0103] 위의 화학식 I 및 II에서,

[0104] X는 S 또는 S(O)_n이고,

[0105] R₁은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며,

[0106] R₂는 NR₈R₉이고,

[0107] R₃는 아릴 또는 헤테로사이클이며,

[0108] R₄는 C₁-C₆ 알킬 또는 할로젠이고,

[0109] R₅는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며,

[0110] R₆는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

[0111] R₇은 CH₂NR₈R₉이며, 여기서,

[0112] R₈은 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆ 알킬), 아릴(C₂-C₆ 알케닐), 디아릴(C₂-C₆ 알케닐), 헤테로사이클, 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬), 헤테로사이클(C₂-C₆ 알케닐), 하이드록시(C₁-C₆ 알킬), 디하이드록시(C₂-C₆ 알킬), 아실, C₁-C₆ 알콕시카보닐, 아릴(C₁-C₆ 알콕시)카보닐, 카바모일(C₁-C₆ 알킬), 또는 P이고,

[0113] R₉는 H, C₁-C₁₀ 알킬, 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬) 또는 헤테로사이클(C₂-C₆ 알케닐)이거나,

[0114] R₈ 및 R₉는 이들이 부착된 질소와 함께는 헤테로사이클을 형성하며,

[0115] P는 Gly, 또는 L- 또는 D-Ala, Val, Leu, Ile, Ser, Cys, Thr, Met, Pro, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Asp, Gly, Asn 또는 Gln이고,

[0116] m은 0, 1 또는 2이며,

[0117] n은 1 또는 2이다.

[0118] 본 발명의 한가지 양태는 X가 S인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0119] 본 발명의 또 다른 양태는 X가 S이고, R₂가 NH₂인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0120] 본 발명의 추가의 양태는 X가 S이고, R₂가 NH₂이며, m이 0이고, R₇이 CH₂NR₈R₉인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0121] 본 발명의 또 다른 양태는 X가 S이고, R₂가 NH₂이며, m이 0이고, R₇이 CH₂NR₈R₉이며, R₁이 C₁-C₆ 알킬인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물에 관한 것이다. 화합물 1-메틸-5-메틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드가 이러한 양태의 범위 내의 화학식 I의 화합물의 대표적인 예이다.

[0122] 본 발명의 추가의 양태는 X가 S이고, R₂가 NH₂이며, m이 0이고, R₇이 CH₂NR₈R₉이며, R₁이 H인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물에 관한 것이다.

[0123] 본 발명의 추가의 양태는 X가 S이고, R₁이 H이며, R₂가 NH₂이고, m이 0이며, R₇이 CH₂NR₈R₉이고, R₈이 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, 하이드록시(C₁-C₆ 알킬), 디하이드록시(C₂-C₆ 알킬) 또는 C₁-C₆ 알콕시카보닐이며, R₉

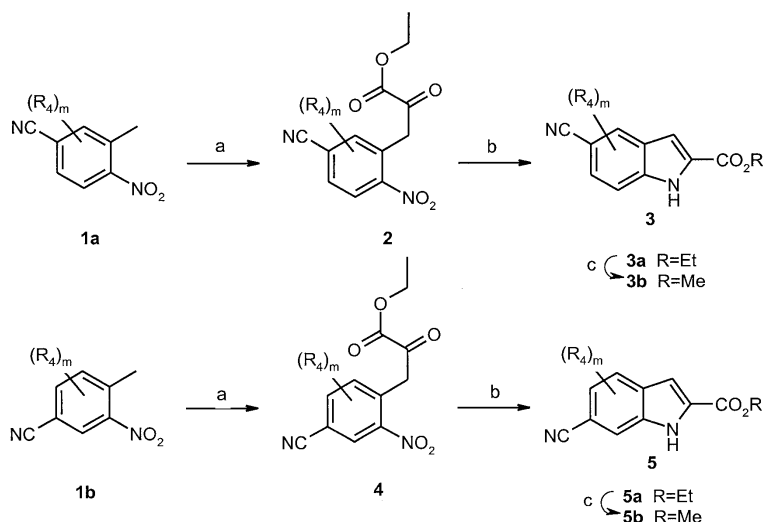
가 H인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 다음의 화합물들이 이 양태의 범위에서 대표적인 예이다.

- [0124] 5-아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0125] (2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-5-일메틸)-카복산 3급-부틸 에스테르,
- [0126] 5-메틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0127] 3-(3-클로로페닐설파닐)-5-메틸아미노메틸-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0128] 3-(3-플루오로페닐설파닐)-5-메틸아미노메틸-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0129] 3-페닐설파닐-5-프로필아미노메틸-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0130] 5-부틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0131] 5-펜틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0132] 5-헥틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0133] 5-(바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0134] 5-[(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-1-메틸-에틸아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0135] 5-[(2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0136] 5-[(2,3-디하이드록시프로필아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0137] 5-에틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0138] 3-페닐설파닐-5-프로필아미노메틸-1H-인돌-2-카복실산 아미드, 및
- [0139] 5-(이소프로필아미노메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드.
- [0140] 본 발명의 또 다른 양태는 X가 S이고, R₁이 H이며, R₂가 NH₂이고, m이 0이며, R₇이 CH₂NR₈R₉이고, R₈이 아릴, 알킬(C₁-C₆ 알킬), 헤테로사이클 또는 카바모일(C₁-C₆ 알킬)이며, R₉가 H인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 다음의 화합물들은 이 양태의 범위에서 대표적인 예이다.
- [0141] 5-(벤질아미노메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0142] 3-페닐설파닐-5-(퀴놀린-6-일아미노메틸)-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0143] 5-[(2-시아노-4,5-디메톡시페닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0144] 3-페닐설파닐-5-[(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)메틸]-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0145] 5-[(1-카바모일에틸아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0146] 5-[(3-메톡시페닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0147] 5-[(4-부틸페닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드, 및
- [0148] 5-[(2-플루오로페닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드.
- [0149] 본 발명의 또 다른 양태는 X가 S이고, R₁이 H이며, R₂가 NH₂이고, m이 0이며, R₇이 CH₂NR₈R₉이고, R₈ 및 R₉가 이들이 부착된 질소와 함께 헤테로사이클을 형성하는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 다음의 화합물들은 이 양태의 범위에서 대표적인 예이다.
- [0150] 5-(4-하이드록시메틸피페리딘-1-일메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0151] 5-모르폴린-4-일메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0152] 3-페닐설파닐-5-피페리딘-1-일메틸-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0153] 5-(3-카바모일피페리딘-1-일메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0154] 3-페닐설파닐-5-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-카복실산 아미드,

- [0155] 5-[4-(3-페닐프로페닐)피페라진-1-일메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0156] 4-(2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-5-일메틸)-[1,4]디아제판-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
- [0157] 5-[1,4]디아제판-1-일메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0158] 5-(2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0159] 5-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데크-8-일메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드, 및
- [0160] 5-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드.
- [0161] 본 발명의 또 다른 양태는 X가 S이고, R₁이 H이며, R₂가 NH₂이고, m이 0이며, R₇이 CH₂NR₈R₉이고, R₈이 H, C₁-C₁₀ 알킬, 아릴(C₁-C₆ 알킬), 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬) 또는 C₁-C₆ 알콕시카보닐이며, R₉가 H 또는 헤테로사이클(C₁-C₆ 알킬)인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다. 다음의 화합물들이 이 양태의 범위에서 대표적인 예이다.
- [0162] 6-아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0163] (2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-6-일메틸)-카밤산 3급-부틸 에스테르,
- [0164] 6-(벤질아미노메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0165] 6-[(4-니트로벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0166] 6-[(4-디메틸아미노벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0167] 6-[(4-메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0168] 6-[(4-메톡시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0169] 6-[(4-브로모벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0170] 6-[(4-클로로벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0171] 6-[(4-바이페닐-4-일메틸)아미노]메틸}-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0172] 6-[(3-니트로벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0173] 6-[(2-니트로벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0174] 3-페닐설파닐-6-[(4-트리플루오로메틸벤질아미노)메틸]-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0175] 6-[(3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0176] 6-[(2-메톡시나프탈렌-1-일메틸)아미노]메틸}-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0177] 6-[(2,4-디메톡시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0178] 6-[(3-페녹시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0179] 6-[(3-메톡시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0180] 6-[(2-메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0181] 6-[(3-메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0182] 6-[(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0183] 6-[(2-메톡시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0184] 6-[(10-클로로-안트라센-9-일메틸)아미노]메틸}-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0185] 6-[(3,5-디클로로-2-하이드록시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0186] 6-[(3-브로모-4,5-디메톡시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,
- [0187] 6-[(4-벤질옥시-3-메톡시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드,

- [0188] 6-[(3-벤질옥시-4-메톡시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0189] 6-[(5-니트로티오펜-2-일메틸)아미노]메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0190] 4-[(2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-6-일메틸)아미노]메틸벤조산 메틸 에스테르,
- [0191] 3-페닐설파닐-6-[(4-스티릴벤질아미노)메틸]-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0192] 6-[(2-플루오로-6-트리플루오로메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0193] 6-[(5-(2-클로로페닐)-푸란-2-일메틸)아미노]메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0194] 6-[(1-벤젠설포닐-1H-피롤-2-일메틸)아미노]메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0195] 6-[(비스-(5-니트로푸란-2-일메틸)아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드, 및
- [0196] 6-[(5-니트로푸란-2-일메틸)아미노]메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드.
- [0197] 본 발명의 또 다른 양태는 X가 S이고, R₁이 H이며, R₂가 NH₂이고, m은 0이며, R₇이 CH₂NR₈R₉이고, R₈이 P이며, R₉가 H인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다. 다음의 화합물들은 이 양태의 범위에서 대표적인 예이다.
- [0198] 6-[(2-아미노프로피오닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0199] 6-[(2-아미노아세틸아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0200] 6-[(2-아미노-3-메틸펜타노일아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0201] 2-아미노펜타디오산 5-아미드 1-[(2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-6-일메틸)-아미드],
- [0202] 6-[(2-아미노-3-(1H-인돌-3-일)프로피오닐아미노]메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0203] 6-[(2-아미노-3-페닐프로피오닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0204] 6-[(2-아미노-4-메틸설파닐부티릴아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0205] 6-[(2,6-디아미노헥사노일아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드, 및
- [0206] 3-아미노-N-(2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-6-일메틸)석신암산.
- [0207] 본 발명의 추가의 양태는 X가 S이고, R₁이 H이며, R₂가 NH₂이고, m이 0이며, R₇이 CH₂NR₈R₉이고, R₈이 아릴(C₂-C₆ 알케닐), 디아릴(C₂-C₆ 알케닐) 또는 헤테로사이클(C₂-C₆ 알케닐)이며, R₉가 H 또는 헤테로사이클(C₂-C₆ 알케닐)인 화학식 II의 화합물에 관한 것이다. 다음의 화합물들은 이 양태의 범위에서 대표적인 예이다.
- [0208] 6-[(비스-(3-푸란-2-일-알릴)아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드,
- [0209] 6-[(3,3-디페닐알릴아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드, 및
- [0210] 6-[(3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)알릴아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드.
- [0211] 본 발명의 화합물은 당업계의 공지된 것과 유사한 방법에 의해서 제조될 수 있다. 반응식 1, 2, 3, 4 및 5, 및 상응하는 설명부분은 본 발명의 다양한 화합물의 제조방법을 기술한 것이다. 기술된 방법 및 예는 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라, 설명을 목적으로 제시된 것이다. 대체 시약, 반응조건, 및 개개 화합물에 도달하는 것으로 본 명세서에 기술된 단계의 그 밖의 다른 조합 및 변경은 당업계의 통상적으로 숙련된 전문가에게 쉽게 명백하다. 표 1 및 2는 본 명세서에 기술된 합성방법에 따라서 제조되는 본 발명의 구체적인 화합물을 요약한 것이며, 본 발명의 화합물에 대한 생물학적 데이터는 표 3에 요약하였다.
- [0212] **화학적 합성**

[0213] [반응식 1]

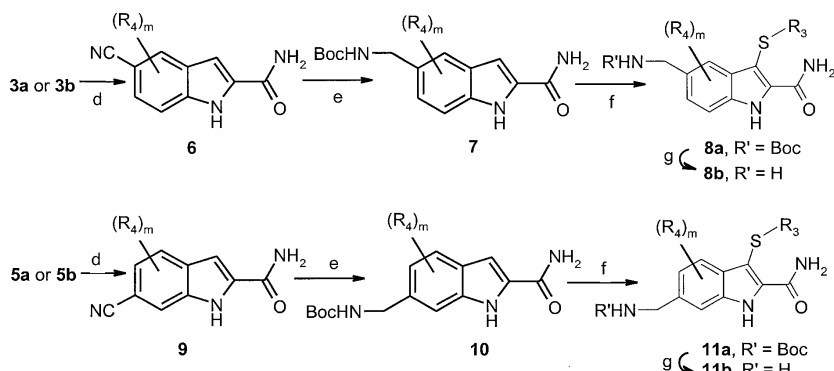


[0214]

[0215]

반응식 1에 기술된 바와 같이, 임의로 치환된 에틸 5-시아노인돌-2-카복실레이트(3) 및 에틸 6-시아노인돌-2-카복실레이트(5) 출발물질은 각각, 공지되어 있거나 시판품으로 이용할 수 있는 임의로 치환된 3-메틸-4-니트로벤조니트릴(1a) 또는 4-메틸-3-니트로벤조니트릴(1b)로부터 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 제조된다. 반응식 1, 단계 a에 나타난 바와 같이, 예를 들어, 디에틸옥살레이트와 같은 옥살레이트 디에스테르를 약 0℃ 내지 대략 실온에서, 예를 들어, 무수 에탄올 중의 나트륨 에톡사이드와 같은 적합한 염기의 용액에 첨가하고, 이어서 약 0℃ 내지 대략 실온에서 출발 벤조니트릴 1a 또는 1b를 첨가한다. 혼합물을 대략 실온에서 약 8 내지 약 24시간 동안 교반한 후에, 반응액을 예를 들어, 염산, 황산 등의 산과 같은 적합한 산을 첨가함으로써 중화시키고, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 물과 예를 들어, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 에틸아세테이트 등의 용매와 같은 적합한 유기 용매 사이에 분배시킨다. 유기상을 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 크로마토그래피 방법에 의해서 정제하여 각각, 옥소프로피온산 에스테르 2 또는 4를 제공한다. 옥소프로피온산 에스테르 2 또는 4를 각각, 이론적 양의 수소가 흡수될 때까지 예를 들어, 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 예를 들어, 탄소상 팔라듐과 같은 적합한 촉매의 존재하에 수소로 환원시킨다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 조 인돌을 수득하고, 이것을 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 크로마토그래피 방법에 의해서 정제하여 각각, 임의로 치환된 에틸 5-시아노인돌-2-카복실레이트(3a) 또는 에틸 6-시아노인돌-2-카복실레이트(5a)를 수득한다. 반응식 1, 단계 c에 나타난 바와 같이, 임의로 치환된 에틸 5-시아노인돌-2-카복실레이트(3a) 또는 에틸 6-시아노인돌-2-카복실레이트(5a) 출발 에스테르는 임의로 각각, 예를 들어, 메탄올, 탄산칼륨 및 에틸 에스테르 3a 또는 5a의 혼합물을 대략 실온 내지 용매의 환류온도에서 교반하고, 냉각시키고, 생성물을 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 분리 및 정제하여 각각 메틸 에스테르 3b 또는 5b를 제공하는 것과 같은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 상응하는 메틸 에스테르 3b 또는 5b로 트랜스에스테르화시킬 수 있다. 대안으로, 메틸 에스테르 3b 및 5b는 상술한 합성방법에서 디에틸옥살레이트 대신에 디메틸옥살레이트로 치환시키고, 무수 에탄올 중의 나트륨 에톡사이드 대신에 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드로 치환시킴으로써 용이하게 제조된다.

[0216] [반응식 2]



[0217]

[0218] 반응식 2는 임의로 치환된 중간체 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-5-아미노메틸인돌-2-카복스아미드 **8b** 및 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-6-아미노메틸인돌-2-카복스아미드 **11b**의 제조를 기술한 것이다. 반응식 2에 나타난 바와 같이, 5-시아노 에스테르 **3a/3b** 및 6-시아노 에스테르 **5a/5b**는 각각, 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 1급 아미드 **6** 및 **9**로 각각 전환된다. 즉, 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 극성 용매 중의 약 7M 암모니아 및 에스테르 **3a** 또는 **3b** 또는 에스테르 **5a** 또는 **5b**의 혼합물을 수산화리튬의 조각으로 처리하고, 생성된 혼합물을 압력용기 내에서 약 100℃로 약 16시간 동안 가열하여, 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같이 크로마토그래피 정제한 후에 각각 1급 아미드 **6** 또는 **9**를 제공한다. 대안으로, 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 극성 용매 중의 적절한 에스테르의 용액을 주위온도에서 약 1 내지 약 3일 동안 약 5 내지 약 7M 암모니아 용액으로 처리하거나, 용액을 약 10시간 동안 약 55℃로 가열하는 것과 같은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 다른 반응조건을 사용하여, 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 분리한 후에 각각 1급 아미드 **6** 또는 **9**를 제공할 수도 있다. 대안으로, 적절한 에스테르를, 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 박층 크로마토그래피 분석 또는 그 밖의 다른 적합한 크로마토그래피 분석에 의해 반응이 실질적으로 완료되었음을 나타낼 때까지, 약 3 내지 약 5일 동안 주위온도에서 진한 수산화암모늄 용액과 염화리튬의 혼합물 내에 현탁시킬 수 있다. 1급 아미드 **6** 또는 **9**는 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 반응 혼합물로부터 분리된다.

[0219]

본 발명의 아미드를 제조하는 그 밖의 다른 방법은 당업계의 숙련된 전문가에 의해서 쉽게 인식된다. 예를 들어, R이 H인 반응식 1의 화합물 **3** 또는 **5**에 상응하는 카복실산은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의한 상응하는 에스테르 **3a** 및 **3b**, 또는 **5a** 및 **5b**의 가수분해에 의해서 제조될 수 있다. 예를 들어, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 등의 염기와 같은 적합한 염기를 예를 들어, 테트라하이드로푸란 및 물의 혼합물과 같은 적합한 용매 중의 에스테르 **3a** 또는 **3b**, 또는 **5a** 또는 **5b**의 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 약 0.5 내지 약 2시간 동안 약 90 내지 약 110℃에서 가열한다. 생성물은 여과에 의해서 염으로서 회수하고, 여액을 농축시켜 잔류물로서 추가의 물질을 제공한다. 여과 케이크 및 잔류물을 합하고, 예를 들어, 메탄올, 에탄올 등의 용매와 같은 적합한 용매 중의 아세트산과 같은 적합한 산으로 산성화시키는 것과 같은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 산성화시켜 각각, R이 H인 화합물 **3** 또는 **5**의 상응하는 카복실산을 제공한다. 이들 카복실산은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 본 발명의 아미드로 용이하게 전환되는데, 예를 들어, 디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매 중의 카복실산 **3** 또는 **5**의 용액을 디이소프로필에틸아민과 같은 염기, 예를 들어, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드와 같은 카보디이미드, 1-하이드록시벤조트리아졸 및 염화암모늄으로 처리할 수 있다. 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 박층 크로마토그래피 또는 그 밖의 다른 적합한 크로마토그래피 분석에 의해 측정되어 반응이 완료되면, 혼합물을 적합한 용매로 희석할 수 있으며, 생성물은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 분리하고 크로마토그래피로 정제하여 각각, R_2 가 NH_2 인 1급 아미드 **6** 또는 **9**를 제공할 수 있다. 1급 또는 2급 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아민이 염화암모늄 대신에 사용된다면, NH_2 가 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$ 또는 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})_2$ 인 화합물 **6** 또는 **9**에 상응하는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 2급 및 3급 아미드를 각각 제조할 수도 있다.

[0220]

반응식 2, 단계 e에 나타난 바와 같이, 임의로 치환된 5-시아노인돌-2-카복스아미드 **6** 및 6-시아노인돌-2-카복스아미드 **9**의 니트릴 잔기는 각각 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 상응하는 1급 아민으로

환원되며, 동시에 Boc-보호되어 각각, 중간체 1급 아마이드 **7** 및 **10**을 제공한다. 예를 들어, 메탄올과 같은 적합한 극성 용매 중의 5-시아노인돌-2-카복스아미드 **6** 또는 6-시아노인돌-2-카복스아미드 **9**의 용액을 염화니켈 및 Boc-무수물로 처리한다. 그 후, 혼합물을 약 0 내지 약 15℃에서 예를 들어, 나트륨 보로하이드라이드와 같은 적합한 환원제로 처리한 다음에, 대략 실온에서 약 8 내지 약 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 추출하고, 생성물을 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 분리하여 각각, 상응하는 5- 또는 6-Boc-보호된-아미노메틸인돌-2-카복스아미드 **7** 또는 **10**을 제공한다.

[0221]

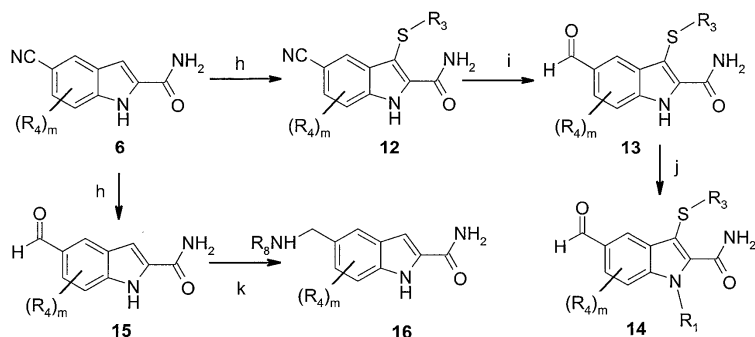
반응식 2, 단계 f에 나타난 바와 같이, 중간체 아마이드 **7** 및 **10**은 각각, 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 상응하는 3-아릴티오 또는 3-헤테로사이클티오 화합물 **8a** 및 **11a**로 각각 전환된다. 예를 들어, 디메틸포름아미드 또는 NMP와 같은 적합한 용매 중의 중간체 아마이드 **7** 또는 **10**의 현탁액을 주위온도에서 예를 들어, 수소화나트륨 또는 수소화리튬과 같은 적합한 염기로 처리하고, 이어서 적합한 디아릴디설파이드 또는 디헤테로사이클디설파이드로 처리한 다음에, 혼합물을 주위온도 내지 약 100℃에서 약 12 내지 약 20시간 동안 교반한다. 반응의 다음 과정은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 박층 크로마토그래피 분석 또는 그 밖의 다른 크로마토그래피 방법에 의한 분석이다. 반응이 완료되면, 반응액을 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 추출방법에 의해서 후처리한다. 원하는 중간체 5-Boc-보호된-아미노메틸인돌-2-카복스아미드 **8a** 및 6-Boc-보호된-아미노메틸인돌-2-카복스아미드 **11a**를 각각 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 방법에 의해서 분리하고, 크로마토그래피로 정제하여 R₃가 아릴 또는 헤테로사이클인 화합물 **8a** 및 **11a**를 제공한다. 반응식 2, 단계 g에 나타난 바와 같이, Boc-보호 그룹의 산성 가수분해는 예를 들어, 화합물 **8a** 또는 **11a**를 대략 실온에서 과량의 트리플루오로아세트산으로 약 5 내지 약 30분 동안 처리하고, 혼합물을 농축시키고, 각각 상응하는 1급 아민 **8b** 또는 **11b**를 트리플루오로아세트이트 염으로서 분리하는 것과 같은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방식으로 수행된다.

[0222]

대안으로, 반응식 2, 단계 f에 나타난 바와 같이, 예를 들어, 디메틸포름아미드 또는 NMP와 같은 적합한 용매 중의 디아릴디설파이드 또는 디헤테로사이클디설파이드 및 약 1당량의 탄산세슘의 혼합물을 임의로 치환된 중간체 아마이드 **7** 또는 **10**으로 처리한 다음에, 혼합물을 약 1 내지 약 6시간 동안 약 80 내지 약 120℃로 가열한다. 반응은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 박층 크로마토그래피 또는 그 밖의 다른 크로마토그래피 방법에 의해서 모니터한다. 원하는 임의로 치환된 중간체 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-5-Boc-보호된-아미노메틸인돌-2-카복스아미드 **8a** 및 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-6-Boc-보호된-아미노메틸인돌-2-카복스아미드 **11a**를 각각, 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 방법에 의해서 분리하고 크로마토그래피로 정제하여 R₃가 아릴 또는 헤테로사이클인 화합물 **8a** 및 **11a**를 제공한다. 화합물 **8a** 및 **11a**의 Boc-보호 그룹을 상술한 바와 같이 산가수분해에 의해서 제거하여 각각 상응하는 1급 아민 **8b** 또는 **11b**를 트리플루오로아세트이트 염으로서 수득한다.

[0223]

[반응식 3]



[0224]

[0225]

반응식 3에 기술된 바와 같이, 임의로 치환된 중간체 **13**, **14** 및 **15**는 각각, 임의로 치환된 5-시아노인돌-2-카복실산 아마이드 **6**으로부터 제조된다. 반응식 3, 단계 h에 나타난 바와 같이, 5-시아노인돌-2-카복실산 아마이드 **6**은 상기 반응식 2, 단계 f에서 기술한 바와 같이 상응하는 3-아릴티오 또는 3-헤테로사이클티오 화합물 **12**로 전환되어 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 방법에 의해서 분리 및 정제한 후에 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-5-시아노인돌-2-카복실산 아마이드 **12**를 제공한다. 반응식 3, 단계 i에 나타난 바와 같이, 중간체 **12**의 니트릴 잔기는 예를 들어, 피리딘 및 물 중의 중간체 **12** 및 NaH₂PO₂의 현탁액을 라니 니켈의 슬러리로 처리하고, 약 95℃에서 약 4 내지 약 5시간 동안 가열하는 것과 같은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진

방법에 의해서 환원시킨다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 최소 용적으로 농축시키고, 얼음물로 처리하고, 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 분리 및 건조시킨 후에 중간체 5-포르밀-3-치환된-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**을 수득한다.

[0226]

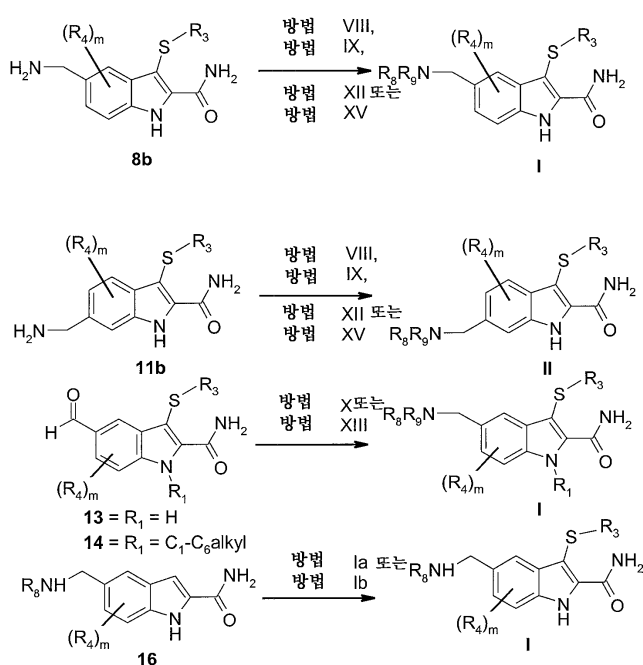
반응식 3, 단계 j에 나타낸 바와 같이, 임의로 치환된 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-5-포르밀인돌-2-카복시아미드 **13**의 인돌 질소는 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 N-알킬화되어 R₁이 C₁-C₆ 알킬인 화합물 **14**를 제공한다. 즉, 예를 들어, 디메틸포름아미드 또는 NMP와 같은 적합한 극성 용매 중의 중간체 **13**의 용액을 대략 주위온도에서 예를 들어, 수산화칼륨, 수산화나트륨 또는 칼륨 t-부톡사이드와 같은 적합한 염기로 처리한 다음에, 예를 들어, 디메틸포름아미드 또는 NMP와 같은 적합한 극성 용매 중의 C₁-C₆-알킬 할라이드의 용액으로 처리한다. 반응액을 실온에서 약 24 내지 약 72시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트와 같은 적합한 용매로 희석한다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 R₁이 C₁-C₆ 알킬인 N-알킬화된 화합물 **14**를 수득한다. 당업계의 숙련된 전문가는 예를 들어, 화학식 **13**의 화합물 및 예를 들어, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미딘논과 같은 적합한 용매의 용액을 적합한 기간 동안, 주위온도에서 C₁-C₆-디알킬설페이트 및 예를 들어, 탄산세슘과 같은 적합한 염기로 처리하는 것과 같이 인돌 질소의 N-알킬화를 위한 그 밖의 다른 조건이 사용될 수도 있음을 인지할 것이다. 대안으로, 인돌 환의 질소는 또한, 화학식 **13**의 화합물의 피리딘 용액을 적합한 기간 동안 가열하면서, 예를 들어, 탄산세슘과 같은 적합한 염기의 존재하에서 C₁-C₆-알킬 할라이드로 처리함으로써 알킬화될 수도 있다. 추가로, 당업계의 숙련된 전문가는 인돌 질소의 N-알킬화가 반응식 1 내지 4에 기술된 합성단계의 다른 시점에서 수행될 수도 있음을 인지할 것이다.

[0227]

또한, 반응식 3에 기술된 바와 같이, 임의로 치환된 중간체 **6**은 또한, 중간체 **12** 또는 **13**의 환원에 대해서 기술된 단계 i 조건하에서 라니 니켈로 환원시켜 임의로 치환된 5-포르밀인돌-2-카복실산 아마이드 **15**를 수득한다. 알데히드 **15**는 예를 들어, 아세트산과 테트라하이드로푸란의 혼합물과 같은 적합한 용매 중의 임의로 치환된 알데히드 **15**의 용액을 알킬아민으로 처리하고, 이어서 대략 실온에서 예를 들어, 탄산 칼륨 또는 나트륨과 같은 적합한 염기 및 예를 들어, 나트륨 시아노보로하이드라이드와 같은 적합한 환원제를 첨가하는 것과 같은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 환원적 아민화시킴으로써 임의로 치환된 5-알킬아미노메틸인돌-2-카복실산 아마이드 **16**으로 전환된다. 당해 반응은 박층 크로마토그래피와 같이 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 크로마토그래피 방법에 의해서 모니터되며, 완료되면 반응물을 적합한 용매로 희석하고, 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨으로 세척하고, 건조된 유기상을 농축시켜 임의로 치환된 5-알킬아미노메틸인돌-2-카복실산 아마이드 **16**을 수득한다.

[0228]

[반응식 4]



[0229]

- [0230] 반응식 4는 당업계 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 임의로 치환된 중간체 **8b**, **11b**, **13**, **14** 및 **16**을 본 발명의 화학식 I 및 II의 화합물로 전환시키는 방법을 기술한 것이다. 당업계의 숙련된 전문가는 이들 방법이 반응식 4에 구체적으로 나타내지 않은 전구체 화합물로부터 화학식 I 및 II의 화합물을 제조하는데 일반적으로 적용할 수 있으며, 도시된 방법은 설명을 목적으로 하는 것이고 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아님을 용이하게 인식할 것이다. 1급 아민 **8b** 및 **11b**는 각각 본 발명의 화학식 I 및 II의 화합물인 것으로 생각된다.
- [0231] 반응식 4, 방법 VIII에 나타난 바와 같이, 예를 들어, 각각 전구체 화합물 **8a** 또는 **11a**의 Boc-보호 그룹의 분해로부터 트리플루오로아세테이트 염과 같은 염으로서 1급 아민 **8b** 또는 **11b**, 탄산칼륨 또는 탄산나트륨과 같은 적합한 염기, 및 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매의 혼합물을 대략 실온에서 알킬 할라이드로 처리한다. 반응은 예를 들어, 박층 크로마토그래피와 같이 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 크로마토그래피 방법에 의해서 모니터링되며, 완료되면 혼합물을 예를 들어, 에틸 아세테이트와 같은 적합한 용매로 희석하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 각각 화학식 I 또는 II의 알킬아미노메틸인들을 수득한다.
- [0232] 반응식 4, 방법 IX에 나타난 바와 같이, 예를 들어, 아세트산 및 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매 중의, 예를 들어, 각각 중간체 **8a** 또는 **11a**의 Boc-보호 그룹의 가수분해로부터 수득된 트리플루오로아세테이트 염과 같은 염으로서의 임의로 치환된 1급 아민 **8b** 또는 **11b**의 용액을 탄산칼륨으로 중화시키고, 혼합물을 원하는 알데히드로 처리하고, 실온에서 약 10분 동안 교반한다. 그 후, 혼합물을 대략 실온에서 예를 들어, MP-CNBH₃ 수지와 같은 적합한 환원제에 첨가하고, 교반한다. 반응은 예를 들어, 박층 크로마토그래피와 같이 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 크로마토그래피 방법에 의해서 모니터링한다. 반응이 완료되면, 혼합물을 수지로부터 분리하고, 수지를 예를 들어, 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매로 세척한다. 반응 여액과 세척액을 합하여 농축시켜 각각, 화학식 I 또는 II의 원하는 N-치환된-아미노메틸인들을 수득한다.
- [0233] 반응식 4, 방법 XII에 나타난 바와 같이, 예를 들어, 아세트산 및 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매 중의, 예를 들어, 각각 중간체 **8a** 또는 **11a**의 Boc-보호 그룹의 가수분해로부터 수득된 트리플루오로아세테이트 염과 같은 염으로서의 임의로 치환된 1급 아민 **8b** 또는 **11b**의 용액을 탄산칼륨으로 중화시키고, 이어서 대략 실온에서 원하는 알데히드 및 나트륨 시아노보로하이드라이드를 첨가한다. 반응은 예를 들어, 박층 크로마토그래피와 같이 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 크로마토그래피 방법에 의해서 모니터링한다. 반응이 완료되면, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 각각, 화학식 I 또는 II의 원하는 N-치환된-아미노메틸인들을 수득한다.
- [0234] 반응식 4, 방법 XV에 나타난 바와 같이, 예를 들어, 디메틸포름아미드 또는 NMP와 같은 적합한 용매 중의 임의로 치환된 1급 아민 **8b** 또는 **11b**의 용액을 예를 들어, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 염기와 같은 적합한 염기의 수용액으로 처리한 다음에, 대략 실온에서 N-Boc-보호된 알파 아미노산 N-하이드록시석신이미드 에스테르로 처리한다. 반응은 예를 들어, 박층 크로마토그래피와 같이 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 크로마토그래피 방법에 의해서 모니터링한다. 반응이 완료되면, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 중탄산염 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 각각, R₈이 N-Boc-보호된 알파 아미노산 잔기이고, R₉가 수소인 화학식 I 또는 II의 아미노메틸인들을 수득한다. Boc-보호 그룹을 약 5 내지 약 15분 동안 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거한 다음에, 에테르를 첨가하여 각각, 화학식 I 또는 II의 원하는 아미노산 아미드 유도체의 트리플루오로아세테이트 염을 침전시킨다.
- [0235] 반응식 4, 방법 X에 나타난 바와 같이, 예를 들어, 아세트산 및 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매 중의 임의로 치환된 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-5-포르밀-인돌-2-카복실산 아미드 **13** 또는 **14**의 용액을 대략 실온에서 1급 아민으로 처리한다. 약 40분 후에, 반응용액을 대략 실온에서 예를 들어, MP-CNBH₃ 수지와 같은 적합한 환원제에 첨가한다. 반응은 예를 들어, 박층 크로마토그래피와 같이 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 크로마토그래피 방법에 의해서 모니터링한다. 반응이 완료되면, 혼합물을 수지로부터 분리하고, 수지를 예를 들어, 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매로 세척한다. 반응 여액 및 세척액을 합하여 농축시켜 화학식 I의 원하는 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-5-N-치환된-아미노메틸인돌-2-카복실산을 수득한다.
- [0236] 반응식 4, 방법 XIII에 나타난 바와 같이, 예를 들어, 아세트산 및 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매 중의 임의로 치환된 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-5-포르밀인돌-2-카복실산 아미드 **13** 또는 **14**의 용액을 대략 실온에서 예를 들어, 트리에틸아민과 같은 적합한 염기, 적합한 1급 또는 2급 아민, 그리고 이어서 나트륨 시아노보로하이드라이드로 처리한다. 반응은 예를 들어, 박층 크로마토그래피와 같이 당업계의 숙련된 전문가

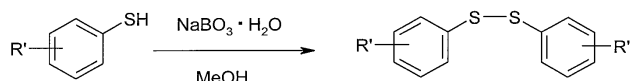
에게 잘 알려진 크로마토그래피 방법에 의해서 모니터한다. 반응이 완료되면, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 화학식 I의 원하는 5-N-치환된-아미노메틸인돌을 수득한다.

[0237] 반응식 4, 방법 1a에 나타난 바와 같이, 임의로 치환된 5-N-치환된-아미노메틸인돌-2-카복실산 아마이드 **16**을 아마이드 **7** 또는 **10**으로부터 각각 화합물 **8a** 및 **11a**를 제조하기 위하여 수소화나트륨을 사용하는 반응식 2, 단계 f에서 상술한 바와 같이 디아릴디설파이드 또는 디헤테로사이클디설파이드로 처리하여 화학식 I의 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-5-치환된-아미노메틸인돌-2-카복스아미드를 제공한다.

[0238] 반응식 4, 방법 1b에 나타난 바와 같이, 임의로 치환된 5-N-치환된-아미노메틸인돌-2-카복실산 아마이드 **16**을 화합물 **7** 또는 **10**으로부터 각각 화합물 **8a** 및 **11a**를 제조하기 위하여 탄산세슘을 사용하는 반응식 2, 단계 f에 상술한 바와 같이 디아릴디설파이드 또는 디헤테로사이클디설파이드로 처리하여 화학식 I의 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-5-N-치환된-아미노메틸인돌-2-카복스아미드를 제공한다.

[0239] 추가로, 각각 X가 S(O)_n이고, n이 1 또는 2인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 임의로, 예를 들어, Boc 보호된 화합물 **8a** 또는 **11a**(반응식 2)의 용액을 H₂O₂ 및 Na₂CO₃로 처리하는 것과 같은 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방법에 의해서 제조될 수 있다. 대안으로, Boc 보호된 화합물 **7** 또는 **10**(반응식 2)은 반응식 2, 단계 f에 상술한 바와 같이, 예를 들어, 수소화나트륨 또는 탄산세슘과 같은 적합한 염기로 처리한 다음에, 아릴 설폰일 클로라이드, 아릴설피닐 클로라이드, 헤테로사이클설폰일 클로라이드 또는 헤테로사이클설피닐 클로라이드(디아릴디설파이드 또는 디헤테로사이클디설파이드 대신에 사용됨)로 처리할 수 있다. 이들 반응으로부터의 설피닐 및 설폰일 중간체는 가수분해되어 Boc 보호 그룹을 제거한 다음에, 생성된 탈보호된 중간체 각각을 본 명세서에 기술된 방법에 의해서 X가 S(O)_n이고, n이 1 또는 2이며, R₃가 아릴 또는 헤테로사이클인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0240] [반응식 5]



[0241]

[0242] 반응식 5에 나타난 바와 같이, 디아릴디설파이드는 예를 들어, 메탄올과 같은 적합한 유기 용매 중의 아릴설파이드의 용액을 과붕산나트륨의 수용액으로 처리하고, 혼합물을 주위온도에서 약 12 내지 약 24시간 동안 정치시킴으로써 제조된다. 디아릴디설파이드는 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 방법에 의해서 분리 및 정제한다. 예를 들어, 비스(2-피리디닐)디설파이드와 같은 디헤테로사이클디설파이드는 유사한 방식으로 제조된다. 아릴설파이드 및 헤테로사이클설파이드는 각각, "아릴" 및 "헤테로사이클"에 대해서 상술한 바와 같이 임의로 치환된다.

[0243] 본 명세서에 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물의 모든 다양한 양태는 본 명세서에 기술된 바와 같이 다양한 질병 및 장애를 치료하는 방법에서 사용될 수 있다. 본 명세서에 언급된 바와 같이, 본 발명의 방법에서 사용된 화합물은 카제인 키나제 Iε의 효과를 억제할 수 있다.

[0244] 본 발명의 한가지 양태는 환자에게 치료학적 유효량의 카제인 키나제 Iε의 억제제를 투여함으로써 환자에게서 카제인 키나제 Iε 활성을 억제하는 방법에 관한 것이며, 여기서, 카제인 키나제 Iε 활성의 억제는 일주기성 리듬 기간의 연장을 일으킨다.

[0245] 본 발명의 또 다른 양태는 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여하는 것을 포함하여, 환자에게 카제인 키나제 Iε 활성을 억제하여 일주기성 리듬 기간의 연장을 일으키는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 양태는 환자에게 일주기성 리듬 기간의 연장을 초래하는 치료학적 유효량의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여하는 것을 포함하여, 카제인 키나제 Iε 활성의 억제에 의해서 개선되는 질병 또는 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0246] 본 발명의 추가의 양태는 기분장애 또는 수면장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 양태는 기분 장애가 우울성 장애 또는 양극성 장애인 기분장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 추가의 양태는 우울성 장애가 주요 우울성 장애인 우울성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 양태는 기분 장애가 양극성 장애인 기분장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 추가의 양태는 양극성 장애가 양극성

I 장애 및 양극성 II 장애로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 양극성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 또 다른 양태는 수면장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 추가의 양태는 수면 장애가 일주기성 리듬 수면장애인 수면장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 추가의 양태는 일주기성 리듬 수면 장애가 교대근무 수면장애, 시차 증후군, 진행성 수면 위상 증후군 및 수면 위상 지연 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 일주기성 리듬 수면장애를 치료하는 방법을 제공한다. 당업계의 숙련된 전문가가 본 명세서에 명확하게 언급된 질병 및 장애로 제한되는 것을 의미하지 않으며, 오히려 본 발명의 화합물의 효능을 설명하기 위한 것임을 쉽게 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물을 카제인 키나제 Iε를 억제함으로써 개선되는 어떤 질병 또는 장애라도 치료하는데 사용할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0247] 본 발명의 또 다른 양태에서, 약제학적으로 허용되는 캐리어 및 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 입체이성체, 에난티오머, 라세메이트, 또는 호변이성체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 약제학적 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려진 방식으로 제조된다. 캐리어 또는 부형제는 활성성분에 대한 비히클 또는 매질로서 작용할 수 있는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 적합한 캐리어 또는 부형제는 당업계의 잘 알려져 있다. 약제학적 조성물은 경구적, 흡입, 비경구적 또는 국소적 사용에 적합할 수 있으며, 정제, 캡셀제, 현탁제, 시럽, 에어로졸, 흡입제, 좌제, 연고, 분말, 용액 등의 형태로 환자에게 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용된, 용어 "약제학적 캐리어" 또는 "약제학적으로 허용되는 캐리어"는 하나 이상의 부형제를 의미한다. 본 명세서에서 기술한 바와 같이, 본 발명의 약제학적 조성물은 카제인 키나제 Iε의 억제를 제공하며, 따라서 카제인 키나제 Iε를 억제함으로써 개선되는 질병 또는 장애를 치료하는데 유용하다.

[0248] 본 발명의 화합물의 약제학적 조성물 또는 제제를 제조하는 경우에는 경구적, 비경구적 및 피하 경로를 포함하는 선택된 투여경로에 의해서 활성 화합물 또는 화합물들의 치료학적 유효량의 생체이용율이 보장되도록 하는 데 주의를 기울여야 한다. 예를 들어, 효과적인 투여경로에는 이식물로부터의 방출뿐만 아니라 활성성분 및/또는 조성물을 조직 내로 직접적으로 주사하는 것을 포함하는 피하, 정맥내, 경피, 비내, 직장, 질내 등의 경로가 포함된다.

[0249] 경구 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 불활성 희석제 또는 식용 캐리어를 사용하거나 사용하지 않고 캡셀제, 환제, 정제, 트로치, 분말, 용액제, 현탁제 또는 에멀전과 같은 고체 또는 액체 제제로 제형화될 수 있다. 캡셀제, 환제, 정제, 트로치 등은 또한, 하나 이상의 하기 보조제를 함유할 수 있다: 미세결정성 셀룰로즈, 트라가칸트 고무와 같은 결합제; 전분 또는 락토스와 같은 부형제; 알긴산, 옥수수 전분 등과 같은 붕해제; 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스(Sterotex[®]; Stokely-Van Camp Inc., Indianapolis, Indiana)와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 유동화제(glidants); 슈크로즈 또는 사카린과 같은 감미제; 및 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 과일향과 같은 풍미제. 단위투약형이 캡셀제인 경우에, 이것은 또한 폴리에틸렌 글리콜 또는 지방유와 같은 액체 캐리어를 함유할 수 있다. 사용된 물질은 약제학적으로 순수하고, 사용된 양에서 비독성이어야 한다. 대안으로, 약제학적 조성물은 당업계의 숙련된 전문가에게 공지된 바와 같은 방법을 사용하여 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량을 적합한 1일 1회, 1주일 1회, 또는 1개월 1회 형태로 제공하도록 연장된 방출에 적합한 형태로 제조될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분을 함유하는 부식성 중합체를 생각해 볼 수 있다.

[0250] 비경구 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 유증수와 같은 멸균 액체일 수 있는 약제학적 캐리어를 사용하거나 계면활성제 및 그 밖의 다른 약제학적으로 허용되는 부형제를 첨가하지 않고, 생리적으로 허용되는 희석제 중의 화합물의 용액 또는 현탁액의 주사용 투약형으로 투여될 수 있다. 제제에서 사용될 수 있는 오일의 예는 예를 들어, 낙화생유, 대두유 및 팜유와 같은 식유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일이다. 일반적으로, 물, 식염수, 텍스트로즈 및 관련된 당 수용액, 에탄올, 및 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜이 특히 주사용 용액에 바람직한 액체 캐리어이다. 비경구용 제제는 불활성 플라스틱 또는 유리로 만들어진 앰플, 일회용 주사기 또는 수회용량 바이알 내에 포함될 수 있다.

[0251] 상술한 용액 또는 현탁액은 또한, 하나 이상의 하기 보조제를 포함할 수 도 있다: 주사용수, 식염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 그 밖의 다른 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 아스코르빈산 또는 중아황산나트륨과 같은 항균제; 에틸렌디아민테트라-아세트산과 같은 킬레이트화제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충제; 및 염화나트륨 또는 텍스트로즈와 같은 등장성(tonicity) 조정제.

[0252] 본 발명의 화합물은 활성성분의 지속적 방출을 허용하는 방식으로 제형화될 수 있는 경피적 패치, 데포 주사제 또는 이식제제의 형태로 투여될 수 있다. 활성성분은 펠릿 또는 소형 실린더로 압착되고, 데포 주사제 또는 이

식물로서 피하로 또는 근육내로 이식될 수 있다. 이식물은 생물분해성 중합체 및 합성 실리콘과 같은 불활성 물질을 이용할 수 있다. 적합한 약제학적 캐리어 및 제형화 기술은 본 명세서에 참조로 포함되는 문헌(참조: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Volumes 1 and 2, 1995, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, U.S.A.)과 같은 표준 텍스트에서 확인된다.

[0253] 본 명세서에 기술된 바와 같은 다양한 질병, 장애 및 병태의 치료시에, 적합한 투약량 수준은 약 0.01 내지 약 250mg/kg/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 100mg/kg/일, 특히는 약 0.05 내지 약 40mg/kg/일이다. 본 발명의 화합물은 치료할 질병, 장애 또는 병태의 성질에 따라서, 1일에 1 내지 4회의 레지멘으로 투여될 수 있다.

[0254] [실시예]

[0255] 이하의 실시예는 본 발명의 폭을 어떤 방식으로든 제한하지 않으면서 본 발명을 더 상세히 설명하기 위하여 제시된 것이다. 표 1 및 2는 후술하는 바와 같이 제조된 화합물의 예에 대한 요약을 제시한 것이다.

[0256] 달리 언급되지 않는 한, 물질들은 시판 공급자로부터 수득되어, 더 정제하지 않고 사용되었다. 모든 반응은 무수 시약 및 용매를 사용하여 불활성 대기 하에서 수행되었다. 플래쉬 크로마토그래피(flash chromatography)는 기술된 바와 같이 어드밴티지 플래시레디(Advantage FlashReadyTM) 예비 충전된 실리카 카트리지 및 용매 시스템을 사용하여 이스코 콤비플래시 컴패니온(Isco CombiFlash companionTM) 상에서 수행되었다. 박층 크로마토그래피는 0.25mm 실리카 겔 코팅된 60F-254 플레이트(EM)를 사용하여 수행되었으며, 요오드 증기, UV선, 또는 KMnO₄ 용액과 같은 염색제에 의해서 가시화되었다.

[0257] 적외선(IR) 스펙트럼은 지시된 바와 같이 제조된 샘플을 사용하여 넥수스(Nexus) 670 FTIR(Nicolet) 스펙트로미터 상에서 기록하였으며, 파수(cm⁻¹)의 단위로 보고된다. ¹H NMR 스펙트럼은 표준물질로서 테트라메틸실란(0.0ppm) 또는 클로로포름(CDCl₃, 7.26ppm)에 대비하여 ppm 단위로 보고된 화학적 이동(δ)에 의해서 배리안 제미니(Varian Gemini) 및/또는 수은 300, 유니티(Unity) 400, 또는 유니티 플러스 및/또는 이노바(Inova) 500MHz 스펙트로미터 상에 기록되었다. ¹³C NMR 스펙트럼은 달리 언급되지 않는 한은 CDCl₃(77.0ppm)에 대비하여 ppm 단위로 보고된 화학적 이동(δ)에 의해서 배리안 유니티(Varian Unity) 장치(100.57MHz, ¹³C 주파수) 상에서 기록되었다. 질량 스펙트럼(MS)은 메탄(CI, 120eV)을 사용하여 120eV에서 화학적 이온화에 의해서 피니간 MAT 모델(Finnigan MAT Model) TSQ 700 질량 스펙트로미터 시스템 상에서 수득되었다. 액체 크로마토그래피 질량 분광(LCMS)은 길슨(Gilson) 215 액체 핸들러(handler)에 연결된 마이크로매스(Micromass) LCT 상에서 수행되었다. 고분별능 질량 분광 분석(정밀 질량 스펙트럼)은 마이크로매스 QTOF 질량 스펙트로미터를 사용하여 10,000의 질량 분별(mass resolution)에서 ESI 모드로 수행되었다. 정확한 질량값은 양자화된 분자 이온(M+1)에 대해서 측정되었으며, 여기서, M은 분자이온을 나타낸다. 수지 결합된 환원제를 사용하는 환원적 아민화는 아르고너트 마크로포러스(Argonaut Macroporous(MP)) 폴리스티렌-코-디비닐벤젠을 사용하여 수행되었다. MP-시아노보로하이드라이드 시약은 2.55mmol/g의 부하량을 갖는 롯트(Lot) 번호 01617였다.

[0258] 일반적 합성방법

[0259] 일반적 합성방법 Ia(NaH를 사용한 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-인돌-2-카복실산 아마이드의 제조)

[0260] N₂하에 실온에서 DMF(75mL) 중의 NaH의 교반된 현탁액(60% 오일 분산액, 1.2equiv, 9.8mmol)에 DMF 용액(5mL)으로서 인돌-2-카복시아미드(8.18mmol)를 첨가한다. 5분 후에, 디아릴디설파이드 또는 디헤테로사이클디설파이드(1.0equiv., 8.18mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 반응액을 교반하면서 16시간 동안 95℃로 가열한다. 상기 반응에 이어서 분취액을 EtOAc/H₂O 사이에 분배시키고, 분취액을 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해서 모니터한다. 반응액을 진공 중에서 농축시키고, H₂O로 희석하고, 30분 동안 교반하고, 여과하여, 공기-건조시킨다. 조고체를 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하고, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH로 용출시켜 3-아릴티오 또는 3-헤테로사이클티오-인돌-2-카복실산 아마이드를 제공한다(참조: Atkinson et al., Syn. Comm. 1988, 480).

- [0261] **일반적 합성방법 Ib**(Cs₂CO₃를 사용한 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-인돌-2-카복실산 아마이드의 제조)
- [0262] 무수 DMF(10mL)에 용해된 인돌-2-카복시아미드(1.06mmol)에 Cs₂CO₃(100mg, 0.31mmol)를 첨가한 다음에, 디아릴 디설파이드 또는 디헤테로사이클디설파이드(0.64mmol)를 첨가한다. 반응액을 N₂ 하에 100℃에서 2.5시간 동안 가열한다(완료는 tlc/LC-MS에 의해서 모니터링함). 반응액을 실온으로 냉각시키고, 최소 용적으로 농축시키고, 염수(6mL)와 EtOAc(3mL) 사이에 분배시킨다. EtOAc로 추출하고, 추출물을 합하여 건조시키고(MgSO₄), 농축시켜 조생성물을 제공한다. 조생성물을 ISCO(4.0g SiO₂) 칼럼 상에서 정제하여 3-아릴티오 또는 3-헤테로사이클티오-인돌-2-카복실산 아마이드를 수득한다.
- [0263] **일반적 합성방법 II**(트랜스에스테르화)
- [0264] MeOH(50mL) 중의 에틸 인돌-2-카복실레이트(42.3mmol)에 K₂CO₃(1.20equiv, 50.7mmol)를 첨가하고, 현탁액을 55℃로 1시간 동안 가열하면서 교반한다. tlc (Et₂O/헵탄)에 의해서 모니터링하여, 반응이 완료되면 진공 중에서 농축시키고, H₂O로 희석하고, 15분 동안 교반한다. 여과에 의해서 고체를 수거하고, 65℃의 진공 오븐 중에서 3시간 동안 건조시켜 메틸 인돌-2-카복실산 에스테르를 수득한다.
- [0265] **일반적 합성방법 III**(NH₄OH를 사용한 아마이드화)
- [0266] NH₄OH(100mL) 및 LiCl(1.0equiv) 중의 현탁액으로 에틸 또는 메틸 인돌-2-카복실산 에스테르(40.0mmol)를 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응액으로부터 여과에 의해서 고체를 수거하고, H₂O로 세척하고 공기 건조시켜 인돌-2-카복실산 아마이드를 수득한다.
- [0267] **일반적 합성방법 IV**(NH₃/MeOH를 사용한 아마이드화)
- [0268] 7N NH₃/MeOH(20mL) 중의 에틸 또는 메틸 인돌-2-카복실산 에스테르(4.67mmol)를 교반하고, LiCl(1.0equiv, 4.67mmol)을 첨가한다. 반응액을 실온에서 5일 동안 교반하고, tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해서 모니터링한다. 이 기간 중에 침전이 형성될 수 있다. 혼합물을 최소 용적으로 농축시키고, H₂O로 희석하고, 고체를 여과한다. 고체를 추가의 H₂O로 세척하고, 진공 하에 60℃에서 건조시켜 고체로서 인돌-2-카복실산 아마이드를 수득한다.
- [0269] **일반적 합성방법 V**(에틸 또는 메틸 에스테르로부터 2-인돌 카복실산)
- [0270] MeOH/H₂O(3:1, 160mL) 중의 현탁액으로서 에틸 또는 메틸 인돌-2-카복실산 에스테르(27.0mmol)에 NaOH(82.0mmol)를 첨가한다. 실온에서 16시간 동안 교반하고, 반응액을 농축시키고, HCl로 산성화시키고, 여과에 의해서 침전물을 수거한다. 여과 케이크를 추가의 H₂O로 세척하고, 진공 오븐 내에서 건조시켜 2-인돌 카복실산을 수득한다.
- [0271] **일반적 합성방법 VI**(2-인돌 카복실산의 아마이드화)
- [0272] 무수 THF(50mL)에 용해된 2-인돌 카복실산(31.0mmol)에 카보닐디이미다졸 (1.10equiv, 5.5g, 34.0mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반한다. 그 후에, 진한 NH₄OH(50mL)를 한꺼번에 첨가하고, 반응액을 실온에서 교반한다. 16시간 후에 분리된 고체를 여과에 의해서 수거하고, H₂O로 세척하고, 진공 하에 40℃에서 건조시켜 원하는 2-인돌 카복스아미드를 수득한다.

- [0273] **일반적 합성방법 VII**(2-인돌 카복실산으로부터 1급 및 2급 아민을 사용한 아마이드화)
- [0274] 무수 THF(30mL) 중의 2-인돌 카복실산(12.4mmol)에 카보닐디이미다졸(1.5equiv, 18.6mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반한다. 원하는 아민[예: 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린(3.equiv, 37.2mmol)]을 한꺼번에 첨가하고, 반응액을 실온에서 교반한다. 16시간 후에, 반응액을 H₂O로 급냉하고, 생성된 침전물을 여과에 의해서 수거하고, 진공 하에서 건조시켜 원하는 2-인돌 카복스아미드를 수득한다.
- [0275] **일반적 합성방법 VIII**(아미노메틸인돌의 N-알킬화)
- [0276] 5- 또는 6-Boc-아미노메틸인돌(0.5mmol)을 트리플루오로아세트산(TFA, 5mL) 및 H₂O(0.25mL)로 처리하고, 실온에서 10분 동안 교반한다(1c/ms에 의해서 모니터링함). Et₂O를 첨가함으로써 트리플루오로아세트레이트 염을 침전시키고, 여과에 의해서 염을 수거하고, 진공 하에 70℃에서 건조시킨다. TFA 염(0.24mmol)을 DMF(3.0mL)에 용해시키고, K₂CO₃(0.48mmol)로 처리한 다음에, 원하는 알킬 할라이드(0.50mmol)를 첨가한다. 4시간 후에, 또는 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃)에 의해서 반응이 완료된 후에, 반응액을 EtOAc로 희석하고, H₂O로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 농축시킨다. 조생성물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 원하는 5- 또는 6-알킬아미노메틸인돌을 수득한다.
- [0277] **일반적 합성방법 IX**(MP-CNBH₃에 의한 5- 또는 6-아미노메틸인돌의 환원적 아민화)
- [0278] 5- 또는 6-아미노메틸인돌 TFA 염(0.061mmol) 및 AcOH/THF(1:4, 2.5mL)의 용액을 K₂CO₃(1.0equiv, 0.061mmol)를 첨가하여 중화시킨다. 이 혼합물에 원하는 알데히드(1.0equiv, 0.061mmol)를 첨가하고, 반응액을 실온에서 10분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 폴리프로필렌 격막 및 캡(cap)이 구비되고, MP-CNBH₃ 수지(2.5equiv)가 충전된 폴리프로필렌 일회용 주사기(5mL, HSW)에 주입한다. 주사기를 랩퀘이크 진탕기(LabQuake Shaker) 상에 배치하고, 16시간 동안 회전시킨다. 반응을 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해서 모니터링하고, 반응이 완료되면 반응 혼합물을 드램 바이알(dram vial) 내에 주입하여 수지의 THF 세척액과 합하고, 진공 하에서 농축시킨다. 결정성 물질을 수득하기 위하여 일부의 경우에, 무정형 고체를 HCl(1.0mL)로 처리하고, EtO₂(1.0mL)로 침전시켜 HCl 염을 수득한다.
- [0279] **일반적 합성방법 X**(MP-CNBH₃에 의한 5- 및 6-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드의 환원적 아민화)
- [0280] AcOH/THF(1:4, 2.5mL) 중의 5- 또는 6-인돌 알데히드(0.077mmol)에 원하는 1급 또는 2급 아민(2equiv., 0.152mmol)을 첨가하고, 반응액을 실온에서 정치시킨다. 40분 후에, 반응 혼합물을 폴리프로필렌 격막 및 캡이 구비되고, MP-CNBH₃ 수지(2.0equiv)가 충전된 폴리프로필렌 일회용 주사기(5mL, HSW)에 주입한다. 주사기를 랩퀘이크 진탕기 상에 배치하고, 16시간 동안 회전시킨다. 아민 HCl 염이 사용된 경우에, Et₃N(1.1equiv)을 첨가하여 염을 중화시킨다. 반응을 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해서 모니터링하고, 반응이 완료되면 반응 혼합물을 드램 바이알 내에 주입하여 수지의 THF 세척액과 합하고, 진공 하에서 농축시켜 생성물을 수득한다.
- [0281] **일반적 합성방법 XI**(라니 니켈에 의한 니트릴의 환원)
- [0282] 문헌(참조: Sundberg, R. J.; Dalhausen, D. J.; Manikumar, G.; Mavunkel, B.; Biswas, A. et al., J. Heterocyclic Chem. **1988**, 25, 129-137)에 기술된 바와 같이 5- 또는 6-인돌 니트릴을 환원시킨다. 즉, 5- 또는 6-시아노-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드(4.59mmol) 및 NaH₂PO₂(3.0equiv, 13.7mmol)를 피리딘(20mL), AcOH(10mL) 및 H₂O(10mL)의 용액에 현탁시킨다. 이 혼합물에 라니 니켈의 물 슬러리(1.0mL)를 첨가하고, 반응액을 95℃로 4.5시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, N₂ 하에서 셀라이트(Celite®; 규조

토)(Celite Corporation, 137 West Central Avenue, Lompoc, California 93436)를 통해 여과하고, 피리딘 및 H₂O로 빈약하게 세척한다. 여액을 진공 하에서 최소 용적으로 농축시키고, 암녹색 오일을 얼음-H₂O로 희석하고, 5분 동안 교반하며, 이때에 침전이 형성된다. 여과에 의해서 침전을 수거하고, Et₂O로 세척하고, 공기 건조시켜 각각 5- 또는 6-포르밀 생성물을 수득한다.

[0283] **일반적 합성방법 XII**(NaBH₃CN에 의한 5- 또는 6-아미노메틸 인돌의 환원적 아민화)

[0284] 5- 또는 6-아미노메틸인돌 TFA 염(0.12mmol) 및 AcOH/THF(1:4, 5.0mL)의 용액에 원하는 알데히드(0.108mmol) 및 이어서 K₂CO₃(1.0equiv, 0.12mmol) 및 NaCNBH₃ (2.5equiv, 0.3mmol)를 첨가한다. 반응액을 실온에서 교반하고, tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해서 모니터한다. 반응이 완료되면, 반응액을 EtOAc로 희석하고, 포화된 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공 중에서 농축시켜 조생성물을 수득한다. 조생성물을 크로마토그래피에 의해서 정제하여 원하는 화합물을 수득한다.

[0285] **일반적 합성방법 XIII**(NaBH₃CN을 사용한 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드의 환원적 아민화)

[0286] 알데히드 **13** 또는 N-알킬화된 알데히드 **14**(0.26mmol) 및 AcOH/THF(1:4, 5.0mL)의 용액에 원하는 아민(0.52mmol)을 첨가한 다음에, Et₃N(1.0equiv, 0.26mmol)에 이어서 NaCNBH₃(2.5equiv, 0.65mmol)를 첨가한다. 반응액을 실온에서 교반하고, tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해서 모니터한다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공 중에서 농축시켜 조생성물을 수득한다. 조생성물을 정제하여 원하는 화합물을 수득한다. 소량의 비스-알킬화 생성물이 부산물로 발생한다.

[0287] **일반적 합성방법 XIV**(5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드의 N-메틸화)

[0288] DMF(20mL)에 용해된 인돌 알데히드 **13**(400mg, 1.35mmol)에 KOH(1.2equiv, 91.0mg)를 수용액(3.0mL, H₂O)으로서 첨가한다. 반응액에 MeI(101μl) 및 DMF(1.0mL)의 용액을 적가한다. 반응액을 실온에서 48시간 동안 교반한다. 반응액을 EtOAc(200mL)로 희석하고, 유기상을 포화 NaHCO₃로 세척하고, 건조시킨다(MgSO₄). 유기상을 농축시켜 조생성물 **14**를 수득한다.

[0289] **일반적 합성방법 XV**(아미노산과 5- 또는 6-아미노메틸인돌의 커플링)

[0290] 5- 또는 6-아미노메틸인돌(0.242mmol, 트리플루오로아세테이트 염으로서 **8b** 또는 **11b**)을 DMF(10mL)에 용해시키고, 10% 수성 K₂CO₃(1.0mL)를 첨가한 다음에, N-Boc-보호된 아미노산 N-하이드록시석신아미드 에스테르(1.10equiv, 0.266mmol)를 첨가한다. 실온에서 교반하고, 반응을 LC/MS에 의해서 모니터한다. 반응이 완료되면, 반응액을 EtOAc(200mL)로 희석하고, 유기상을 포화 NaHCO₃(3x) 및 염수(1x)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공 중에서 농축시킨다. 조아미노산 유사체를 10분 동안 99% TFA로 처리하여 탈보호시키고, 농축시킨 다음에 Et₂O를 첨가하여 생성물을 TFA 염으로서 침전시킨다.

[0291] **5- 및 6-시아노-1H-인돌-2-카복실산 에틸 및 메틸 에스테르의 제조(반응식 1)**

[0292] **3-(5-시아노-2-니트로페닐)-2-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 2(m=0)**

[0293] 나트륨 금속(0.345g)을 무수 EtOH(25mL)에 용해시키고, 디에틸옥살레이트(10mL)를 첨가한 다음에 3-메틸-4-니트로벤조니트릴(**1a**, m=0, 1.6g, Aldrich)을 EtOH 용액(25mL)으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 반응액을 5N HCl(3mL)을 첨가하여 중화시키고, 감압 하에서 EtOH를 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂(100mL)와 H₂O(50mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 H₂O(50mL) 및 염수(50mL)로 연속해서 세척하고, 건조

시키고(MgSO_4), 농축시켜 조오일을 수득하였다. 이 오일을 SiO_2 상에서 크로마토그래피(사이클로헥산-EtOAc, 70-30 v/v)함으로써 정제하여 건조(40°C , 하우스 진공(house vacuum))시킨 후에 황색 결정으로서 표제 화합물(1.2g)을 수득하였다.

[0294] 5-시아노-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 3a(m=0)

[0295] EtOH(40ml) 중의 1.2g의 3-(5-시아노-2-니트로페닐)-2-옥소프로피온산 에틸 에스테르 2(m=0)에 10% Pd/C(0.40g)를 첨가하고, 이론적 양의 수소가 흡수될 때까지 수소 대기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 1.1g의 조생성물을 수득하였다. SiO_2 상에서 CH_2Cl_2 로 용출시키면서 크로마토그래피하여 정제하였다. 원하는 분획을 농축시키고, 잔류물을 밤새(40°C) 진공 건조시켜 백색 결정으로서 표제 화합물(0.5g)을 수득하였다. $R_f = 0.9$ (실리카 겔, 10% MeOH/ CH_2Cl_2).

[0296] 3-(4-시아노-2-니트로페닐)-2-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 4(m=0)

[0297] 나트륨 금속(0.345g)을 무수 EtOH(25ml)에 용해시키고, 디에틸옥살레이트(10ml)를 첨가한 다음에 4-메틸-3-니트로벤조니트릴(1b, m=0, 1.6g, Aldrich)을 EtOH 용액(25ml)으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 반응액을 5N HCl(3ml)을 첨가함으로써 중화시키고, 감압하에서 EtOH를 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (100mL)와 H_2O (50mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 H_2O (50mL) 및 염수(50mL)로 연속적으로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 농축시켜 조오일을 수득하였다. 이 오일을 SiO_2 상에서 사이클로헥산-EtOAc(70-30 v/v)로 용출시키면서 크로마토그래피함으로써 정제하여 건조(40°C , 하우스 진공)시킨 후에 황색 결정으로서 표제 화합물(1.5g)을 수득하였다. 융점 118°C .

[0298] 6-시아노-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 5a(m=0)

[0299] EtOH(40mL) 중의 1.5g의 3-(4-시아노-2-니트로페닐)-2-옥소프로피온산 에틸 에스테르에 10% Pd/C(0.45g)를 첨가하고, 이론적 양의 수소가 흡수될 때까지 수소 대기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 1.1g의 조생성물을 수득하였다. SiO_2 상에서 크로마토그래피하여 정제하고, CH_2Cl_2 로 용출시켰다. 원하는 분획을 농축시키고, 잔류물을 밤새(40°C) 진공 건조시켜 백색 결정으로서 표제 화합물(0.8g)을 수득하였다. 융점 176°C .

[0300] 5-시아노-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 3b(m=0) 및 6-시아노-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 5b(m=0)

[0301] 표제 에스테르 3b 및 5b는 각각, 일반적 합성방법 II에 기술된 바와 같은 트랜스에스테르화에 의해서 각각 상응하는 에틸 에스테르 3a 및 5a로부터 제조될 수 있다.

[0302] 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-5-아미노메틸인돌-2-카복실산 아미드 8b 및 3-아릴티오- 또는 3-헤테로사이클티오-6-아미노메틸인돌-2-카복실산 아미드 11b의 제조(반응식 2)

[0303] 5-시아노-1H-인돌-2-카복실산 아미드 6(m=0)

[0304] 5-시아노-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 3a(m=0, 1.0g, 4.67mmol)를 일반적 방법 IV에 기술된 바와 같이 7N NH_3 /MeOH로 처리하여 아이보리색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(720mg, 83.3%). 융점 $>300^\circ\text{C}$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.0 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.25 (s, 1H). tlc (10% MeOH/ CH_2Cl_2) $R_f = 0.40$, m/z obs = 186 (M + 1).

[0305] (2-카바모일-1H-인돌-5-일메틸)-카바산 3급-부틸 에스테르 7(m=0)

[0306] 인돌 **6**($m=0$, 9.5g, 51.3mmol)을 MeOH(500ml)에 용해시키고, NiCl_2 (7.3g, 1.1equiv, 56.4mmol) 및 Boc_2O (22.4g, 2.0equiv, 102.6mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 빙욕 온도로 냉각시킨 다음에, NaBH_4 (13.6g, 7.0equiv, 0.36mol)를 첨가하였다. 반응액을 N_2 하에 실온에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 로 세척하여 EtOAc로 수회 추출하였다. 추출물을 합하여 건조시키고(MgSO_4), 농축시켜 표제 화합물 **7**($m=0$)을 수득하였으며, 이것은 더 정제하지 않고 사용된다. $R_f = 0.30$, m/z obs = 290 ($M + 1$)(참고: Caddick, S, et al., Tet. Lett. **2000**, 41, 3513-16).

[0307] (2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-5-일메틸)-카바산 3급-부틸 에스테르 **8a**($m=0$, $R_3=\text{Ph}$)

[0308] 아미드 **7**($m=0$, 4.0g, 13.8mmol)를 일반적 방법 I에 기술된 바와 같이 페닐디설파이드(1.0equiv, 3.02g, 13.8mmol)로 처리하여 연황색 고체로서 표제 화합물 **8a**($m=0$ 인 화합물 **1b**)를 수득하였다(2.36g, 42.9%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.2 (brs, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.5-6.9 (m, 9H), 4.17 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.40 (s, 9H). tlc (5% MeOH/ CH_2Cl_2) $R_f = 0.25$, m/z obs = 398 ($M + 1$).

[0309] 5-아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **8b**($m=0$, $R_3=\text{Ph}$)

[0310] 5-Boc-아미노메틸 화합물 **8a**($m=0$, $R_3=\text{Ph}$; **1b**)(1.6g)을 TFA(99%, 10ml)로 처리하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응액을 농축시키고, Et_2O 를 첨가함으로써 생성물을 침전시켜 백색 고체로서 표제 화합물 **8b**($m=0$, $R_3=\text{Ph}$ 인 화합물 **1a**)의 TFA 염을 수득하였다(1.6g). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.5 (brs, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.5-6.9 (m, 10H), 4.17 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz).

[0311] 6-시아노-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **9**($m=0$)

[0312] 6-시아노-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 **5a**($m=0$, 1.0g, 4.67mmol)를 일반적 방법 IV에 기술된 바와 같이 7N NH_3/MeOH 로 처리하여 아이보리색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(766mg, 88.6%). 융점 241-242°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.5 (brs, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (brs, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (s, 1H).

[0313] (2-카바모일-1H-인돌-6-일메틸)-카바산 3급-부틸 에스테르 **10**($m=0$)

[0314] 인돌 **9**($m=0$, 0.56g, 3mmol)을 MeOH(25ml)에 용해시키고, N_2 하에 실온에서 교반하고, NiCl_2 (0.36g, 1.0equiv, 3.0mmol) 및 Boc_2O (1.31g, 2.0equiv, 6.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 빙욕 온도로 냉각시킨 다음에, NaBH_4 (0.79g, 21mmol)를 첨가하였다. 반응액을 N_2 하에 실온에서 교반하였다. 16시간 후에, 반응액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 로 세척하고, EtOAc로 수회 추출하였다. 추출물을 합하여 건조시키고(MgSO_4), 농축시켜 황색 결정성 고체로서 표제 화합물(433mg, 49.5%)을 수득하였으며, 이것은 더 정제하지 않고 사용된다. 융점 209-209.5°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.4 (brs, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.49 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.27 (brs 중첩하는 s, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.18 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz), 1.40 (s, 9H). tlc (10% MeOH/ CH_2Cl_2) $R_f = 0.35$, m/z obs = 290 ($M + 1$).

[0315] (2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-6-일메틸)-카바산 3급-부틸 에스테르 **11a**($m=0$, $R_3=\text{Ph}$)

- [0316] 아미드 **10**($m=0$, $R_3=Ph$; 411mg, 1.42mmol)를 일반적 방법 I에 기술된 바와 같이 페닐디설파이드(310mg, 1.42mmol)로 처리하여 황갈색 고체로서 표제 화합물 **11a**($m=0$ 이고, R_3 가 Ph인 화합물 **IIb**)를 수득하였다(60mg, 10.6%). 융점 118-121°C. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.25 (brs, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.37-7.0 (m, 4H), 4.19 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 1.40 (s, 9H). tlc (10% MeOH/ CH_2Cl_2) $R_f = 0.55$, m/z obs = 398 ($M + 1$).
- [0317] 6-아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드-TFA 염 **11b**($m=0$, $R_3=Ph$)
- [0318] 6-Boc-아미노메틸 화합물 **11a**($m=0$, $R_3=Ph$; 1.6g)을 TFA(99%, 10ml)로 처리하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응액을 농축시키고, Et₂O를 첨가함으로써 생성물을 침전시켜 백색 고체로서 표제 화합물 **11b**($m=0$ 이고, R_3 가 Ph인 화합물 **IIa**)를 수득하였다(1.6g). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.55 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.3-7.0 (m, 6H), 4.15 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz). tlc (10% MeOH/ CH_2Cl_2) $R_f = 0.55$, m/z obs = 398 ($M + 1$).
- [0319] 3-아릴티오- 및 3-헤테로사이클티오-5-포르밀인돌-2-카복실산 아미드 **13** 및 **14**, 및 5-N-치환된-아미노메틸인돌-2-카복실산 아미드 **16**의 제조(반응식 3)
- [0320] 5-시아노-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **12**($m=0$, $R_3=Ph$)
- [0321] 화합물 **6**($m=0$, 6.0g, 32.4mmol)을 일반적 합성방법 I에 기술된 바와 같이 디페닐디설파이드(1.10equiv, 7.78g)로 처리하여 아이보리색 고체로서 조 표제 화합물 **12**(6.5g, 68.4%)를 수득하였으며, 이것은 더 정제하지 않고 사용된다. $R_f = 0.5$ (5% MeOH/ CH_2Cl_2).
- [0322] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **13**($m=0$, $R_3=Ph$)
- [0323] 화합물 **12**($m=0$, $R_3=Ph$, 1.13g, 3.86mmol)를 일반적 합성방법 XI에 기술된 바와 같이 라니 니켈(90.7g)로 환원시키고 SiO₂ 상에서 크로마토그래피(2% MeOH/ CH_2Cl_2)한 후에 연황색 고체로서 표제 화합물 **13**(0.69g, 60%)을 수득하였다. $R_f = 0.45$ (5% MeOH/ CH_2Cl_2).
- [0324] 5-포르밀-1-메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **14**($m=0$, $R_1=CH_3$, $R_3=Ph$)
- [0325] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **13**($m=0$, $R_3=Ph$; 400mg, 1.35mmol)를 일반적 방법 XIV에 기술된 바와 같이 MeI(101 μ l)로 처리하여 5-포르밀-1-메틸인돌 표제 화합물 **14**(280mg, 67%)를 수득하였다. R_f (5% MeOH/ CH_2Cl_2) = 0.75.
- [0326] 5-포르밀-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **15**($m=0$)
- [0327] 5-시아노-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **6**($m=0$, 500mg, 2.7mmol)을 일반적 방법 XI에 기술된 바와 같이 라니 니켈(0.6g)로 처리하여 황색 고체로서 표제 화합물 **15**(230mg, 45.4%)를 수득하였다. tlc (10% MeOH/ CH_2Cl_2), $R_f = 0.75$.
- [0328] 5-메틸아미노메틸-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **16**($m=0$, $R_8=CH_3$)

- [0329] 알데히드 **15**($m=0$, 230mg, 1.22mmol)를 일반적 방법 XII에 기술된 바와 같이 메틸아민 하이드로클로라이드 (2.0equiv, 165mg, 2.44mmol) 및 NaBH_3CN (3equiv, 239mg, 3.7mmol)로 처리하여 황갈색 고체로서 표제 화합물 **16**(230mg, 92.7%)을 수득하였다. tlc (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -0.2% Et_3N) $R_f = 0.25$, m/z obs = 204 ($M + 1$).
- [0330] **8b**, **13**, **14** 및 **16**으로부터 5-치환된-3-아틸티오인돌-2-카복실산 아미드 I의 제조(반응식 2 및 4)
- [0331] 5-아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **Ia** 및 (2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-5-일메틸)-카복산 3급-부틸 에스테르 **Ib**
- [0332] 표제 화합물 **Ia** 및 **Ib**는 반응식 2에 따라 화합물 **8a** 및 **8b**를 합성하는데 대해서 상술한 바와 같이 제조된다.
- [0333] 5-메틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **Ic**
- [0334] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **13**($m=0$, $R_3=\text{Ph}$)(50mg, 0.17mmol)를 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 메틸아민 HCl (2.0equiv, 23mg, 0.34mmol)으로 처리하여 황색 고체로서 5-메틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **Ic**(18mg, 34.6%)를 수득하였다. tlc $R_f = 0.2$ (15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), m/z obs = 312 ($M + 1$).
- [0335] 3-(3-클로로페닐설파닐)-5-메틸아미노메틸-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **Id**
- [0336] 5-메틸아미노-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **16**($m=0$, $R_8=\text{CH}_3$)(50mg, 0.25mmol)를 일반적 방법 Ib에 기술된 바와 같이 3-클로로페닐 디설파이드(77.8mg, 0.27mmol)로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Id**를 수득하였다(22mg, 25.8%). tlc $R_f = 0.15$ (50% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -0.5% Et_3N).
- [0337] 3-(3-플루오로페닐설파닐)-5-메틸아미노메틸-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **Ie**
- [0338] 5-메틸아미노-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **16**($m=0$, $R_8=\text{CH}_3$)(65mg, 0.32mmol)를 일반적 방법 Ib에 기술된 바와 같이 3-플루오로페닐 디설파이드(89.5mg, 0.352mmol)로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Ie**를 수득하였다(42mg, 40%). tlc $R_f = 0.15$ (50% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -0.5% Et_3N).
- [0339] 5-(벤질아미노메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **If**
- [0340] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **13**($m=0$, $R_3=\text{Ph}$)(60mg, 0.203mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 벤질아민(43.5mg, 0.406mmol)으로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **If**(45mg, 52.9%)를 수득하였다. m/z obs = 388 ($M + 1$).
- [0341] 1-메틸-5-메틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **Ig**
- [0342] 5-포르밀-1-메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **14**($m=0$, $R_1=\text{CH}_3$, $R_3=\text{Ph}$)(80mg, 0.26mmol)를 일반적 방법 XIII에 기술된 바와 같이 메틸아민 하이드로클로라이드로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **Ig**(37mg, 44.2%)를 수득하였다. m/z obs = 326 ($M + 1$).
- [0343] 5-(4-하이드록시메틸피페리딘-1-일메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **Ih**
- [0344] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **13**($m=0$, $R_3=\text{Ph}$)(50mg, 0.169mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 4-피페리딘 메탄올(43.6mg, 0.338mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **Ih**(32mg, 43.9%)를

수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.25 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.5% Et₃N), m/z obs = 396 (M + 1).

[0345] **5-포르밀-4-일메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Ii**

[0346] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 모르폴린(29.45mg, 0.338mmol)으로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **Ii**(34mg, 50.0%)를 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.80 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.5% Et₃N), m/z obs = 368 (M + 1).

[0347] **3-페닐설파닐-5-프로필아미노메틸-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Ij**

[0348] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)를 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 프로필아민 하이드로클로라이드(32.3mg, 0.338mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **Ij**(27mg, 47.3%)를 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.40 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.5% Et₃N), m/z obs = 362 [M + 23 (Na)].

[0349] **5-부틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Ik**

[0350] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)를 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 부틸아민(15.9μl, 0.161mmol)으로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **Ik**(24mg, 40.3%)를 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.20 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.5% Et₃N), m/z obs = 376 [M + 23 (Na)], 354 (M + 1).

[0351] **3-페닐설파닐-5-피페리딘-1-일메틸-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Il**

[0352] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 피페리딘(33.5μl, 0.338mmol)으로 처리하여 HCl 염으로서 화합물 **Il**(30.0mg, 48.7%)을 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.20 (MeOH/CH₂Cl₂ 중의 10% 7N NH₃), m/z obs = 366.2 (M + 1).

[0353] **5-펜틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Im**

[0354] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)를 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 펜틸아민(19.6μl, 0.338mmol)으로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **Im**(20.0mg, 32.2%)을 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.20 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.5% Et₃N), m/z obs = 368 (M + 1).

[0355] **5-헵틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 In**

[0356] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)를 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 헵틸아민(22.3μl, 0.338mmol)으로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **In**(20.0mg, 31.1%)을 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.20 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.5% Et₃N), m/z obs = 382 (M + 1).

[0357] **5-(3-카바모일피페리딘-1-일메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Io**

[0358] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)를 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 피페리딘-3-카복사미드(64.1mg, 0.338mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **Io**(32.0mg,

46.4%)를 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.10 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.5% Et₃N), m/z obs = 409 (M + 1).

[0359] 3-페닐설파닐-5-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일메틸)-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Ip

[0360] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 13(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 2-피페라진-1-일-피리미딘(101mg, 0.5mmol)으로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 Ip(17.0mg, 22.6%)를 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.40 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.5% Et₃N), m/z obs = 445 (M + 1).

[0361] 5-[4-(3-페닐프로페닐)피페라진-1-일메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iq

[0362] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 13(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)를 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 1-(3-페닐-프로페닐)피페라진(118.6mg, 0.5mmol)으로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 Iq(16.0mg, 19.7%)를 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.35 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% Et₃N), m/z obs = 483 (M + 1).

[0363] 4-(2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-5-일메틸)-[1,4]디아제핀-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 Ir

[0364] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 13(m=0, R₃=Ph)(100mg, 0.338mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 Boc-1,4-디아제핀(93mg, 0.5mmol)으로 처리하여 화합물 Ir(96mg, 59.3%)을 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.45 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% Et₃N), m/z obs = 481 (M + 1).

[0365] 5-[1,4]디아제핀-1-일메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Is

[0366] Boc-보호된 인돌 Ir(62mg, 0.129mmol)을 실온에서 10분 동안 TFA(2.0ml)로 처리하여 TFA 염으로서 화합물 Is(53mg)를 수득하였다. m/z obs = 381 (M + 1).

[0367] 5-(바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일아미노메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 It

[0368] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 13(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)를 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 2-아미노노르보란 하이드로클로라이드(18.8mg, 0.169mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 It(27mg, 40.9%)를 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.8 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% Et₃N), m/z obs = 392 (M + 1), 414 (M + Na).

[0369] 3-페닐설파닐-5-(퀴놀린-6-일아미노메틸)-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iu

[0370] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 13(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)를 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 6-아미노퀴놀린(24.4mg, 0.169mmol)으로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 Iu(6.0mg, 8.4%)를 수득하였다. tlc Rf (유리 염기) = 0.5 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% Et₃N), m/z obs = 425 (M + 1).

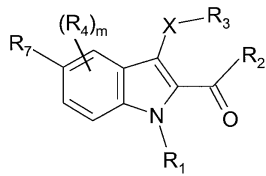
[0371] 5-[(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-1-메틸-에틸아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iv

[0372] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 13(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올(50mg, 0.47mmol)로 처리하여 황갈색 고체로서 화합물 Iv(21.0mg, 32.3%)를 수득하였다. tlc Rf = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% Et₃N), m/z obs = 386 (M + 1).

- [0373] 5-(2-하이드록시메틸-피롤리딘-1-일메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iw
- [0374] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.169mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 2-하이드록시메틸피롤리딘(46mg, 0.45mmol)으로 처리하여 황갈색 고체로서 화합물 **Iw**(42.0mg, 65.6%)를 수득하였다. tlc Rf = 0.15 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% Et₃N), m/z obs = 382 (M + 1).
- [0375] 5-[(2-하이드록시-1-메틸-에틸아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Ix
- [0376] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(80mg, 0.27mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 2-아미노-2-프로판올(22.3mg, 0.297mmol)로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Ix**(31.0mg, 32.3%)를 수득하였다. 융점 = 192.7-193.6℃. tlc Rf = 0.10 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.20% Et₃N), m/z obs = 356 (M + 1).
- [0377] 5-[(2,3-디하이드록시프로필아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iy
- [0378] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(80mg, 0.27mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 1-아미노-2,3-프로필렌디올(27.1mg, 0.297mmol)로 처리하여 무색 침상결정체로서 화합물 **Iy**(31.0mg, 32.3%)를 수득하였다. tlc Rf = 0.30 (50% MeOH/CH₂Cl₂-0.20% Et₃N), m/z obs = 372 (M + 1), 394 (M + Na).
- [0379] 5-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데크-8-일메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iz
- [0380] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(80mg, 0.27mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데칸(71.6mg, 0.50mmol)으로 처리하여 황갈색 고체로서 화합물 **Iz**(51.0mg, 44.7%)를 수득하였다. tlc Rf = 0.35 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.20% Et₃N), m/z obs = 424 (M + 1).
- [0381] 5-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iaa
- [0382] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(80mg, 0.27mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 1-(4-플루오로페닐)피페라진(90mg, 0.50mmol)으로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Iaa**(69.0mg, 55.6%)를 수득하였다. tlc Rf = 0.4 (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.20% Et₃N), m/z obs = 461 (M + 1).
- [0383] 5-[(2-시아노-4,5-디메톡시페닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iab
- [0384] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.17mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 2-아미노-4,5-디메톡시벤조니트릴(89mg, 0.50mmol)로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Iab**(28mg, 36.4%)를 수득하였다. tlc Rf = 0.1 (2% 7N NH₃-MeOH/CH₂Cl₂), m/z obs = 481 (M + Na).
- [0385] 3-페닐설파닐-5-[(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)메틸]-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iac
- [0386] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**(m=0, R₃=Ph)(50mg, 0.17mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 3-트리플루오로메틸아닐린(80mg, 0.50mmol)으로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Iac**(36mg, 48.3%)를 수득하였다. tlc Rf = 0.5 (5% MeOH/CH₂Cl₂), m/z obs = 442 (M + 1).
- [0387] 5-에틸아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iad

- [0388] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**($m=0$, $R_3=Ph$)(80mg, 0.27mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 에틸아민 하이드로클로라이드(23.9mg, 0.30mmol)로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Iad**(53.0mg, 60.4%)를 수득하였다. tlc $R_f = 0.1$ (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.2% Et₃N), m/z obs = 326 ($M + 1$).
- [0389] **3-페닐설파닐-5-프로필아미노메틸-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iae**
- [0390] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**($m=0$, $R_3=Ph$)(80mg, 0.27mmol)를 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 프로필아민 하이드로클로라이드(28mg, 0.30mmol)로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Iae**(41.0mg, 44.8%)를 수득하였다. tlc $R_f = 0.1$ (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.2% Et₃N), m/z obs = 340 ($M + 1$).
- [0391] **5-[(1-카바모일에틸아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iaf**
- [0392] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**($m=0$, $R_3=Ph$)(50mg, 0.17mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 2-아미노프로피온아מיד(62.3mg, 0.50mmol)로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Iaf**(39mg, 62.9%)를 수득하였다. tlc $R_f = 0.5$ (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.2% Et₃N), m/z obs = 369 ($M + 1$).
- [0393] **5-[(3-메톡시페닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iag**
- [0394] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**($m=0$, $R_3=Ph$)(50mg, 0.17mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 3-메톡시아닐린(61.6mg, 0.50mmol)으로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Iag**(26mg, 37.7%)를 수득하였다. tlc $R_f = 0.6$ (5% MeOH/CH₂Cl₂-0.2% Et₃N), m/z obs = 404 ($M + 1$).
- [0395] **5-[(4-부틸페닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iah**
- [0396] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**($m=0$, $R_3=Ph$)(50mg, 0.17mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 4-부틸아닐린(74mg, 0.50mmol)으로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Iah**(17mg, 23.4%)를 수득하였다. tlc $R_f = 0.8$ (5% MeOH/CH₂Cl₂-0.2% Et₃N), m/z obs = 430 ($M + 1$).
- [0397] **5-[(2-플루오로페닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iai**
- [0398] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**($m=0$, $R_3=Ph$)(50mg, 0.17mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 2-플루오로아닐린(55mg, 0.50mmol)으로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Iai**(12mg, 18.2%)를 수득하였다. tlc $R_f = 0.8$ (5% MeOH/CH₂Cl₂-0.2% Et₃N), m/z obs = 392 ($M + 1$).
- [0399] **5-(이소프로필아미노메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 Iaj**
- [0400] 5-포르밀-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **13**($m=0$, $R_3=Ph$)(80mg, 0.27mmol)을 일반적 방법 X에 기술된 바와 같이 이소프로필아민(19.2mg, 0.32mmol)으로 처리하여 아이보리색 고체로서 화합물 **Iaj**(17mg, 18.6%)를 수득하였다. tlc $R_f = 0.3$ (10% 7N NH₃-MeOH/CH₂Cl₂), m/z obs = 362 ($M + Na$).
- [0401] [표 1]
- [0402] 화학식 I의 화합물

[0403] 화학식 I



[0404]

[0405] 위의 화학식 I에서,

[0406] m은 0이고,

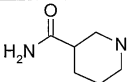
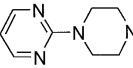
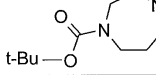
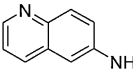
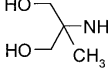
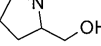
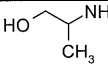
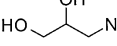
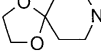
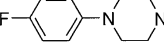
[0407] R2는 NH2이며,

[0408] R7은 CH2NR8R9이고,

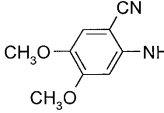
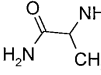
[0409] X는 S이다.

실시예 번호	R ₁	R ₃	NR ₈ R ₉
Ia	H	C ₆ H ₅	NH ₂
Ib	H	C ₆ H ₅	Boc-NH
Ic	H	C ₆ H ₅	CH ₃ NH
Id	H	3-F-C ₆ H ₄	CH ₃ NH
Ie	H	3-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃ NH
If	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ NH
Ig	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃ NH
Ih	H	C ₆ H ₅	HOH ₂ C- 
Ii	H	C ₆ H ₅	

[0410]

Ij	H	C ₆ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH
Ik	H	C ₆ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₃ NH
Il	H	C ₆ H ₅	
Im	H	C ₆ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₄ NH
In	H	C ₆ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₆ NH
Io	H	C ₆ H ₅	
Ip	H	C ₆ H ₅	
Iq	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH=CH-N 
Ir	H	C ₆ H ₅	
Is	H	C ₆ H ₅	
It	H	C ₆ H ₅	
Iu	H	C ₆ H ₅	
Iv	H	C ₆ H ₅	
Iw	H	C ₆ H ₅	
Ix	H	C ₆ H ₅	
Iy	H	C ₆ H ₅	
Iz	H	C ₆ H ₅	
Iaa	H	C ₆ H ₅	

[0411]

Iab	H	C ₆ H ₅	
Iac	H	C ₆ H ₅	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ NH
Iad	H	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂ NH
Iae	H	C ₆ H ₅	CH ₃ (CH ₂) ₂ NH
Iaf	H	C ₆ H ₅	
Iag	H	C ₆ H ₅	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ NH
Iah	H	C ₆ H ₅	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ NH
Iai	H	C ₆ H ₅	2-F-C ₆ H ₄ NH
Iaj	H	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ CHNH

[0412]

[0413]

6-치환된-3-아릴티오인돌-2-카복실산 아마이드 II의 제조(반응식 2 및 4)

[0414]

6-아미노메틸-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIa 및 (2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-6-일메틸)-카
밤산 3급-부틸 에스테르 IIb

[0415]

표제 화합물 IIa 및 IIb는 반응식 2에 따라 화합물 11a 및 11b를 합성하는데 대해서 상술한 바와 같이

제조된다.

[0416] 6-(벤질아미노메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIc

[0417] 인돌 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(100mg, 0.24mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 벤즈알데히드(0.8equiv, 20.4mg, 0.198mmol)로 처리하여 TFA 염으로서 화합물 IIc(80mg, 56.3%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (12% MeOH/CH₂Cl₂-1.0% NH₃) Rf = 0.40, m/z obs = 388 (M +1).

[0418] 6-[(4-니트로벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIId

[0419] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(175mg, 0.42mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 4-니트로벤즈알데히드(0.8equiv, 50.8mg, 0.336mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIId(79mg, 28.7%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (12% MeOH/CH₂Cl₂-1.0% NH₃) Rf = 0.45, m/z obs = 433 (M +1).

[0420] 6-[(4-디메틸아미노벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIe

[0421] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(75mg, 0.18mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 4-디메틸아미노-벤즈알데히드(0.8equiv, 21.5mg, 0.144mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIe(35mg, 27.6%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (12% MeOH/CH₂Cl₂-1.0% NH₃) Rf = 0.45, m/z obs = 431 (M +1).

[0422] 6-[(4-메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIIf

[0423] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(100mg, 0.24mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 톨루알데히드(0.8equiv, 23.8mg, 0.192mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIIf(44mg, 29.9%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-1.0% NH₃) Rf = 0.40, m/z obs = 402 (M +1).

[0424] 6-[(4-메톡시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIIf

[0425] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(100mg, 0.24mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 p-아니스알데히드(0.8equiv, 26.7mg, 0.192mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIIf(42mg, 27.5%)를 수득하였다. m/z obs = 418 (M +1).

[0426] 6-[(4-브로모벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIh

[0427] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(100mg, 0.24mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 4-브로모벤즈알데히드(0.8equiv, 35.9mg, 0.192mmol)로 처리하여 황색 분말로서 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIh(54mg, 34.5%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.50, m/z obs = 466 (M +1).

[0428] 6-[(4-클로로벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIi

[0429] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 4-클로로벤즈알데히드(0.8equiv, 30.4mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIi(47mg, 27.7%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.60, m/z obs = 422 (M +1).

- [0430] 6-[(**바이페닐-4-일메틸**)아미노]메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIj
- [0431] 화합물 11b(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 4-페닐벤즈알데히드(0.8equiv, 39.2mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIj(40mg, 21.6%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (5% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) R_f = 0.20, m/z obs = 464 (M +1).
- [0432] 6-[(3-니트로벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIk
- [0433] 화합물 11b(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 3-니트로벤즈알데히드(0.8equiv, 32.5mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIk(48mg, 27.7%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) R_f = 0.55, m/z obs = 433 (M +1).
- [0434] 6-[(2-니트로벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIl
- [0435] 화합물 11b(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 2-니트로벤즈알데히드(0.8equiv, 32.5mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 화합물 IIl(36mg, 20.8%)을 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) R_f = 0.55, m/z obs = 433 (M +1).
- [0436] 3-페닐설파닐-6-[(4-트리플루오로메틸벤질아미노)메틸]-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIm
- [0437] 화합물 11b(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 4-트리플루오로메틸벤즈알데히드(0.8equiv, 37.8mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIm(50mg, 27.5%)을 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) R_f = 0.40, m/z obs = 456 (M +1).
- [0438] 6-[(3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 II n
- [0439] 화합물 11b(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤즈알데히드(0.8equiv, 42.2mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 II n(38mg, 20.2%)을 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) R_f = 0.25, m/z obs = 474 (M +1).
- [0440] 6-[(2-아미노프로피오닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIo
- [0441] 화합물 11b(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(100mg, 0.24mmol)를 방법 XV에 기술된 바와 같이 Boc-Ala-OSu(1.10equiv, 76.2mg, 0.266mmol)로 처리하여 Boc 보호된 생성물을 수득한 다음에, TFA(5.0ml, 99%)로 처리하여 TFA 염으로서 화합물 IIo(78mg, 48.2%)를 수득하였다. m/z obs = 369 (M +1), 391 (M + Na).
- [0442] 6-[(2-아미노아세틸아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIp
- [0443] 화합물 11b(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(60mg, 0.145mmol)를 방법 XV에 기술된 바와 같이 Boc-Gly-OSu(1.10equiv, 43.5mg, 0.16mmol)로 처리하여 Boc 보호된 생성물을 수득한 다음에, TFA(5.0ml, 99%)로 처리하여 TFA 염으로서 화합물 IIp(56mg, 82.3%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) R_f = 0.20, m/z obs = 355 (M +1).
- [0444] 6-[(2-아미노-3-메틸펜타노일아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIq
- [0445] 화합물 11b(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(60mg, 0.145mmol)를 방법 VIII에 기술된 바와 같이 Boc-Ile-OSu(1.10equiv,

52.5mg, 0.16mmol)로 처리하여 Boc 보호된 생성물을 수득한 다음에, TFA(5.0ml, 99%)로 처리하여 TFA 염으로서 화합물 **IIq**(41mg, 53.9%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.25, m/z obs = 411 (M +1).

[0446] 2-아미노펜탄디오산 5-아미드 1-[(2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-6-일메틸)-아미드] **IIr**

[0447] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(60mg, 0.145mmol)를 방법 XV에 기술된 바와 같이 Boc-Gln-OSu(1.10equiv, 54.9mg, 0.16mmol)로 처리하여 Boc 보호된 생성물을 수득한 다음에, TFA(5.0ml, 99%)로 처리하여 TFA 염으로서 화합물 **IIr**(42mg, 53.8%)을 수득하였다. m/z obs = 426 (M +1).

[0448] 6-[(2-아미노-3-(1H-인돌-3-일)프로피오닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **IIs**

[0449] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(60mg, 0.145mmol)를 방법 VIII에 기술된 바와 같이 Boc-Trp-OSu(1.10equiv, 64.2mg, 0.16mmol)로 처리하여 Boc 보호된 생성물을 수득한 다음에, TFA(5.0ml, 99%)로 처리하여 TFA 염으로서 화합물 **IIs**(64mg, 73.8%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.15, m/z obs = 484 (M +1).

[0450] 6-[(2-아미노-3-페닐프로피오닐아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **IIt**

[0451] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(60mg, 0.145mmol)를 방법 XV에 기술된 바와 같이 Boc-Phe-OSu(1.10equiv, 58mg, 0.16mmol)로 처리하여 Boc 보호된 생성물을 수득한 다음에, TFA(5.0mL, 99%)로 처리하여 TFA 염으로서 화합물 **IIt**(59mg, 72.8%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.20, m/z obs = 445 (M +1).

[0452] 6-[(2-아미노-4-메틸설파닐부티릴아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **IIu**

[0453] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(60mg, 0.145mmol)를 방법 XV에 기술된 바와 같이 Boc-Met-OSu(1.10equiv, 55.4mg, 0.16mmol)로 처리하여 Boc 보호된 생성물을 수득한 다음에, TFA(5.0ml, 99%)로 처리하여 TFA 염으로서 화합물 **IIu**(58mg, 73.7%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.55, m/z obs = 429 (M +1).

[0454] 6-[(2-메톡시나프탈렌-1-일메틸)아미노]메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **IIv**

[0455] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 2-메톡시-1-나프탈데히드 (0.8equiv, 40.0mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIv**(48mg, 35.8%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (15% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.15, m/z obs = 468 (M +1).

[0456] 6-[(2,4-디메톡시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **IIw**

[0457] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 2,4-디메톡시벤즈알데히드 (0.8equiv, 36.1mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIw**(58mg, 45%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (15% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.15, m/z obs = 448 (M +1).

[0458] 6-[(3-페녹시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **IIx**

- [0459] 화합물 **11b**(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 3-페녹시벤즈알데히드 (0.8equiv, 44.4mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIx**(46mg, 33.6%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.4, m/z obs = 480 (M +1).
- [0460] **6-[(3-메톡시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIy**
- [0461] 화합물 **11b**(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 3-메톡시벤즈알데히드 (0.8equiv, 29.9mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIy**(42mg, 34.8%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.25, m/z obs = 418 (M +1).
- [0462] **6-[(2-메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIz**
- [0463] 화합물 **11b**(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 2-메틸벤즈알데히드 (0.8equiv, 27.7mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIz**(32mg, 27.6%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.35, m/z obs = 402 (M +1).
- [0464] **6-[(3-메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIaa**
- [0465] 화합물 **11b**(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(110mg, 0.266mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 3-메틸벤즈알데히드 (0.8equiv, 27.7mg, 0.213mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIaa**(53mg, 45.7%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.4, m/z obs = 402 (M +1).
- [0466] **6-[(2-플루오로-3-트리플루오로메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIab**
- [0467] 화합물 **11b**(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(100mg, 0.24mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 2-플루오로-3-트리플루오로 메틸벤즈알데히드(1.0equiv, 48.5mg, 0.24mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIab**(74mg, 60.2%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (2% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.3, m/z obs = 474 (M +1).
- [0468] **6-[(2-메톡시벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIac**
- [0469] 화합물 **11b**(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(100mg, 0.24mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 2-메톡시벤즈알데히드 (1.0equiv, 33.4mg, 0.24mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIac**(48mg, 43.8%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.40, m/z obs = 418 (M +1).
- [0470] **6-[(2,6-디아미노헥사노일아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 IIad**
- [0471] 화합물 **11b**(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(100mg, 0.242mmol)를 방법 XV에 기술된 바와 같이 Boc-Lys(Boc)-OSu(즉, 이 중으로 N-Boc-보호된 라이신 N-하이드록시석신이미드 에스테르)(1.10equiv, 118mg, 0.266mmol)로 처리하여 Boc 보호된 생성물을 수득한 다음에, TFA(5.0ml, 99%)로 처리하여 TFA 염으로서 화합물 **IIad**(72mg, 45.6%)를 수득 하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.35, m/z obs = 426 (M +1).
- [0472] **3-아미노-N-(2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-6-일메틸)석신암산 IIae**
- [0473] 화합물 **11b**(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(60mg, 0.145mmol)를 방법 XV에 기술된 바와 같이 Boc-Asp(OtBu)-OSu(1.10equiv, 61.8mg, 0.16mmol)로 처리하여 Boc 보호된 생성물을 수득한 다음에, TFA(5.0ml, 99%)로 처리하

여 TFA 염으로서 화합물 **IIae**(52mg, 68.1%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.55, m/z obs = 413 (M +1).

[0474] 6-([(10-클로로-안트라센-9-일메틸)아미노]메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **IIaf**

[0475] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 10-클로로-9-안트라알데히드(1.0equiv, 52.5mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIaf**(53mg, 43.6%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.40, m/z obs = 522 (M +1).

[0476] 6-([(비스-(3-푸릴-2-일-알릴)아미노]메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **IIag**

[0477] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 트랜스-3-(2-푸릴)아크롤레인(2.0equiv, 53.2mg, 0.436mmol)으로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIag**(28mg, 23.5%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.65, m/z obs = 510 (M +1).

[0478] 6-[(3,5-디클로로-2-하이드록시벤질아미노]메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **IIah**

[0479] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 2-하이드록시-3,5-디클로로벤즈알데히드(1.0equiv, 41.6mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIah**(37mg, 33.4%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.5, m/z obs = 509 (M +1).

[0480] 6-[(3-브로모-4,5-디메톡시벤질아미노]메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **IIai**

[0481] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 3,4-디메톡시-5-브로모벤즈알데히드(1.0equiv, 54mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIai**(63mg, 51.4%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.5, m/z obs = 526 (M +1).

[0482] 6-[(4-벤질옥시-3-메톡시벤질아미노]메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **IIaj**

[0483] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 3-메톡시-4-페녹시벤즈알데히드(1.0equiv, 53mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIaj**(60mg, 49.2%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.5, m/z obs = 524 (M +1).

[0484] 6-[(3-벤질옥시-4-메톡시벤질아미노]메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **IIak**

[0485] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 3-벤질옥시-4-메톡시벤즈알데히드(1.0equiv, 53mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIak**(62mg, 50.8%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.5, m/z obs = 524 (M +1).

[0486] 6-([(5-니트로티오펜-2-일메틸)아미노]메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 **IIal**

[0487] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 5-니트로-2-티오펜카복시알데히드(1.0equiv, 34.3mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIal**(36mg, 35%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) Rf = 0.55, m/z obs = 439 (M +1).

- [0488] 4-[[2-카바모일-3-페닐설파닐-1H-인돌-6-일메틸]아미노]메틸}벤조산 메틸 에스테르 IIam
- [0489] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(80mg, 0.194mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 4-포르밀 벤조에이트(1.0equiv, 31.85mg, 0.194mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIam(39mg, 41.9%)을 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) R_f = 0.50, m/z obs = 446 (M +1).
- [0490] 6-[[3,3-디페닐알릴아미노]메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIan
- [0491] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(80mg, 0.194mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 β-페닐신남알데히드(1.0equiv, 40.4mg, 0.194mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIan(28mg, 27.5%)을 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) R_f = 0.50, m/z obs = 490 (M +1).
- [0492] 3-페닐설파닐-6-[[4-스티릴벤질아미노]메틸]-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIao
- [0493] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 트랜스-4-스틸벤카복시알데히드(1.0equiv, 45.4mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIao(25mg, 21.8%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) R_f = 0.6, m/z obs = 490 (M +1).
- [0494] 6-[(2-플루오로-6-트리플루오로메틸벤질아미노)메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIap
- [0495] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 2-트리플루오로메틸-6-플루오로벤즈알데히드(1.0equiv, 41.0mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIap(22mg, 19.8%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) R_f = 0.6, m/z obs = 474 (M +1).
- [0496] 6-[[3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)알릴아미노]메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIaq
- [0497] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 4-하이드록시-3-메톡시신남알데히드(1.0equiv, 38.8mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIaq(20mg, 18.5%)를 수득하였다. m/z obs = 490 (M +1).
- [0498] 6-([5-(2-클로로페닐)-푸란-2-일메틸]아미노)메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIar
- [0499] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 5-(2-클로로-페닐)푸르푸랄(1.0equiv, 45mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIar(28mg, 24.6%)을 수득하였다. m/z obs = 488 (M +1).
- [0500] 6-[[1-벤젠설포닐-1H-피롤-2-일메틸]아미노]메틸)-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIas
- [0501] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 1-(페닐설포닐)-2-피롤카복스알데히드(1.0equiv, 51.3mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 IIas(53mg, 44%)를 수득하였다. m/z obs = 517 (M +1).
- [0502] 6-[[비스-(5-니트로푸란-2-일메틸)아미노]메틸]-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아마이드 IIat
- [0503] 화합물 11b(반응식 4, $m=0$, $R_3=Ph$)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 5-니트로-2-푸르알데히드

(2.0equiv, 61.5mg, 0.436mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIat**(22mg, 17.3%)를 수득하였다.
m/z obs = 548 (M +1).

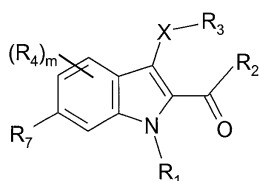
[0504] 6-[(5-니트로푸란-2-일메틸)아미노]메틸}-3-페닐설파닐-1H-인돌-2-카복실산 아미드 **IIau**

[0505] 화합물 **11b**(반응식 4, m=0, R₃=Ph)(90mg, 0.218mmol)를 방법 IX에 기술된 바와 같이 5-니트로-2-푸르알데히드 (1.0equiv, 31mg, 0.218mmol)로 처리하여 HCl 염으로서 분리된 화합물 **IIau**(43mg, 43.1%)를 수득하였다. 유리 염기의 tlc (10% MeOH/CH₂Cl₂-0.25% NH₃) R_f = 0.5 m/z obs = 423 (M +1).

[0506] [표 2]

[0507] 화학식 II의 화합물

[0508] 화학식 II



[0509]

[0510] 위의 화학식 II에서,

[0511] m은 0이고,

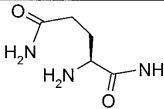
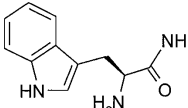
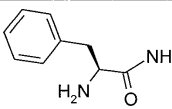
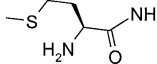
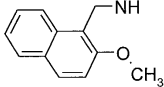
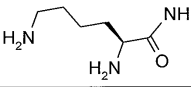
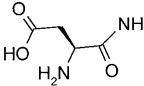
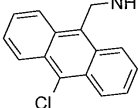
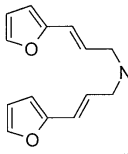
[0512] R₂는 NH₂이며,

[0513] R₇은 CH₂NR₈R₉이고,

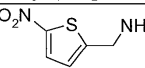
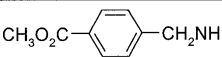
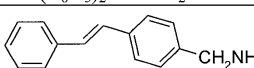
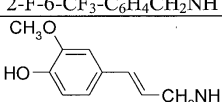
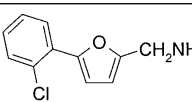
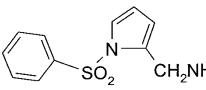
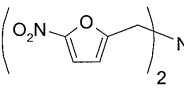
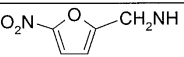
[0514] X는 S이다.

실시예 번호	R ₁	R ₃	NR ₈ R ₉
IIa	H	C ₆ H ₅	NH ₂
IIb	H	C ₆ H ₄	Boc-NH
IIc	H	C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂ NH
IId	H	C ₆ H ₅	4-O ₂ N-C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIe	H	C ₆ H ₅	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIf	H	C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIf	H	C ₆ H ₅	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIh	H	C ₆ H ₅	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIi	H	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIj	H	C ₆ H ₅	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIk	H	C ₆ H ₅	3-O ₂ N-C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIl	H	C ₆ H ₅	2-O ₂ N-C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIm	H	C ₆ H ₅	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIo	H	C ₆ H ₅	3-F-5-CF ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIp	H	C ₆ H ₅	CH ₃ CH(NH ₂)C(=O)NH
IIq	H	C ₆ H ₅	H ₂ NCH ₂ C(=O)NH

[0515]

IIr	H	C ₆ H ₅	
IIs	H	C ₆ H ₅	
IIt	H	C ₆ H ₅	
IIu	H	C ₆ H ₅	
IIv	H	C ₆ H ₅	
IIw	H	C ₆ H ₅	2,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂ NH
IIx	H	C ₆ H ₅	3-C ₆ H ₅ O-C ₆ H ₄ CH ₂ NH
Ily	H	C ₆ H ₅	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIz	H	C ₆ H ₅	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIaa	H	C ₆ H ₅	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIab	H	C ₆ H ₅	2-F-3-CF ₃ -C ₆ H ₃ CH ₂ NH
IIac	H	C ₆ H ₅	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ NH
IIad	H	C ₆ H ₅	
IIae	H	C ₆ H ₅	
IIaf	H	C ₆ H ₅	
IIag	H	C ₆ H ₅	
IIah	H	C ₆ H ₅	3,5-(Cl) ₂ -2-OH-C ₆ H ₃ CH ₂ NH
IIai	H	C ₆ H ₅	3-Br-4,5-(CH ₃ O) ₂ -

[0516]

			$C_6H_4CH_2NH$
IIaj	H	C_6H_5	4- $C_6H_5CH_2O-3-CH_3-$ $C_6H_4CH_2NH$
IIak	H	C_6H_5	3- $C_6H_5CH_2O-4-CH_3-$ $C_6H_4CH_2NH$
IIal	H	C_6H_5	
IIam	H	C_6H_5	
IIan	H	C_6H_5	$(C_6H_5)_2C=CCH_2NH$
IIao	H	C_6H_5	
IIap	H	C_6H_5	2-F-6- $CF_3-C_6H_4CH_2NH$
IIaq	H	C_6H_5	
IIar	H	C_6H_5	
IIas	H	C_6H_5	
IIat	H	C_6H_5	
IIau	H	C_6H_5	

[0517]

[0518] 생물학적 실시예

[0519] CK1 ϵ 억제제를 선별하기 위한 카제인 키나제 입실론 ^{33}P -ATP 여과 플레이트 분석

[0520] 목적:

[0521] 본 분석은 시험관내 ^{33}P -ATP 여과 분석을 사용하여 효소 카제인 키나제 I ϵ 에 의한 기질 카제인의 인산화를 억제하는 화합물의 능력을 측정하는 것이다. 화합물은 표 3에 요약되어 있는 IC₅₀ 값 또는 10 μ M 농도에서의 억제율 %을 산출하기 위하여 5가지 농도에서 이중으로 시험하였다.

[0522] 재료:

[0523] 장비:

[0524] 베크만 바이오맥(Beckman Biomek) 2000 액체 취급 로봇트

[0525] 베크만 멀티맥(Multimek) 96 자동화 96 채널 피펫터(Pipettor)

[0526] 밀리포어 배큘 매니폴드 베이직 키트(Millipore Vacuum Manifold Basic Kit) # MAVM0960R

[0527] 타이터테크 멀티드롭(Titertek Multidrop) 액체 분배기

[0528] 팩카드 톱카운트(Packard TopCount) NXT 액체섬광계수기

[0529] 플레이트:

[0530] 코스타(Costar) EIA/RIA 플레이트 #9018

- [0531] 팔콘(Falcon) 96웰 U 바닥 폴리스티렌 플레이트 #353910
- [0532] 밀리포어 멀티스크린(Multiscreen) 96웰 여과 플레이트 #MAPHNOB50
- [0533] 밀리포어 멀티스크린 톱카운트 어댑터 플레이트 #SE3M203V6
- [0534] 화학물질:
- [0535] EGTA(제조원: 시그마(SIGMA) #E-3889)
- [0536] 카제인(탈인산화됨)(제조원: 시그마 #C-4032)
- [0537] ATP(제조원: 시그마 #A-7699)
- [0538] DTT(제조원: 피셔 바이오테크(Fisher Biotech) #BP1725)
- [0539] 트리클로로아세트산(제조원: 시그마 #T-6399)
- [0540] γ -³³P-ATP 1mCi/37MBq(제조원: 퍼킨 엘머 라이프 사이언시즈(Perkin Elmer Life Sciences) #NEG-602H)
- [0541] 효소:
- [0542] 당업계의 숙련된 전문가에게 잘 알려진 바와 같은 발효 및 정제공정으로부터 수득된 카제인 키나제 I ϵ 최종 농도 0.58mg/ml. 상기 효소는 -80℃에서 100 μ l 분취액으로 저장된다.
- [0543] 화합물:
- [0544] 시험용 화합물을 100% DMSO에 용해된 동결된 10mM 화합물 원액으로 공급한다.
- [0545] **분석 조건:**
- [0546] 웰당 최종 분석 총용적은 다음과 같이 준비한 50 μ l에 해당한다:
- [0547] 5 μ l의 희석된 화합물 원액(10, 1, 0.1, 0.01 또는 0.001 μ M),
- [0548] 5 μ l의 탈인산화된 카제인 최종 농도 0.2 μ g/ μ l,
- [0549] 20 μ l의 CK1 ϵ 최종 농도 3ng/ μ l, 및
- [0550] 냉각 ATP(10 μ M 최종)와 혼합된 20 μ l의 γ -³³P-ATP 최종 농도 0.02 μ Ci/ μ l.
- [0551] **방법:**
- [0552] 1. 500mL의 신선한 분석 완충액을 제조한다: 50mM 트리스 pH 7.5, 10mM MgCl₂, 2mM DTT 및 1mM EGTA
- [0553] 2. 평가될 화합물은 100% DMSO에 용해된 10 μ l의 10mM 원액으로 수득한다. 바이오맥 2000 액체 취급 로봇트를 사용하여, 팔콘 U 바닥 플레이트에 5 μ l 첨가물로 첨가된 일련의 희석색을 만들어서 10, 1, 0.1, 0.01 및 0.001 μ M 최종 화합물 희석액을 수득한다. 일반적으로, 대조 웰로 작용하는 칼럼 1 및 12를 갖는 96웰 플레이트당 8개의 화합물을 시험한다. 일상적인 선별시험은 4개의 분석 플레이트에 해당하는 32개의 화합물로 구성될 것이다.

[0554] 3. 분석 플레이트 지도는 이하의 패턴 CK1εPlateMap.xls에 따라서 설정한다.

CK1ε 여과분석 플레이트 지도												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	전체	화합물 1					화합물 5					비특이적
B		화합물 1					화합물 5					
C		화합물 2					화합물 6					
D		화합물 2					화합물 6					
E		화합물 3					화합물 7					
F		화합물 3					화합물 7					
G		화합물 4					화합물 8					
H		화합물 4					화합물 8					
1010.10.010.001uM 전체 효소+카제인+완충액+33P-ATP 1010.10.010.001uM 비특이적 카제인+완충액+33P-ATP 시험 효소+화합물+카제인+33P-ATP												

[0555]

[0556] 4. 지시된 바와 같이 5 μ l의 화합물을 첨가한 다음에, 적절한 웰에 5 μ l의 탈인산화 카제인(증류된 H₂O에 용해됨)(0.2 μ g/ μ l) 및 20 μ l의 CK1 ϵ (3ng/ μ l)를 첨가한다.

[0557] 5. 마지막으로, 20 μ l의 γ -³³P-ATP(0.02 μ Ci/ μ l)/10 μ M 내 ATP(웰당 대략 2x10⁶ CPM에 해당함)를 첨가한다.

[0558] 6. 상기 50 μ l의 반응액 용적을 함유하는 팔콘 U 바닥 시험 플레이트를 와동시키고, 실온에서 2시간 동안 항온처리한다.

[0559] 7. 2시간이 종료하면, 베크만 멀티메크를 사용하여 분석 플레이트에 65 μ l의 빙냉 2mM 냉 ATP(분석 완충액 내에서 제조됨)를 첨가함으로써 반응을 중지시킨다.

[0560] 8. 동시에, 밀리포어 MAPH 여과 플레이트에 해당하는 번호에 증류된 H₂O 중에서 제조된 25 μ l의 100% 빙냉 TCA를 첨가한다.

[0561] 9. 손에 질 수 있는 8-채널 피펫터를 사용하여, 팔콘 U-바닥 플레이트로부터 100 μ l의 반응 혼합물을 TCA로 미리 침지시킨 밀리포어 MAPH 여과 플레이트에 옮긴다.

[0562] 10. 밀리포어 MAPH 여과 플레이트를 부드럽게 혼합시키고, 실온에서 30분 이상 동안 정치시켜 단백질이 침전하도록 한다.

[0563] 11. 30분 후에, 여과 플레이트를 밀리포어 배큘 매니폴드 상에 배치하고, MAPH 필터는 보다 고진공 셋팅에서는 "에어 로크(air lock)"를 일으키는 경향이 있기 때문에 8mm Hg 에서만 여과한다.

[0564] 12. 여과 플레이트를 2x150 μ l 20% TCA, 2x150 μ l 10% TCA 및 2x150 μ l 5% TCA를 사용하여 순차적으로 세척하고 여과한다(플레이트당 총 6회 세척/웰당 900 μ l).

[0565] 13. 플레이트를 실온에서 밤새 건조시킨다. 다음 날에 타이터테크 멀티드롭 분배기를 사용하여 웰당 40 μ l의 팩카드 마이크로신티(Microscint)-20 섬광액체를 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고 팩카드 톱카운트 NXT 섬광계수기에서 웰당 2분 동안 계수한다(CPM 값/웰을 제공함).

[0566] **계산:**

[0567] 1. CPM(Counts Per Minute) 데이터를 독점적인 데이터 계산 및 보관 데이터베이스(archiving database)(Activity Base by IDBS version 5.0)에 대입시킨다.

[0568] 2. 각각의 플레이트에 대한 칼럼 1은 임의의 억제성 화합물의 부재 하에서 효소의 총 인산화 활성을 반영한 것이며, 따라서 100%를 나타낸다. 칼럼 12는 억제성 화합물 및 효소의 부재 하에서의 임의의 비특이적 인산화/유지된 방사능 활성을 반영하는 것이다. 일반적으로, "비특이적인" 약 1%의 전체 CPM이 관찰된다.

[0569] 3. 각각의 플레이트에 대한 "전체" 및 "비특이적" CPM을 측정함으로써, 시험 화합물의 각각의 농도에 대하여 기질을 인산화시키는 효소의 능력의 억제 %를 측정할 수 있다. 이 억제 % 데이터를 사용하여 액티비티베이스 계산 프로토콜(Activitybase calculation protocol)(DG0027-CK1-D-BL)을 사용한 비선형 곡선 맞춤 프로그램(non-linear curve fit program)을 사용하여 화합물에 대한 IC₅₀ 값(화합물이 효소 활성을 50%까지 억제할 수 있는 농도)을 계산한다.

[0570] 4. 반응속도 시험은 ATP에 대한 K_m 값이 이 분석 시스템에서 $21\ \mu\text{M}$ 인 것으로 결정하였다.

[0571] CKI δ 억제제에 대한 카제인 키나제 I δ 스트렙타비딘 친화성 막 플레이트 분석

[0572] 목적:

[0573] 시험 화합물을 스트렙타비딘 친화성 막(SAM) 비오티인 포획 플레이트(Promega V7542)에서 CKI δ 활성에 대하여 평가하기 위한 것이다.

[0574] 공급 및 시약:

[0575] HEPES 시그마 # H3375 MW = 238.3; β -글리세롤 포스페이트 시그마 #G-9891 MW = 216.0; EDTA 0.5M, pH 8.0 지브코BRL; 나트륨 오르토바나데이트 ACROS # 205330500 MW = 183.9; DTT(DL-디티오프레이톨) 시그마 # D-5545 MW = 154.2; 염화마그네슘 ACROS # 41341-5000 MW = 203.3; ATP 시그마 # A-7699 MW = 551.1; γ ³³P ATP NEN # NEG602H; 카제인 키나제 I δ 시그마 # C4455; 카제인 키나제 I 기질 뉴잉글랜드 펩타이드 비오틴-RRKDLHDDEDEAMSITA MW = 2470

[0576] 키나제 완충액(KB, 100mL)은 다음과 같이 제조한다:

[0577] 50mM HEPES, pH 8.0 5mL의 1M 원액

[0578] 10mM MgCl 1mL의 1M 원액

[0579] 10mM β-글리세로포스페이트 1mL의 1M 원액

[0580] 2.5mM EDTA 500 μ l의 500mM 원액

[0581] 1mM 나트륨 오르토바나테이트 100 μ l의 1M 원액

[0582] 1mM DTT 100 μ l의 1M 원액

[0583] 물 92.3mL.

[0584] ATP 매스터 믹스(Master Mix)는 다음과 같이 제조한다:

[0585] 물 중의 1M ATP 용액(1M ATP 원액) 1mL를 제조한다. 12mL의 KB에 12 μ L의 1M ATP 용액을 첨가한 다음에, 12 μ L의 ^{33} P ATP(10 μ Ci/ μ L), NEG602H(Perkin Elmer)를 첨가한다.

[0586] 다음과 같이 반응 플레이트를 제조하고, 분석을 수행한다:

[0587] 1. 반응 플레이트 웰에 시험 화합물 억제제를 갖거나 갖지 않는 웰당, 10 μ l의 KB를 첨가한다.

[0588] 2. 웰당 $60\mu\text{l}$ 의 KB를 첨가한다.

[0589] 3. 웰당 10 μ l의 500 μ M 펩타이드 기질을 첨가한다.

[0590] 4. 플레이트를 37℃로 조정한다.

[0591] 5. 웰당 $10\mu\text{l}$ 의 CK1 δ 의 1:10 희석액 = $0.42\mu\text{g}$ 또는 0.68유니트를 첨가한다.

[0592] 6. 웰당 $10\mu\text{l}$ 의 ATP 매스터 믹스를 사용하여 반응을 개시시킨다.

[0593] 7. 반응 플레이트를 37°C의 항온처리기 내에 10분 동안 배치시킨다.

[0594] 8. $10\mu\text{l}$ 의 1M ATP에 의해서 반응을 중지시킨다. SAM 플레이트에 $20\mu\text{l}$ 를 옮기고, 실온에서 10분 동안 정치시킨다.

[0595] 9. 진공 매니폴드 상에서 100 μ l의 2M NaCl 용액으로 3회 세척한 다음에, 100 μ l의 2M NaCl 및 1% H₃PO₄ 용액으로 3회 세척하고, 그 후에 100 μ l의 물로 3회 세척한다.

[0596] 10. 여과 플레이트를 램프 하에서 30분 동안 건조시킨다.

[0597] 11. 플레이트의 바닥을 밀봉하고, 20 μ l의 마이크로신티 20을 첨가한다.

[0598] 12. 톱카운트(TOPCOUNT)를 읽는다.

[0599] 세포성 일주기성 분석 실험방법

[0600] 세포배양:

[0601] *Mper1-luc* Rat-1 섬유아세포(P2C4) 배양물을 매 3-4일 마다(~10-20% 합류(confluence)) 150cm² 벤티드(vented) 폴리스티렌 조직배양 플라스크(Falcon # 35-5001) 상에서 분할하고, 37℃ 및 5% CO₂ 하에 성장배지 [EMEM(Cellgro #10-010-CV); 10% 태아소혈청(FBS; Gibco #16000-044); 및 50I.U./mL 페니실린-스트렙토마이신(Cellgro #30-001-C1)]에서 유지시킨다. 데이터는 표 3에 나타내었다.

[0602] 안정한 형질감염:

[0603] 30-50% 합류시에 Rat-1 섬유아세포 배양물을 안정한 형질감염을 위한 제오신 내성 선택가능한 마커 및 mPer-1 프로모터-구동 루시페라제 리포터 유전자를 함유하는 벡터로 공동-형질감염시킨다. 24-48시간 후에, 배양물을 96웰 플레이트 상에 분할시키고, 50-100 μ g/mL 제오신(Invitrogen #45-0430)이 보충된 성장배지 내에서 10-14일 동안 유지시킨다. 성장배지를 100 μ M 루시페린(Promega #E1603)로 보충하고, 톱카운트 섬광계수기(Packard Model #C384V00) 상에서 루시페라제 활성을 분석함으로써 리포터 발현을 위한 제오신-내성의 안정한 형질감염체를 평가한다. 제오신-내성 및 *mPer1*-구동 루시페라제 활성 둘 다를 발현하는 Rat-1 클론을 50% 말 혈청 [HS(Gibco #16050-122)] 혈청 쇼크에 의해서 동조화시키고, 일주기성 리포터 활성화에 대해서 평가한다. 화합물 시험을 위해서 *Mper1-luc* Rat-1 섬유아세포 클론 P2C4를 선택한다.

[0604] 동조화(synchronization) 프로토콜:

[0605] 불투명한 96-웰 조직배양 플레이트(PerkinElmer #6005680) 상에 *Mper1-luc* Rat-1 섬유아세포(P2C4)(40-50% 합류)를 분주하고, 배양이 100% 합류에 도달할 때까지(48-72h) 100 μ g/mL의 제오신(Invitrogen #45-0430)이 보충된 성장배지 내에서 유지시킨다. 배양물을 37℃ 및 5% CO₂ 하에서 2시간 동안, 100 μ l의 동조화 배지 [EMEM(Cellgro #10-010-CV); 100 I.U./mL 페니실린-스트렙토마이신(Cellgro #30-001-C1); 50% HS(Gibco #16050-122)]로 동조화시킨다. 동조화시킨 후에, 배양물을 100 μ l EMEM(Cellgro #10-010-CV)으로 실온에서 10분 동안 세정한다. 세정한 후에, 배지를 300 μ l의 CO₂-비의존성 배지[C02I(Gibco #18045-088); 2mM L-글루타민(Cellgro #25-005-C1); 100I.U./mL 페니실린-스트렙토마이신(Cellgro #30-001-C1); 100 μ M 루시페린(Promega #E1603)]로 대체시킨다. 일주기성 효과에 대해서 시험하는 화합물을 0.3% DMSO(최종 농도) 중의 CO₂-비의존성 배지에 첨가한다. 배양물을 즉시 톱실(TopSeal)-A 필름(Packard #6005185)으로 밀봉하고, 루시페라제 활성 측정을 위해서 옮긴다.

[0606] 자동화된 일주기성 리포터 측정:

[0607] 동조화시킨 후에, 분석 플레이트를 조직배양 향온처리기(Forma Scientific Model #3914) 내에서 37℃로 유지시킨다. 생체내 루시페라제 활성은 톱카운트 섬광계수기(Packard Model #C384V00) 상에서 상대적 광출력을 측정함으로써 평가한다. ORCA 로봇 팔(Beckman Instruments) 및 SAMI-NT 자동화 스케줄링 소프트웨어(Version 3.3; SAGIAN/Beckman Instruments)를 사용하여 플레이트를 향온처리기로부터 판독기로 옮긴다.

[0608] 데이터 분석:

[0609] 데이터를 도입하고, 처리하고, 그래프화하기 위해서 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel) 및 엑스엘피트(XLfit)(Version 2.0.9; IDBS)을 사용한다. 상대적 광출력 최소값 사이의 간격을 몇일에 걸쳐서 측정하거나,

푸리에 변환(Fourier Transform)에 의해서 기간분석(period analysis)을 수행한다. 두가지 방법은 모두 일주기성 기간의 범위에 걸쳐서 거의 동일한 기간 평가를 제공한다. 효력은 기간의 1시간 연장을 유도하는 효과적인 μM 농도인 $\text{EC}_{\Delta t+1h}$ 로 보고한다. 쌍곡선을 엑셀피트(XLfit)에서 기간 변화(y-축) 대비 시험 화합물의 농도(x-축)로 표현된 데이터에 맞추므로써 데이터를 분석하고, 이 곡선으로부터 $\text{EC}_{\Delta t+1h}$ 를 내삽한다.

[0610] 래트 일주기성 사이클 분석

[0611] 이 분석은 생체내에서 일주기성 사이클에 대한 시험 화합물의 영향을 평가하기 위한 수단을 제공한다. 출발 체중이 200-250g인 수컷 위스타 래트(Wistar rats; Charles River)를 사용한다. 각각의 동물은 시험하기 전에 개별적으로 조절된 환경에 개별적으로 수용하고, 12/12시간(h) 명/암 사이클(06:00h에 불을 켜) 하에서 24-28 °C의 열중성 주위온도를 유지시키며, 표준 실험실 먹이 및 물을 마음대로 제공한다. 각각의 래트에게 복강내 바이오텔레메트리 트랜스미터(intra-abdominal biotlemetry transmitter)(Minnimitter-VMFH, Series 4000, Sunriver, OR)를 이식하여 코어 체온 및 일반적 활성을 모니터한다. 각각의 트랜스미터는 제조사의 추천에 따라서 전신 마취제인 케타민/크실라진(78/13mgkg⁻¹, ip) 하에서 이식하고, 동물이 7-10일 동안 회복하도록 한다. 회복기 후에, 각각의 동물의 내적 일주기성 사이클을 설정하기 위하여 동물을 지속적인 암사이클(0/24h 명/암 사이클)에 배치하고, 동물들은 시험 화합물을 투여하기 전에 7-10일 동안 자유롭게 다니도록 한다. 투약 레지멘 중에, 동물은 48시간의 기간에 걸쳐서 특성의 CT(일주기성 시간)에 비히클 또는 화합물을 투약받는다(ip, sc, 또는 po). 동물들은 투약 레지멘이 완료된 후에 지속적인 암사이클(0/24h 명/암 사이클)에서 5 내지 7일 동안 모니터한다. 각각의 실험을 위해서, 5분 간격으로 복부 온도 및 일반적 활성 데이터의 표본을 추출한다. 분석을 위해서, 미니미터(Minimitter)에 의해서 공급된 바이탈뷰(VitalView) 및 액티뷰(Actiview) 소프트웨어를 사용한다. 첫날에 각각의 래트에 대해서 수득된 관찰된 복부 온도를 수평선 상에 도시한다. 관찰된 복부온도의 라인을 일주기성 시간에 따라서 가로좌표 아래에 정렬한다(x-축). 각각의 연속적인 날에 대해서 관찰된 복부 온도를 유사한 방식으로 개별적인 라인으로 도시하여 세로좌표를 제공한다(y-축, 일). 매일 나타나는 코어 체온의 초기 상승을 직선으로 연결하며, 이것은 각각의 개별적인 래트에 대하여 소정의 날에 일주기성 상을 평가하기 위하여 수일을 사용하도록 허용한다. 투약을 하기 전 및 후에 상의 직선 수일 평가를 사용함으로써 상에 대한 처리의 효과를 측정한다. 활성 화합물에 의한 처리는 처리 전 및 후의 비히클 대조군에 대비하여 화합물 처리 전에 코어 체온의 매일의 초기 상승을 연결하는 직선과 화합물 처리 후에 코어 체온의 초기 상승을 연결하는 직선 사이에서 더 큰 변위를 야기할 수 있다. 처리된 동물에 대하여 투약하기 전일에 예상된 이들 상 사이의 차이를 계산한다. 스튜던트 t 시험과 함께 ANOVA를 사용하여 군들 사이에서 평균 체온 일주기성 이동을 분 단위로 비교한다.

[0612] [표 3]

생물학적 데이터		
화합물 번호	카제인 키나제 Iε ³³ P-ATP 여과 플레이트 분석 K _i (μM) (*는 2회 이상의 측정의 평균을 나타낸다)	세포 분석 EC _{Δt+1h} (μM)
Ia	0.07	0.44
Ib		
Ic	0.14*	
Id	0.14	5.67
Ie	0.34	3.34
If	0.71	
Ig	4.45	
Ih	1.74	
Ii	0.24	
Ij	0.20*	
Ik	0.093	
Il	0.88	
Im	0.064	4.55
In	0.11	5.11
Io	≈10	

[0613]

I _p	0.074	1.87
I _q	0.31	>3
I _r	0.13	>10
I _s	0.12*	7.85
I _t	0.45	2.70
I _u	0.60	
I _v	0.36*	
I _w	0.065	
I _x	0.13	
I _y	0.34	
I _z	0.32	
I _{aa}	>10	
I _{ab}	>10	
I _{ac}	≈10	
I _{ad}	0.09	
I _{ae}	0.58	
I _{af}	0.39	
I _{ag}	2.23	
I _{ah}	4.28*	
I _{ai}	6.85	6.91
I _{aj}	0.54	
II _a	0.097	
II _b	2.33	
II _c	0.72	
II _d	0.47	
II _e	0.73	
II _f	0.81	
II _g	0.52	
II _h	0.74	
II _i	0.39	
II _j	1.39	
II _k	1.19	
III	1.77	
II _m	4.88	
II _n	4.99	
II _o	0.17	
II _p	0.12	
II _q	0.15	

[0614]

IIr	0.27	
IIs	0.1	
IIt	1.28	
IIu		
IIv	1.01	
IIw	0.29	
IIx	1.19	
Ily	0.38	
IIz	0.57	
IIaa	0.46	
IIab	4.04	
IIac	0.24	
IIad	0.11*	
IIae	0.78	
IIaf	4.83	
IIag	6.92	
IIah	3.50	
IIai	0.60	
IIaj	2.10	
IIak	0.64	
IIal	1.21	
IIam	2.42	
IIan	>10.0	
IIao	>10.0	

[0615]

IIap	>10.0	
IIaq	0.14	
IIar	2.54	
IIas	6.25	
IIat	>10.0	
IIau	0.70	

[0616]