(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0033162
(43) 공개일자 2025년03월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7042801
(22) 출원일자(국제) 2023년05월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/067448
(87) 국제공개번호 WO 2023/230543
국제공개일자 2023년11월30일
(30) 우선권주장
63/345,501 2022년05월25일 미국(US)

(71) 출원인
카톨리에케 유니버시테이트 루벤
벨기에 3000 루벤 와아이스트라아트 6-박스 5105 케이유 루벤 알 앤드 디
바이오하벤 테라퓨틱스 리미티드
브리티쉬버진아일랜드 토르톨라 브이쥐1110 로드타운 리터 하우스 피.오. 박스 173
(72) 발명자
마르샨드, 아르나우드
벨기에 3000 루벤 와아이스트라아트 6 - 버스 5105 케이.유. 루벤 알앤드디 카톨리에케 유니버시테이트 루벤
반헤르크, 장-크리스토프
벨기에 3000 루벤 와아이스트라아트 6 - 버스 5105 케이.유. 루벤 알앤드디 카톨리에케 유니버시테이트 루벤
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **TRPM3-매개 장애를 치료하기 위한 인돌리진 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 TRPM3 매개 장애, 보다 구체적으로는 통증 및 염증성 과민증으로부터 선택되는 장애의 예방 또는 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 전술한 TRPM3 매개 장애의 예방 또는 치료를 위한 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/04 (2018.01)
A61P 25/08 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)

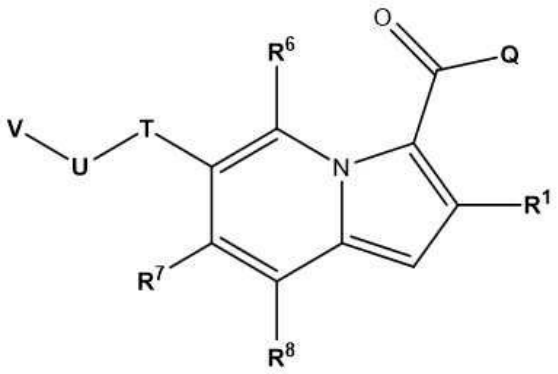
(72) 발명자
라이히, 멜라니
벨기에 3000 루벤 와아이스트라아트 6 - 버스 5105 케이.유. 루벤 알앤드디 카톨리에케 유니버시테이트 루벤
크루거, 세바스티안
벨기에 3000 루벤 와아이스트라아트 6 - 버스 5105 케이.유. 루벤 알앤드디 카톨리에케 유니버시테이트 루벤
뵈츠, 토마스
벨기에 3000 루벤 와아이스트라아트 6 - 버스 5105 케이.유. 루벤 알앤드디 카톨리에케 유니버시테이트 루벤
브리인스, 요리스
벨기에 3000 루벤 와아이스트라아트 6 - 버스 5105 케이.유. 루벤 알앤드디 카톨리에케 유니버시테이트 루벤

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 이의 입체-이성질체 형태, 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 이의 다형체로서:



(I)

식 중,

R^1은 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^W R^X$, $-NR^W C(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$, 또는 $-C(=O)NR^W R^X$를 나타내고;

Q는 $-OR^2$ 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

R^2는 $-R^Y$를 나타내고;

R^3은 -OH 또는 $-R^Y$를 나타내고;

R^4는 $-R^Y$ 또는 $-S(=O)_2R^Y$를 나타내거나;

R^3 및 R^4는 함께 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 6, 7 또는 8원 헤테로고리(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)를 형성하고;

T는-O-를 나타내고 U는 $-CR^5R^{5'}$-를 나타내거나; T는 $-CR^5R^{5'}$-를 나타내고 U는 -O-를 나타내고;

R^5 및 $R^{5'}$는 서로 독립적으로 $-R^Y$를 나타내고;

R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^WR^X$, $-NR^WC(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$, 또는 $-C(=O)NR^WR^X$를 나타내고;

V는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화); 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화); 5 내지 14-원 아릴; $-C_1$-C_6 알킬 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴을 나타내며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되고;

여기에서,

R^W 및 R^X는 서로 독립적으로, 그리고 각각의 경우 독립적으로 다음을 나타내고:

-H;

-C_1-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

-C_1-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

R^Y 및 R^Z는 서로 독립적으로, 그리고 각각의 경우 독립적으로 다음을 나타내거나:

-H;

-C_1-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

-C_1-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

6 내지 14-원 아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 6 내지 14-원 아릴은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

R^Y 및 R^Z는 함께 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 6, 7 또는 8원 헤테로고리(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)를 형성하고;

여기에서. "단일- 또는 다중치환됨"은 각각의 경우 독립적으로, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_{1-6}-알킬, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-O-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-O-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-O-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-OH, -C(=O)-OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-OC_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C(=O)-NH(OH), -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-NH(OH), -OH, -C_{1-6}-알킬렌-OH, =O, -OCF_3, -OCF_2H, -$OCFH_2$, -OCF_2Cl, -$OCFCl_2$, -O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -O-C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -O-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -O-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -O-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -O-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-

$_{6}$-알킬렌-O-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -O-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-NH_2, -O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH_2, -NO, -NO_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -NH(C_{1-6}-알킬), -N(3 내지 14-원 시클로알킬)(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-OH, -N(H)-C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -NH-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -NH-C(=O)-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-NH_2, -NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -NH-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH-S(=O)$_2$OH, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$OH, -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -NH-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-NH_2, -NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-OH, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-OH, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -SH, =S, -SF_5, -SCF_3, -SCF_2H, -$SCFH_2$, -S-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S-C_{1-6}-알킬, -S(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-OH, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-OH, -S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-NH_2, -S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, 3 내지 14-원 시클로알킬, -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 시클로알킬), 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬, -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -페닐, -C_{1-6}-알킬렌-페닐, 5 내지 14-원 헤테로아릴, -C_{1-6}-알킬렌-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -O-(3 내지 14-원 시클로알킬), -O-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -O-페닐, -O-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -C(=O)-(3 내지 14-원 시클로알킬), -C(=O)-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-페닐, -C(=O)-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -S(=O)$_2$-(3 내지 14-원 시클로알킬), -S(=O)$_2$-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -S(=O)$_2$-페닐, -S(=O)$_2$-(5 내지 14-원 헤테로아릴)로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 서로 독립적으로 치환된다는 것을 의미하는, 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체-이성질체 형태, 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 이의 다형체.

청구항 2

제1항에 있어서, R^3은 -H를 나타내는, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^4는 -H가 아닌 잔기를 나타내는, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 -메틸 또는 에틸을 나타내는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, T는 -O-를 나타내고, U는 -$CR^5R^{5'}$-를 나타내는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^5 및 $R^{5'}$을 나타내는 R^Y는 H인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, V는 (i) 벤즈이미다졸, 벤즈이속사졸, 벤조아졸, 벤조디옥솔, 벤조푸란, 벤조티아디아졸, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 카르바졸, 신놀린, 디벤조푸란, 푸란, 푸라잔, 이미다졸, 이미다조피리딘, 인다졸, 인돌, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소인돌, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 옥신돌, 프탈라진, 퓨린, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아진, 트리아졸, 및 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘으로부터 선택되는 5 내지 14-원 헤테로아릴이되; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -CN, -OH, =O, $-C_{1-6}$-알킬, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$-알킬렌-NH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-OH, $-C_{1-6}$-알킬렌-CHF_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-시클로프로필, -시클로프로필, -O-시클로프로필, $-C_{1-6}$-알킬렌-NHC(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, $-N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-OC_{1-6}$-알킬, $-OCF_3$, -O-C_{1-6}-알킬렌-$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬, -아제티딘, $-C_{1-6}$-알킬렌-O-테트라하이드로피란, 또는 $-C_{1-6}$-알킬로 치환된 -피페라진으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되거나; 특히 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -CN, -OH, =O, $-C_{1-6}$-알킬, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$-알킬렌-NH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-OH, $-C_{1-6}$-알킬렌-NHC(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, $-N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-OC_{1-6}$-알킬, $-OCF_3$, -O-C_{1-6}-알킬렌-$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬, -아제티딘, $-C_{1-6}$-알킬렌-O-테트라하이드로피란, 또는 $-C_{1-6}$-알킬로 치환된 -피페라진으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 5 내지 14-원 헤테로아릴을 나타내거나, (ii) 단일- 또는 다중치환된 -옥세타닐을 나타내는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 V의 정의 내의 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화)은, 미융합 또는 미가교, 융합 또는 가교 시클로알킬을 포함하는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 또는 시클로데실이고; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, , CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 V의 정의 내의 5 내지 14-원 아릴은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된 페닐 또는 또 다른 5 내지 14-원 아릴인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 V의 정의 내의 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 아제판 1,4-옥사제판, 아제탄, 아제티딘, 아지리딘, 아조칸, 디아제판, 디옥산, 디옥솔란, 디티안, 디티올란, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속살리딘, 모르폴린, 옥사졸리딘, 옥산, 옥세판, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 티아졸리딘, 티에탄, 티란, 티올란, 티오모르폴린, 인돌린, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조-티오펜, 1,1-디옥소티아-시클로헥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 7-아자스피로[3.5]노난, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 9-아자비시클로[3.3.1]노난, 헥사하이드로-1H-피롤리진, 헥사-하이드로-시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로-시클로펜타[c]피롤, 및 옥타하이드로-피롤로[1,2-a]피라진으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$,

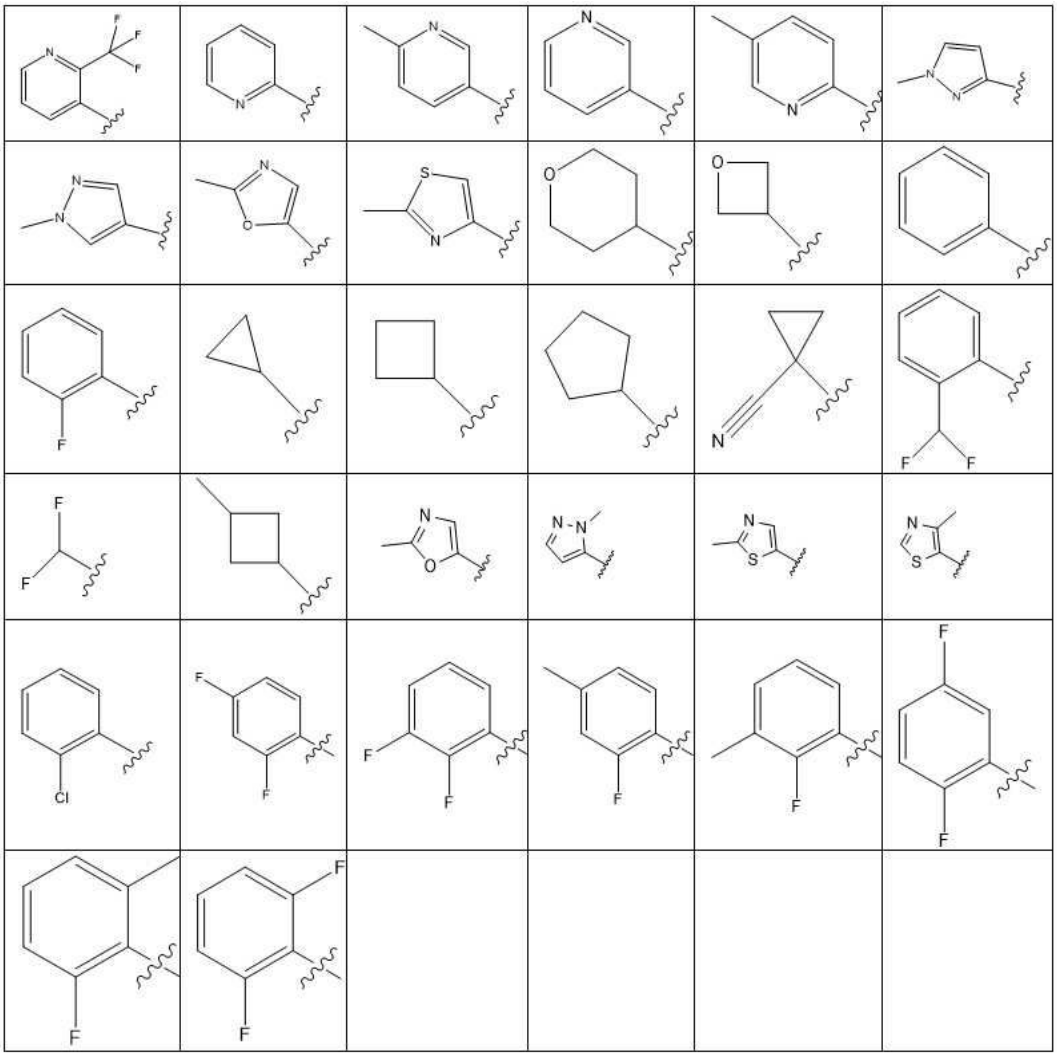
$-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, **V**는 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬을 나타내는, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, **V**는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기인, 화합물:



청구항 13

제1항에 있어서, R^1은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, $-O-C_{1-6}$-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-$O-C_{1-6}$-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-$NH(C_{1-6}$-알킬), $-C_{1-6}$-알킬렌-$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_2H, $-C_{1-6}$-알킬렌-CFH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-$NH-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-$N(C_{1-6}$-알킬$)-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C(=O)C_{1-6}$-알킬, $-C(=O)OC_{1-6}$-알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_{1-6}$-알킬, $-C(=O)N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-S(=O)-C_{1-6}$-알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알

킬, -O-C_{1-6}-알킬, -시클로프로필(치환되지 않음), 시클로부틸(치환되지 않음), 시클로펜틸(치환되지 않음) 또는 시클로헥실(치환되지 않음)을 나타내는, 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, R^3은 -H, -OH, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, 또는 -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3을 나타내는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 다음을 나타내는, 화합물:

-H;

-S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

-S(=O)$_2$(3 내지 14-원 시클로알킬)(포화, 치환되지 않음);

-C_{1-6}-알킬(포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

3 내지 14-원 시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 시클로알킬)(각각, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

3 내지 14-원 헤테로시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬)(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

-페닐, 또는 -C_{1-6}-알킬렌-페닐(각각, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 또는

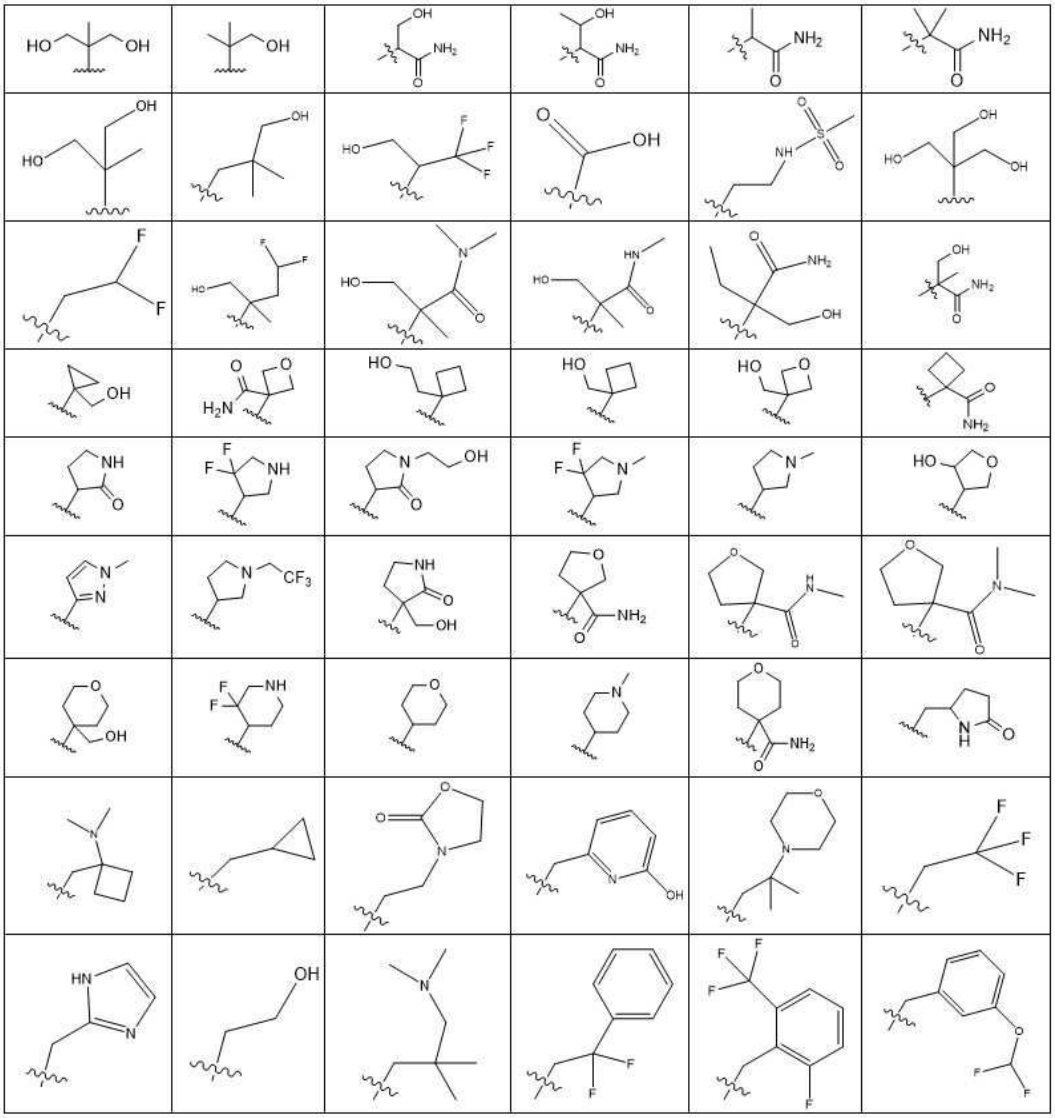
5 내지 14-원 헤테로아릴 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(5 내지 14-원 헤테로아릴)(각각, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨).

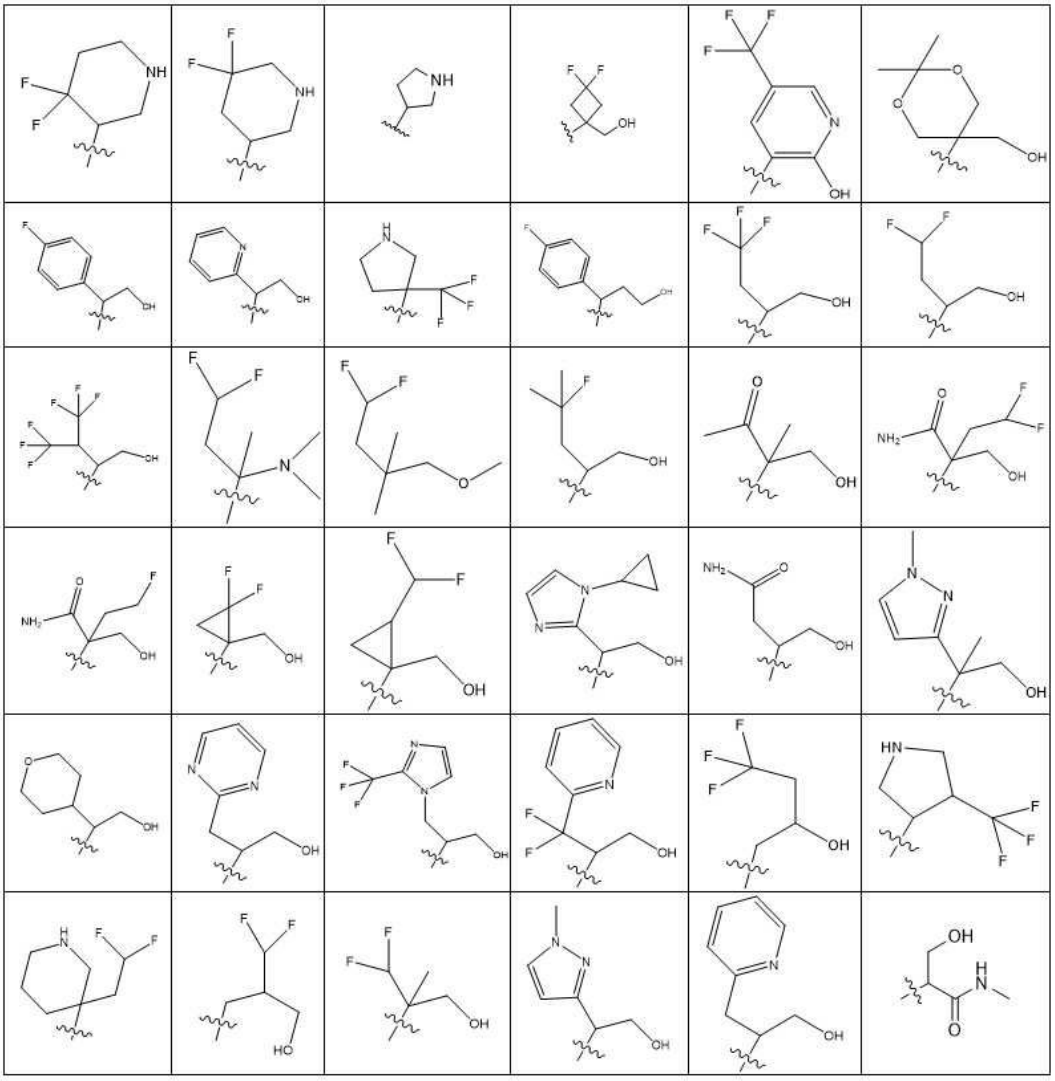
청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 3 내지 14-원 시클로알킬(바람직하게는 3, 4, 5, 또는 6-원 시클로알킬)(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 나타내며; 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(바람직하게는 4, 5, 또는 6-원 헤테로시클로알킬)(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결되거나; 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 6 내지 14-원 아릴(바람직하게는 6-원 아릴)(치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결되거나; 상기 6 내지 14-원 아릴은 -C_1-C_6-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴(바람직하게는 5 또는 6-원 헤테로아릴)(치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결되거나; 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 -C_1-C_6-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결되는, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 H이고, R^4는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기인, 화합물:





청구항 18

제1항에 있어서, R^3 및 R^4는 함께 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 및 피페라진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로고리를 형성하고, 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, $-C_{1-6}$-알킬, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-6}$-알킬, $-C(=O)N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-C(=O)O-C_{1-6}$-알킬, $-NHC(=O)O-C_{1-6}$-알킬, -피리딜(치환되지 않음), 및 1,2,4-옥사디아졸(치환되지 않거나 $-C_{1-6}$-알킬로 단일치환됨)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일치환 또는 다중치환되는, 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R^5 및 $R^{5'}$는 서로 독립적으로 다음을 나타내는, 화합물:

-H;

$-C_1-C_6$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

$-C_1-C_6$-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 다음을 나타내는, 화합물:

-H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-SF_5$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$,

$-C_{1-6}$-알킬, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,

$-O-C_{1-6}$-알킬, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$,

$-NHC_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

$-N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, 치환되지 않거나. -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

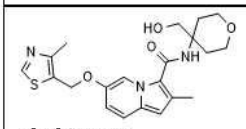
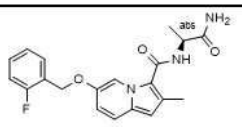
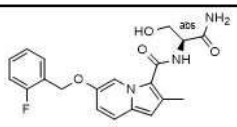
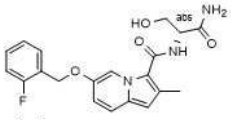
$-C(=O)OC_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

$-OC(=O)C_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨; 또는

$-C_{1-6}$-헤테로알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨.

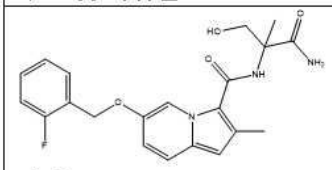
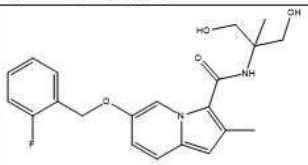
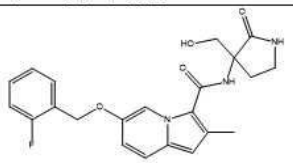
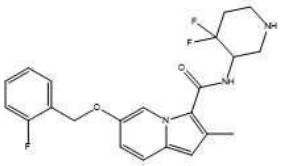
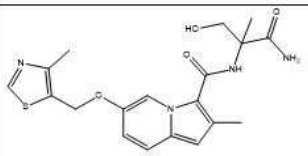
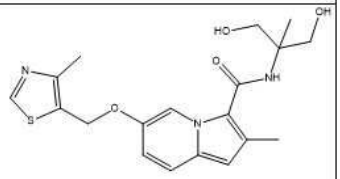
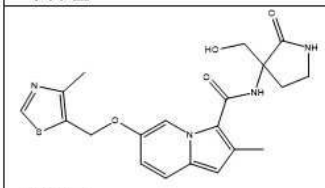
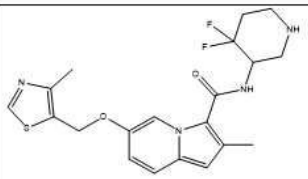
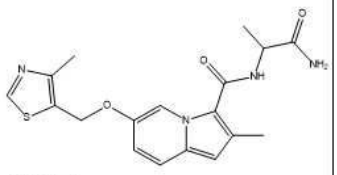
청구항 21

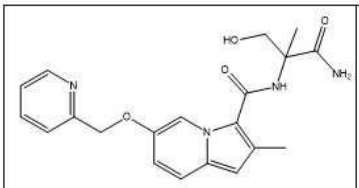
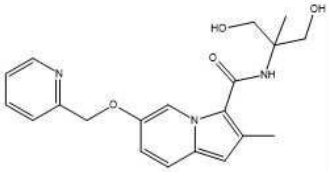
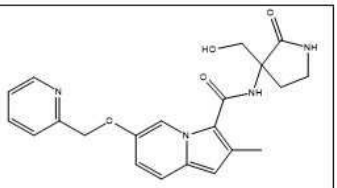
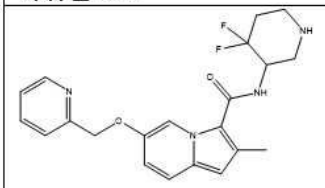
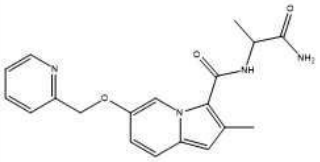
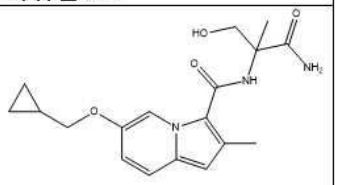
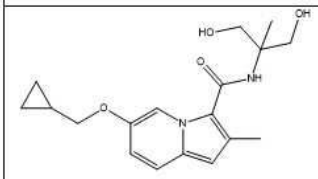
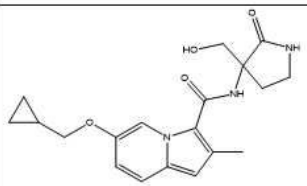
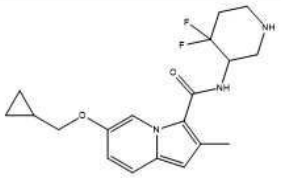
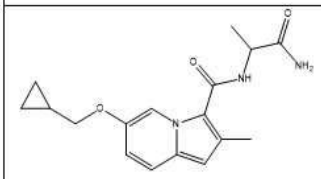
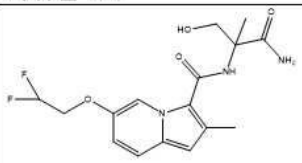
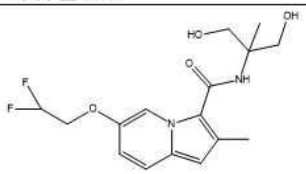
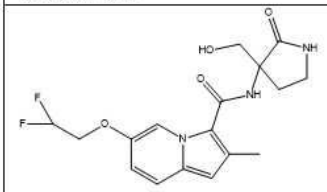
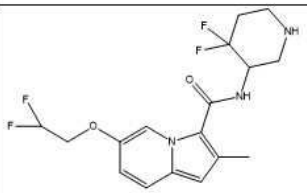
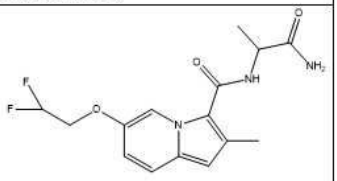
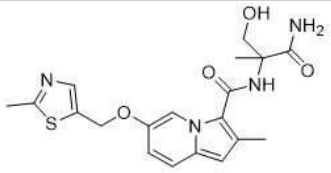
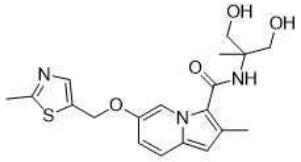
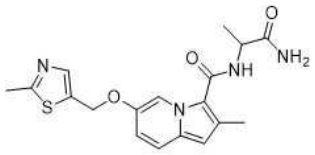
제1항에 있어서, 하기 표에 나타낸 바와 같은, 화합물 001~004로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

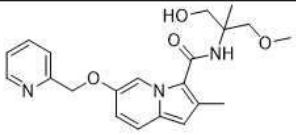
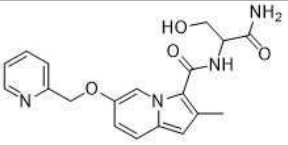
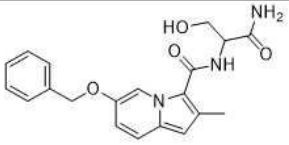
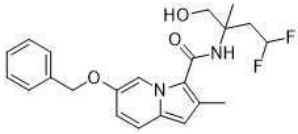
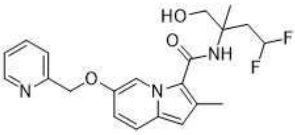
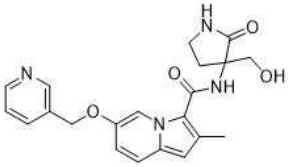
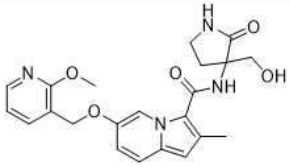
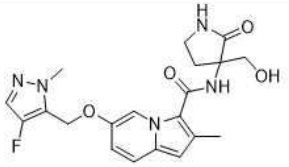
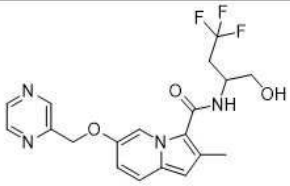
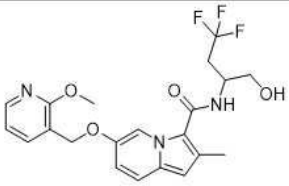
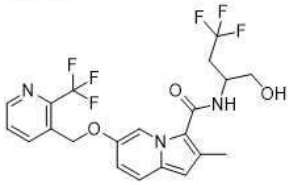
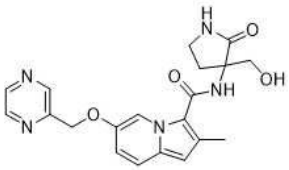
구조 및 **화합물 코드**	구조 및 **화합물 코드**	구조 및 **화합물 코드**
 **화합물 001**	 **화합물 002**	 **화합물 003**
 **화합물 004**		

청구항 22

제1항에 있어서, 하기 표에 나타낸 바와 같은, 화합물 005~046으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

구조 및 **화합물 코드**	구조 및 **화합물 코드**	구조 및 **화합물 코드**
 **화합물 005**	 **화합물 006**	 **화합물 007**
 **화합물 008**	 **화합물 009**	 **화합물 010**
 **화합물 011**	 **화합물 012**	 **화합물 013**

 화합물 014	 화합물 015	 화합물 016
 화합물 017	 화합물 018	 화합물 019
 화합물 020	 화합물 021	 화합물 022
 화합물 023	 화합물 024	 화합물 025
 화합물 026	 화합물 027	 화합물 028
 화합물 029	 화합물 030	 화합물 031

 화합물 032	 화합물 033	 화합물 034
 화합물 035	 화합물 036	 화합물 037
 화합물 038	 화합물 039	 화합물 040
 화합물 041	 화합물 042	 화합물 043
 화합물 044	 화합물 045	 화합물 046

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 24

통증의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제23항에 따른 약학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 통증은 통각성 통증, 염증성 통증, 및 신경병성 통증; 바람직하게는 수술후 통증으로부터 선택되는, 통증의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 26

통증의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제23항에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 통증은 통각성 통증, 염증성 통증, 및 신경병성 통증; 바람직하게는 수술후 통증으로부터 선택되는, 방법.

청구항 28

간질의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제23항에 따른 약학적 조성물.

청구항 29

간질의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제23항 또는 제28항에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 TRPM3 매개 장애, 보다 구체적으로는 통증, 염증성 과민증 및 간질로부터 선택되는 장애의 예방 또는 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 전술한 TRPM3 매개 장애의 예방 또는 치료를 위한 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] TRP 상과는 양이온 투과성 이온 채널을 형성하기 위해 동종 또는 이종사량체로서 조립되는 6개의 막관통 도메인(6TM)을 갖는 단백질로 이루어진다. TRP라는 명칭은 드로소필라(Drosophila) trp(transient receptor potential, 일시적 수용체 전위) 돌연변이체로부터 유래하며, 이는 지속적인 빛에 반응하는 플라이(fly) 광수용체에서의 일시적인 수용체 전위를 특징으로 한다. 지난 15년 동안, 인간에서의 27개의 TRP를 포함하여, 효모, 벌레, 곤충, 어류 및 포유류에서 trp 관련 채널이 식별되었다. 서열 상동성에 기초하여, TRP 채널은 다음 7개의 하위 계열로 분할될 수 있다: TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPP, TRPML 및 TRPN.

[0003] TRP 상과 구성원은 모든 포유류 기관 및 세포 유형에서 발현되는 것으로 추정되며, 최근 몇 년 동안 이들의 생리학적 역할의 이해에 있어서 큰 진전이 있었다. 특정 TRP 채널의 맞춤형 선택도는 이들이 Ca^{2+}, Mg^{2+} 및 미량 금속 이온의 세포 흡수 및/또는 상피 통과 수송에 중요한 역할을 할 수 있게 한다. 또한, TRP 채널의 광범위한 화학적 및 물리적 자극에 대한 민감도는 이들이 시력으로부터 맛, 및 촉각 감각에 이르는 프로세스에 관여하는 전용 생물학적 센서로서 기능할 수 있게 한다. 특히, TRP 상과 중 몇몇 구성원은 온도에 대해 매우 높은 민감도를 나타낸다. 이러한 소위 열적 TRP(thermoTRP)는 감각 뉴런 및/또는 피부 각질세포에서 고도로 발현되며, 여기에서 이들은 무해한 온도 및 유해한(통증을 동반하는) 온도의 검출을 위한 일차 열센서로서 작용한다.

[0004] TRP 채널 기능장애가 다양한 유전성 및 후천성 질환의 병인에 직접적으로 관여한다는 것이 점점 더 명백해지고 있다. 실제로, TRP 채널 유전자에서의 기능 상실 및 기능 획득 돌연변이 둘 모두는 브라키올미아(brachyolmia), 이차 저칼슘혈증을 동반하는 저마그네슘혈증, 다낭성 신장 질환, 점액지질증 IV형 및 가족성 국소 분절 사구체경화증을 포함하는 유전성 질환의 직접적인 원인으로서 식별되었다. 또한, TRP 채널 기능/기능장애는 만성 통증, 고혈압, 암 및 신경퇴행성 장애를 포함하는 광범위한 병리학적 병태와 직접적으로 연관되어 왔다.

[0005] TRPM3(일시적 수용체 잠재성 멜라스타틴 3)은 유망한 약리학적 목표를 제시한다. TRPM3은 배근 및 삼차 신경절로부터의 소구경 감각 뉴런의 큰 하위 집합에서 발현되고, 열 감지에 관여한다. 뉴로스테로이드 프레그니놀론 설페이트는 공지된 TRPM3의 강력한 활성제이다(Wagner 등의 문헌(2008)). 뉴로스테로이드 프레그니놀론 설페이트는 야생형 마우스에서 통증을 유발하였지만 녹아웃 TRPM3 마우스에서는 그렇지 않았다. 또한, 최근에는 CFA 유도 염증 및 염증성 통증이 TRPM3 녹아웃 마우스에서 제거되는 것으로 밝혀졌다. 이에 따라, TRPM3 길항제는 염증성 통증과 같은 통증에 대항하기 위한 진통제로서 사용될 수 있다(Vriens J. 등의 문헌[Neuron, 2011년 5월]). TRPM3과 간질 간의 관계 또한 입증되었다(예를 들어, 문헌[Eur J Hum Genet. 2019년 10월; 27(10): 1611-1618; Elife 2020년 5월 19일;9:e57190. doi: 10.7554/eLife.57190. DOI: 10.7554/eLife.57190; Channels (Austin). 2021; 15(1): 386-397] 참조). 따라서, TRPM3은 또한 간질의 치료를 위한 잠재적 표적이다.

[0006] 몇몇 TRPM3 길항제가 공지되어 있지만, 이들 중 어느 것도 본 발명의 화합물에 관련되지 않는다(Straub I 등의 문헌[Mol Pharmacol, 2013년 11월]). 예를 들어, 추정적 TRPM3 차단제인 리퀴리티게닌(Liquiritigenin)은 랫트 통증 모델에서 기계적이고 차가운 통각과민증을 감소시키는 것으로 기술된 바 있다(Chen L 등의 문헌[Scientific reports, 2014년 7월]). TRPM3 매개 장애의 예방 또는 치료를 위한, 특히 염증성 통증 및 간질과

같은 통증에 대한 신규하고, 대안적이고/이거나 보다 양호한 치료제에 대한 높은 의학적 요구가 여전히 존재한다. 특정 유형의 통증에 대해 효능이 우수하고, 부작용이 적거나 전혀 없고/없거나(예를 들어, 아편제와 달리 중독 가능성이 없고 독성이 없음), 약동학적 또는 동적 특성이 우수하거나 보다 양호한 치료제에 대한 높은 요구가 존재한다.

[0007] 본 발명은 TRPM3의 길항제이고 TRPM3 매개 장애의 조절제로서 사용될 수 있는 신규 화합물의 부류를 제공한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 인돌리진 유도체 및 해당 인돌리진 유도체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 의약으로서 사용하기 위한, 보다 구체적으로는 TRPM3 매개 장애의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 특히 통증 및/또는 염증성 과민증 및/또는 간질의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 및/또는 통증 및/또는 염증성 과민증 및/또는 간질에 대항하기 위한, 인돌리진 유도체를 제공한다.

[0009] 본 발명은 또한 TRPM3 매개 장애의 예방 및/또는 치료, 특히 통증 및/또는 염증성 과민증 및/또는 간질의 예방 및/또는 치료, 및/또는 통증 및/또는 염증성 과민증 및/또는 간질에 대항하기 위한 약학적 조성물 또는 의약의 제조를 위한 인돌리진 유도체의 용도를 제공한다.

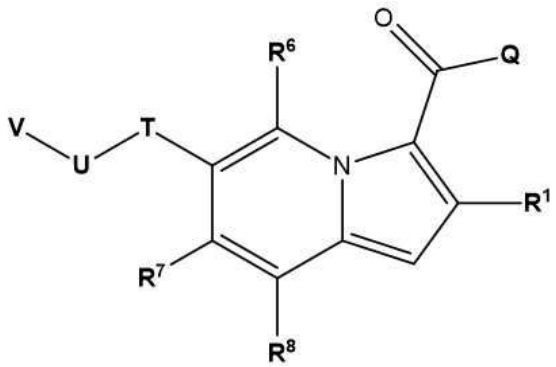
[0010] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 인돌리진 유도체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계에 의한, TRPM3 매개 장애의 예방 또는 치료를 위한 방법을 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 통증 및/또는 염증성 과민증 및/또는 간질의 예방 및/또는 치료; 및/또는 통증 및/또는 염증성 과민증 및/또는 간질에 대항하기 위한 해당 방법에 관한 것이다.

[0011] 본 발명은 본 발명의 인돌리진 유도체의 제조 방법을 추가로 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본 발명은 특정 구현예와 관련하여 추가로 설명되지만, 본 발명은 이에 한정되지 않는다.

[0013] 본 발명의 제1 양태는, 선택적으로 통증 또는 간질의 치료 또는 통증 또는 간질의 치료 방법에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체-이성질체 형태, 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 이의 다형체를 제공하며:



(I)

[0014]

[0015] 식 중,

[0016] R^1은 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^W R^X$, $-NR^W C(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$, 또는 $-C(=O)NR^W R^X$를 나타내고;

[0017] Q는 $-OR^2$ 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0018] R^2는 $-R^Y$를 나타내고;

[0019] R^3은 -OH 또는 $-R^Y$를 나타내고;

[0020] R^4는 $-R^Y$ 또는 $-S(=O)_2R^Y$를 나타내거나;

[0021] R^3 및 R^4는 함께 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 6, 7 또는 8원 헤테로고리(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)를 형성하고;

[0022] T는-O-를 나타내고 U는 $-CR^5R^{5'}-$를 나타내거나; T는 $-CR^5R^{5'}-$를 나타내고 U는 -O-를 나타내고;

[0023] R^5 및 $R^{5'}$는 서로 독립적으로 $-R^Y$를 나타내고;

[0024] R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^WR^X$, $-NR^WC(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$, 또는 $-C(=O)NR^WR^X$를 나타내고;

[0025] V는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화); 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화); 5 내지 14-원 아릴; $-C_1$-C_6 알킬, $-C_1$-C_6 헤테로알킬; 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴을 나타내며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되고;

[0026] 식 중,

[0027] R^W 및 R^X는 서로 독립적으로, 그리고 각각의 경우 독립적으로 다음을 나타내고:

[0028] -H;

[0029] $-C_1$-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0030] $-C_1$-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0031] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1$-C_6-알킬렌- 또는 $-C_1$-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

[0032] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 $-C_1$-C_6-알킬렌- 또는 $-C_1$-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0033] R^Y 및 R^Z는 서로 독립적으로, 그리고 각각의 경우 독립적으로 다음을 나타내거나:

[0034] -H;

[0035] $-C_1$-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0036] $-C_1$-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0037] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1$-C_6-알킬렌- 또는 $-C_1$-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0038] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 $-C_1$-C_6-알킬렌- 또는 $-C_1$-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0039] 6 내지 14-원 아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 6 내지 14-원 아릴은 $-C_1$-C_6-알킬렌- 또는 $-C_1$-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일-

또는 다중치환됨; 또는

[0040] 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0041] R^Y 및 R^Z는 함께 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 6, 7 또는 8원 헤테로고리(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)를 형성하고;

[0042] 여기에서, "단일- 또는 다중치환됨"은 각각의 경우 독립적으로, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_{1-6}-알킬, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-O-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-O-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-O-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-OH, -C(=O)-OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-OC_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C(=O)-NH(OH), -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-NH(OH), -OH, -C_{1-6}-알킬렌-OH, =O, -OCF_3, -OCF_2H, -$OCFH_2$, -OCF_2Cl, -$OCFCl_2$, -O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -O-C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -O-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -O-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -O-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -O-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -O-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-NH_2, -O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH_2, -NO, -NO_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -NH(C_{1-6}-알킬), -N(3 내지 14-원 시클로알킬)(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-OH, -N(H)-C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -NH-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -NH-C(=O)-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-NH_2, -NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -NH-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH-S(=O)$_2$OH, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$OH, -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -NH-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-NH_2, -NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-OH, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-OH, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -SH, =S, -SF_5, -SCF_3, -SCF_2H, -$SCFH_2$, -S-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S-C_{1-6}-알킬, -S(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-OH, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-OH, -S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-NH_2, -S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, 3 내지 14-원 시클로알킬, -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 시클로알킬), 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬, -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -페닐, -C_{1-6}-알킬렌-페닐, 5 내지 14-원 헤테로아릴, -C_{1-6}-알킬렌-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -O-(3 내지 14-원 시클로알킬), -O-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -O-페닐, -O-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -C(=O)-(3 내

지 14-원 시클로알킬), -C(=O)-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-페닐, -C(=O)-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -$S(=O)_2$-(3 내지 14-원 시클로알킬), -$S(=O)_2$-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -$S(=O)_2$-페닐, -$S(=O)_2$-(5 내지 14-원 헤테로아릴)로부터 선택되는 하나 이상, 예를 들어, 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 치환기로 서로 독립적으로 치환된다는 것을 의미한다.

[0043] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서,

[0044] (a-1) Q는 -NR^3R^4를 나타내고; R^1은 R^W를 나타내고; R^W는 -C_1-C_6-알킬-을 나타내고/내거나

[0045] (a-2) Q는 -NR^3R^4를 나타내고; R^5 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 -H를 나타내고/내거나;

[0046] (a-3) Q는 -NR^3R^4를 나타내고; R^6은 -H를 나타내고/내거나;

[0047] (a-4) Q는 -NR^3R^4를 나타내고; R^8은 -H를 나타내고/나타내거나;

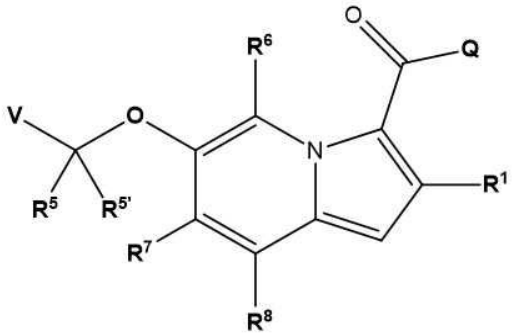
[0048] (b-1)

[0049] (b-1) Q는 -NR^3R^4를 나타내고; R^1은 -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CN, -메틸, -에틸, -프로필 또는 -시클로프로필을 나타내고/내거나;

[0050] (b-2) Q는 -NR^3R^4를 나타내고; R^5 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 -H를 나타내지 않고/않거나;

[0051] (b-3) Q는 -NR^3R^4를 나타내고; R^3은 -H를 나타낸다.

[0052] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 구현예에서, T는 -O-를 나타내고, U는 -$CR^5R^{5'}$-를 나타낸다. 본 구현예에 따르면, 본 발명에 따른 인돌리진 유도체는 화학식 (II)의 화합물, 이의 입체-이성질체 형태, 생리학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 다형체이다:



(II)

[0053] .

[0054] 화학식 I에 따른 인돌리진 유도체의 또 다른 구현예에서, T는 -$CR^5R^{5'}$-를 나타내고, U는 -O-를 나타낸다.

[0055] 화학식 I 또는 II에 따른 인돌리진 유도체의 일 구현예에서, R^1은 메틸, 에틸, 또는 다른 C_1-C_6 알킬이다. 다른 바람직한 구현예에서, R^1은 메틸이다.

[0056] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일 구현예에서, Q는 -NR^3R^4를 나타낸다.

[0057] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일 구현예에서, Q는 -OR^2를 나타낸다.

[0058] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, V는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화); 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화); 5 내지 14-원 아릴; -C_1-C_6 알킬; 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴을 나타내며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -CF_2H, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, -NO_2, =O, =S, -SF_5, -R^Y, -OR^Y, -$OC(=O)R^Y$, -NR^YR^Z, -$NR^YC(=O)R^Z$, -SR^Y, -$S(=O)R^Y$, -$S(=O)_2R^Y$, -$C(=O)R^Y$, -$C(=O)OR^Y$, 또

는 -C(=O)NR^YR^Z로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된다.

[0059] 일부 구현예에서, 상기 V의 정의 내의 5 내지 14-원 헤테로아릴은, 벤즈이미다졸, 벤즈이속사졸, 벤조아졸, 벤조디옥솔, 벤조푸란, 벤조티아디아졸, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 카르바졸, 신놀린, 디벤조푸란, 푸란, 푸라잔, 이미다졸, 이미다조피리딘, 인다졸, 인돌, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소인돌, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 옥신돌, 프탈라진, 퓨린, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아진, 트리아졸, 및 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, -R^Y, -OR^Y, -$OC(=O)R^Y$, -NR^YR^Z, -$NR^YC(=O)R^Z$, -SR^Y, -$S(=O)R^Y$, -$S(=O)_2R^Y$, -$C(=O)R^Y$, -$C(=O)OR^Y$, 또는 -C(=O)NR^YR^Z로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된다.

[0060] 바람직하게는, 상기 V의 정의 내의 5 내지 14-원 헤테로아릴은, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 트리아졸, 피리딘, 이소퀴놀린, 벤조티아졸, 피리다진, 피리미딘, 이미다조피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, -R^Y, -OR^Y, -$OC(=O)R^Y$, -NR^YR^Z, -$NR^YC(=O)R^Z$, -SR^Y, -$S(=O)R^Y$, -$S(=O)_2R^Y$, -$C(=O)R^Y$, -$C(=O)OR^Y$, or -C(=O)NR^YR^Z로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된다.

[0061] 바람직하게는, 상기 V의 정의 내의 5 내지 14-원 헤테로아릴은, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 옥사졸-5-일, 이속사졸-4-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 이소퀴놀린-1-일, 이소퀴놀린-5-일, 벤조[d]티아졸-2-일, 피리다진-3-일, 피리미딘-5-일, 및 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, , CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, -R^Y, -OR^Y, -$OC(=O)R^Y$, -NR^YR^Z, -$NR^YC(=O)R^Z$, -SR^Y, -$S(=O)R^Y$, -$S(=O)_2R^Y$, -$C(=O)R^Y$, -$C(=O)OR^Y$, 또는 -C(=O)NR^YR^Z로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된다.

[0062] 일부 구현예에서, 상기 V의 정의 내의 5 내지 14-원 헤테로아릴은 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 및 피리딘-4-일로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, , CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, -R^Y, -OR^Y, -$OC(=O)R^Y$, -NR^YR^Z, -$NR^YC(=O)R^Z$, -SR^Y, -$S(=O)R^Y$, -$S(=O)_2R^Y$, -$C(=O)R^Y$, -$C(=O)OR^Y$, 또는 -C(=O)NR^YR^Z로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된다.

[0063] 일 구현예에서, 상기 V의 정의 내의 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화)은, 미융합 또는 미가교, 융합 또는 가교 시클로알킬을 포함하는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 또는 시클로데실이고; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, , CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, -R^Y, -OR^Y, -$OC(=O)R^Y$, -NR^YR^Z, -$NR^YC(=O)R^Z$, -SR^Y, -$S(=O)R^Y$, -$S(=O)_2R^Y$, -$C(=O)R^Y$, -$C(=O)OR^Y$, 또는 -C(=O)NR^YRZ로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된다.

[0064] 일 구현예에서, 상기 V의 정의 내의 5 내지 14-원 아릴은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, -R^Y, -OR^Y, -$OC(=O)R^Y$, -NR^YR^Z, -$NR^YC(=O)R^Z$, -SR^Y, -$S(=O)R^Y$, -$S(=O)_2R^Y$, -$C(=O)R^Y$, -$C(=O)OR^Y$, 또는 -C(=O)NR^YR^Z로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된 페닐 또는 또 다른 5 내지 14원 아릴이다.

[0065] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 추가의 구현예에서, V는 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br,

-I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된 3 내지 14원 헤테로시클로알킬을 나타낸다.

[0066] 일부 구현예에서, 상기 V의 정의 내의 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 아제판 1,4-옥사제판, 아제탄, 아제티딘, 아지리딘, 아조칸, 디아제판, 디옥산, 디옥솔란, 디티안, 디티올란, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속살리딘, 모르폴린, 옥사졸리딘, 옥산, 옥세판, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 티아졸리딘, 티에탄, 티란, 티올란, 티오모르폴린, 인돌린, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조-티오펜, 1,1-디옥소티아-시클로헥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 7-아자스피로[3.5]노난, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 9-아자비시클로[3.3.1]노난, 헥사하이드로-1H-피롤리진, 헥사-하이드로-시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로-시클로펜타[c]피롤, 및 옥타하이드로-피롤로[1,2-a]피라진으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된다.

[0067] 일부 구현예에서, 상기 V의 정의 내의 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 옥산, 옥산-4-일, 옥세탄, 또는 옥세탄-3-일이고; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된다.

[0068] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 또 다른 바람직한 구현예에서, V는 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬을 나타낸다.

[0069] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, V는 치환되지 않거나, 다음으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된다:

[0070] -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C(=O)OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -OH, =O, $-SF_5$;

[0071] $-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0072] $-C(=O)O-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0073] $-NHC_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0074] $-N(C_{1-6}$-알킬$)_2$,(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0075] $-O-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0076] $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0077] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1$-C_6-알킬렌- 또는 $-C_1$-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

[0078] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 $-C_1$-C_6-알킬렌- 또는 $-C_1$-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

[0079] 일부 구현예에서, **V**는 치환되지 않거나, 다음으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된다:

[0080] -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, 또는 $-N(CH_3)_2$;

[0081] $-C_{1-6}$-알킬, 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, C(=O)CHF_2, 및 -C(=O)NH_2로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0082] $-C_{1-6}$-헤테로알킬, 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, C(=O)CHF_2, 및 -C(=O)NH_2로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0083] $-OC_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, C(=O)CHF_2, 및 -C(=O)NH_2로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0084] $-O(C=O)C_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, C(=O)CHF_2, 및 -C(=O)NH_2로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0085] $-C(=O)OC_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, C(=O)CHF_2, 및 -C(=O)NH_2로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0086] 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 3 내지 14-원 시클로알킬; 각각의 경우, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, C(=O)CHF_2, 및 -C(=O)NH_2로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0087] 아제판, 1,4-옥사제판, 아제탄, 아제티딘, 아지리딘, 아조칸, 디아제판, 디옥산, 디옥솔란, 디티안, 디티올란, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속살리딘, 모르폴린, 옥사졸리딘, 옥세판, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 티아졸리딘, 티에탄, 티란, 티올란, 티오모르폴린, 인돌린, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조티오펜, 1,1-디옥소티아시클로-헥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 7-아자스피로[3.5]노난, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 9-아자비시클로[3.3.1]노난, 헥사하이드로-1H-피롤리진, 헥사하이드로-시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤, 및 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬, 각각의 경우, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, C(=O)CHF_2, 및 -C(=O)NH_2로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨.

[0088] 일부 구현예에서, **V**는 치환되지 않거나, -F, -Cl, -CN, -OH, =O, $-C_{1-6}$-알킬, 메틸, 에틸, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$-알킬렌-NH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-OH, $-C_{1-6}$-알킬렌-NHC(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, $-N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-OC_{1-6}$-알킬, $-OCF_3$, -O-C_{1-6}-알킬렌-$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-S(=O)_2$-C_{1-6}-알킬, -아제티딘, $-C_{1-6}$-알킬렌-O-테트라하이드로피란, 또는 $-C_{1-6}$-알킬로 치환된 -피페라진으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된다.

[0089] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, **V**는 다음과 같다:

[0090] (i) 치환되지 않음;

[0091] (ii) 단일치환됨;

[0092] (iii) 이중치환됨;

[0093] (iv) 삼중치환됨; 또는

[0094] (v) 사중치환됨.

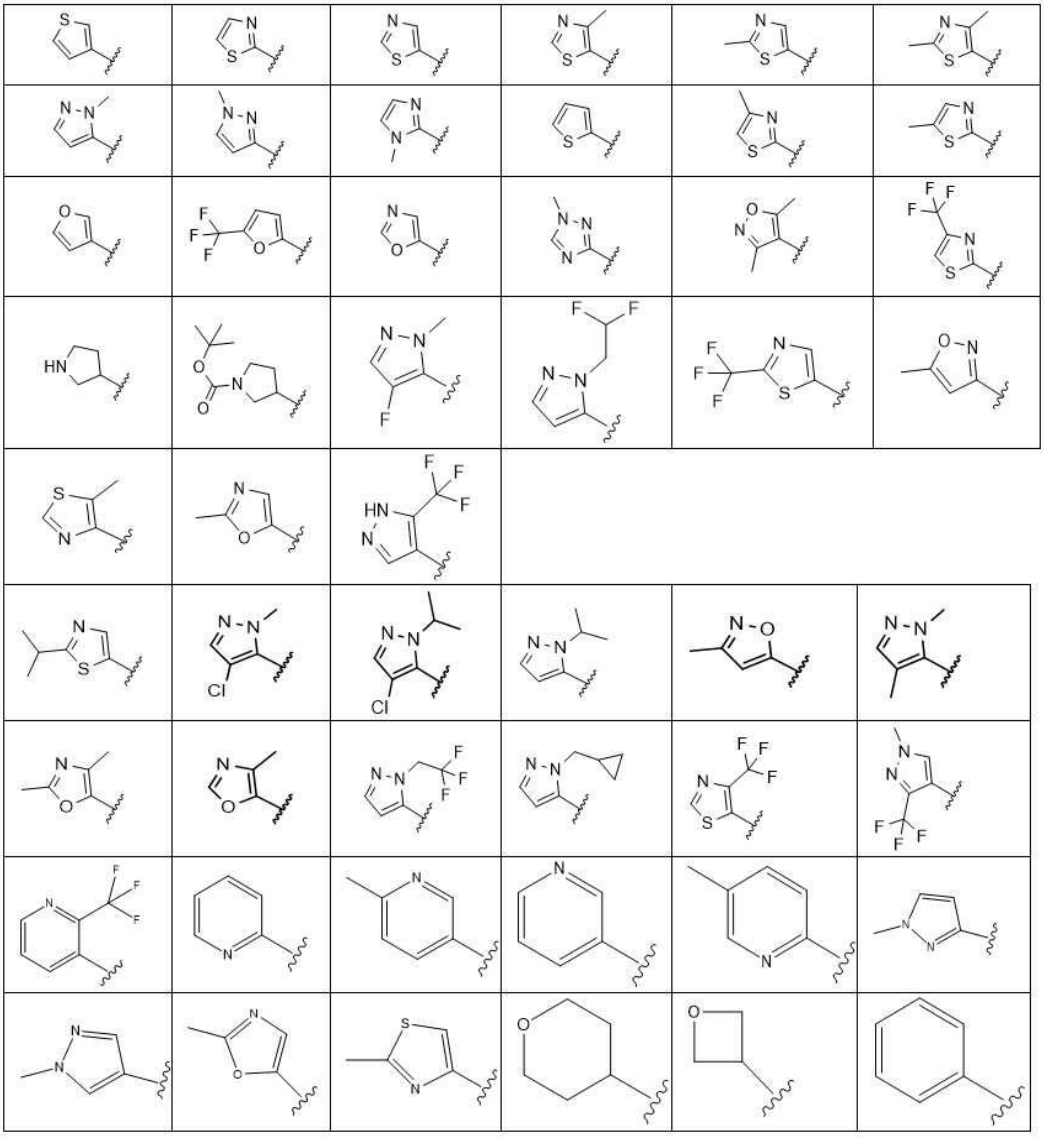
[0095] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서 V는 다음과 같다:

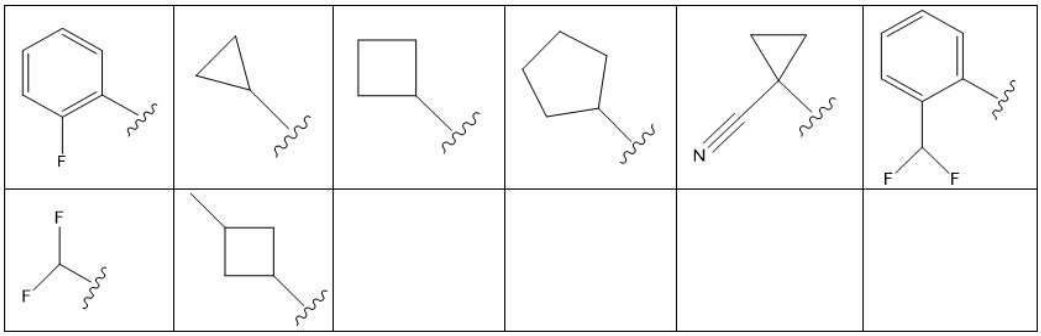
[0096] (i) 치환되지 않음;

[0097] (ii) 단일치환됨; 또는

[0098] (iii) 이중치환됨.

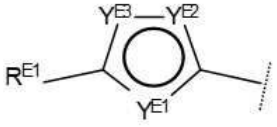
[0099] 일부 구현예에서, V는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(바람직하게는 3 내지 5-원 헤테로시클로알킬)(포화 또는 불포화); 5 내지 14-원 헤테로아릴(바람직하게는 5 내지 6-원 헤테로아릴); 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화); 5 내지 14-원 아릴; 또는 C_1-C_6 알킬을 나타내며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환되며; 바람직하게는 다음으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

[0100] 

[0101] 

[0102] 일 구현예에서, V는 -옥세타닐(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 바람직하게는 를 나타낸다.

[0103] 일부 구현예에서, V는 일반 화학식 (E)에 따른 잔기를 나타내며:



(E)

[0104]

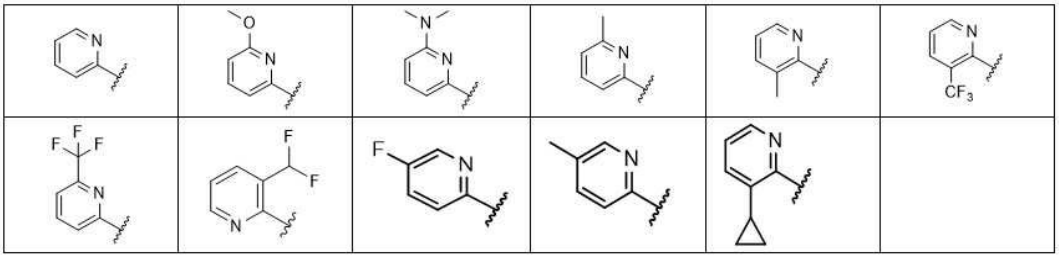
[0105] 식 중,

[0106] Y^{E1}은 -N=, -NR^{E2}-, S, O, 또는 -CR^{E3}=를 나타내고; Y^{E2}는 -N=, -NR^{E3}-, S, O, 또는 -CR^{E4}=를 나타내고; Y^{E3}은 -N=, -NR^{E4}-, S, O, 또는 -CR^{E5}=를 나타내되; 단, Y^{E1}, Y^{E2}, 및 Y^{E3} 중 적어도 하나는 각각 -CR^{E3}=, -CR^{E4}=, 및 -CR^{E5}=가 아니다. 다른 바람직한 구현예에서, V는 일반 화학식 (E)에 따른 잔기를 나타내며:

[0107] 식 중, YE1은 -N=, -NRE2-, S, 또는 -CRE3=를 나타내고; YE2는 -N=, -NRE3-, S, 또는 -CRE4=를 나타내고; YE3은 -N=, -NRE4-, S, 또는 -CRE5=를 나타내되; 단, YE1, YE2, 및 YE3 중 적어도 하나는 각각 -CRE3=, -CRE4=, 및 -CRE5=가 아니다.

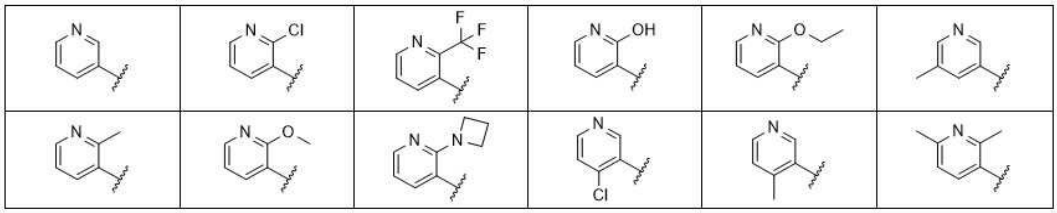
[0108] R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, 및 R^{E4}는 서로 독립적으로 -H, -CH_3,-CH_2-시클로프로필, -CH_2CF_3, -CH_2CHF_2 또는 -CF_3을 나타내고; 보다 구체적으로, R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, 및 R^{E4}는 서로 독립적으로 -H, -CH_3, 또는 -CF_3을 나타내되; 단, 바람직하게는 R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, 및 R^{E4} 중 단지 하나만이 -H가 아닌 잔기를 나타낸다.

[0109] 일부 구현예에서, V는 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환된 2-피리딘을 나타낸다. 일부 구현예에서, V는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

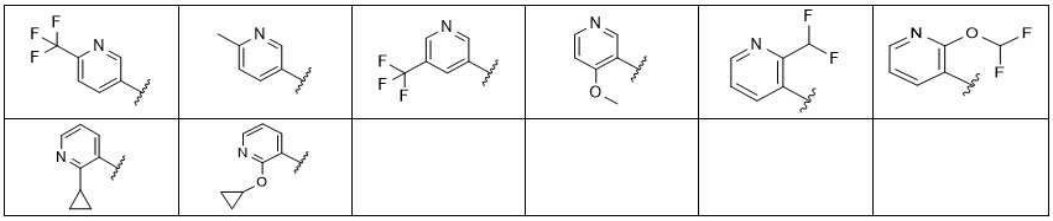
[0110] 

[0111] 일부 구현예에서, V는 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환된 3-피리딘을 나타낸다. 바람직한 구현예에서, V는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

[0112]



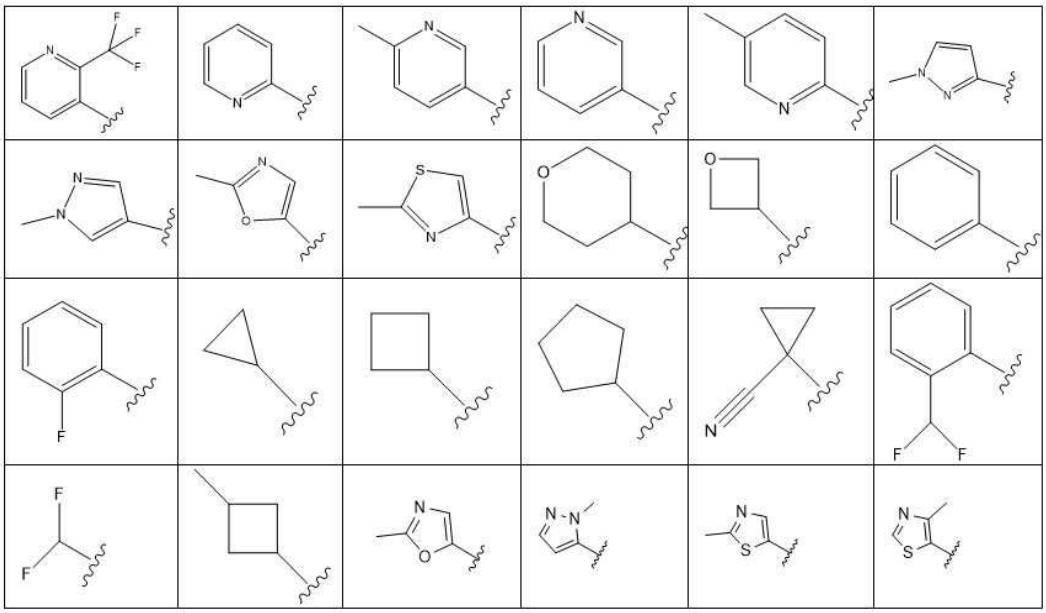
[0113]



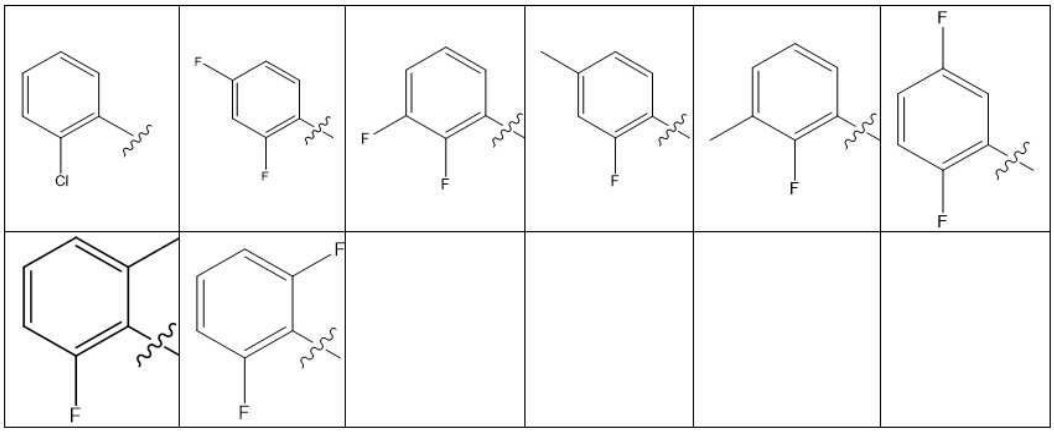
[0114] 일부 구현예에서, V는 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환된 4-피리딘을 나타낸다. 바람직한 구현예에서, V는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다: .

[0115] 선택적으로 U가 $-CH_2-$인 일부 구현예에서, V는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

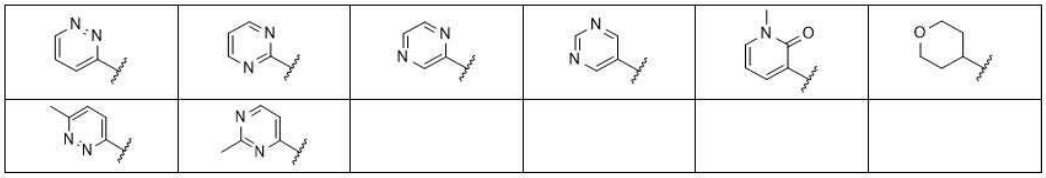
[0116]



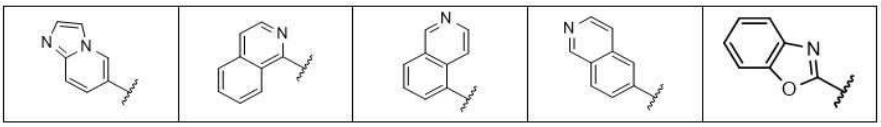
[0117]



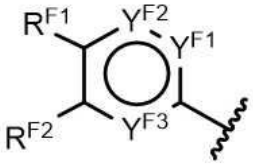
[0118] 대안적인 구현예에서, V는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

[0119] 

[0120] 일부 구현예에서, V는 바람직하게는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환된 이환 헤테로아릴을 나타낸다:

[0121] 

[0122] 일부 구현예에서, V는 일반 화학식(F')에 따른 잔기를 나타내며:



(F')

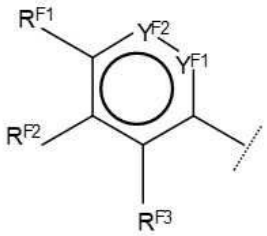
[0123]

[0124] 식 중,

[0125] Y^{F1}은 -N= 또는 $-CR^{F4}$=를 나타내고; Y^{F2}는 -N= 또는 $-CR^{F5}$=를 나타내고; Y^{F3}은 -N= 또는 $-CR^{F3}$=을 나타내되; 단, Y^{F1} 및 Y^{F2} 중 적어도 하나는 각각 $-CR^{F4}$= 및 $-CR^{F5}$=가 아니고;

[0126] R^{F1}, R^{F2}, R^{F3}, R^{F4}, 및 R^{F5}는 서로 독립적으로 -H, $-CH_3$, $-CF_3$,-OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -Cl, 또는 -아제티디닐을 나타내되; 단, 바람직하게는 R^{F1}, R^{F2}, R^{F3}, R^{F4}, 및 R^{F5} 중 단지 하나만이 -H가 아닌 잔기를 나타낸다.

[0127] 또 다른 구현예에서, V는 일반 화학식 (F)에 따른 잔기를 나타내며:



(F)

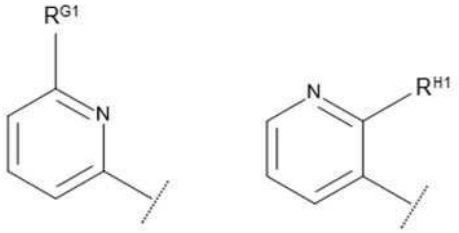
[0128]

[0129] 식 중,

[0130] Y^{F1}은 -N= 또는 $-CR^{F4}$=를 나타내고; Y^{F2}는 -N= 또는 $-CR^{F5}$=를 나타내되; 단, Y^{F1} 및 Y^{F2} 중 적어도 하나는 각각 $-CR^{F4}$= 및 $-CR^{F5}$=가 아니고;

[0131] R^{F1}, R^{F2}, R^{F3}, R^{F4}, 및 R^{F5}는 서로 독립적으로 -H, $-CH_3$, $-CF_3$,-OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -Cl, 또는 -아제티디닐을 나타내되; 단, 바람직하게는 R^{F1}, R^{F2}, R^{F3}, R^{F4}, 및 R^{F5} 중 단지 하나만이 -H가 아닌 잔기를 나타낸다.

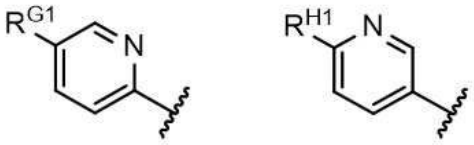
[0132] 일부 구현예에서, V는 일반 화학식 (G) 또는 (H)에 따른 잔기를 나타내며:



[0133] (G) (H)

[0134] 식 중, R^{G1} 및 R^{H1}은, -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -Cl, 아제티디닐, -시클로프로필, -O-시클로프로필, 및 $-CHF_2$로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R^{G1} 및 R^{H1}은, -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -Cl, 및 아제티디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0135] 다른 구현예에서, V는 일반 화학식 (G') 또는 (H')에 따른 잔기를 나타내며:



[0136] (G') (H')

[0137] 식 중, R^{G1} 및 R^{H1}은, -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -Cl, 아제티디닐, -시클로프로필, -O-시클로프로필, 및 $-CHF_2$로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R^{G1} 및 R^{H1}은, -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -Cl, 및 아제티디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0138] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일 구현예에서, R^1은 다음을 나타낸다:

[0139] -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN;

[0140] $-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); $-O-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0141] $-C(=O)C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0142] $-C(=O)OC_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0143] $-C(=O)NHC_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0144] $-C(=O)N(C_{1-6}\text{-알킬})_2$(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0145] $-S(=O)C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0146] $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0147] $-C_1-C_6$-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는

[0148] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

[0149] 일부 구현예에서, R^1은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)C_{1-6}-알킬, -C(=O)OC_{1-6}-알킬, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHC_{1-6}-알킬, -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)-C_{1-6}-알킬, -$S(=O)_2$-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬, -시클로프로필(치환되지 않음), 시클로부틸(치환되지 않음), 시클로펜틸(치환되지 않음) 또는 시클로헥실(치환되지 않음)을 나타낸다.

[0150] 일부 구현예에서, R^1은 -H, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -시클로펜틸(치환되지 않음), 또는 -시클로프로필을 나타낸다. 바람직하게는, R^1은 -H, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -시클로펜틸(치환되지 않음)을 나타낸다. 일부 구현예에서, R^1은 -CH_3을 나타낸다.

[0151] 일부 구현예에서, R^1은 -CH_2F, -CHF_2, -CH_3, 또는 -시클로프로필을 나타낸다. 바람직하게는, R^1은 -CH_2F, -CHF_2, 또는 -CH_3을 나타낸다. 일부 구현예에서, R^1은 -C(=O)NH_2, 또는 -CHF_2를 나타낸다.

[0152] 일부 구현예에서, R^1은 -H, -C_{1-3}-알킬, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-3}-알킬렌-CF_3, -C_{1-3}-알킬렌-CF_2H, -C_{1-3}-알킬렌-CFH_2, 또는 -시클로프로필을 나타내며; 바람직하게는, R^1은 -H, -C_{1-3}-알킬, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-3}-알킬렌-CF_3, -C_{1-3}-알킬렌-CF_2H, 또는 -C_{1-3}-알킬렌-CFH_2; 예를 들어 -CH_3을 나타낸다.

[0153] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, R^2는 다음을 나타낸다:

[0154] -H;

[0155] -C_1-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0156] -C_1-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0157] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

[0158] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

[0159] 일부 구현예에서, R^2는 -H, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, 또는 -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3을 나타낸다.

[0160] 일부 구현예에서, R^2는 -H 또는 -C_{1-6}-알킬을 나타낸다.

[0161] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일 구현예에서, R^3은 다음을 나타낸다:

[0162] -H;

[0163] -OH;

[0164] -C_1-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는

[0165] -C_1-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨).

[0166] 일부 구현예에서, R^3은 -H, -OH, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, 또는 -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3을 나타낸다.

[0167] 일부 구현예에서, R^3은 -H, -OH, 또는 -C_{1-6}-알킬(포화, 치환되지 않거나 또는 -OH로 단일치환됨)을 나타낸다. 바람직하게는, R^3은 -H를 나타낸다.

[0168] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고 R^4는 -H 이외의 잔기를 나타낸다.

[0169] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일 구현예에서, R^4는 다음을 나타낸다:

[0170] -H;

[0171] -S(=O)C_{1-6}-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0172] -S(=O)$_2$-C_1-$_6$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0173] -C_1-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0174] -C_1-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0175] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0176] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0177] 6 내지 14-원 아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 6 내지 14-원 아릴은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

[0178] 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

[0179] 일부 구현예에서, R^4는 다음을 나타낸다:

[0180] -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화), 치환되지 않거나, -F, -Cl, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -NH_2, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬, -페닐, -$C_{1-6}$-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0181] -S(=O)$_2$(3 내지 14-원 시클로알킬), 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로펩틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각의 경우 이들은 포화 또는 불포화

이거나, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, $-NH_2$, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬, -페닐, -$C_{1-6}$-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0182] -C_{1-6}-알킬, 포화 또는 불포화이거나, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, $-NH_2$, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬, -페닐, -$C_{1-6}$-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0183] 3 내지 14-원 시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 시클로알킬), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나, -OH로 단일치환되고, 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로헵틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각의 경우 이들은 포화 또는 불포화이고, 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, $-NH_2$, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬, -페닐, -$C_{1-6}$-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0184] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나 -OH로 단일치환되고, 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 각각의 경우 아제판, 1,4-옥사제판, 아제탄, 아제티딘, 아지리딘, 아조칸, 디아제판, 디옥산, 디옥솔란, 디티안, 디티올란, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속살리딘, 모르폴린, 옥사졸리딘, 옥세판, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 티아졸리딘, 티에탄, 티란, 티올란, 티오모르폴린, 인돌린, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조티오펜, 1,1-디옥소티아시클로-헥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 7-아자스피로[3.5]노난, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 9-아자비시클로[3.3.1]노난, 헥사하이드로-1H-피롤리진, 헥사하이드로-시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤, 및 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, $-NH_2$, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬, -페닐, -$C_{1-6}$-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0185] -페닐, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -CN, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, $-NH_2$, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알

킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)$_2C_{1-6}$-알킬, -페닐, -C_{1-6}-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0186] 5 내지 14-원 헤테로아릴 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(5 내지 14-원 헤테로아릴), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나 -OH로 단일치환되고, 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 각각의 경우 벤즈이미다졸, 벤즈이속사졸, 벤조아졸, 벤조디옥솔, 벤조푸란, 벤조티아디아졸, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 카르바졸, 신놀린, 디벤조푸란, 푸란, 푸라잔, 이미다졸, 이미다조피리딘, 인다졸, 인돌, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소인돌, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 옥신돌, 프탈라진, 퓨린, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아진, 트리아졸, 및 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -CN, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -NH_2, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)$_2C_{1-6}$-알킬, -페닐, -C_{1-6}-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨.

[0187] 일부 구현예에서, R^4는 다음을 나타낸다:

[0188] -H;

[0189] -S(=O)$_2C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0190] -S(=O)$_2$(3 내지 14-원 시클로알킬)(포화, 치환되지 않음);

[0191] -C_{1-6}-알킬, 포화되거나, 치환되지 않거나, -OH, =O, -NH_2, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C(=O)NH_2, -C(=O)-NH-C_{1-3}-알킬, -C(=O)-N(C_{1-3}-알킬)$_2$, -페닐(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일치환 또는 이중치환됨;

[0192] 3 내지 14-원 시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 시클로알킬), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나 -OH로 단일치환되고, 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 포화되거나, 치환되지 않거나, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -OH, -OC_{1-6}-알킬, -NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일치환 또는 이중치환됨;

[0193] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나 -OH로 단일치환되고, 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 각각의 경우 아제판, 1,4-옥사제판, 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 디아제판, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 옥세판, 모르폴린, 피페라진, 헥사하이드로시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로-시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 9-아자비시클로-[3.3.1]노난, 퀴누클리딘, 헥사하이드로-1H-피롤리진, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 7-아자스피로[3.5]노난, 1,1-디옥소티아시클로헥산으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -OH, =O, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -S(=O)$_2C_{1-6}$-알킬, 옥세타닐, 피리미디닐, -C_{1-6}-알킬렌-페닐로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또

는 다중치환됨;

[0194] - 페닐(치환되지 않음);

[0195] 5 내지 14-원 헤테로아릴 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(5 내지 14-원 헤테로아릴), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나 -OH로 단일치환되고, 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 각각의 경우 피리딘, 피리다진, 피라진, 피라졸, 이속사졸, 트리아졸, 및 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -C_{1-6}-알킬, -OH로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일치환 또는 이중치환됨.

[0196] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일 구현예에서, R^3 및 R^4는 함께 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 또는 6-원 헤테로고리(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)를 형성한다.

[0197] 일부 구현예에서, R^3 및 R^4는 함께 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 및 피페라진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로고리를 형성하고, 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -C_{1-6}-알킬, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -C(=O)NH-C_{1-6}-알킬, -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -피리딜(치환되지 않음), 및 1,2,4-옥사디아졸(치환되지 않거나 -C_{1-6}-알킬로 단일치환됨)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일치환 또는 다중치환된다. 일 구현예에서, R^3 및 R^4는 함께 모르폴린(치환되지 않거나, 단일치환 또는 다중치환됨)을 형성하지 않는다.

[0198] 일부 구현예에서, R^3 및 R^4는 함께 다음을 형성한다:

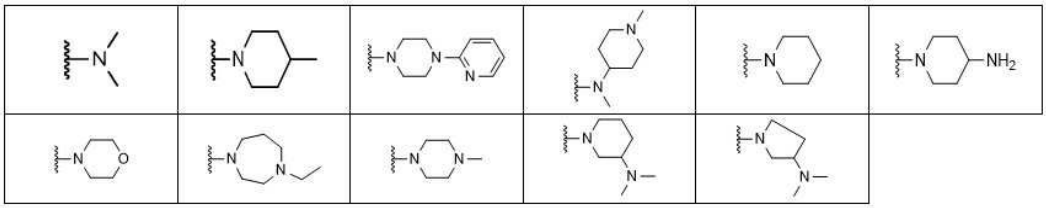
[0199] 피롤리딘 고리(치환되지 않거나 -$N(CH_3)_2$로 단일치환됨);

[0200] 피페리딘 고리, 치환되지 않거나, -C_{1-6}-알킬, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, -C(=O)NH-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, 및 1,2,4-옥사디아졸(치환되지 않거나 -C_{1-6}-알킬로 단일치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 단일치환 또는 이중치환됨;

[0201] 모르폴린 고리(치환되지 않음); 또는

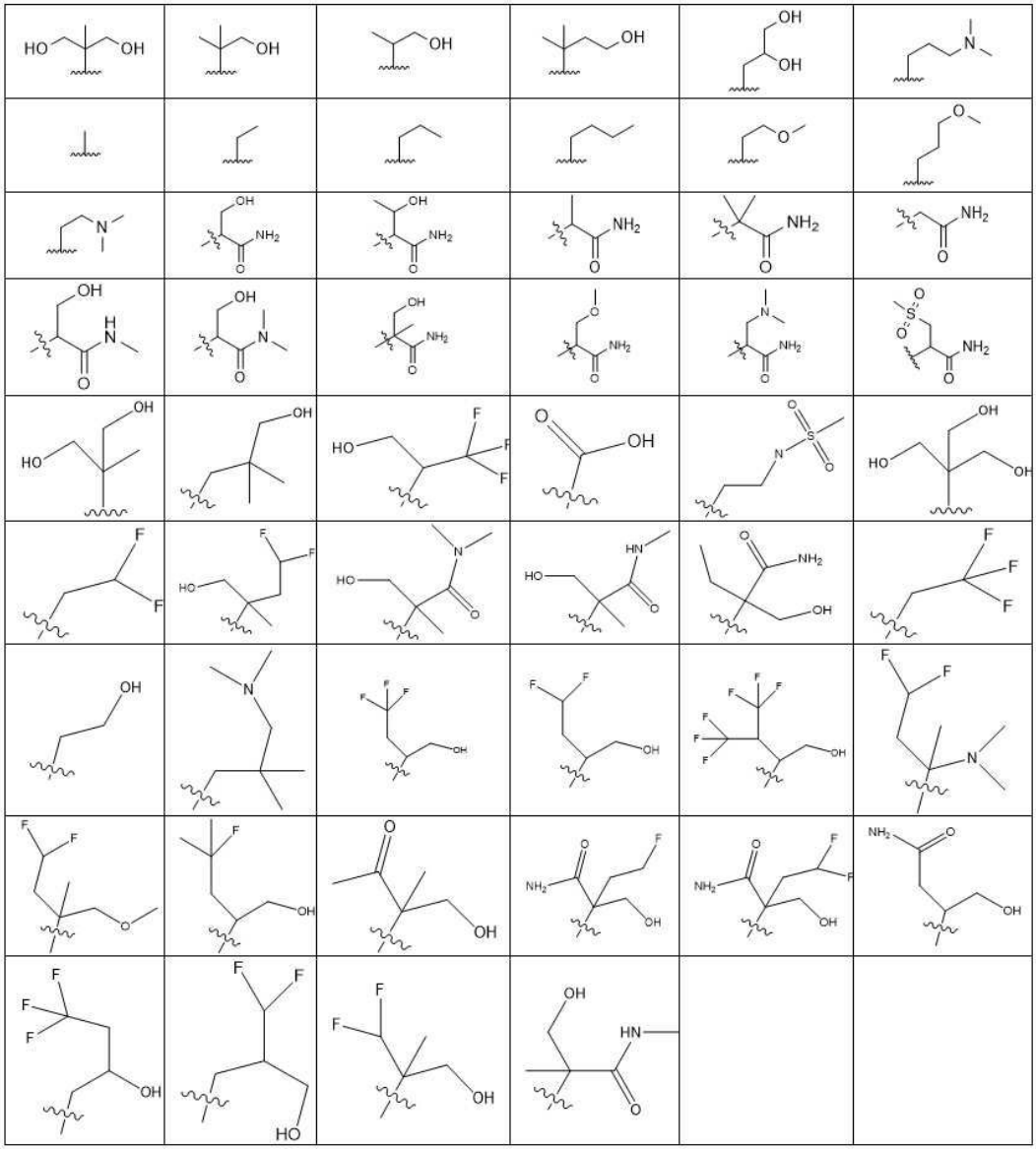
[0202] 피페라진 고리, 치환되지 않거나, -C_{1-6}-알킬 및 -피리딜(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 N-치환됨.

[0203] 일부 구현예에서, R^3 및 R^4는 둘 모두 -H를 나타내지는 않는다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^4는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 형성한다:

[0204] 

[0205] 다른 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 -H를 나타내지 않는다.

[0206] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 -C_1-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 나타낸다. 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:



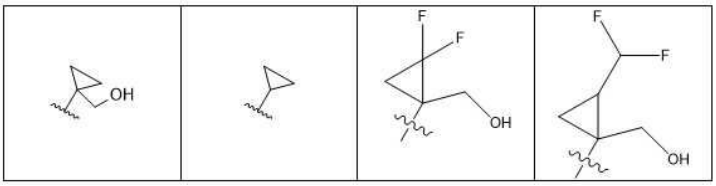
[0207]

[0208] 추가의 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 잔기 $-CR'R''-(CH_2)_m-OH$를 나타내며, 여기에서 **m**은 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 3의 정수이고; **R'** 및 **R''**는 서로 독립적으로 -H, $-C_{1-3}$-알킬, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-C_{1-3}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-3}$-알킬렌-CF_2H, $-C_{1-3}$-알킬렌-CFH_2, $-C_{1-3}$-알킬렌-O-C_{1-3}-알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C(=O)-NH_2$, 또는 $C(=O)-NH-C_{1-3}$-알킬; 바람직하게는 -H, $-CH_3$, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C(=O)-NH_2$, 또는 $C(=O)-NH-C_{1-3}$-알킬을 나타낸다. 일 구현예에서, 적어도 **R'** 또는 **R''**는 -H를 나타내지 않는다. 대안적인 구현예에서, **R'** 또는 **R''**는 둘 모두 -H를 나타내지 않는다.

[0209] 추가의 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 나타낸다.

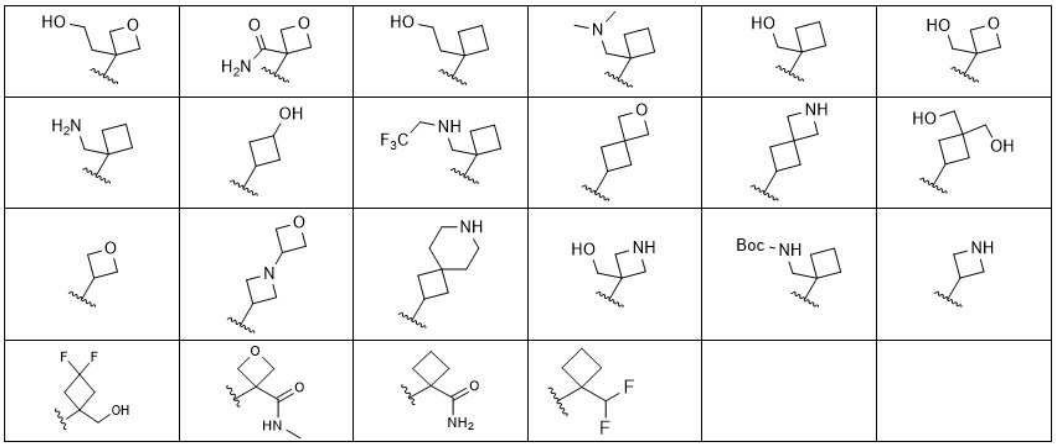
[0210] 추가의 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 3-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 3-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 나타낸다. 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

[0211]



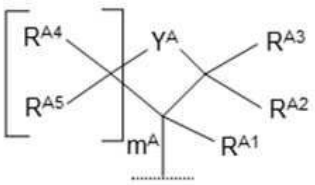
[0212] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 4-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(바람직하게는 4-원 헤테로시클로알킬)(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 나타낸다. 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

[0213]



[0214] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 일반 화학식 (A)에 따른 잔기를 나타내며:

[0215]



(A)

[0216] 식 중,

[0217] m^A는 0 또는 1이고;

[0218] Y^A는 -O-, -NR^{A6}- 및 -$CR^{A7}R^{A8}$-로부터 선택되고;

[0219] R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A6}, R^{A7}, 및 R^{A8}은 서로 독립적으로 -H, F, $-C_{1-3}$-알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C_{1-3}$-알킬렌-NH_2, $-C_{1-3}$-알킬렌-NH(C_{1-3}-알킬), $-C_{1-3}$-알킬렌-N(C_{1-3}-알킬)$_2$, $-C_{1-3}$-알킬렌-NH(C_{1-3}-알킬렌-CF_3), $-C_{1-3}$-알킬렌-C(=O)NH_2, $-C_{1-3}$-알킬렌-NH-C(=O)OC_{1-4}-알킬, -C(=O)NH_2, -C(=O)-NH-C_{1-3}-알킬, -C(=O)-N(C_{1-3}-알킬)$_2$, -3-옥세타닐. 또는 -CHF_2를 나타내거나; 바람직하게는, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A6}, R^{A7}, 및 R^{A8}은 서로 독립적으로 -H, F, $-C_{1-3}$-알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C_{1-3}$-알킬렌-NH_2, $-C_{1-3}$-알킬렌-NH(C_{1-3}-알킬), $-C_{1-3}$-알킬렌-N(C_{1-3}-알킬)$_2$, $-C_{1-3}$-알킬렌-NH(C_{1-3}-알킬렌-CF_3), $-C_{1-3}$-알킬렌-C(=O)NH_2, $-C_{1-3}$-알킬렌-NH-C(=O)OC_{1-4}-알킬, -C(=O)NH_2, -C(=O)-NH-C_{1-3}-알킬, -C(=O)-N(C_{1-3}-알킬)$_2$, 또는 -3-옥세타닐을 나타내거나; R^{A7} 및 R^{A8}은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 고리를 형성하며, -CH_2OCH_2-, -$CH_2OCH_2CH_2$- 또는 -$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-, -CH_2NHCH_2-, -$CH_2NHCH_2CH_2$- 또는 -$CH_2CH_2NHCH_2CH_2$-를 나타낸다.

[0220] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 전술한 바와 같은 일반 화학식 (A)에 따른 잔기를 나타내며, 식 중

[0221] m^A는 0 또는 1이고;

[0222] Y^A는 -O- 및 $-CR^{A7}R^{A8}-$로부터 선택되고;

[0223] R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A7}, 및 R^{A8}은 서로 독립적으로 -H, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C_{1-3}$-알킬렌-$N(C_{1-3}$-알킬$)_2$, $-C(=O)NH_2$, 또는 $-CHF_2$를 나타내고; 바람직하게는, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A7}, 및 R^{A8}은 서로 독립적으로 -H, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C_{1-3}$-알킬렌-$N(C_{1-3}$-알킬$)_2$, 또는 $-C(=O)NH_2$를 나타내되; 단, 바람직하게는 R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A7}, 및 R^{A8} 중 단지 하나만이 -H가 아닌 잔기를 나타낸다.

[0224] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 전술한 바와 같은 일반 화학식 (A)에 따른 잔기를 나타내며, 식 중

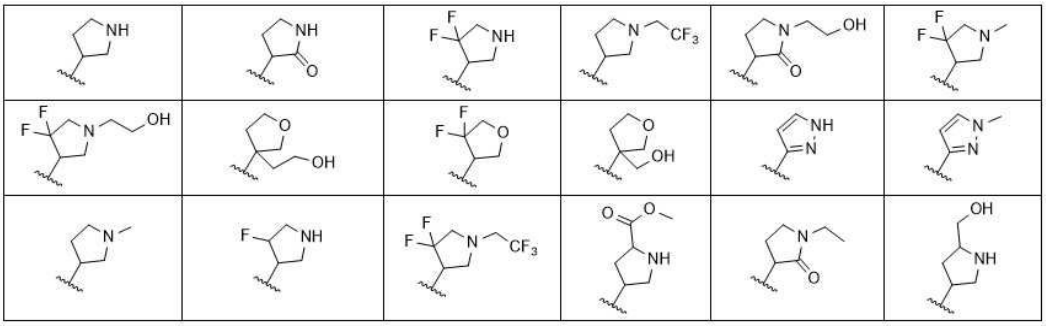
[0225] m^A는 0 또는 1이고;

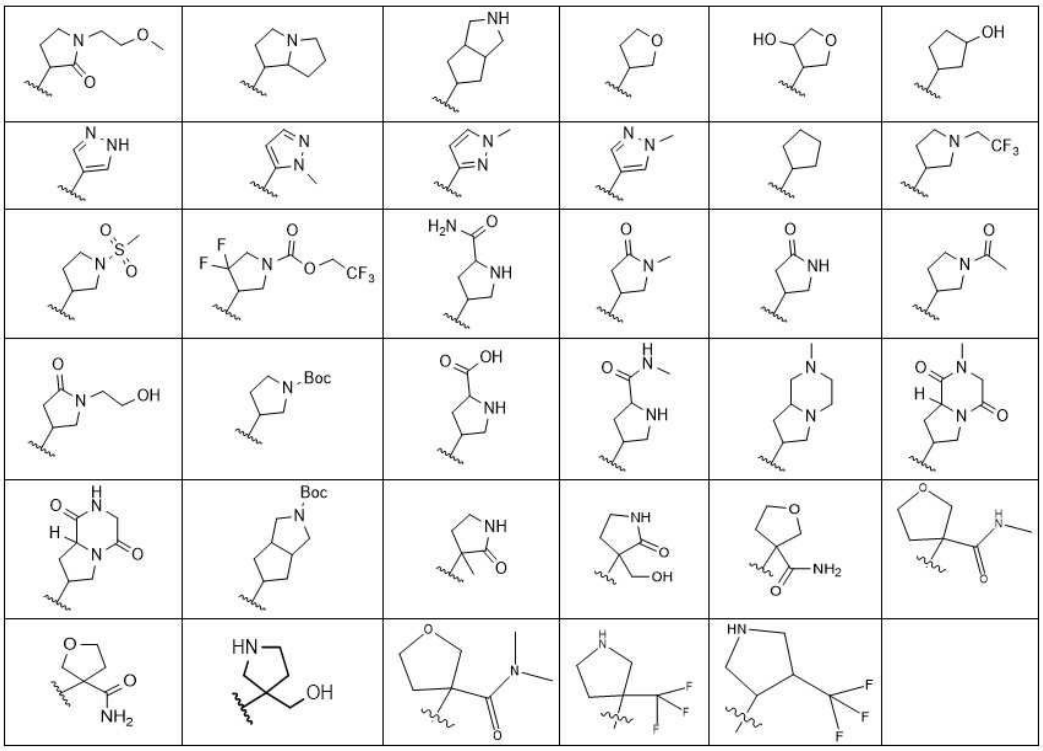
[0226] Y^A는 -O- 및 $-CR^{A7}R^{A8}-$로부터 선택되고;

[0227] R^{A1}은 $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C_{1-3}$-알킬렌-$N(C_{1-3}$-알킬$)_2$, $-C(=O)NH_2$, 또는 $-CHF_2$를 나타내고; 바람직하게는, R^{A1}은 $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C_{1-3}$-알킬렌-$N(C_{1-3}$-알킬$)_2$, 또는 $-C(=O)NH_2$를 나타내고;

[0228] R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A7}, 및 R^{A8}은 -H를 나타낸다.

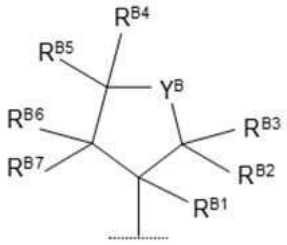
[0229] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 3 내지 14-원 시클로알킬(바람직하게는 5-원 시클로알킬)(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(바람직하게는 5-원 헤테로시클로알킬)(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴(바람직하게는 5-원 헤테로아릴)(치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 나타낸다. 바람직한 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

[0230] 



[0231]

[0232] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 일반 화학식 (B)에 따른 잔기를 나타내며:



(B)

[0233]

[0234] 식 중,

[0235] Y^B는 -O-, $-NR^{B8}-$ 및 $-CR^{B9}R^{B10}-$으로부터 선택되고;

[0236] R^{B1}, R^{B2}, R^{B3}, R^{B4}, R^{B5}, R^{B6}, R^{B7}, R^{B8}, R^{B9} 및 R^{B10}은 서로 독립적으로 -H, -F, -OH, $-C_{1-3}$-알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C_{1-3}$-알킬렌-O-C_{1-3}-알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-3}$-알킬렌-CO_2H, $-C_{1-3}$-알킬렌-C(=O)O-C_{1-3}-알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH-C_{1-3}$-알킬, 또는 $-C(=O)N(C_{1-3}\text{-알킬})_2$를 나타내거나; R^{B2} 및 R^{B3}은 함께 =O를 나타내거나; R^{B4} 및 R^{B5}는 함께 =O를 나타낸다.

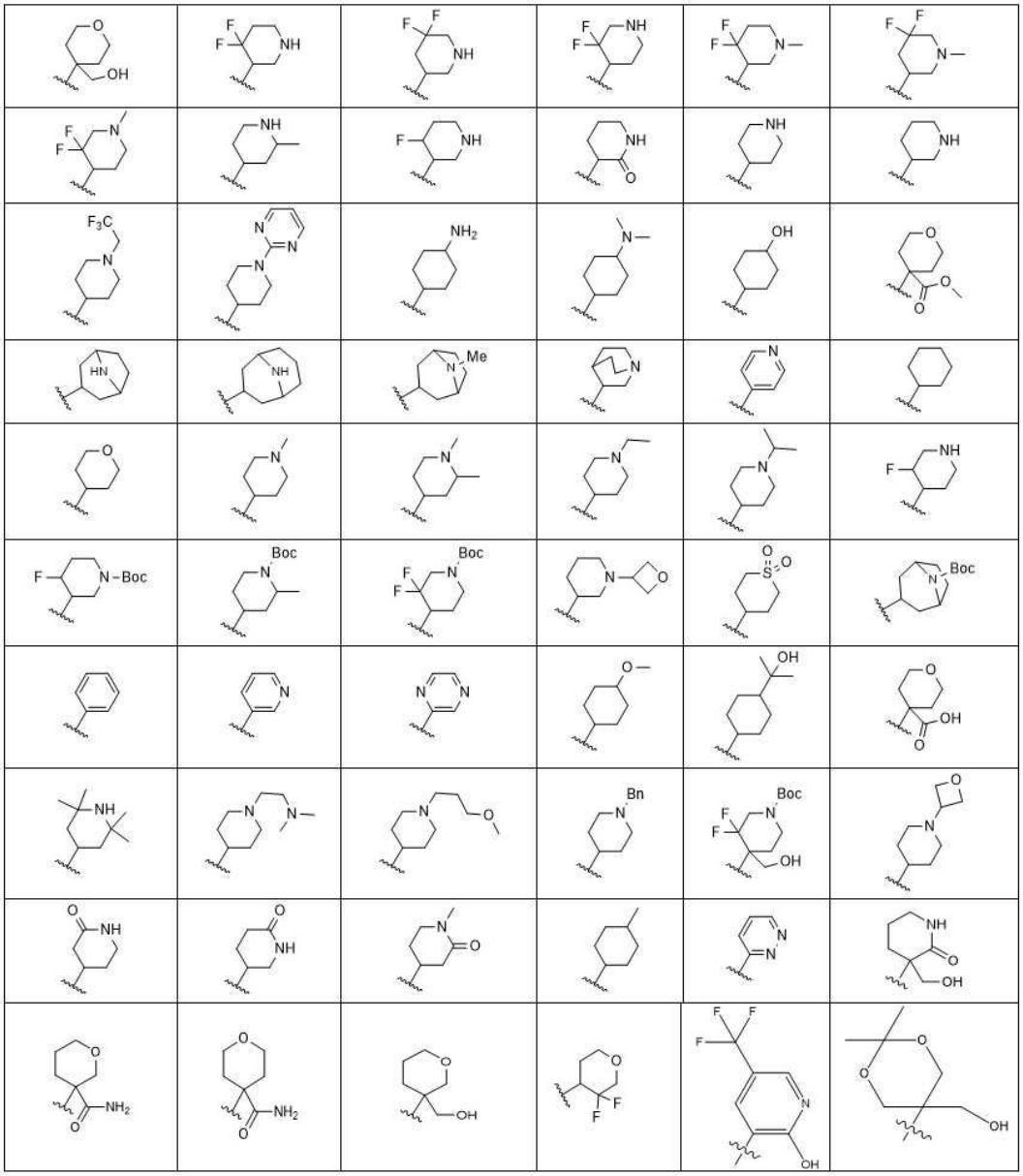
[0237] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 전술한 바와 같은 일반 화학식 (B)에 따른 잔기를 나타내며, 식 중

[0238] Y^B는 -O- 및 $-NR^{B8}-$로부터 선택되고;

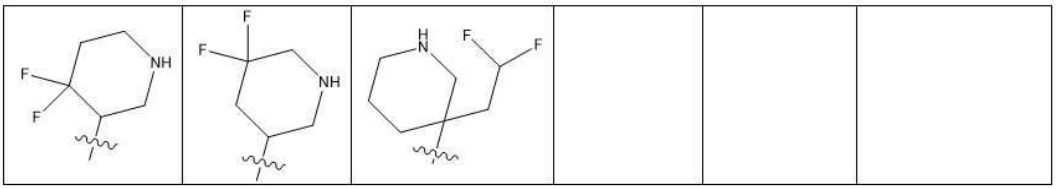
[0239] R^{B1}, R^{B2}, R^{B3}, R^{B4}, R^{B5}, R^{B6}, R^{B7}, R^{B8}은 서로 독립적으로 -H, -F, $-C_{1-3}$-알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C_{1-3}$-알킬렌-CF_3 또는 $-C(=O)NH_2$를 나타내거나; R^{B2} 및 R^{B3}은 함께 =O를 나타내거나; R^{B4} 및 R^{B5}는 함께 =O를 나타내되; 단, 바람직하게는 R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A7}, 및 R^{A8} 중 단지 1, 2, 또는 3개만이 -H가 아닌 잔기를 나타내고; 단, 바람직하게는, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A7}, 및 R^{A8} 중 적어도 하나는 -H가 아닌 잔기를 나타낸다.

[0240] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고 R^4는 3 내지 14-원 시클로알킬(바람직하게는 6-원 시클로알킬)(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(바람직하게는 6-원 헤테로시클로알킬)(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 6 내지 14-원 아릴(바람직하게는 6-원 아릴)(치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴(바람직하게는 6-원 헤테로아릴)(치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 나타낸다. 바람직한 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

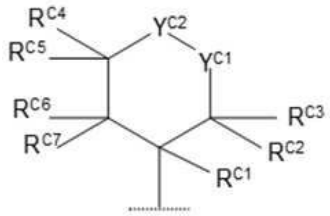
[0241]



[0242]



[0243] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 일반 화학식 (C)에 따른 잔기를 나타내며:



(C)

[0244]

[0245] 식 중,

[0246] Y^{C1}는 -O-, $-S(=O)_2-$, $-NR^{C8}-$ 및 $-CR^{C9}R^{C10}-$으로부터 선택되고 Y^{C2}는 $-CR^{C11}R^{C12}-$을 나타내거나; YC1은 $-CR^{C9}R^{C10}-$을 나타내고 Y^{C2}는 -O-, $-S(=O)_2-$, 및 $-NR^{C8}-$로부터 선택되고;

[0247] R^{C1}, R^{C2}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8} ,R^{C9}, R^{C10}, R^{C11} 및 R^{C12}은 서로 독립적으로

[0248] -H, -F, -OH, $-C(=O)OC_{1-3}$-알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$-알킬), $-N(C_{1-3}$-알킬$)_2$, $-C_{1-3}$-알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C_{1-3}$-알킬렌-, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH-C_{1-3}$-알킬, 또는 $-C(=O)N(C_{1-3}$-알킬$)_2$을 나타내거나: R^{C2} 및 R^{C3}은 함께 =O를 나타내거나; R^{C4} 및 R^{C5}는 함께 =O를 나타내거나; R^{C9} 및 R^{C10}은 함께 =O를 나타내거나; R^{C11} 및 R^{C12}는 함께 =O를 나타낸다.

[0249] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 전술한 바와 같은 일반 화학식 (C)에 따른 잔기를 나타내며, 식 중

[0250] Y^{C1}는 -O- 또는 $-NR^{C8}-$로부터 선택되고 Y^{C2}는 $-CR^{C11}R^{C12}-$를 나타내거나; YC1은 $-CR^{C9}R^{C10}-$을 나타내고 Y^{C2}는 -O-, 및 $-NR^{C8}-$로부터 선택되고;

[0251] R^{C1}, R^{C2}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8} ,R^{C9}, R^{C10}, R^{C11} 및 R^{C12}는 서로 독립적으로 -H, -F , $-C_{1-3}$-알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, 또는 $-C(=O)NH_2$를 나타내되; 단, 바람직하게는 R^{C1}, R^{C2}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8} ,R^{C9}, R^{C10}, R^{C11} 및 R^{C12} 중 단지 1, 2, 또는 3개만이 -H가 아닌 잔기를 나타내고; 단, 바람직하게는 R^{C1}, R^{C2}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8} ,R^{C9}, R^{C10}, R^{C11} 및 RC12 중 적어도 하나는 -H가 아닌 잔기를 나타낸다.

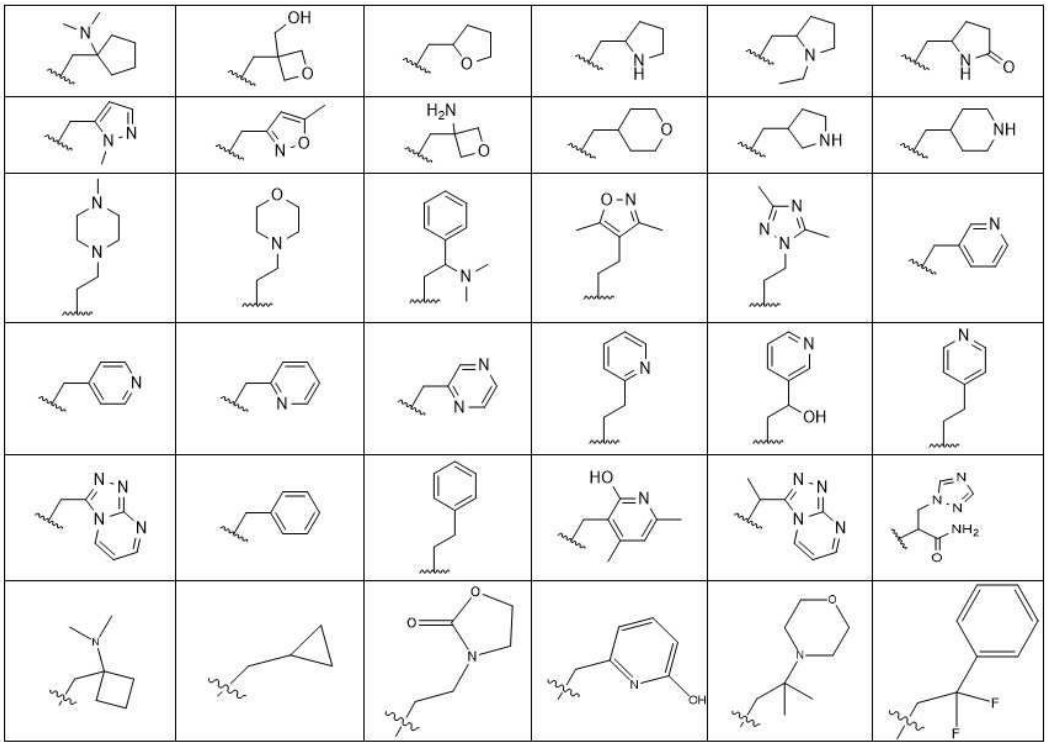
[0252] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 7-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 7-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 나타낸다. 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 다음의 잔기를 나타낸다: 

.

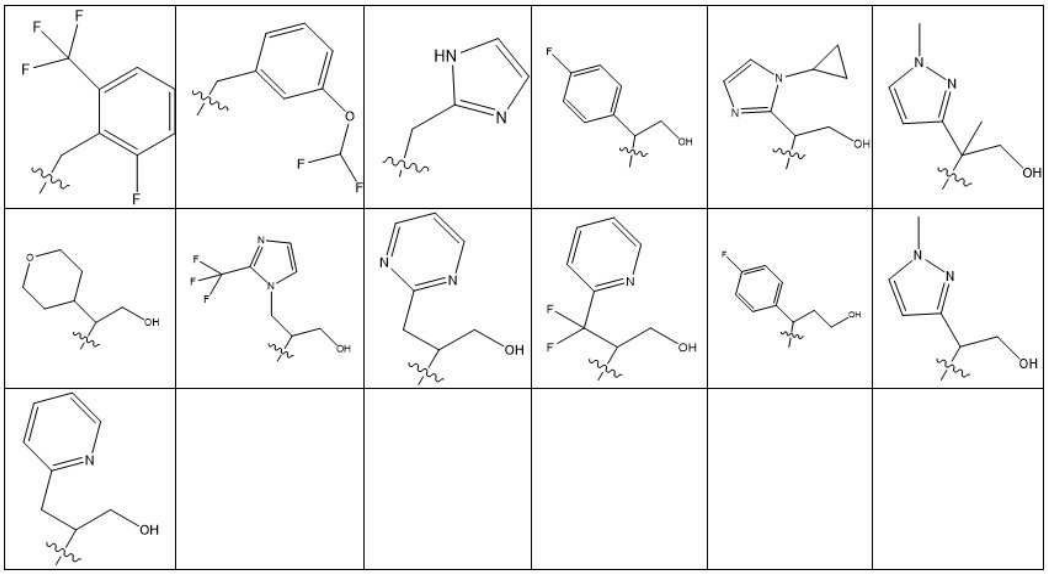
[0253] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 3 내지 14-원 시클로알킬(바람직하게는 3, 4, 5, 또는 6-원 시클로알킬)(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결됨; 또는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(바람직하게는 4, 5, 또는 6-원 헤테로시클로알킬)(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결됨; 또는 6 내지 14-원 아릴(바람직하게는 6-원 아릴)(치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 6 내지 14-원 아릴은 $-C_1-C_6$-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결됨; 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴(바람직하게는 5 또는 6-원 헤테로아릴)(치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 $-C_1-C_6$-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결됨. 바람직한 구현예에서, R^3은 -H를 나

타내고, R^4는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

[0254]



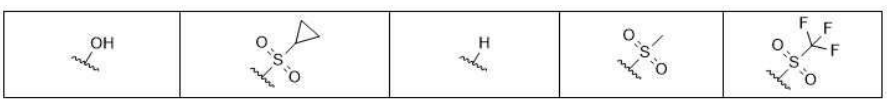
[0255]



[0256] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 다음을 나타낸다: 5-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 5-원 헤테로시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결됨; 또는 5-원 헤테로아릴(치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 5-원 헤테로아릴은 -C_1-C_6-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결됨.

[0257] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

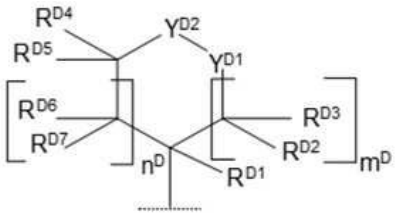
[0258]



[0259] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 다음을 나타낸다:

[0260] (i) 잔기 $-CR'R''-(CH_2)_m-OH$, 식 중 m은 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 3의 정수이고; R' 및 R''는 서로 독립적으로 -H, $-C_{1-3}$-알킬, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-C_{1-3}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-3}$-알킬렌-CF_2H, $-C_{1-3}$-알킬렌-CFH_2, $-C_{1-3}$-알킬렌-O-C_{1-3}-알킬, 또는 $-C_{1-3}$-알킬렌-OH; 바람직하게는 -H, $-CH_3$, 또는 $-C_{1-3}$-알킬렌-OH를 나타냄. 일 구현예에서, 적어도 R' 또는 R''는 -H를 나타내지 않음. 일 구현예에서, R' 또는 R''는 둘 모두 -H를 나타내지 않음; 또는

[0261] (ii) 일반 화학식 (D)에 따른 잔기:



(D)

[0262]

[0263] 식 중,

[0264] m^D 및 n^D는 서로 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이되; 단, 바람직하게는 $m^D + n^D \leq 3$이고;

[0265] Y^{D1}은 -O-, $-S(=O)_2-$, -S(=O)(=NH)-, $-NR^{D8}-$ 및 $-CR^{D9}R^{D10}-$으로부터 선택되고 Y^{D2}는 $-CR^{D11}R^{D12}-$을 나타내거나; Y^{D1}은 -O-, $-S(=O)_2-$, $-NR^{D8}-$ 및 $-CR^{D9}R^{D10}-$으로부터 선택되고 Y^{D2}는 $-CR^{D11}R^{D12}-$를 나타내거나; YD1은 $-CR^{D9}R^{D10}-$을 나타내고 Y^{D2}는 -O-, $-S(=O)_2-$, 및 $-NR^{D8}-$로부터 선택되고;

[0266] R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, R^{D10}, R^{D11} 및 R^{D12}는 서로 독립적으로 -H, -F , -OH, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C(=O)NH_2$, $-C_{1-3}$-알킬렌-$C(O)NH_2$, $-C(=O)O-C_{1-3}$-알킬, $-NH_2$, $-C_{1-3}$-알킬렌-NH_2, $-NH(C_{1-3}$-알킬), $-N(C_{1-3}$-알킬)$_2$, $-NH(C_{1-3}$-알킬렌-CF_3), $-C_{1-3}$-알킬렌-OCH_3, $-C_{1-3}$-알킬, $-C_{1-3}$-알킬렌-CF_3을 나타내거나; R^{D2} 및 R^{D3}은 함께 =O를 나타내거나; R^{D4} 및 R^{D5}는 함께 =O를 나타내거나; R^{D9} 및 R^{D10}은 함께 =O를 나타내거나; R^{D11} 및 R^{D12}는 함께 =O를 나타내며;

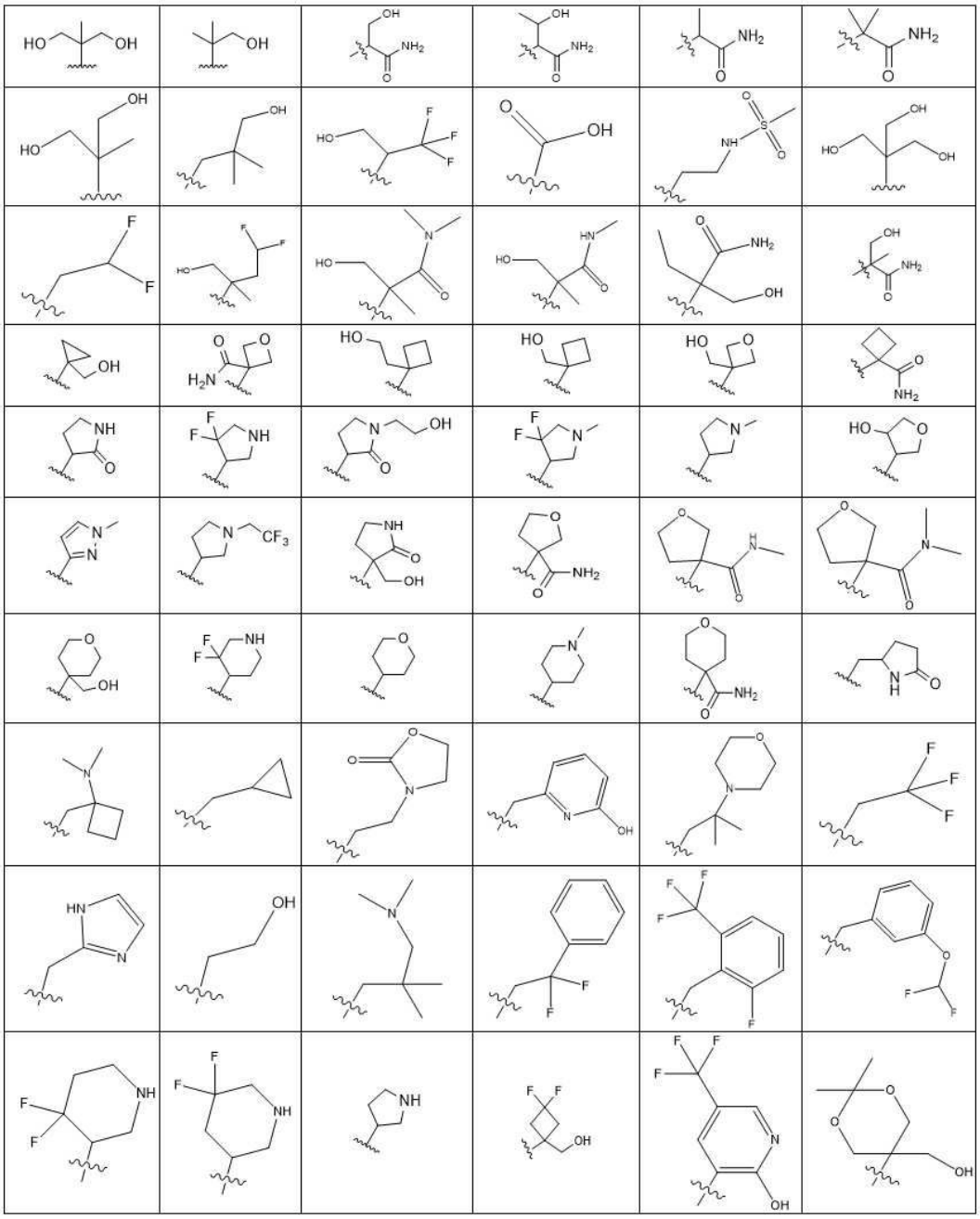
[0267] 여기에서, 바람직하게는

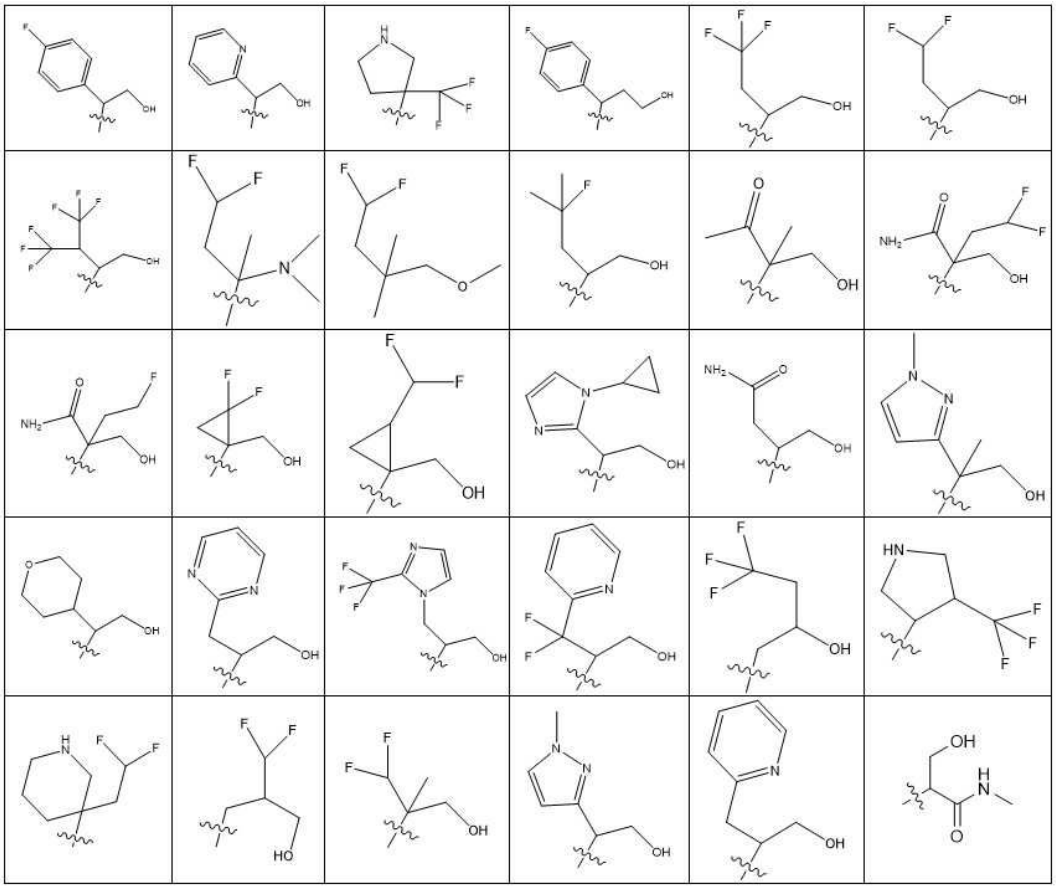
[0268] m^D 및 n^D는 서로 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이되; 단, 바람직하게는 $m^D + n^D \leq 3$이고;

[0269] Y^{D1}은 -O-, $-NR^{D8}-$ 및 $-CR^{D9}R^{D10}-$으로부터 선택되고 Y^{D2}는 $-CR^{D11}R^{D12}-$를 나타내거나; YD1은 $-CR^{D9}R^{D10}-$을 나타내고 Y^{D2}는 -O- 및 $-NR^{D8}-$로부터 선택되고;

[0270] R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, R^{D10}, R^{D11} 및 R^{D12}는 서로 독립적으로 -H, -F , -OH, $-C_{1-3}$-알킬렌-OH, $-C(=O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CF_3$, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CF_3$을 나타내거나; R^{D2} 및 R^{D3}은 함께 =O를 나타내거나; R^{D4} 및 R^{D5}는 함께 =O를 나타내거나; R^{D9} 및 R^{D10}은 함께 =O를 나타내거나; R^{D11} 및 R^{D12}는 함께 =O를 나타내되; 단, 바람직하게는 R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, R^{D10}, R^{D11} 및 R^{D12} 중 단지 1, 2, 또는 3개만이 -H가 아닌 잔기를 나타내고; 단, 바람직하게는 R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, R^{D10}, R^{D11} 및 R^{D12} 중 적어도 하나는 -H가 아닌 잔기를 나타냄.

[0271] 일부 구현예에서, R^3은 -H를 나타내고, R^4는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

[0272] 



[0273]

[0274] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$는 서로 독립적으로 다음을 나타낸다:

[0275] -H;

[0276] $-C_1-C_6$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0277] $-C_1-C_6$-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

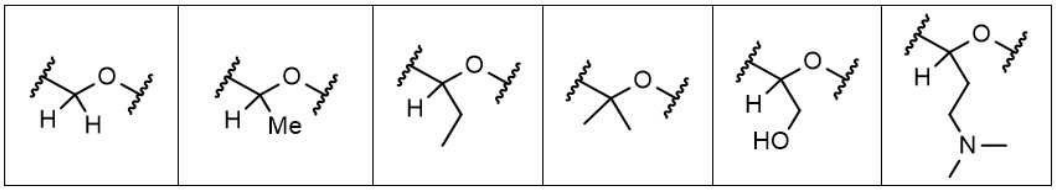
[0278] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

[0279] 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$는 서로 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$-알킬, 또는 $-C_1-C_6$-알킬렌-$N(C_1-C_6$-알킬$)_2$를 나타낸다.

[0280] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 -H가 아니다.

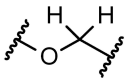
[0281] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$는 둘 모두 -H이다.

[0282] 일부 구현예에서, T는 -O-를 나타내고, U는 $-CR^5R^{5'}$-를 나타내고, 생성된 모이어티 $-O-CR^5R^{5'}$-는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:



[0283]

[0284] 일부 구현예에서, T는 $-CR^5R^{5'}$-를 나타내고, U는 -O-를 나타내고, 생성된 모이어티 $-CR^5R^{5'}$-O-는 다음의 잔기를

나타낸다:  .

[0285] 일부 구현예에서, R^5는 -H를 나타내고, R^5'는 -H, $-C_{1-3}$-알킬, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-C_{1-3}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-3}$-알킬렌-CF_2H, $-C_{1-3}$-알킬렌-CFH_2, 및 $-C_{1-3}$-알킬렌-OH로 이루어진 군; 바람직하게는 -H 또는 C_{1-3}-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다.

[0286] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 다음을 나타낸다:

[0287] -H;

[0288] -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-SF_5$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$;

[0289] $-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0290] $-O-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0291] $-NHC_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0292] $-N(C_{1-6}$-알킬$)_2$,(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0293] $-C(=O)OC_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0294] $-OC(=O)C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0295] $-C_{1-6}$-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨).

[0296] 일부 구현예에서, R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 다음을 나타낸다:

[0297] -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-SF_5$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$,

[0298] $-C_{1-6}$-알킬, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,

[0299] $-O-C_{1-6}$-알킬, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$,

[0300] $-NHC_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

[0301] $-N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, 치환되지 않거나. -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

[0302] $-C(=O)OC_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

[0303] $-OC(=O)C_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨; 또는

[0304] $-C_{1-6}$-헤테로알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨.

[0305] 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8은 서로 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, C_{1-3}-알킬, $-CF_3$, $-CF_2H$, 및 $-CFH_2$로 이루어진 군; 바람직하게는 -H 또는 -F로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다.

[0306] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, R^6은 -H, -F, -Cl, -CN, 또는 $-C_1$-C_6-알킬을 나타낸다.

[0307] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, R^6은 -H를 나타내지 않는다.

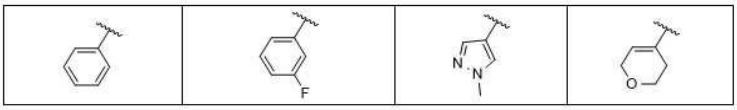
[0308] 일부 구현예에서, R^6은 -H, -F, -Cl, -CN 또는 $-CH_3$으로 이루어진 군; 바람직하게는 -H, -F, -CN 또는 $-CH_3$으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다.

[0309] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, R^7은 -H, -F, -Cl, -CN, 또는 $-C_1$-C_6-알킬을 나타낸다.

[0310] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, R^7은 -H를 나타내지 않는다.

[0311] 일부 구현예에서, 특히 Q가 $-NR^3R^4$를 나타내는 경우, R^7은 -H, -F, -Cl, -CN 또는 CH_3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다.

[0312] 일부 구현예에서, 특히 Q가 $-OR^2$를 나타내는 경우, R^7은 -H, 또는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기를 나타낸다:

[0313] 

[0314] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, R^8은 -H, -F, -Cl, -CN, 또는 $-C_1$-C_6-알킬을 나타낸다.

[0315] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서, R^8은 -H를 나타내지 않는다.

[0316] 일부 구현예에서, R^8은 -H, -F, -Cl, -CN 또는 CH_3로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기; 바람직하게는 -F를 나타낸다.

[0317] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체의 일부 구현예에서,

[0318] (i) R^6, R^7 및 R^8은 각각 -H를 나타내거나;

[0319] (ii) R^6, R^7, 및 R^8 중 2개는 -H를 나타내고, R^6, R^7, 및 R^8 중 다른 것은 -F, -Cl, -CN, 또는 $-CH_3$을 나타내거나;

[0320] (iii) R^6, R^7, 및 R^8 중 하나는 -H를 나타내고, R^6, R^7, 및 R^8 중 다른 것은 서로 독립적으로 -F, -Cl, -CN, 또는 $-CH_3$을 나타낸다.

[0321] 일부 구현예에서, 화합물은 일반 화학식 (I)을 따르며, 식 중

[0322] - R^1은 $-CH_3$을 나타내고/나타내거나;

[0323] - R^6, R^7 및 R^8은 각각 -H를 나타내고/나타내거나;

[0324] - T는 -O-를 나타내고/나타내거나;

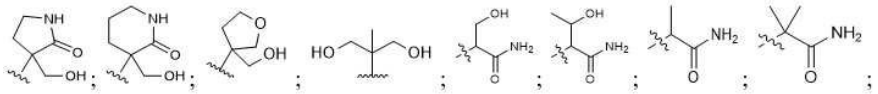
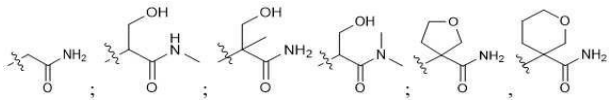
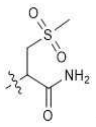
[0325] - U는 $-CH_2$-를 나타내고/나타내거나;

[0326] - V는 티아졸릴, 피리딜, 또는 피라졸릴을 나타내되; 상기 티아졸릴, 피리딜, 및 피라졸릴은 각각 서로 독립적으로 치환되지 않거나, $-CH_3$; -F; $-CH_2CHF_2$; 및 $-CF_3$으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 단일치환 또는

이중치환될 수 있고/있거나;

[0327] - Q는 NR^3R^4를 나타내고/나타내거나;

[0328] - R^3은 H를 나타내고/나타내거나;

[0329] - R^4는 ; ; 또는 ; 을 나타낸다.

[0330] 본 발명의 예시적인 구현예에서, 인돌리진 유도체는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0331] 화합물 001 -N-[4-(하이드록시메틸)옥산-4-일]-2-메틸-6-[(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드;

[0332] 화합물 002 - (2S)-2-({6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-메틸인돌리진-3-일}포름아미도)프로판아미드;

[0333] 화합물 003 - (2S)-2-({6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-메틸인돌리진-3-일}포름아미도)-3-하이드록시프로판아미드;

[0334] 화합물 004 - 2(2R)-2-({6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-메틸인돌리진-3-일}포름아미도)-3-하이드록시프로판아미드;

[0335] 화합물 005 - 2-({6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-메틸인돌리진-3-일}포름아미도)-3-하이드록시-2-메틸프로판아미드,

[0336] 화합물 006 - N-(1,3-디하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드,

[0337] 화합물 007 - 6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-N-[3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드,

[0338] 화합물 008 - N-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드,

[0339] 화합물 014 - 3-하이드록시-2-메틸-2-({2-메틸-6-[(피리딘-2-일)메톡시]인돌리진-3-일}포름아미도)프로판아미드,

[0340] 화합물 015 - N-(1,3-디하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-2-메틸-6-[(피리딘-2-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드,

[0341] 화합물 016 - N-[3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-메틸-6-[(피리딘-2-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드,

[0342] 화합물 017 - N-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-2-메틸-6-[(피리딘-2-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드,

[0343] 화합물 018 - 2-({2-메틸-6-[(피리딘-2-일)메톡시]인돌리진-3-일}포름아미도)프로판아미드,

[0344] 화합물 019 - 2-{[6-(시클로프로필메톡시)-2-메틸인돌리진-3-일]포름아미도}-3-하이드록시-2-메틸프로판아미드,

[0345] 화합물 020 - 6-(시클로프로필메톡시)-N-(1,3-디하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드,

[0346] 화합물 021 - 6-(시클로프로필메톡시)-N-[3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드,

[0347] 화합물 023 - 2-{[6-(시클로프로필메톡시)-2-메틸인돌리진-3-일]포름아미도}프로판아미드,

[0348] 화합물 025 - 6-(2,2-디플루오로에톡시)-N-(1,3-디하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-2-메틸인돌리진-3-카르복사미

드,

[0349] 화합물 027 - 6-(2,2-디플루오로에톡시)-N-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드,

[0350] 화합물 028 - 2-{[6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-메틸인돌리진-3-일]포름아미도}프로판아미드,

[0351] 화합물 029 - 3-하이드록시-2-메틸-2-({2-메틸-6-[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)메톡시]인돌리진-3-일}포름아미도)프로판아미드,

[0352] 화합물 030 - N-(1,3-디하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-2-메틸-6-[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드,

[0353] 화합물 031 - 2-({2-메틸-6-[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)메톡시]인돌리진-3-일}포름아미도)프로판아미드,

[0354] 화합물 032 - N-(1-하이드록시-3-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-2-메틸-6-[(피리딘-2-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드,

[0355] 화합물 033 - 3-하이드록시-2-({2-메틸-6-[(피리딘-2-일)메톡시]인돌리진-3-일}포름아미도)프로판아미드,

[0356] 화합물 034 - 2-{[6-(벤질옥시)-2-메틸인돌리진-3-일]포름아미도}-3-하이드록시프로판아미드,

[0357] 화합물 035 - 6-(벤질옥시)-N-(4,4-디플루오로-1-하이드록시-2-메틸부탄-2-일)-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드,

[0358] 화합물 036 - N-(4,4-디플루오로-1-하이드록시-2-메틸부탄-2-일)-2-메틸-6-[(피리딘-2-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드,

[0359] 화합물 037 - N-[3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-메틸-6-[(피리딘-3-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드,

[0360] 화합물 038 - N-[3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]-6-[(2-메톡시피리딘-3-일)메톡시]-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드,

[0361] 화합물 039 - N-[3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-메틸-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메톡시}인돌리진-3-카르복사미드,

[0362] 화합물 040 - 6-[(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메톡시]-N-[3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드,

[0363] 화합물 041 - 2-메틸-6-[(피라진-2-일)메톡시]-N-(4,4,4-트리플루오로-1-하이드록시부탄-2-일)인돌리진-3-카르복사미드,

[0364] 화합물 042 - 2-메틸-6-[(피리딘-3-일)메톡시]-N-(4,4,4-트리플루오로-1-하이드록시부탄-2-일)인돌리진-3-카르복사미드,

[0365] 화합물 043 - 6-[(2-메톡시피리딘-3-일)메톡시]-2-메틸-N-(4,4,4-트리플루오로-1-하이드록시부탄-2-일)인돌리진-3-카르복사미드,

[0366] 화합물 044 - 2-메틸-N-(4,4,4-트리플루오로-1-하이드록시부탄-2-일)-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메톡시}인돌리진-3-카르복사미드,

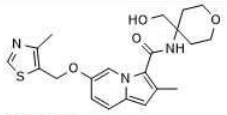
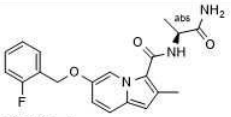
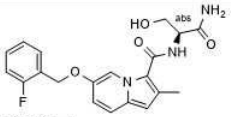
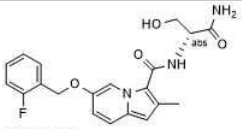
[0367] 화합물 045 - 6-[(4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메톡시]-2-메틸-N-(4,4,4-트리플루오로-1-하이드록시부탄-2-일)인돌리진-3-카르복사미드,

[0368] 화합물 046 - N-[3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]-2-메틸-6-[(피라진-2-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드.

[0369] 본 발명에 따른 인돌리진 유도체는 바람직하게는 통각성 통증, 염증성 통증, 및 신경병성 통증으로부터 선택되는 통증의 치료에 사용하기 위한 것이다. 보다 바람직하게는, 통증은 수술 후 통증이다. 본 발명에 따른 인돌리진 유도체는 또한 간질의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0370] 일부 구현예에서, 인돌리진 유도체는 아래 표 1에 나타낸 화합물 001~046로 이루어진 군(이의 입체이성질체 및 약학적으로 허용 가능한 염을 포함함)으로부터 선택된다:

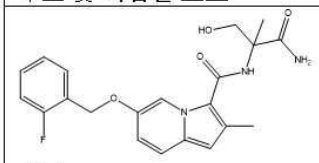
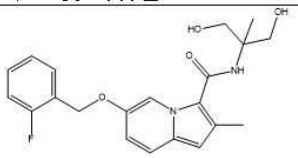
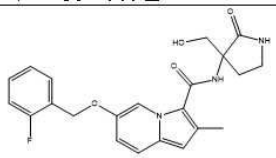
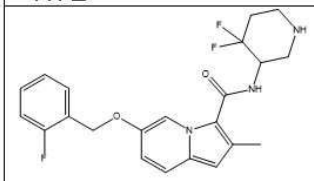
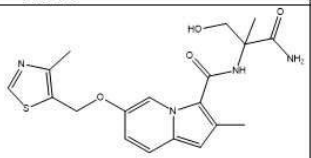
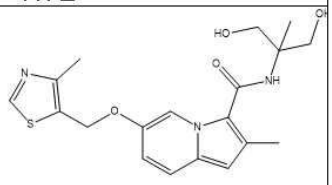
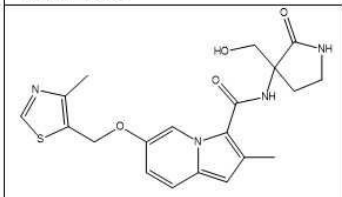
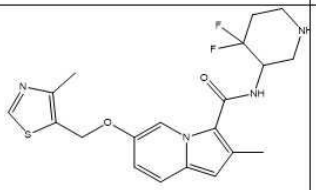
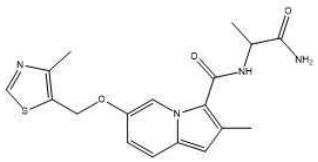
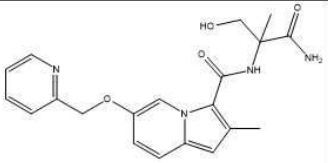
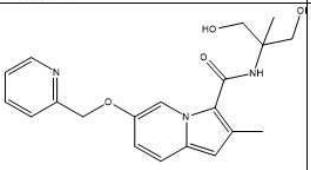
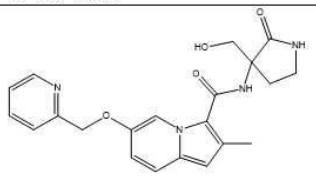
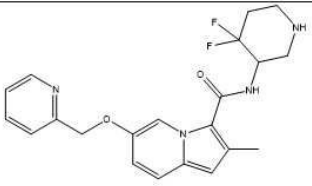
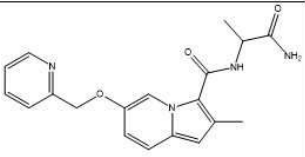
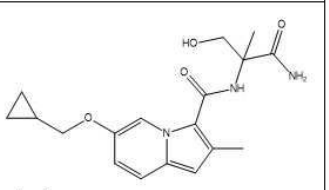
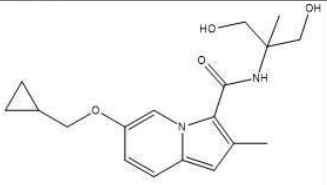
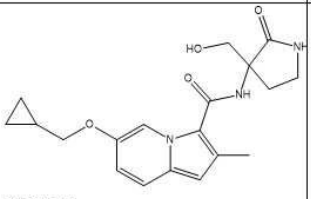
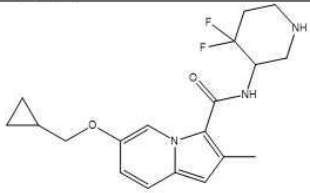
[표 1] 예시적인 인돌리진 유도체

구조 및 화합물 코드	구조 및 화합물 코드	구조 및 화합물 코드
 화합물 001	 화합물 002	 화합물 003
 화합물 004		

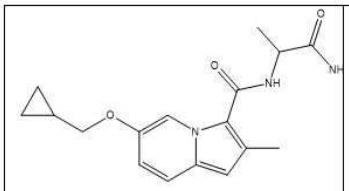
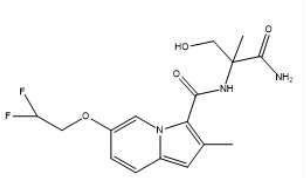
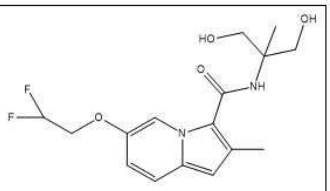
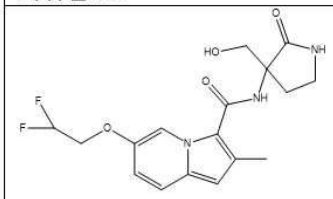
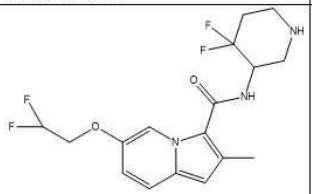
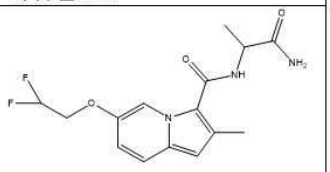
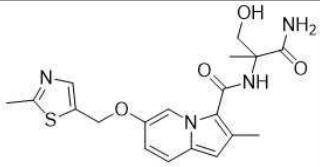
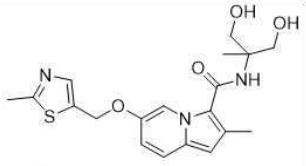
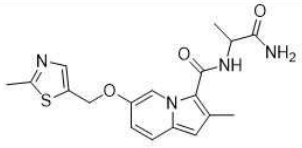
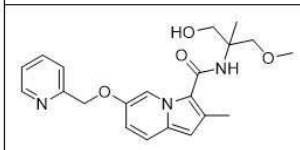
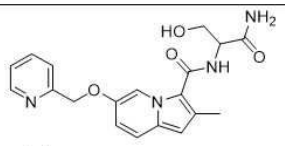
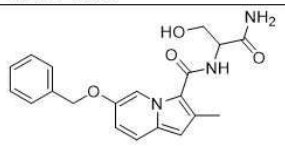
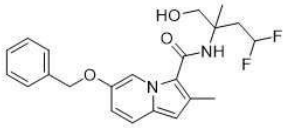
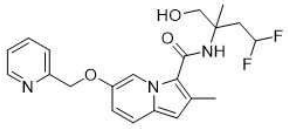
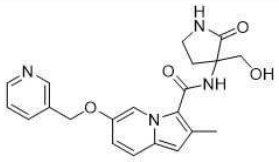
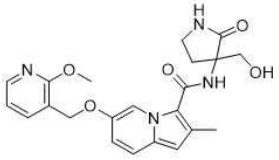
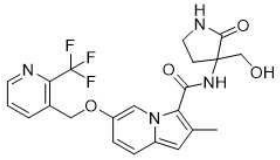
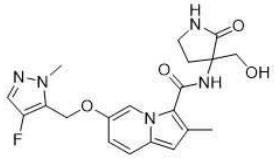
[0371]

[0372] 일부 구현예에서, 인돌리진 유도체는 아래 표 2에 나타낸 화합물 005~046로 이루어진 군(이의 입체이성질체 및 약학적으로 허용 가능한 염을 포함함)으로부터 선택된다:

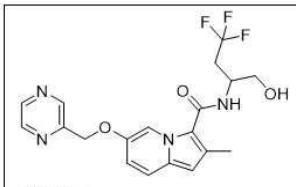
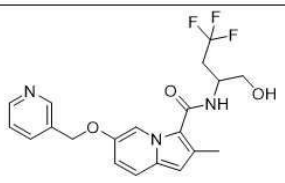
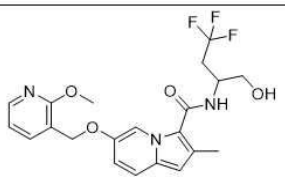
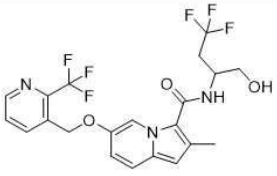
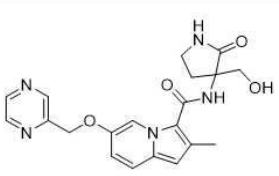
[표 2] 예시적인 인돌리진 유도체

구조 및 화합물 코드	구조 및 화합물 코드	구조 및 화합물 코드
 화합물 005	 화합물 006	 화합물 007
 화합물 008	 화합물 009	 화합물 010
 화합물 011	 화합물 012	 화합물 013
 화합물 014	 화합물 015	 화합물 016
 화합물 017	 화합물 018	 화합물 019
 화합물 020	 화합물 021	 화합물 022

[0373]

 화합물 023	 화합물 024	 화합물 025
 화합물 026	 화합물 027	 화합물 028
 화합물 029	 화합물 030	 화합물 031
 화합물 032	 화합물 033	 화합물 034
 화합물 035	 화합물 036	 화합물 037
 화합물 038	 화합물 039	 화합물 040

[0374]

 화합물 041	 화합물 042	 화합물 043
 화합물 044	 화합물 045	 화합물 046

[0375]

[0376] 개시된 치환기를 포함하는, Q, T, U, V, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, $R^{5'}$, R^6, R^7, 및 R^8의 모든 정의, 구현예, 및 의미는 또한 통증의 치료에 있어서의 용도에 반드시 제한되지 않는, (a-1), (a-2), (a-3), (b-1), (b-2), 및 (b-3)을 포함하나 이에 한정되지 않는, 본 발명에 따른 인돌리진 유도체에 유사하게 적용된다. 따라서, 본 발명의 이러한 양태는, 이러한 인돌리진 유도체, 인돌리진 유도체를 포함하는 조성물, 인돌리진 유도체를 포함하는 의약,

및 TRPM3 매개 장애, 예컨대 통증 및/또는 염증성 과민증 및/또는 간질의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 인돌리진 유도체; 및/또는 통증 및/또는 염증성 과민증 및/또는 간질에 대항하기 위한 인돌리진 유도체에 관한 것이다. 바람직하게는, 통증은 통각성 통증, 염증성 통증, 및 신경병성 통증으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 통증은 수술 후 통증이다.

[0377] 본 발명의 일부 구현예에서, 인돌리진 유도체는 전술한 바와 같은, 화합물 001 내지 화합물 004 및 이의 생리학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0378] 본 발명의 일부 구현예에서, 인돌리진 유도체는 전술한 바와 같은, 화합물 005 내지 화합물 046 및 이의 생리학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0379] 본 발명의 다른 양태는 전술한 바와 같은 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 의약에 관한 것이다.

[0380] 본 명세서 전반에 걸쳐 "일 구현예" 또는 "하나의 구현예"에 대한 참조는 해당 구현예와 관련하여 설명된 특정 특징부, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 구현예에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸친 다양한 장소에서의 문구 "일 구현예에서" 또는 "하나의 구현예에서"의 명시 대상은 반드시 동일한 구현예를 지칭하는 것은 아니지만, 그럴 수도 있다. 추가적으로, 특정 특징, 구조 또는 특성은, 하나 이상의 구현예에서, 본 개시로부터 당업자에게 명백한 바와 같이, 임의의 적절한 방식으로 조합될 수 있다. 또한, 본 발명의 일 양태에 대해 설명된 구현예는 본 발명의 다른 양태에 대해 사용될 수 있고 이와 조합될 수 있다. 예를 들어, "일" 또는 "하나", "그"와 같은 단수 명사를 지칭할 경우 부정관사 또는 정관사가 사용되는 경우, 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 해당 명사의 복수형을 포함한다.

[0381] 유사하게, 본 발명의 예시적인 구현예의 설명에서, 본 발명의 다양한 특징은 때때로 본 개시를 간소화하고 다양한 발명적 양태 중 하나 이상의 이해를 돕기 위한 목적으로 단일 구현예, 도면 또는 이의 설명에서 함께 그룹화된다는 것을 이해해야 한다.

[0382] 다음의 정의 각각에서, 탄소 원자의 수는 치환기 또는 링커에 일반적으로 최적으로 존재하는 탄소 원자의 최대 수를 나타내고; 본 출원에서 달리 표시된 경우, 탄소 원자의 수는 특정 치환기 또는 링커에 대한 탄소 원자의 최적 최대 수를 나타내는 것으로 이해해야 한다.

[0383] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이탈기" 또는 "LG"는 친핵체에 의해 변위되거나 염기성 또는 산성 조건에서 절단되거나 가수분해되기 쉬운 화학적 기를 의미한다. 특정 구현예에서, 이탈기는 할로겐 원자(예를 들어, Cl, Br, I) 또는 설포네이트(예를 들어, 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트)로부터 선택된다.

[0384] 용어 "보호기"는 작용기의 특성 또는 화합물의 특성을 전체적으로 마스킹하거나 변경시키는 화합물의 모이어티를 지칭한다. 보호기의 화학적 하위구조는 매우 다양하다. 보호기의 하나의 기능은 부모 약물 물질의 합성에서 중간체로서 작용하는 것이다. 화학적 보호기 및 보호/탈보호 전략은 당업계에 공지되어 있다. 다음을 참조한다: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. 보호기는 종종 특정 작용기의 반응성을 마스킹하고, 원하는 화학 반응의 효율을 보조하기 위해, 예를 들어 순서가 정해지고 계획된 방식으로 화학 결합을 생성하고 파괴하는 데 사용된다. 화합물의 작용기의 보호는 보호된 작용기의 반응성 이외에 다른 물리적 특성, 예컨대 극성, 친유성(소수성), 및 통상적인 분석 기기에 의해 측정될 수 있는 다른 특성을 변경시킨다. 화학적으로 보호된 중간체 자체는 생물학적으로 활성이거나 비활성일 수 있다.

[0385] 보호된 화합물은 또한 변경된 특성을 나타낼 수 있으며, 일부 경우, 세포막을 통한 통과 및 효소 분해 또는 분리에 대한 내성과 같은, 시험관 내 및 생체 내에서의 최적화된 특성을 나타낼 수 있다. 이러한 역할에 있어서, 의도된 치료 효과를 갖는 보호된 화합물은 전구약물로서 지칭될 수 있다. 보호기의 또 다른 기능은 부모 약물을 전구약물로 전환시킴으로써, 생체 내에서 해당 전구약물의 전환 시 부모 약물을 방출시키는 것이다. 활성 전구약물은 부모 약물보다 더 효과적으로 흡수될 수 있기 때문에, 전구약물은 부모 약물보다 생체 내에서 더 높은 효능을 가질 수 있다. 보호기는 화학적 중간체의 경우 시험관 내에서 제거되거나, 전구약물의 경우 생체 내에서 제거된다. 화학적 중간체의 경우, 탈보호 후 생성된 생성물, 예를 들어 알코올이 생리학적으로 허용 가능한지의 여부는 특별히 특히 중요하지 않지만, 일반적으로 생성물이 약리학적으로 무해한 경우 보다 바람직하다.

[0386] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로원자(들)"는 질소(사차화되거나 산화물로서 존재할 수 있음); 산소; 및 황(황산화물 및 설폰, 및 일부 경우에 설포네이트를 포함하는 산화 황을 포함함)으로부터 선택되는 원자를 의미한다. 소정의 경우, 화합물 및/또는 합성 중간체는 붕소, 인, 및 규소와 같은 헤테로원자를 포함할 수

있다.

[0387] 본원에서 사용되는 용어 "알킬(포화 또는 불포화)"은 포화 알킬뿐만 아니라 알케닐, 알키닐 등과 같은 불포화 알킬을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 불포화 부위가 없는 정상, 이차, 또는 삼차, 선형 또는 분지형 탄화수소를 의미한다. 이의 예는 메틸, 에틸, 1-프로필(n-프로필), 2-프로필(iPr), 1-부틸, 2-메틸-1-프로필(i-Bu), 2-부틸(s-Bu), 2-디메틸-2-프로필(t-Bu), 1-펜틸(n-펜틸), 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 및 3,3-디메틸-2-부틸이다. 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 불포화된 적어도 하나의 부위(일반적으로 1 내지 3개, 바람직하게는 1개), 즉 탄소-탄소, sp2 이중 결합을 갖는 정상, 이차 또는 삼차, 선형 또는 분지형 탄화수소를 의미한다. 이의 예는 에틸렌 또는 비닐(-$CH=CH_2$), 알릴(-$CH_2CH=CH_2$), 및 5-헥세닐(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이중 결합은 시스 또는 트랜스 구성일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 불포화된 적어도 하나의 부위(일반적으로 1 내지 3개, 바람직하게는 1개), 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 갖는 정상, 이차 또는 삼차, 선형 또는 분지형 탄화수소를 의미한다. 이의 예는 에티닐(-C≡CH), 및 1-프로피닐(프로파르길, -CH_2C≡CH)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0388] 본원에서 사용되는 용어 "알킬렌(포화 또는 불포화)"은 포화 알킬렌뿐만 아니라 알케닐렌, 알키닐렌, 알케니닐렌 등과 같은 불포화 알킬렌을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 부모 알칸의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 포화, 선형 또는 분지형 사슬 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 알킬렌 라디칼은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 메틸렌 (-CH_2-), 1,2-에틸 (-CH_2CH_2-), 1,3-프로필 (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-부틸 (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-), 등. 본원에서 사용되는 용어 "알케닐렌"은 불포화의 적어도 하나의 부위(일반적으로 1 내지 3개, 바람직하게는 1개), 즉 탄소-탄소, sp2 이중 결합을 가지며, 부모 알켄의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 선형 또는 분지형 사슬 탄화수소 라디칼을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "알키닐렌"은 불포화의 적어도 하나의 부위(일반적으로 1 내지 3개, 바람직하게는 1개), 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 가지며, 부모 알킨의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 선형 또는 분지형 사슬 탄화수소 라디칼을 의미한다.

[0389] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬(포화 또는 불포화)"은 포화 헤테로알킬뿐만 아니라 불포화 헤테로알킬, 예컨대 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로알케니닐 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자(일반적으로 1, 2 또는 3개)가 헤테로원자, 즉 산소, 질소 또는 황 원자로 대체되되, 단 상기 사슬은 2개의 인접한 O 원자 또는 2개의 인접한 S 원자를 함유하지 않을 수 있는, 선형 또는 분지형 사슬 알킬을 의미한다. 이는 상기 알킬 중 하나 이상의 -CH_3이 -NH_2로 치환될 수 있고/있거나 상기 알킬 중 하나 이상의 -CH_2-가 -NH-, -O- 또는 -S-로 치환될 수 있음을 의미한다. 상기 사슬 내의 S 원자는 하나 또는 두 개의 산소 원자로 임의로 산화되어 설폭시드 및 설폰을 각각 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 인돌리진 유도체 내의 헤테로알킬기는 안정적인 화합물을 생성할 임의의 탄소 또는 헤테로원자에서 옥소 또는 티오기를 함유할 수 있다. 예시적인 헤테로알킬기는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 알코올, 알킬 에테르(예컨대, 예를 들어 -메톡시, -에톡시, -부톡시...), 일차, 이차, 및 삼차 알킬 아민, 아미드, 케톤, 에스테르, 알킬 설파이드, 및 알킬 설폰. 용어 "헤테로알케닐"은 하나 이상의 탄소 원자(일반적으로 1, 2 또는 3개)가 산소, 질소 또는 황 원자로 대체되되, 단 상기 사슬은 2개의 인접한 O 원자 또는 2개의 인접한 S 원자를 함유하지 않을 수 있는, 선형 또는 분지형 사슬 알케닐을 의미한다. 따라서, 용어 헤테로알케닐은 이미닌, -O-알케닐, -NH-알케닐, -N(알케닐)$_2$, -N(알킬)(알케닐), 및 -S-알케닐을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알키닐"은 하나 이상의 탄소 원자(일반적으로 1, 2 또는 3개)가 산소, 질소 또는 황 원자로 대체되되, 단 상기 사슬은 2개의 인접한 O 원자 또는 2개의 인접한 S 원자를 함유하지 않을 수 있는, 선형 또는 분지형 사슬 알키닐을 의미한다. 따라서, 용어 헤테로알키닐은 -시아노, -O-알키닐, -NH-알키닐, -N(알키닐)$_2$, -N(알킬)(알키닐), -N(알케닐)(알키닐), 및 -S-알키닐을 포함한다.

[0390] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬렌(포화 또는 불포화)"는 포화 헤테로알킬렌뿐만 아니라 불포화 헤테로알킬렌, 예컨대 헤테로알케닐렌, 헤테로알키닐렌, 헤테로알케니닐렌 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알킬렌"은 하나 이상의 탄소 원자(일반적으로 1, 2 또는 3개)가 헤테로원자, 즉 산소, 질소 또는 황 원자로 대체되되, 단 상기 사슬은 2개의 인접한 O 원자 또는 2개의 인접한 S 원자를 함유하지 않을 수 있는, 선형 또는

분지형 사슬 알킬렌을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알케닐렌"은 하나 이상의 탄소 원자(일반적으로 1, 2 또는 3개)가 산소, 질소 또는 황 원자로 대체되되, 단 상기 사슬은 2개의 인접한 O 원자 또는 2개의 인접한 S 원자를 함유하지 않을 수 있는, 선형 또는 분지형 사슬 알케닐렌을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로알키닐렌"은 하나 이상의 탄소 원자(일반적으로 1, 2 또는 3개)가 산소, 질소 또는 황 원자로 대체되되, 단 상기 사슬은 2개의 인접한 O 원자 또는 2개의 인접한 S 원자를 함유하지 않을 수 있는, 선형 또는 분지형 사슬 알키닐렌을 의미한다.

[0391] 본원에서 사용되는 용어 "시클로알킬(포화 또는 불포화)"은 포화 시클로알킬뿐만 아니라 불포화 시클로알킬, 예컨대 시클로알케닐, 시클로알키닐 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "시클로알킬"은 달리 언급되지 않는 한, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 노르보닐, 펜타실, 데칼리닐, 아다만틸 등과 같은 포화 환형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "시클로알케닐"은 불포화된 적어도 하나의 부위(일반적으로 1 내지 3개, 바람직하게는 1개), 즉 탄소-탄소, sp2 이중 결합을 갖는 비방향족 환형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 이의 예는 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이중 결합은 시스 또는 트랜스 구성일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "시클로알키닐"은 불포화된 적어도 하나의 부위(일반적으로 1 내지 3개, 바람직하게는 1개), 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 갖는 비방향족 환형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 이의 일례는 시클로헵트-1-인(yne)이다. 헤테로시클로알킬 고리를 갖는 시클로알킬 고리의 융합 시스템은 해당 코어 구조에 결합된 고리에 관계없이 헤테로시클로알킬로서 간주된다. 아릴 고리를 갖는 시클로알킬 고리의 융합 시스템은 해당 코어 구조에 결합된 고리에 관계없이 아릴로서 간주된다. 헤테로아릴 고리를 갖는 시클로알킬 고리의 융합 시스템은 해당 코어 구조에 결합된 고리에 관계없이 헤테로아릴로서 간주된다.

[0392] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화)"은 포화 헤테로시클로알킬뿐만 아니라 고리 구성원으로서 적어도 하나의 헤테로원자, 즉 N, O, 또는 S를 포함하는 불포화 비방향족 헤테로시클로알킬을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬"은 달리 언급되지 않는 한, 하나 이상의 탄소 원자(일반적으로 1, 2 또는 3개)가 산소, 질소 또는 황 원자로 대체되되, 단 상기 사슬은 2개의 인접한 O 원자 또는 2개의 인접한 S 원자를 함유하지 않을 수 있는, "시클로알킬"을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로시클로알케닐"은 달리 언급되지 않는 한, 하나 이상의 탄소 원자(일반적으로 1, 2 또는 3개)가 산소, 질소 또는 황 원자로 대체되되, 단 상기 사슬은 2개의 인접한 O 원자 또는 2개의 인접한 S 원자를 함유하지 않을 수 있는, "시클로알케닐"을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로시클로알키닐"은 달리 언급되지 않는 한, 하나 이상의 탄소 원자(일반적으로 1, 2 또는 3개)가 산소, 질소 또는 황 원자로 대체되되, 단 상기 사슬은 2개의 인접한 O 원자 또는 2개의 인접한 S 원자를 함유하지 않을 수 있는, "시클로알키닐"을 의미한다. 포화 및 불포화 헤테로시클로알킬의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 아제판, 1,4-옥사제판, 아제탄, 아제티딘, 아지리딘, 아조칸, 디아제판, 디옥산, 디옥솔란, 디티안, 디티올란, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속살리딘, 모르폴린, 옥사졸리딘, 옥세판, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 티아졸리딘, 티에탄, 티란, 티올란, 티오모르폴린, 인돌린, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조티오펜, 1,1-디옥소티아시클로헥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 7-아자스피로[3.5]노난, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 9-아자비시클로[3.3.1]노난, 헥사하이드로-1H-피롤리진, 헥사하이드로시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤, 및 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진. 본 발명의 의미에서의 추가의 헤테로시클로알킬은 다음의 문헌에 기술되어 있다: Paquette, Leo A.의 문헌["Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 Chapters 1, 3, 4, 6, 7, 및 9]; 문헌["The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19, 및 28]; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. 및 Scriven, E.의 문헌["Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); 및 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. 헤테로시클로알킬이 고리 구성원으로서 질소를 함유하지 않는 경우, 이는 일반적으로 탄소를 통해 결합된다. 헤테로시클로알킬이 고리 구성원으로서 질소를 함유하는 경우, 이는 질소 또는 탄소를 통해 결합될 수 있다. 시클로알킬 고리를 갖는 헤테로시클로알킬 고리의 융합 시스템은 해당 코어 구조에 결합된 고리에 관계없이 헤테로시클로알킬로서 간주된다. 알킬 고리를 갖는 헤테로시클로알킬 고리의 융합 시스템은 해당 코어 구조에 결합된 고리에 관계없이 헤테로시클로알킬로서 간주된다. 헤테로아릴 고리를 갖는 헤테로시클로알킬 고리의 융합 시스템은 해당 코어 구조에 결합된 고리에 관계없이 헤테로아릴로서 간주된다.

[0393] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 방향족 탄화수소를 의미한다. 전형적인 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐 등으로부터 유래된 라디칼, 함께 융합된 1개의 고리, 또는 2개 또는 3개의 고리를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬 고리를 갖는 아릴 고리의 융합 시스템은 해당 코어 구조에 결합된 고리에 관계없이

아릴로서 간주된다. 헤테로시클로알킬 고리를 갖는 아릴 고리의 융합 시스템은 해당 코어 구조에 결합된 고리에 관계없이 헤테로시클로알킬로서 간주된다. 따라서, 인돌린, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조티오펜 등은 본 발명에 따른 헤테로시클로알킬로서 간주된다. 헤테로아릴 고리를 갖는 아릴 고리의 융합 시스템은 해당 코어 구조에 결합된 고리에 관계없이 헤테로아릴로서 간주된다.

[0394] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리 시스템의 고리 구성원으로서 적어도 하나의 헤테로원자, 즉 N, O, 또는 S를 포함하는 방향족 고리 시스템을 의미한다. 헤테로아릴의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 벤즈이미다졸, 벤즈이속사졸, 벤조아졸, 벤조디옥솔, 벤조푸란, 벤조티아디아졸, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 카르바졸, 신놀린, 디벤조푸란, 푸란, 푸라잔, 이미다졸, 이미다조피리딘, 인다졸, 인돌, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소인돌, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 옥신돌, 프탈라진, 퓨린, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아진, 트리아졸, 및 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘.

[0395] 추가의 예로서, 탄소 결합 헤테로환 고리는 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5, 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5, 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5, 또는 6, 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 위치 2, 3, 4, 또는 5, , 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4, 또는 5, 이속사졸, 피라졸, 또는 이소티아졸의 위치 3, 4, 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3, 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에서 결합된다.

[0396] 탄소 결합 헤테로고리는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리미디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 또는 5-티아졸릴을 포함한다. 예로서, 질소 결합 헤테로고리 고리는 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌,인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2, 또는 모르폴린의 위치 4, 및 카르바졸 또는 β-카르보린의 위치 9에서 결합된다. 질소 결합 헤테로고리는 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 및 1-피페리디닐을 포함한다. 본 발명의 의미에서의 추가의 헤테로아릴은 다음의 문헌에 기술되어 있다: Paquette, Leo A.의 문헌["Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 Chapters 1, 3, 4, 6, 7, 및 9]; 문헌["The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19, 및 28]; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. 및 Scriven, E.의 문헌["Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (Pergamon Press, 1996); 및 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566.

[0397] 치환기와 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 언급되지 않는 한, 용어 "단일치환", "이중치환", "삼중치환", "다중치환" 등은 본원에서 정의된 화학 구조를 의미하며, 여기에서 각각의 모이어티는 하나 이상의 치환기로 치환되며, 이는 상기 모이어티의 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 치환기로 치환된다는 것을 의미한다. 예를 들어, -F로 다중치환될 수 있는 $-C_{1-6}$-알킬은 $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, CF_2CF_3 등을 포함한다. 마찬가지로, -F 및 -Cl로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 다중치환될 수 있는 $-C_{1-6}$-알킬은 $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, CF_2CF_3, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CCl_3$, CCl_2CCl_3, -CHClF, $-CClF_2$, $-CCl_2CF_3$, $-CF_2CCl_3$, $-CClFCCl_2F$, 등을 포함한다. 본 발명의 화합물에서의 둘 이상의 부위에서 발견되는 임의의 치환기 명칭은 독립적으로 선택될 것이다.

[0398] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 언급되지 않는 한, 용어 "용매화물"은 적절한 무기 용매(예를 들어, 수화물) 또는 유기 용매, 예컨대 알코올, 케톤, 에스테르, 에테르, 니트릴 등(이에 한정되지 않음)을 포함하는, 본 발명의 유도체에 의해 형성될 수 있는 임의의 조합을 포함한다.

[0399] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 목적인, 인간, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 포함한다.

[0400] 본원에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의가 추구하는, 치료 중인 질환 또는 장애의 증상의 완화 또는 부분 완화를 포함하는, 조직 시스템, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 의미한다.

[0401] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 특정 성분을 치료 유효량으로 포함하는 완제품뿐만 아니라, 특정 성분의 특정 양의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0402] 본원에서 사용되는 용어 "길항제" 또는 "억제제"는 상황에 따라, 경쟁 길항제, 비경쟁적 길항제, 탈감작 작용제, 및 부분 작용제를 포함하는, TRPM3 이온 채널의 기능적 길항작용을 생성할 수 있는 화합물을 지칭한다. 일반적으로, "길항제" 및 "억제제"는 TRPM3을 조절하는 제제로서 이해될 수 있다.

[0403] 본 발명의 목적에 있어서, 용어 "TRPM3-조절된"은 TRPM3 이온 채널에 의해 매개되는 상태를 포함하는, TRPM3 이온 채널의 조절에 의해 영향을 받는 조건을 지칭하는 데 사용된다.

[0404] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "TRPM3 매개 장애"는 TRPM3의 길항제 또는 조절제의 사용이, 통증 및 염증성 과민증 병태 및 간질로 이루어진 증상을 예방, 치료, (부분적으로) 완화 또는 개선할 수 있는 장애 또는 질환을 지칭한다. 국제 통증 연구 협회(International Association for the Study of Pain)에 따르면, 그리고 본 발명의 목적에 있어서, 통증은 실제 또는 잠재적 조직 손상과 연관되거나, 해당 손상의 관점에서 설명되는 불쾌한 감각 및 감정적 경험이다. 바람직하게는, TRPM3 매개 장애는, 바람직하게는 통각성 통증, 염증성 통증, 및 신경병성 통증으로부터 선택되는 통증이다. 보다 바람직하게는, 통증은 수술 후 통증이다. 본 발명의 목적에 있어서, 용어 "염증성 과민증"은 부종, 홍반, 고열 및 통증을 포함하는, 염증의 하나 이상의 특징, 및/또는 열적, 기계적 및/또는 화학적 자극을 포함하는, 하나 이상의 유형의 자극에 대한 과장된 생리학적 또는 병태생리학적 반응을 특징으로 하는 병태를 지칭하는 데 사용된다.

[0405] 본 발명의 인돌리진 유도체는 TRPM3의 길항제 또는 조절제인 것으로 밝혀졌거나 이해되며, 이에 따라, 본 발명은, 본 발명의 인돌리진 유도체의 치료적 유효량을 사용하는, 대상체에서 TRPM3 매개 장애의 예방 또는 치료에 있어서의 의약으로서 사용하기 위한 화합물, 보다 구체적으로는 의약으로서 사용하기 위한 화합물을 제공한다.

[0406] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 인돌리진 유도체는 치료를 위해 투여되는 유일한 약리학적 활성 화합물이다. 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 인돌리진 유도체는 TRPM3 매개 장애의 치료 또는 예방을 위해 다른 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한, 다음을 포함하는 조성물의 용도와 관련된다:

[0407] - 본원의 화학식 및 구현예의 하나 이상의 화합물, 및

[0408] - 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한, 조합된 제제 형태의 생물학적 활성제로서 TRPM3 매개 장애의 예방 또는 치료에 사용되는 하나 이상의 추가 치료제 또는 예방 제제.

[0409] 본 발명에 따른 약학적 조성물 또는 조합된 제제는 고려된 용도 및 제제의 예상 효과에 따라 본 발명의 인돌리진 유도체를 넓은 함량 범위에 걸쳐 함유할 수 있다. 일반적으로, 조합된 제제 중 본 발명의 인돌리진 유도체의 함량은 중량 기준 0.1 내지 99.9%, 바람직하게는 중량 기준 1 내지 99%, 보다 바람직하게는 중량 기준 5 내지 95%의 범위 내이다.

[0410] 여러 활성 성분이 조합되어 사용되는 경우, 이들이 치료 대상 포유동물에서 반드시 동시에 직접적인 공동 치료 효과를 나타내지 않는다는 사실의 관점에서, 상응하는 조성물은 또한 별도의 인접한 저장소 또는 구획부 내에 2개의 성분을 함유하는 의료 키트 또는 패키지의 형태일 수 있다. 따라서, 후자의 맥락에서, 각각의 활성 성분은 다른 성분의 것과 상이한 투여 경로에 적합한 방식으로 제형화될 수 있으며, 예를 들어, 이들 중 하나는 경구 또는 비경구 제형의 형태일 수 있는 한편, 다른 하나는 정맥내 주사 또는 에어로졸용 앰플의 형태일 수 있다.

[0411] 당업자는 또한 본 발명의 인돌리진 유도체가 무엇보다도 해당 환경의 pH에 따라 다수의 상이한 양성자화 상태로 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 본원에 제공된 구조식은 여러 가능한 양성자화 상태 중 단지 하나에서의 화합물을 도시하지만, 해당 구조는 단지 예시적인 것이며, 본 발명은 임의의 특정 양성자화 상태로 한정되지 않으며, 해당 화합물의 임의의 그리고 모든 양성자화된 형태가 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 의도되는 것임을 이해해야 한다.

[0412] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 염" 또는 "생리학적으로 허용 가능한 염"은 본원의 화학식의 화합물이 형성할 수 있는 치료적 활성 비독성 염 형태를 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 선택적으로, 본원의 화합물의 염, 특히 예를 들어, Na^{+}, Li^{+}, K^{+}, Ca^{2+} 및 Mg^{2+}를 함유하는 약학적으로 허용 가능한 비독성 염을 포함한다. 이러한 염은 알칼리 및 알칼리 토금속 이온 또는 암모늄 및 4차 아미노 이온과 같은 적절한 양이온과 산 음이온 모이어티, 통상적으로 카르복시산의 조합에 의해 유도된 것들을 포함할 수 있다. 본 발명의 인돌리진 유도체는 다중 양전하 또는 다중 음전하를 가질 수 있다. 본 발명의 인돌리진 유도체의 순 전하는 양 또는 음일 수 있다. 임의의 연관된 반대 이온은 일반적으로 해당 화합물이 수득되는 합성 및/또는 단리 방법에 의해 결정

된다. 전형적인 반대 이온은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 리튬, 할라이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트 등, 그리고 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 임의의 연관된 반대 이온의 아이덴티티는 본 발명의 주요 특징이 아니며, 본 발명은 임의의 유형의 반대 이온과 연관된 화합물을 포괄한다는 것을 이해해야 한다. 또한, 화합물은 다양한 상이한 형태로 존재할 수 있기 때문에, 본 발명은 반대 이온과 연관되는 화합물의 형태(예를 들어, 건식 염)뿐만 아니라 반대 이온과 연관되지 않는 형태(예를 들어, 수용액 또는 유기 용액)를 포함하는 것으로 의도된다. 금속염은 통상적으로 금속 수산화물을 본 발명의 화합물과 반응시킴으로써 제조된다. 이러한 방식으로 제조되는 금속염의 예는 Li^+, Na^+, 및 K^+를 함유하는 염이다. 덜 가용성인 금속염은 보다 가용성인 염의 용액에 적절한 금속 화합물을 첨가함으로써 침전될 수 있다. 또한, 염은 염기성 중심, 통상적으로 아민, 또는 산성기에 소정의 유기산 및 무기산을 산 첨가함으로써 형성될 수 있다. 이러한 적절한 산의 예는, 예를 들어, 무기산, 예컨대 하이드로할로겐산, 예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등; 또는 유기산, 예컨대 예를 들어, 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 2-하이드록시프로판산, 2-옥소프로판산, 락트산, 피루브산, 옥살산(즉, 에탄디오산), 말론산, 숙신산(즉, 부탄디오산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 시클로헥산설팜산, 살리실산(즉, 2-하이드록시벤조산), p-아미노살리실산 등을 포함한다. 또한, 해당 용어는 또한 본원의 화학식의 화합물뿐만 아니라 이들의 염이 형성할 수 있는 용매화물, 예컨대 , 수화물, 알코올레이트 등을 포함한다. 마지막으로, 본원의 조성물은 본 발명의 인돌리진 유도체를, 이온 교환되지 않은 형태뿐만 아니라, 쌍성이온 형태, 및 수화물에서와 같은 화학량론적 양의 물과의 조합물로 포함한다는 것을 이해해야 한다.

[0413] 하나 이상의 아미노산, 특히 단백질 성분으로서 발견되는 자연 발생 아미노산을 포함하는 부모 화합물의 염 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 아미노산은 일반적으로 염기성 기 또는 산성 기, 예를 들어, 리신, 아르기닌 또는 글루탐산, 또는 글리신, 세린, 트레오닌, 알라닌, 이소류신, 또는 류신과 같은 중성 기를 갖는 측쇄를 보유하는 것이다.

[0414] 본 발명의 인돌리진 유도체는 또한 이의 생리학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 발명의 인돌리진 유도체의 생리학적으로 허용 가능한 염의 예는, 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨), 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘), 암모늄 및 $NX4^+$(여기에서 X는 $-C_{1-6}$-알킬임)와 같은, 적절한 염기로부터 유래된 염을 포함한다. 수소 원자 또는 아미노기의 생리학적으로 허용 가능한 염은 유기 카르복시산, 예컨대 아세트산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 말론산, 말산, 이세티온산, 락토바이온산 및 숙신산의 염; 유기 설폰산, 예컨대 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 및 p-톨루엔설폰산의 염; 및 무기산, 예컨대 염산, 황산, 인산 및 설팜산의 염을 포함한다. 하이드록시기를 함유하는 화합물의 생리학적으로 허용 가능한 염은 Na^+ 및 $NX4^+$(여기에서, X는 통상적으로 -H 또는 $-C_{1-4}$-알킬기로부터 독립적으로 선택됨)와 같은 적절한 양이온과 조합된 상기 화합물의 음이온을 포함한다. 그러나, 생리학적으로 허용되지 않는 산 또는 염기의 염이, 예를 들어 생리학적으로 허용 가능한 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수도 있다. 모든 염은, 생리학적으로 허용 가능한 산 또는 염기로부터 유래되는지의 여부에 관계없이, 본 발명의 범위 내에 있다.

[0415] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 언급되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체"는, 적어도 80%(즉, 적어도 90%의 하나의 거울상이성질체 및 최대 10%의 다른 거울상이성질체), 바람직하게는 적어도 90%, 그리고 보다 바람직하게는 적어도 98%의 광학적 순도 또는 거울상이성질체 과량(당업계의 방법 표준에 의해 결정됨)을 갖는, 본 발명의 인돌리진 유도체의 각각의 개별적인 광학적 활성 형태를 의미한다.

[0416] 본원에서 사용되는 용어 "이성질체"는, 본원의 화학식의 화합물이 보유하는, 호변이성질체 및 입체화학적 형태를 포함하는 모든 가능한 이성질체 형태를 의미하지만, 위치 이성질체를 포함하지 않을 수 있다. 일반적으로, 본원에 도시된 구조는 해당 화합물의 단지 하나의 호변이성질체 또는 공명 형태를 예시하지만, 이에 상응하는 대안적인 구성 또한 고려된다. 달리 언급되지 않는 한, 화합물의 화학적 명칭은 모든 가능한 입체화학적 이성질체 형태의 혼합물을 지칭하며, 여기에서, (본원의 화학식의 화합물은 적어도 하나의 키랄 중심을 가질 수 있으므로) 상기 혼합물은 염기성 분자 구조의 모든 부분입체이성질체 및 거울상이성질체뿐만 아니라 입체화학적으로 순수하거나 풍부한 화합물을 포함한다. 보다 구체적으로, 입체형성 중심은 R- 또는 S-구성을 가질 수 있고, 다수의 결합은 시스- 또는 트랜스-구성을 가질 수 있다.

[0417] 상기 화합물의 순수 이성질체 형태는 동일한 염기성 분자 구조의 다른 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태가 실질적으로 없는 이성질체로서 정의된다. 특히, 용어 "입체이성질체적 순수" 또는 "키랄적 순수"는 적어도 약 80%(즉, 적어도 90%의 하나의 이성질체 및 최대 10%의 다른 가능한 이성질체), 바람직하게는 적어도 90%,

보다 바람직하게는 적어도 94%, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 97%의 입체이성질체 과량을 갖는 화합물에 관련된다. 용어 "거울상이성질체적 순수" 및 "부분입체이성질체적 순수"는 해당 혼합물의 거울상이성질체적 과량, 각각의 부분입체이성질체적 과량과 관련하여, 유사한 방식으로 이해되어야 한다.

[0418] 입체이성질체의 분리는 당업자에게 공지된 표준 방법에 의해 달성된다. 본 발명의 인돌리진 유도체의 하나의 거울상이성질체는 광학적으로 활성인 분해제를 사용하는 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법에 의해, 이의 대향하는 거울상이성질체가 실질적으로 없이 분리될 수 있다(문헌["Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962), E. L. Eliel, McGraw Hill]; Lochmuller, C. H.이 문헌(1975) [J. Chromatogr., 113:(3) 283-302]). 혼합물 중 이성질체의 분리는 다음을 포함하는 임의의 적절한 방법에 의해 달성될 수 있다: (1) 키랄 화합물을 포함하는 이온성, 부분입체이성질체 염의 형성 및 분획 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약을 사용하는 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리, 및 순수 거울상이성질체로의 전환, 또는 (3) 키랄 조건 하에서의 거울상이성질체의 직접적인 분리도 가능함. 방법 (1) 하에서, 부분입체이성질체 염은 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리치닌, a-메틸-b-페닐에틸아민(암페타민) 등과 같은 거울상이성질체적 순수 키랄 염기와, 카르복시산 및 설폰산과 같은 산성 기능을 보유하는 비대칭 화합물의 반응에 의해 형성될 수 있다. 부분입체이성질체 염은 분획 결정화 또는 이온 크로마토그래피에 의해 분리되도록 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체의 분리의 경우, 키랄 카르복실산 또는 설폰산, 예컨대 캄포설폰산, 타르타르산, 만델산, 또는 락트산의 첨가가 부분입체이성질체 염의 형성을 야기할 수 있다. 대안적으로, 방법 (2)에 의해, 분해될 기질을 키랄 화합물의 하나의 거울상이성질체와 반응시켜 부분입체이성질체 쌍을 형성할 수 있다(Eliel, E. 및 Wilen, S.의 문헌(1994) [Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322]). 부분입체이성질체 화합물은. 비대칭 화합물을 멘틸 유도체와 같은 거울상이성질체적 순수 키랄 유도체화 시약과 반응시킨 다음, 해당 부분입체이성질체를 분리하고 가수분해하여 거울상이성질체가 풍부한 유리 화합물을 수득함으로써 형성될 수 있다. 광학적 순도 결정 방법은 라세미 혼합물의 키랄 에스테르, 예컨대 멘틸 에스테르 또는 모셔(Mosher) 에스테르, a-메톡시-a-(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트를 제조하는 단계(Jacob III.의 문헌(1982) [J. Org. Chem. 47:4165]), 및 2개의 아트로프이성질체성 부분입체이성질체의 존재에 대해 NMR 스펙트럼을 분석하는 단계를 포함한다. 아트로프이성질체성 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법에 따르는 정상 및 역상 크로마토그래피에 의해 안정적인 부분입체이성질체가 분리 및 단리될 수 있다(Hoye, T.의 문헌[WO 96/15111]). 방법 (3) 하에서, 2개의 비대칭 거울상이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 고정상을 사용하는 크로마토그래피에 의해 분리된다. 적절한 키랄 고정상은, 예를 들어 다당류, 특히 셀룰로오스 또는 아밀로오스 유도체이다. 상업적으로 이용 가능한 다당류계 키랄 고정상은 ChiralCel® CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ 및 OK, 그리고 Chiralpak® AD, AS, OP(+) 및 OT(+)이다. 상기 다당류 키랄 고정상과 조합하여 사용하기 위한 적절한 용리액 또는 이동상은, 에탄올, 이소프로판올 등과 같은 알코올로 개질된 헥산 등이다. (문헌 참조["Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", J. of Chromatogr. 513:375-378]).

[0419] 본원에서, 용어 시스 및 트랜스는 Chemical Abstracts 명명법에 따라 사용되며, 이는 고리 모이어티 상의 치환기의 위치에 대한 지칭을 포함한다. 본원에 기술된 화학식의 화합물의 절대 입체화학적 구성은, 예를 들어 X-선 회절과 같은 공지된 방법을 사용하여 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0420] 화합물이 용액 또는 슬러리로부터 결정화될 때, 이는 상이한 스페이스 격자 배열(해당 특성은 "다형성"으로 지칭됨)로 결정화되어, 각각 "다형체"로 알려진 상이한 결정질 형태를 갖는 결정을 형성할 수 있다. 따라서, 본원에서 사용되는 용어 "다형체"는 해당 분자가 3차원 격자 부위에 국소화되는, 화학식 (I)의 화합물의 결정 형태를 지칭한다. 화학식 (I)의 화합물의 상이한 다형체는 용해도 및 용해 속도, 실제 비중, 결정 형태, 축적 모드, 유동성 및/또는 고상 안정성 등과 같은 하나 이상의 물리적 특성에 있어서 서로 상이할 수 있다.

[0421] 본 발명의 인돌리진 유도체 및 이들의 생리학적으로 허용 가능한 염(이하 활성 성분으로 통칭함)은, 치료될 병태에 적절한 임의의 경로, 예컨대 경구, 직장, 비강, 국소(안구, 구강 및 설하 포함), 질 및 비경구(피하, 근육내, 비강내, 정맥내, 동맥내, 진피내, 경막내 및 경막외 포함)를 포함하는 적절한 경로로 투여될 수 있다. 바람직한 투여 경로는, 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있다.

[0422] 특히 인간 및 다른 포유동물 또는 동물에서 TRPM3 매개 장애의 치료를 위한 화합물(들)의 제제의 치료적 유효량은 바람직하게는, TRPM3 이온 채널을 억제하는 본원에서 정의된 바와 같은 화합물의 양이며, 이는 1 μg/ml 내지 100 mg/ml의 혈장 수준을 보장하는 양에 해당한다.

[0423] 본 발명의 화합물 또는 조성물의 적절한 투여량은 대상체에서의 TRPM3 매개 장애 치료 또는 예방에 사용되어야 한다. 치료될 병리학적 병태 및 환자의 상태에 따라, 상기 유효량은 하루에 여러 개의 서브유닛으로 나누어질 수 있거나 1일 초과의 간격으로 투여될 수 있다.

[0424] 본 발명은, 본 발명의 하나 이상의 인돌리진 유도체, 보다 구체적으로는 본원에 기술된 모든 화학식 (I)과 다른 화학식 및 구현예, 그리고 이의 보다 구체적인 양태 또는 구현예를 포함하는 (약학적) 조성물을 추가로 제공한다. 또한, 본 발명은, 의약으로서의 용도를 위한, 보다 구체적으로는 통증 치료의 용도를 위한, 본 발명의 화합물 또는 (약학적) 조성물, 보다 구체적으로는 본원에 기술된 모든 화학식 (I) 및 다른 화학식 및 구현예, 및 이의 보다 구체적인 양태 또는 구현예를 제공한다. TRPM3 매개 장애는 통증 및 염증성 과민증 병태 및 간질로부터 선택된다.

[0425] 본 발명의 인돌리진 유도체는 종래의 담체 및 부형제와 함께 제형화될 수 있으며, 이는 통상적인 관행에 따라 선택된다. 정제는 부형제, 활택제, 필러, 결합제 등을 함유한다. 수성 제형은 멸균 형태로 제조되며, 경구 투여 이외의 전달을 위해 의도되는 경우 일반적으로 등장성이다. 제형은 "Handbook of Pharmaceutical Excipients"(1986)에 제시된 것과 같은 부형제를 선택적으로 함유한다.

[0426] 후속하여, 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는, 예를 들어 상기 조성물을 용해, 분산 또는 확산시킴으로써 치료될 유전자좌에 대한 이의 적용 또는 전파를 용이하게 하고/하거나 이의 효과를 손상시키지 않으면서 이의 보관, 수송 또는 취급을 용이하게 하기 위한, 활성 성분과 함께 제형화되는 임의의 재료 또는 물질을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 고체 또는 액체 또는 액체를 형성하도록 압축된 가스일 수 있다: 즉, 본 발명의 조성물은 농축물, 유화액, 용액, 과립, 분말, 분무액, 에어로졸, 현탁액, 연고, 크림, 정제, 펠릿 또는 파우더로서 적절히 사용될 수 있다.

[0427] 상기 약학적 조성물 및 이의 제형에 사용하기에 적합한 약학적 담체는 당업자에게 공지되어 있으며, 본 발명 내에서 이들의 선택에 특별한 제한은 없다. 이들은 또한, 약학적 관행에 부합되는 한, 습윤제, 분산제, 스티커, 접착제, 유화제, 표면 활성제, 용매, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장제 등과 같은 첨가제, 즉 포유동물에게 영구적인 손상을 야기하지 않는 담체 및 첨가제를 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 임의의 공지된 방식, 예를 들어 단일단계 또는 다단계 절차의, 활성 성분과 선택된 담체 물질, 및 적절한 경우, 다른 첨가제, 예컨대 표면 활성제와의 균질한 혼합, 코팅 및/또는 분쇄에 의해 제조될 수 있다, 이는 또한, 예를 들어 대체적으로 약 1 내지 10 gm의 직경을 갖는 미세구체 형태를 수득하기 위한 관점에서, 즉 활성 성분의 제어형 방출 또는 지속형 방출을 위한 마이크로캡슐의 제조를 위해, 미분화에 의해 제조될 수 있다.

[0428] 인돌리진 유도체가 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 이를 약학적 제형으로서 제시하는 것이 바람직하다. 본 발명의 제형은, 수의학적 용도 및 인간 용도 둘 모두에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 및 선택적으로 다른 치료 성분과 함께, 전술한 바와 같은 적어도 하나의 활성 성분을 포함한다. 담체(들)는 해당 제형의 다른 성분과 양립할 수 있고 이의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서, 최적으로 "허용 가능한" 것이다. 제형은 경구, 직장, 비강, 국소(구강 및 설하 포함), 질 또는 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 진피내, 경막내 및 경막외 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 제형은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있으며, 약국 분야에 공지된 방법 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분할된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하게 그리고 긴밀하게 결합시킨 다음, 필요한 경우, 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0429] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은, 각각 사전정의된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카셰(cachet) 또는 정제와 같은 개별 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 유화액 또는 유중수 액체 유화액으로서 제시될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연질정 또는 페이스트로서 제시될 수 있다.

[0430] 정제는 압축 또는 성형에 의해, 선택적으로 하나 이상의 보조 성분을 포함하여 제조될 수 있다. 압축된 정제는, 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을, 선택적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여, 적절한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제를 수용하여 습윤된 분말형 화합물의 혼합물을 적절한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 스코어링될 수 있으며, 그 안의 활성 성분의 서방형 방출 또는 제어형 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어, 입 및 피부의 감염에 대해, 제형은, 예를 들어, 0.075 내지 20%(w/w)(0.1% 내지 20% 범위의 활성 성분(들)을, 0.1%(w/w) 증분으로, 예컨대 0.6%(w/w), 0.7%(w/w) 등

으로 포함함), 바람직하게는 0.2 내지 15%(w/w), 가장 바람직하게는 0.5 내지 10%(w/w)의 양으로 활성 성분(들)을 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 선택적으로 도포된다. 연고로 제형화될 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수혼화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스를 포함하는 크림으로 제형화될 수 있다. 원하는 경우, 크림 베이스의 수성상은, 예를 들어 적어도 30%(w/w)의 다가 알코올, 즉 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG400 포함)과 같은 둘 이상의 하이드록실기를 갖는 알코올 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제형은 바람직하게는 피부 또는 다른 영향을 받는 영역을 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증강시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증강제의 예는 디메틸설폭시드 및 관련 유사체를 포함한다.

[0431] 본 발명의 유화액의 오일상은 공지된 방식을 사용하여 공지된 성분으로부터 구성될 수 있다. 해당 상은 단지 유화제(또는 유화액으로도 알려짐)만을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 적어도 하나의 유화제와, 지방 또는 오일, 또는 지방 및 오일 둘 모두와의 혼합물을 포함한다. 선택적으로, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 또한, 오일 및 지방 둘 모두를 포함하는 것이 바람직하다. 안정화제(들)를 포함하거나 포함하지 않는 유화제(들)는 함께, 소위 유화 왁스를 구성하며, 오일 및 지방과 함께, 왁스는 크림 제형의 유성 분산상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다.

[0432] 제형을 위한 적합한 오일 또는 지방의 선택은 원하는 화장품적 특성의 달성에 기초하며, 이는 약학적 유화액 제형에 사용될 가능성이 높은 대부분의 오일 중 활성 화합물의 용해도는 매우 낮기 때문이다. 따라서, 크림은 선택적으로, 튜브 또는 다른 용기로부터의 누출을 방지하기 위해, 적절한 일관성을 갖는, 끈적거리지 않고, 얼룩지지 않으며, 세척 가능한 제품이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 단일- 또는 이염기 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 Crodamol CAP로 공지된 분지쇄 에스테르의 배합물이 사용될 수 있으며, 이 중 마지막 3개가 바람직한 에스테르이다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 대안적으로, 백색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 광유와 같은 고 융점 지질이 사용될 수 있다.

[0433] 또한, 눈에 대한 국소 투여에 적합한 제형은 점안제를 포함하며, 여기에서 활성 성분은 적절한 담체, 특히 활성 성분에 대한 수성 용매 중에 용해되거나 현탁된다. 활성 성분은 선택적으로, 0.5 내지 20%, 유리하게는 0.5 내지 10%, 특히 약 1.5%(w/w)의 농도로 이러한 제형 중에 존재한다. 구강 내 국소 투여에 적합한 제형은 향미 기질, 통상적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸스 중 활성 성분을 포함하는 캔디; 불활성 기질, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아 중 활성 성분을 포함하는 파스틸; 및 적절한 액체 담체 중 활성 성분을 포함하는 구강 세정제를 포함한다.

[0434] 직장 투여를 위한 제형은, 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적절한 베이스를 포함하는 좌제로서 제시될 수 있다. 담체가 고체인 비강 투여에 적합한 제형은, 예를 들어 코에 근접하게 유지된 분말 용기로부터 비강 통로를 통한 신속한 흡입에 의해, 코로 흡입하는 방식으로 투여되는, 예를 들어 20 내지 500 마이크론 범위의 입자 크기(20 내지 500 마이크론 범위의 입자 크기를 5 마이크론의 증분으로 포함함, 예컨대 30 마이크론, 35 마이크론 등)를 갖는 거친 분말을 포함한다. 담체가 액체인 적절한 제형은, 예를 들어 비강 스프레이로서의 투여 또는 비강 액적으로서의 투여를 위해, 활성 성분의 수용액 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 투여를 위한 적합한 제형은 종래의 방법에 따라 제조될 수 있고 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.

[0435] 질 투여를 위한 적합한 제형은 활성 성분에 더하여 당업계에 적절한 것으로 공지된 바와 같은 담체를 함유하는 질 삽입물, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포제 또는 분무 제형으로서 제시될 수 있다.

[0436] 비경구 투여를 위한 적합한 제형은 의도된 수용자의 혈액과 제형을 등장화시키는 항산화제, 완충액, 박테리오스타트 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형은 단위 투여량 또는 다회 투여량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가를 필요로 하는 동결건조(동결건조) 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 전술한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0437] 바람직한 단위 투여량 제형은 본원에서 전술한 바와 같이, 활성 성분의 일일 투여량 또는 단위 일일 서브-투여량, 또는 이의 적절한 분획을 함유하는 것들이다.

[0438] 특히 전술한 성분에 더하여, 본 발명의 제형은 해당 제형의 유형과 관련된 당업계의 종래의 다른 제제를 포함할

수 있음(예를 들어 경구 투여에 적합한 제형은 향미제를 포함할 수 있음)을 이해해야 한다.

[0439] 본 발명의 인돌리진 유도체는 활성 성분으로서 본 발명의 하나 이상의 인돌리진 유도체를 함유하는 제어형 방출 약학적 제형("제어형 방출 제형")을 제공하는 데 사용될 수 있으며, 여기에서 활성 성분의 방출은 보다 적은 빈도의 투여를 가능하게 하거나 주어진 본 발명의 화합물의 약동학적 또는 독성 프로파일을 개선하도록 제어되고 조절될 수 있다. 본 발명의 하나 이상의 인돌리진 유도체를 개별 단위로 포함하는 경구 투여에 적합한 제어형 방출 제형은 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0440] 본 발명의 다른 구현예는 본 발명의 인돌리진 유도체의 다양한 전구체 또는 "전구약물" 형태에 관한 것이다. 본 발명의 인돌리진 유도체는, 그 자체가 생물학적으로 유의하게 활성은 아니지만, 동물, 포유동물 또는 인간에게 전달될 때, 신체의 정상 기능, 특히 위 또는 혈청 중에 존재하는 효소에 의해 촉매되는 화학 반응을 겪게 될 화학 종의 형태로 제형화되는 것이 바람직할 수 있으며, 이러한 경우 상기 화학 반응은 본원에서 정의된 바와 같은 화합물을 방출하는 효과를 갖는다. 따라서, 용어 "전구약물"은 생체 내에서 활성 약학적 성분으로 전환되는 이들 종에 관한 것이다.

[0441] 본 발명의 인돌리진 유도체의 전구약물은 제형에 적합한 임의의 형태를 가질 수 있으며, 예를 들어 비제한적으로, 에스테르는 통상적인 전구약물 형태이다. 그러나, 본 발명의 경우, 전구약물은 표적 유전자좌에 존재하는 효소의 작용에 의해 공유 결합이 절단되는 형태로 반드시 존재할 수 있다. 예를 들어, C-C 공유 결합은 상기 표적 유전자좌에서의 하나 이상의 효소에 의해 선택적으로 절단될 수 있으며, 이에 따라 가수분해 용이성 전구체, 특히 에스테르, 아미드 등과 다른 형태의 전구약물이 사용될 수 있다. 전구약물 중 활성 약학적 성분의 대응물은 상이한 구조, 예컨대 당업계에 공지된 것과 같은 아미노산 또는 펩티드 구조, 알킬 사슬, 당 모이어티 등을 가질 수 있다.

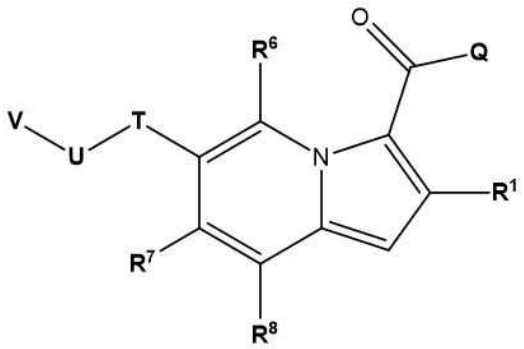
[0442] 본 발명의 목적에 있어서, 용어 "치료적으로 적합한 전구약물"은, "해당 전구약물이 투여된 동물, 포유동물 또는 인간의 조직과 접촉할 경우, 과도한 독성, 자극, 또는 알레르기 반응 없이, 단일 또는 다수의 생물학적 전환을 통해 생체 내에서 치료적 활성 형태로 전환되는 방식으로 변형되어 의도된 치료 결과를 달성하는 화합물"로서 본원에서 정의된다.

[0443] 보다 구체적으로, 본원에서 사용되는 용어 "전구약물"은 화합물의 약리학적 활성 형태를 방출하기 위해 신체 내에서 자발적 또는 효소적 전환을 거치는, 본원에 기술된 구조식으로 제시되는 것과 같은 화합물의 비활성 또는 상당히 덜 활성인 유도체에 관련된다. 포괄적인 검토에 대해, Rautio J. 등의 문헌 ["Prodrugs: design and clinical applications" Nature Reviews Drug Discovery, 2008, doi: 10.1038/nrd2468]을 참조한다.

[0444] 본 발명의 대표적인 인돌리진 유도체는 후술되고 이어지는 반응식에 예시된 일반 합성 방법에 따라 합성될 수 있다. 반응식은 예시적인 것이기 때문에, 본 발명은 반응식 및 실시예에 기술된 특정 화학 반응 및 특정 조건에 의해 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 반응식에 사용된 다양한 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나 당업자의 기술 범위 내의 방법에 의해 제조될 수 있다. 해당 변수는 본원에서 정의된 바와 같으며, 이는 당업자의 기술 범위 내에 있다.

[0445] 본 발명의 예시적인 구현예는 이하 조항 1로부터 조항 51로 요약된다:

[0446] 1. 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체-이성질체 형태, 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 이의 다형체, 바람직하게는, 선택적으로 통증 또는 간질 의 치료 또는 통증 또는 간질의 치료 방법에 있어서의 용도를 위한 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체 이성질체 형태, 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또 는 이의 다형체로서:



(I)

[0447]

[0448] 식 중,

[0449] R^1은 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^W R^X$, $-NR^W C(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$, 또는 $-C(=O)NR^W R^X$를 나타내고;

[0450] Q는 $-OR^2$ 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0451] R^2는 $-R^Y$를 나타내고;

[0452] R^3은 -OH 또는 $-R^Y$를 나타내고;

[0453] R^4는 $-R^Y$ 또는 $-S(=O)_2R^Y$를 나타내거나;

[0454] R^3 및 R^4는 함께 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 6, 7 또는 8원 헤테로고리(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)를 형성하고;

[0455] T는-O-를 나타내고 U는 $-CR^5R^{5'}$-를 나타내거나; T는 $-CR^5R^{5'}$-를 나타내고 U는 -O-를 나타내고;

[0456] R^5 및 $R^{5'}$는 서로 독립적으로 $-R^Y$를 나타내고;

[0457] R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^WR^X$, $-NR^WC(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$, 또는 $-C(=O)NR^WR^X$를 나타내고;

[0458] V는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화); 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화); 5 내지 14-원 아릴; $-C_1$-C_6 알킬; 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴을 나타내며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되고;

[0459] 식 중,

[0460] R^W 및 R^X는 서로 독립적으로, 각각의 경우 독립적으로 다음을 나타내고:

[0461] -H;

[0462] $-C_1$-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0463] $-C_1$-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0464] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1$-C_6-알킬렌- 또는 $-C_1$-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는

불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

[0465] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0466] R^Y 및 R^Z는 각각의 경우 서로 독립적으로, 독립적으로 다음을 나타내거나:

[0467] -H;

[0468] -C_1-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0469] -C_1-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0470] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0471] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0472] 6 내지 14-원 아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 6 내지 14-원 아릴은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

[0473] 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0474] R^Y 및 R^Z는 함께 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 6, 7 또는 8원 헤테로고리(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)를 형성하고;

[0475] 여기에서, "단일- 또는 다중치환됨"은 각각의 경우 독립적으로, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C_{1-6}-알킬, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-O-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-O-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-O-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-OH, -C(=O)-OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-OC_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C(=O)-NH(OH), -C_{1-6}-알킬렌-C(=O)-NH(OH), -OH, -C_{1-6}-알킬렌-OH, =O, -OCF_3, -OCF_2H, -$OCFH_2$, -OCF_2Cl, -$OCFCl_2$, -O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -O-C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -O-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -O-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -O-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -O-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -O-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-NH_2, -O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH_2, -NO, -NO_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -NH(C_{1-6}-알킬), -N(3 내지 14-원 시클로알킬)(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-OH, -N(H)-C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -NH-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -NH-C(=O)-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-NH_2, -NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -NH-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-C_{1-6}-알킬,

-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH-S(=O)$_2$OH, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$OH, -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -NH-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-NH_2, -NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-OH, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-OH, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -SH, =S, -SF_5, -SCF_3, -SCF_2H, -$SCFH_2$, -S-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S-C_{1-6}-알킬, -S(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-OH, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-OH, -S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-NH_2, -S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, 3 내지 14-원 시클로알킬, -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 시클로알킬), 3 내지 14-원 헤테로알킬, -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -페닐, -C_{1-6}-알킬렌-페닐, 5 내지 14-원 헤테로아릴, -C_{1-6}-알킬렌-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -O-(3 내지 14-원 시클로알킬), -O-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -O-페닐, -O-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -C(=O)-(3 내지 14-원 시클로알킬), -C(=O)-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-페닐, -C(=O)-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -S(=O)$_2$-(3 내지 14-원 시클로알킬), -S(=O)$_2$-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -S(=O)$_2$-페닐, -S(=O)$_2$-(5 내지 14-원 헤테로아릴)로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 서로 독립적으로 치환된다는 것을 의미하는, 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체-이성질체 형태, 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 이의 다형체.

[0476] 2. 조항 1의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, **T**는 -O-를 나타내고 **U**는 -C**R**^{5}**R**$^{5'}$-를 나타내는, 화합물.

[0477] 3. 조항 1의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, **T**는 -C**R**^{5}**R**$^{5'}$-를 나타내고 **U**는 -O-를 나타내는, 화합물.

[0478] 4. 조항 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, **Q**는 -N**R**^{3}**R**^{4}를 나타내는, 화합물.

[0479] 5. 조항 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, **Q**는 -O**R**^{2}를 나타내는, 화합물.

[0480] 6. 조항 1 내지 5 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, **V**는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화); 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화); 5 내지 14-원 아릴; -C1-C6 알킬; 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴을 나타내며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -CF_2H, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, -NO_2, =O, =S, -SF_5, -**R**^{Y}, -O**R**^{Y}, -OC(=O)**R**^{Y}, -N**R**^{Y}**R**^{Z}, -N**R**^{Y}C(=O)**R**^{Z}, -S**R**^{Y}, -S(=O)**R**^{Y}, -S(=O)$_2$**R**^{Y}, -C(=O)**R**^{Y}, -C(=O)O**R**^{Y}, 또는 -C(=O)N**R**^{Y}**R**^{Z}로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

[0481] 7. 조항 6의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 5원 내지 14-원 헤테로아릴은 단일- 또는 다중-치환되는, 화합물.

[0482] 8. 조항 6 또는 7의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 5 내지 14-원 헤테로아릴은, 벤즈이미다졸, 벤즈이속사졸, 벤조아졸, 벤조디옥솔, 벤조푸란, 벤조티아디아졸, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 카르바졸, 신놀린, 디벤조푸란, 푸란, 푸라잔, 이미다졸, 이미다조피리딘, 인다졸, 인돌, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소인돌, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 옥신돌, 프탈라진, 퓨린, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아진, 트리아졸, 및 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, -CF_2H, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, -NO_2, =O, =S, -SF_5, -**R**^{Y}, -O**R**^{Y}, -OC(=O)**R**^{Y},

$-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

[0483] 9. 조항 6 내지 8 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 5 내지 14-원 헤테로아릴은, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 트리아졸, 피리딘, 이소퀴놀린, 벤조티아졸, 피리다진, 피리미딘, 이미다조피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

[0484] 10. 조항 6 내지 9 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 5 내지 14-원 헤테로아릴은, 푸란-2-일, 푸란-3-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피라졸-5-일, 옥사졸-5-일, 이속사졸-4-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 1,2,3-트리아졸-4-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 이소퀴놀린-1-일, 이소퀴놀린-5-일, 벤조[d]티아졸-2-일, 피리다진-3-일, 피리미딘-5-일, 및 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

[0485] 11. 조항 1 내지 5 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, V는 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬을 나타내는, 화합물.

[0486] 12. 조항 11의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 아제판 1,4-옥사제판, 아제탄, 아제티딘, 아지리딘, 아조칸, 디아제판, 디옥산, 디옥솔란, 디티안, 디티올란, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속살리딘, 모르폴린, 옥사졸리딘, 옥세판, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 티아졸리딘, 티에탄, 티란, 티올란, 티오모르폴린, 인돌린, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조티오펜, 1,1-디옥소티아시클로헥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 7-아자스피로[3.5]노난, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 9-아자비시클로[3.3.1]노난, 헥사하이드로-1H-피롤리진, 헥사하이드로시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤, 및 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

[0487] 13. 조항 11 또는 12의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 옥산 또는 옥세타닐이며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

[0488] 14. 조항 11 내지 13 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 옥산-4-일 또는 옥세탄-3-일이며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

[0489] 15. 조항 1 내지 5 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는

불포화)은, 미융합 또는 미가교, 융합 또는 가교 시클로알킬을 포함하는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 또는 시클로데실이며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, , CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YRZ$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

[0490] 16. 조항 1 내지 5 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 5 내지 14-원 아릴은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된 페닐 또는 또 다른 5 내지 14-원 아릴인, 화합물.

[0491] 17. 조항 1 내지 6 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, V를 나타내는 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬은 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

[0492] 18. 선행 조항 중 어느 한 항의 화합물 자체로서, 또는 이의 용도에 있어서, V는 치환되지 않거나, 다음으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물:

[0493] -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, -CN, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, -OH, =O, $-SF_5$;

[0494] $-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0495] $-C(=O)O-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0496] $-NHC_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0497] $-N(C_{1-6}$-알킬$)_2$,(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0498] $-O-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0499] $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0500] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1$-C_6-알킬렌- 또는 $-C_1$-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

[0501] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 $-C_1$-C_6-알킬렌- 또는 $-C_1$-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

[0502] 19. 선행 조항 중 어느 한 항의 화합물 자체로서, 또는 이의 용도에 있어서, V는 치환되지 않거나, 다음으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물:

[0503] -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, -CN, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, -시클로프로필, 또는 -O-시클로프로필; 바람직하게는, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, -CN, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, 또는 $-N(CH_3)_2$로부터 선택됨;

[0504] $-C_{1-6}$-알킬, 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $C(=O)CHF_2$, $-C(=O)NH_2$, 및 -시클로프로필로 이루어진 군; 바람직하게는 -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알

키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, $C(=O)CHF_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0505] $-C_{1-6}$-헤테로알킬, 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, $C(=O)CHF_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0506] $-OC_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, $C(=O)CHF_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0507] $-O(C=O)C_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, $C(=O)CHF_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0508] $-C(=O)OC_{1-6}$-알킬, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, $C(=O)CHF_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0509] 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 3 내지 14-원 시클로알킬; 각각의 경우, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, $C(=O)CHF_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0510] 아제판, 1,4-옥사제판, 아제탄, 아제티딘, 아지리딘, 아조칸, 디아제판, 디옥산, 디옥솔란, 디티안, 디티올란, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속살리딘, 모르폴린, 옥사졸리딘, 옥세판, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 티아졸리딘, 티에탄, 티란, 티올란, 티오모르폴린, 인돌린, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조티오펜, 1,1-디옥소티아시클로헥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 7-아자스피로[3.5]노난, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 9-아자비시클로[3.3.1]노난, 헥사하이드로-1H-피롤리진, 헥사하이드로시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤, 및 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬, 각각의 경우, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, C_{2-6}-알케닐, $-C_{2-6}$-알키닐, -OH, =O, -SH, =S, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, SF_5, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$, $C(=O)CHF_2$, 및 $-C(=O)NH_2$로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨.

[0511] 20. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, **V**는, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -CN, -OH, =O, $-C_{1-6}$-알킬, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$-알킬렌-NH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-$NHC(=O)O-C_{1-6}$-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-OH, $-C_{1-6}$-알킬렌-$NHC(=O)-O-C_{1-6}$-알킬, $-C(=O)O-C_{1-6}$-알킬, $-N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-OC_{1-6}$-알킬, $-OCF_3$, $-O-C_{1-6}$-알킬렌-$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬, -아제티딘, $-C_{1-6}$-알킬렌-O-테트라하이드로피란, 또는 $-C_{1-6}$-알킬로 치환된 -피페라진으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되거나; 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환된 옥세타닐을 나타내는, 화합물.

[0512] 21. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, **V**는 다음과 같은, 화합물:

[0513] (i) 치환되지 않음;

[0514] (ii) 단일치환됨;

[0515] (iii) 이중치환됨;

[0516] (iv) 삼중치환됨; 또는

[0517] (v) 사중치환됨.

[0518] 22. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^1은 다음을 나타내는, 화합물:

[0519] -H, -F, -Cl, -Br, -I;

[0520] $-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); $-O-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0521] $-C(=O)C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0522] $-C(=O)OC_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0523] $-C(=O)NHC_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0524] $-C(=O)N(C_{1-6}$-알킬$)_2$(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0525] $-S(=O)C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0526] $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0527] $-C_1-C_6$-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는

[0528] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

[0529] 23. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^1은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, $-O-C_{1-6}$-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-$O-C_{1-6}$-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-$NH(C_{1-6}$-알킬), $-C_{1-6}$-알킬렌-$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_2H, $-C_{1-6}$-알킬렌-CFH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-$NH-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-$N(C_{1-6}$-알킬$)-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C(=O)C_{1-6}$-알킬, $-C(=O)OC_{1-6}$-알킬, $-C(=O)NHC_{1-6}$-알킬, $-C(=O)N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-S(=O)-C_{1-6}$-알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬, $-O-C_{1-6}$-알킬, -시클로프로필(치환되지 않음), 시클로부틸(치환되지 않음), 시클로펜틸(치환되지 않음) 또는 시클로헥실(치환되지 않음)을 나타내는, 화합물.

[0530] 24. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^1은 -H, $-C_{1-6}$-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-$O-C_{1-6}$-알킬, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -시클로펜틸(치환되지 않음), 또는 -시클로프로필(치환되지 않음)을 나타내며; 바람직하게는, R^1은 -H, $-C_{1-6}$-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-$O-C_{1-6}$-알킬, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 또는 -시클로펜틸(치환되지 않음)을 나타내는, 화합물.

[0531] 25. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_3$, 또는 -시클로프로필(치환되지 않음)을 나타내고; 바람직하게는, R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_3$, 또는 $-CH_2CH_3$을 나타내는, 화합물.

[0532] 26. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^2는 다음을 나타내는, 화합물:

[0533] -H;

[0534] $-C_1-C_6$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0535] $-C_1-C_6$-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0536] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

[0537] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3

내지 14-원 헤테로시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

[0538] 27. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^2는 -H, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, 또는 -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3을 나타내는, 화합물.

[0539] 28. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^2는 -H 또는 -C_{1-6}-알킬을 나타내는, 화합물.

[0540] 29. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^3은 다음을 나타내는, 화합물:

[0541] -H;

[0542] -OH;

[0543] -C_1-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는

[0544] -C_1-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨).

[0545] 30. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^3은 -H, -OH, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, 또는 -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3을 나타내는, 화합물.

[0546] 31. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^3은 -H, -OH, 또는 -C_{1-6}-알킬(포화, 치환되지 않거나 -OH로 단일치환됨)을 나타내는, 화합물.

[0547] 32. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^4는 다음을 나타내는, 화합물:

[0548] -H;

[0549] -S(=O)C_{1-6}-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0550] -S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0551] -C_1-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0552] -C_1-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0553] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0554] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0555] 6 내지 14-원 아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 6 내지 14-원 아릴은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

[0556] 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은

-C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

[0557] 33. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^4는 다음을 나타내는, 화합물:

[0558] -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화), 치환되지 않거나, -F, -Cl, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -NH_2, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬, -페닐, -$C_{1-6}$-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0559] -S(=O)$_2$(3 내지 14-원 시클로알킬), 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로헵틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각의 경우 이들은 포화 또는 불포화이거나, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -NH_2, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬, -페닐, -$C_{1-6}$-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0560] -C_{1-6}-알킬, 포화 또는 불포화이거나, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -NH_2, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬, -페닐, -$C_{1-6}$-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0561] 3 내지 14-원 시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 시클로알킬), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나, -OH로 단일치환되고, 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로헵틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각의 경우 이들은 포화 또는 불포화이고, 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -NH_2, -NHC_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬, -페닐, -$C_{1-6}$-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0562] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나 -OH로 단일치환되고, 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 각각의 경우 아제판, 1,4-옥사제판, 아제탄, 아제티딘, 아지리딘, 아조칸, 디아제판, 디옥산, 디옥솔란, 디티안, 디티올란, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속살리딘, 모르폴린, 옥사졸리딘, 옥세판, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 티아졸리딘, 티에탄,

티란, 티올란, 티오모르폴린, 인돌린, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조티오펜, 1,1-디옥소티아시클로-헥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 7-아자스피로[3.5]노난, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 9-아자비시클로[3.3.1]노난, 헥사하이드로-1H-피롤리진, 헥사하이드로-시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤, 및 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -NH_2, -NHC_{1-6}-알킬, -$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬$)_2$, -$S(=O)_2C_{1-6}$-알킬, -페닐, -C_{1-6}-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0563] -페닐, 치환되지 않거나, -F, -Cl, -CN, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -NH_2, -NHC_{1-6}-알킬, -$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬$)_2$, -$S(=O)_2C_{1-6}$-알킬, -페닐, -C_{1-6}-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0564] 5 내지 14-원 헤테로아릴 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(5 내지 14-원 헤테로아릴), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나 -OH로 단일치환되고, 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 각각의 경우 벤즈이미다졸, 벤즈이속사졸, 벤조아졸, 벤조디옥솔, 벤조푸란, 벤조티아디아졸, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 카르바졸, 신놀린, 디벤조푸란, 푸란, 푸라잔, 이미다졸, 이미다조피리딘, 인다졸, 인돌, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소인돌, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 옥신돌, 프탈라진, 퓨린, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아진, 트리아졸, 및 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -CN, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -OH, =O, -OC_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -NH_2, -NHC_{1-6}-알킬, -$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)N(C_{1-6}-알킬$)_2$, -$S(=O)_2C_{1-6}$-알킬, -페닐, -C_{1-6}-알킬렌-페닐, 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않음); 및 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨.

[0565] 34. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^4는 다음을 나타내는, 화합물:

[0566] -H;

[0567] -$S(=O)_2C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0568] -$S(=O)_2$(3 내지 14-원 시클로알킬)(포화, 치환되지 않음);

[0569] -C_{1-6}-알킬, 포화되거나, 치환되지 않거나, -OH, -OC_{1-6}-알킬, -$N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -페닐(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일치환 또는 이중치환됨;

[0570] 3 내지 14-원 시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 시클로알킬), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나 -OH로 단일치환되고, 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 포화되거나, 치환되지 않거나, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알

킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -OH, -OC_{1-6}-알킬, -NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일치환 또는 이중치환됨;

[0571] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나 -OH로 단일치환되고, 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 각각의 경우 아제판, 1,4-옥사제판, 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 디아제판, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 옥세판, 모르폴린, 피페라진, 헥사하이드로시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로-시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 9-아자비시클로-[3.3.1]노난, 퀴누클리딘, 헥사하이드로-1H-피롤리진, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 7-아자스피로[3.5]노난, 1,1-디옥소티아시클로헥산으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -OH, =O, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(C_{1-6}-알킬), -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬, 옥세타닐, 피리미디닐, -$C_{1-6}$-알킬렌-페닐로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환됨;

[0572] - 페닐(치환되지 않음);

[0573] 5 내지 14-원 헤테로아릴 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(5 내지 14-원 헤테로아릴), 여기에서 -C_{1-6}-알킬렌-은 치환되지 않거나 -OH로 단일치환되고, 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 각각의 경우 피리딘, 피리다진, 피라진, 피라졸, 이속사졸, 트리아졸, 및 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -C_{1-6}-알킬, -OH로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일치환 또는 이중치환됨.

[0574] 35. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^3 및 R^4는 함께 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 또는 6-원 헤테로고리(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)를 형성하는, 화합물.

[0575] 36. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^3 및 R^4는 함께 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 및 피페라진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로고리를 형성하고, 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -C_{1-6}-알킬, -NH_2, -$NHCH_3$, -N(CH_3)$_2$, -C(=O)NH-C_{1-6}-알킬, -C(=O)N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, -피리딜(치환되지 않음), 및 1,2,4-옥사디아졸(치환되지 않거나 -C_{1-6}-알킬로 단일치환됨)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일치환 또는 다중치환되는, 화합물.

[0576] 37. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^3 및 R^4는 함께 다음을 형성하는, 화합물:

[0577] 피롤리딘 고리(치환되지 않거나 -N(CH_3)$_2$로 단일치환됨);

[0578] 피페리딘 고리, 치환되지 않거나, -C_{1-6}-알킬, -NH_2, -N(CH_3)$_2$, -C(=O)NH-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, 및 1,2,4-옥사디아졸(치환되지 않거나 -C_{1-6}-알킬로 단일치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 단일치환 또는 이중치환됨;

[0579] 모르폴린 고리(치환되지 않음); 또는

[0580] 피페라진 고리, 치환되지 않거나, -C_{1-6}-알킬 및 -피리딜(치환되지 않음)로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 N-치환됨.

[0581] 38. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^5 및 $R^{5'}$는 서로 독립적으로 다음을 나타내는, 화합물:

[0582] -H;

[0583] -C_1-C_6-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0584] -C_1-C_6-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0585] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌- 또는 -C_1-C_6-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

[0586] 39. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^5 및 $R^{5'}$는 서로 독립적으로 -H, -C_1-C_6-알킬, 또는 -C_1-C_6-알킬렌-N(C_1-C_6-알킬)$_2$를 나타내는, 화합물.

[0587] 40. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^5 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 -H를 나타내지 않는, 화합물.

[0588] 41. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 다음을 나타내는, 화합물:

[0589] -H;

[0590] -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -SF_5, -CN, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2;

[0591] -C_{1-6}-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0592] -O-C_{1-6}-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0593] -NHC_{1-6}-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0594] -N(C_{1-6}-알킬)$_2$,(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0595] -C(=O)OC_{1-6}-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0596] -OC(=O)C_{1-6}-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0597] -C_{1-6}-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨).

[0598] 42. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 다음을 나타내는, 화합물:

[0599] -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, -SF_5, -CN, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2,

[0600] -C_{1-6}-알킬, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F,

[0601] -O-C_{1-6}-알킬, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F,

[0602] -NHC_{1-6}-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, SF_5, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2, 및 -C(=O)NH_2로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

[0603] -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, 치환되지 않거나. -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, SF_5, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2, 및 -C(=O)NH_2로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

[0604] -C(=O)OC_{1-6}-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, SF_5, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2, 및 -C(=O)NH_2로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

[0605] -OC(=O)C_{1-6}-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, SF_5, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2, 및 -C(=O)NH_2로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨; 또는

[0606] -C_{1-6}-헤테로알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, SF_5, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2, 및 -C(=O)NH_2로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨.

[0607] 43. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^6은 -H, -F, -Cl, -CN, 또는 -C_1-C_6-알킬을 나타내는, 화합물.

[0608] 44. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^6은 -H를 나타내지 않는, 화합물.

[0609] 45. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^7은 -H, -F, -Cl, -CN, 또는 -C_1-C_6-알킬을 나타내는, 화합물.

[0610] 46. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^7은 -H를 나타내지 않는, 화합물.

[0611] 47. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^8은 -H, -F, -Cl, -CN, 또는 -C_1-C_6-알킬을 나타내는, 화합물.

[0612] 48. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, R^8은 -H를 나타내지 않는, 화합물.

[0613] 49. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서:

[0614] (i) R^6, R^7 및 R^8은 각각 -H를 나타내거나;

[0615] (ii) R^6, R^7, 및 R^8 중 2개는 -H를 나타내고, R^6, R^7, 및 R^8 중 다른 것은 -F, -Cl, -CN, 또는 -CH_3을 나타내거나;

[0616] (iii) R^6, R^7, 및 R^8 중 하나는 -H를 나타내고, R^6, R^7, 및 R^8 중 다른 것은 서로 독립적으로 -F, -Cl, -CN, 또는 -CH_3을 나타내는, 화합물.

[0617] 50. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 전술한 바와 같은 화합물 001 내지 화합물 004, 또는 화합물 005 내지 화합물 046 및 이의 생리학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[0618] 51. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 통증은 통각성 통증, 염증성 통증, 및 신경병성 통증으로부터 선택되는, 화합물.

[0619] 52. 선행 조항 중 어느 하나의 화합물 자체, 또는 이의 용도에 있어서, 통증은 수술후 통증인, 화합물.

[0620] 53. 선행 조항 중 어느 하나에 정의된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체-이성질체 형태, 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 다형체로서,

[0621] (a-1) Q는 -NR^3R^4를 나타내고; R^1은 R^W를 나타내고; R^W는 -C_1-C_6-알킬-을 나타내고/내거나

[0622] (a-2) Q는 -NR^3R^4를 나타내고; R^5 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 -H를 나타내고/내거나;

[0623] (a-3) Q는 -NR^3R^4를 나타내고; R^6은 -H를 나타내고/내거나;

[0624] (a-4) Q는 -NR^3R^4를 나타내고; R^8은 -H를 나타내고/나타내거나;

[0625] (b-1)

[0626] (b-1) Q는 $-NR^3R^4$를 나타내고; R^1은 $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -메틸, -에틸, -프로필 또는 -시클로프로필을 나타내고/내거나;

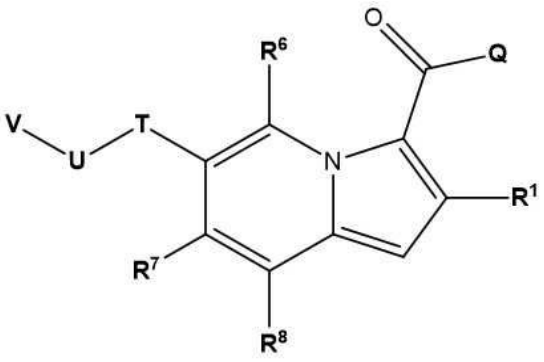
[0627] (b-2) Q는 $-NR^3R^4$를 나타내고; R^5 및 $R^{5'}$ 중 적어도 하나는 -H를 나타내지 않고/않거나;

[0628] (b-3) Q는 $-NR^3R^4$를 나타내고; R^3은 -H를 나타내는. 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체-이성질체 형태, 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 다형체.

[0629] 54. 선행 조항 중 어느 하나에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 약제.

[0630] 본 발명의 추가의 예시적인 구현예는 이하 항목 1 내지 68로서 요약된다:

[0631] 1. 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체-이성질체 형태, 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 이의 다형체로서



(I)

[0632]

[0633] 식 중,

[0634] R^1은 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^W R^X$, $-NR^W C(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$, 또는 $-C(=O)NR^W R^X$를 나타내고;

[0635] Q는 $-OR^2$ 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0636] R^2는 $-R^Y$를 나타내고;

[0637] R^3은 -OH 또는 $-R^Y$를 나타내고;

[0638] R^4는 $-R^Y$ 또는 $-S(=O)_2R^Y$를 나타내거나;

[0639] R^3 및 R^4는 함께 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 6, 7 또는 8원 헤테로고리(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)를 형성하고;

[0640] T는-O-를 나타내고 U는 $-CR^5R^{5'}$-를 나타내거나; T는 $-CR^5R^{5'}$-를 나타내고 U는 -O-를 나타내고;

[0641] R^5 및 $R^{5'}$는 서로 독립적으로 $-R^Y$를 나타내고;

[0642] R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-R^W$, $-OR^W$, $-OC(=O)R^W$, $-NR^WR^X$, $-NR^WC(=O)R^X$, $-SR^W$, $-S(=O)R^W$, $-S(=O)_2R^W$, $-C(=O)R^W$, $-C(=O)OR^W$, 또는 $-C(=O)NR^WR^X$를 나타내고;

[0643] V는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화); 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화); 5 내지 14-원 아릴; $-C_1$-C_6 알킬 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴을 나타내며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$,

$-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되고;

[0644] 식 중,

[0645] R^W 및 R^X는 서로 독립적으로, 그리고 각각의 경우 독립적으로 다음을 나타내고:

[0646] -H;

[0647] $-C_1-C_6$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0648] $-C_1-C_6$-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0649] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

[0650] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0651] R^Y 및 R^Z는 서로 독립적으로, 그리고 각각의 경우 독립적으로 다음을 나타내거나:

[0652] -H;

[0653] $-C_1-C_6$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0654] $-C_1-C_6$-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0655] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0656] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0657] 6 내지 14-원 아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 6 내지 14-원 아릴은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨; 또는

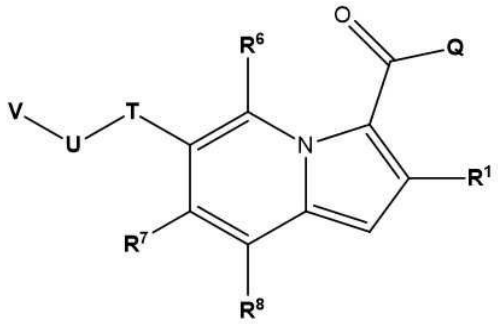
[0658] 5 내지 14-원 헤테로아릴(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨;

[0659] R^Y 및 R^Z는 함께 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 4, 5, 6, 7 또는 8원 헤테로고리(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)를 형성하고;

[0660] 여기에서. "단일- 또는 다중치환됨"은 각각의 경우 독립적으로, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-C_{1-6}$-알킬, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_2H, $-C_{1-6}$-알킬렌-CFH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-O-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-O-CF_2H, $-C_{1-6}$-알킬렌-O-CFH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-C_{1-6}-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C(=O)OH, $-C_{1-6}$-알킬렌-C(=O)-OH, -C(=O)-OC_{1-6}-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-C(=O)-OC_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C(=O)-NH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-C(=O)-NH_2, -C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), $-C_{1-6}$-알킬렌-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, $-C_{1-6}$-알킬렌-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C(=O)-NH(OH), $-C_{1-$

$_{6}$-알킬렌-C(=O)-NH(OH), -OH, -C_{1-6}-알킬렌-OH, =O, -OCF_3, -OCF_2H, -$OCFH_2$, -OCF_2Cl, -$OCFCl_2$, -O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -O-C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬, -O-C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -O-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -O-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -O-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -O-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-O-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -O-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-NH_2, -O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-O-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH_2, -NO, -NO_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -NH(C_{1-6}-알킬), -N(3 내지 14-원 시클로알킬)(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-OH, -N(H)-C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -NH-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -NH-C(=O)-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-NH_2, -NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -NH-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C(=O)-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -NH-S(=O)$_2$OH, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$OH, -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -NH-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-NH_2, -NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-NH-S(=O)$_2$N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-OH, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-OH, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH_2, -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -SH, =S, -SF_5, -SCF_3, -SCF_2H, -$SCFH_2$, -S-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S-C_{1-6}-알킬, -S(=O)-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-OH, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-OH, -S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-O-C_{1-6}-알킬, -S(=O)$_2$-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-NH_2, -S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-NH(C_{1-6}-알킬), -S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -C_{1-6}-알킬렌-S(=O)$_2$-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, 3 내지 14-원 시클로알킬, -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 시클로알킬), 3 내지 14-원 헤테로알킬, -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -페닐, -C_{1-6}-알킬렌-페닐, 5 내지 14-원 헤테로아릴, -C_{1-6}-알킬렌-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -O-(3 내지 14-원 시클로알킬), -O-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -O-페닐, -O-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -C(=O)-(3 내지 14-원 시클로알킬), -C(=O)-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-페닐, -C(=O)-(5 내지 14-원 헤테로아릴), -S(=O)$_2$-(3 내지 14-원 시클로알킬), -S(=O)$_2$-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬), -S(=O)$_2$-페닐, -S(=O)$_2$-(5 내지 14-원 헤테로아릴)로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 서로 독립적으로 치환된다는 것을 의미하는, 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체-이성질체 형태, 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 이의 다형체.

[0661] 2. 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체-이성질체 형태, 생리학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및/또는 이의 다형체, 바람직하게는 항목 1의 화합물로서,

[0662] 

[0663] 식 중,

[0664] Q는 $-OR^2$ 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0665] T는 -O-를 나타내고;

[0666] U는 $-CR^5R^5'-$를 나타내고;

[0667] V는 H 또는 R^4를 나타내고

[0668] R^1은 -H, R^9, $-O-C_{1-6}$-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_2H, $-C_{1-6}$-알킬렌-CFH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, $-S(=O)-C_{1-6}$-알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬, 시클로프로필(치환되지 않음), 시클로부틸(치환되지 않음), 시클로펜틸(치환되지 않음) 또는 시클로헥실(치환되지 않음)을 나타내고;

[0669] R^2는 수소 또는 R^9를 나타내고;

[0670] R^3은 -H, R^9, -OH, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_2H, $-C_{1-6}$-알킬렌-CFH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, 또는 $-C_{1-6}$-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3을 나타내고;

[0671] R^4는 R^4' 또는 $-SO_2-R^4'$를 나타내되,

[0672] R^4'는 $-R^9$, $-R^{cycl}$ 또는 $-R^{10}-R^{cycl}$을 나타내고;

[0673] R^{cycl}은 다음을 나타내거나,

[0674] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화)

[0675] 4 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화)(해당 헤테로시클로알킬 고리에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가짐)

[0676] 6 내지 14-원 아릴, 또는

[0677] 5 내지 14-원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐);

[0678] R^1 및 R^3은 함께 $-R^{10}-$ 기를 형성할 수 있거나;

[0679] R^3 및 R^4는 함께 $-R^{10}-$ 기를 형성할 수 있고;

[0680] R^5, R^5', R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 수소 또는 R^9를 나타내고;

[0681] R^{cycl}은 R^9로 치환될 수 있고, R^{cycl}의 시클로알킬 고리 및 헤테로시클로알킬 고리는 서로 독립적으로 =O 또는 =S로 치환될 수 있고;

[0682] R^9는 $-C_{1-6}$-알킬 또는 $-C_{1-6}$-헤테로알킬(해당 사슬에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐)을 나타내고;

[0683] R^{10}은 -C_{1-6}-알킬렌- 또는 -C_{1-6}-헤테로알킬렌-(해당 사슬에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐)을 나타내고;

[0684] 여기에서 R^{9} 및 R^{10}은 직선형 또는 분지형, 포화형 또는 불포화일일 수 있고;

[0685] R^{9} , R^{10} 및 R^{cycl}은 R^{11}로 치환될 수 있고;

[0686] R^{11}은 -OR, -NR_2, 할로겐, -CN, -COOR, -CO-NR_2, -CONR(OR), -O-CO-O-C_{1-6}-알킬, -NR-C(=O)-R, -NR-C(=O)-O-R, -NR-C(=O)-N$(R)_2$, -O-S$(=O)_2$-NR_2, -N(R)-S$(=O)_2$OR, -N(R)-S$(=O)_2$$NR_2$, -SR, -S(=O)-R, -S$(=O)_2$-OR, -S$(=O)_2$-$NR_2$, -NO, -$NO_2$, -$C_{1-6}$-알킬렌-OR, -$C_{1-6}$-알킬렌-$NR_2$로 이루어진 목록으로부터 선택되며, 여기에서 잔기 R은 서로 독립적으로 H 또는 -C_{1-6}-알킬일 수 있는, 화합물.

[0687] 3. 항목 1에 있어서, R^{1}은 할로겐, -OR, -$CONR_2$ 또는 -NR_2로 치환될 수 있는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬을 나타내며, 여기에서 잔기 R은 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-6}-알킬을 나타내는, 화합물.

[0688] 4. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^{3}은 수소 또는 R^{9}를 나타내는, 화합물.

[0689] 5. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서,

[0690] Q는 OR^{2} 또는 -$NR^{3}R^{4}$를 나타내고;

[0691] T는 -O-를 나타내고;

[0692] U는 -$CR^{5}R^{5}$'-를 나타내고;

[0693] V는 H 또는 R^{4}를 나타내고

[0694] R^{1}은 할로겐, -OR, -$CONR_2$ 또는 -NR_2로 치환될 수 있는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 알킬을 나타내며, 여기에서 잔기 R은 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-6}-알킬을 나타내고;

[0695] R^{2} 및 R^{3}은 수소 또는 R^{9}를 나타내고;

[0696] R^{4}는 R^{4}' 또는 -SO_2-R^{4}'를 나타내되,

[0697] R^{4}'는 -R^{9}, -R^{cycl} 또는 -R^{10}-R^{cycl}을 나타내고;

[0698] R^{cycl}은 다음을 나타내거나,

[0699] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화)

[0700] 4 내지 14-원 헤테로시클로알킬(해당 헤테로시클로알킬 고리에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가짐)(포화 또는 불포화),

[0701] 6 내지 14-원 아릴, 또는

[0702] 5 내지 14-원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐);

[0703] R^{1} 및 R^{3}은 함께 -R^{10}- 기를 형성할 수 있고;

[0704] R^{5}, R^{5}', R^{6}, R^{7} 및 R^{8}은 서로 독립적으로 수소 또는 R^{9}를 나타내고;

[0705] R^{cycl}은 R^{9}로 치환될 수 있고, R^{cycl}의 시클로알킬 고리 및 헤테로시클로알킬 고리는 서로 독립적으로 =O 또는 =S로 치환될 수 있고;

[0706] R^{9}는 -C_{1-6}-알킬 또는 -C_{1-6}-헤테로알킬(해당 사슬에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐)을 나타내고;

[0707] R^{10}은 -C_{1-6}-알킬렌- 또는 -C_{1-6}-헤테로알킬렌-(해당 사슬에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐)을 나타내고;

[0708] 여기에서 R^{9} 및 R^{10}은 직선형 또는 분지형, 포화형 또는 불포화일일 수 있고;

[0709] R^{9} , R^{10} 및 R^{cycl}은 R^{11}로 치환될 수 있고;

[0710] R^{11}은 -OR, -NR_2, 할로겐, -CN, -COOR, -CO-NR_2, -CONR(OR), -O-CO-O-C_{1-6}-알킬, -NR-C(=O)-R, -NR-C(=O)-O-R, -NR-C(=O)-N$(R)_2$, -O-S(=O)$_2$-NR_2, -N(R)-S(=O)$_2$OR, -N(R)-S(=O)$_2$$NR_2$, -SR, -S(=O)-R, -S(=O)$_2$-OR, -S(=O)$_2$-$NR_2$, -NO, -$NO_2$, -$C_{1-6}$-알킬렌-OR, -$C_{1-6}$-알킬렌-$NR_2$로 이루어진 목록으로부터 선택되며, 여기에서 잔기 R은 서로 독립적으로 H 또는 -C_{1-6}-알킬일 수 있는, 화합물.

[0711] 6. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, V는 H, -R^{9} 또는 -R^{cycl}을 나타내는, 화합물.

[0712] 7. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^{5}, R^{5}', R^{6}, R^{7}, 및 R^{8}은 서로 독립적으로 수소 또는 C_{1-3}-알킬을 나타내는, 화합물.

[0713] 8. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^{5}, R^{5}', R^{6}, R^{7} 및 R^{8}은 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내는, 화합물.

[0714] 9. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서,

[0715] Q는 OR^{2} 또는 -$NR^{3}R^{4}$를 나타내고;

[0716] T는 -O-를 나타내고;

[0717] U는 -$CR^{5}R^{5}$'-를 나타내고;

[0718] V는 H, -R^{9} 또는 -R^{cycl}을 나타내고;

[0719] R^{1}은, 할로겐, -OH, OR, -$CONR_2$ 또는 -NR_2로 치환될 수 있는 -C_{1-6}-알킬을 나타내며, 여기에서 잔기 R은 서로 독립적으로 H 또는 -C_{1-6}-알킬(이는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있음)을 나타내고;

[0720] R^{2} 및 R^{3}은 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0721] R^{4}는 R^{4}' 또는 -SO_2-R^{4}'를 나타내되,

[0722] R^{4}'는 -R^{9}, -R^{cycl} 또는 -R^{10}-R^{cycl}을 나타내고;

[0723] R^{cycl}은 다음을 나타내거나,

[0724] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화)

[0725] 4 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화)(해당 헤테로시클로알킬 고리에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가짐)

[0726] 6 내지 14-원 아릴, 또는

[0727] 5 내지 14-원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐);

[0728] R^{1} 및 R^{3}은 함께 -R^{10}- 기를 형성할 수 있거나;

[0729] R^{5}, R^{5}', R^{6}, R^{7} 및 R^{8}은 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0730] R^{cycl}은 R^{9}로 치환될 수 있고, R^{cycl}의 시클로알킬 고리 및 헤테로시클로알킬 고리는 서로 독립적으로 =O 또는 =S로 치환될 수 있고;

[0731] R^9는 $-C_{1-6}$-알킬 또는 $-C_{1-6}$-헤테로알킬(해당 사슬에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐)을 나타내고;

[0732] R^{10}은 $-C_{1-6}$-알킬렌- 또는 $-C_{1-6}$-헤테로알킬렌-(해당 사슬에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐)을 나타내고;

[0733] 여기에서 R^9 및 R^{10}은 직선형 또는 분지형, 포화형 또는 불포화일일 수 있고;

[0734] R^9 , R^{10} 및 R^{cycl}은 R^{11}로 치환될 수 있고;

[0735] R^{11}은 -OR, $-NR_2$, 할로겐, -CN, -COOR, $-CO-NR_2$, -CONR(OR), -O-CO-O-C_{1-6}-알킬, -NR-C(=O)-R, -NR-C(=O)-O-R, $-NR-C(=O)-N(R)_2$, $-O-S(=O)_2-NR_2$, $-N(R)-S(=O)_2OR$, $-N(R)-S(=O)_2NR_2$, -SR, -S(=O)-R, $-S(=O)_2-OR$, $-S(=O)_2-NR_2$, -NO, $-NO_2$, $-C_{1-6}$-알킬렌-OR, $-C_{1-6}$-알킬렌-NR_2로 이루어진 목록으로부터 선택되며, 여기에서 잔기 R은 서로 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}$-알킬일 수 있는, 화합물.

[0736] 10. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^5 및 R^5'는 수소를 나타내는, 화합물.

[0737] 11. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^3은 함께 $-R^{10}-$ 기를 형성할 수 있는, 화합물.

[0738] 12. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^3은 함께 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 알칸디일 또는 알켄디일을 형성하며, 이는 치환되지 않을 수 있거나 할로겐, C_{1-6}-알킬 또는 $CONR_2$로 치환될 수 있으며, 여기에서 잔기 R은 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-6}-알킬일 수 있는, 화합물.

[0739] 13. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^3은 함께 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 알칸디일 또는 알켄디일을 형성하며, 이는 치환되지 않을 수 있거나 할로겐, C_{1-6}-알킬 또는 $CONR_2$로 치환될 수 있으며, 여기에서 잔기 R은 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-6}-알킬일 수 있는, 화합물.

[0740] 14. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^1 및 R^4는 헤테로고리를 형성하도록 연결되지 않는, 화합물.

[0741] 15. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^4는 R^4' 또는 $-SO_2-C_{1-6}$-알킬을 나타내는, 화합물.

[0742] 16. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, V는 H, C_{1-6}-알킬 또는 $-R^{cycl}$을 나타내며, 여기에서 기 V의 $-R^{cycl}$은 -COO-C_{1-6}-알킬, $-CO-NR_2$, -CN, 할로겐 또는 C_{1-6}-알킬로 이루어진 목록으로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 치환될 수 있으며, R은 서로 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}$-알킬을 나타내고, 기 V 기의 알킬기는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있는, 화합물.

[0743] 17. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서,

[0744] Q는 OR^2 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0745] T는 -O-를 나타내고;

[0746] U는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0747] V는 H, C_{1-6}-알킬 또는 $-R^{cycl}$을 나타내며; 여기에서 기 V의 R^{cycl}은 -COO-C_{1-6}-알킬, $-CO-NR_2$, OR -CN, 할로겐 또는 C_{1-6}-알킬로 이루어진 목록으로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 치환될 수 있으며, R은 서로 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}$-알킬을 나타내고, 기 V의 알킬기는 서로 독립적으로 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있고;

[0748] R^1은, 할로겐, -OH, OR, $-CONR_2$ 또는 $-NR_2$로 치환될 수 있는 $-C_{1-6}$-알킬을 나타내며, 여기에서 잔기 R은 서로 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}$-알킬(이는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있음)을 나타내고;

[0749] R^2 및 R^3은 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0750] R^4는 $-SO_2-C_{1-6}$-알킬, $-R^9$, $-R^{cycl}$ 또는 $-R^{10}-R^{cycl}$을 나타내고;

[0751] R^{cycl}은 다음을 나타내고:

[0752] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화)

[0753] 4 내지 14-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화)(해당 헤테로시클로알킬 고리에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가짐)

[0754] 6 내지 14-원 아릴, 또는

[0755] 5 내지 14-원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐); R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0756] R^{cycl}은 R^9로 치환될 수 있고, R^{cycl}의 시클로알킬 고리 및 헤테로시클로알킬 고리는 서로 독립적으로 =O 또는 =S로 치환될 수 있고;

[0757] R^9는 $-C_{1-6}$-알킬 또는 $-C_{1-6}$-헤테로알킬(해당 사슬에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐)을 나타내고;

[0758] R^{10}은 $-C_{1-6}$-알킬렌- 또는 $-C_{1-6}$-헤테로알킬렌-(해당 사슬에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐)을 나타내고;

[0759] 여기에서 R^9 및 R^{10}은 직선형 또는 분지형, 포화형 또는 불포화일일 수 있고;

[0760] R^9, R^{10} 및 R^4의 R^{cycl}은 R^{11}로 치환될 수 있고;

[0761] R^{11}은 -OR, $-NR_2$, 할로겐, -CN, -COOR, $-CO-NR_2$, -CONR(OR), $-O-CO-O-C_{1-6}$-알킬, -NR-C(=O)-R, -NR-C(=O)-O-R, $-NR-C(=O)-N(R)_2$, $-O-S(=O)_2-NR_2$, $-N(R)-S(=O)_2OR$, $-N(R)-S(=O)_2NR_2$, -SR, -S(=O)-R, $-S(=O)_2-OR$, $-S(=O)_2-NR_2$, -NO, $-NO_2$, $-C_{1-6}$-알킬렌-OR, $-C_{1-6}$-알킬렌-NR_2로 이루어진 목록으로부터 선택되며, 여기에서 잔기 R은 서로 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}$-알킬일 수 있는, 화합물.

[0762] 18. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 수소를 나타내는, 화합물.

[0763] 19. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^2는 수소를 나타내는, 화합물.

[0764] 20. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^3은 수소를 나타내는, 화합물.

[0765] 21. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^2 및 R^3은 수소를 나타내는, 화합물.

[0766] 22. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^2, R^3, R^5, R^5', R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 수소를 나타내는, 화합물.

[0767] 23. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^1은 $-C_{1-6}$-알킬을 나타내는, 화합물.

[0768] 24. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서,

[0769] Q는 OR^2 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0770] T는 -O-를 나타내고;

[0771] U는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0772] V는 H, C_{1-6}-알킬 또는 $-R^{cycl}$을 나타내며; 여기에서 기 V의 R^{cycl}은 $-COO-C_{1-6}$-알킬, $-CO-NR_2$, OR, -CN, 할로겐 또는 C_{1-6}-알킬로 이루어진 목록으로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 치환될 수 있으며, R은 서로 독립적으로 H 또는 $-C_{1-6}$-알킬을 나타내고, 기 V의 알킬기는 서로 독립적으로 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있고;

[0773] R^1은 -C_{1-6}-알킬을 나타내고;

[0774] R^2는 수소를 나타내고;

[0775] R^3은 수소를 나타내고;

[0776] R^4는 -SO_2-C_{1-6}-알킬, -R^9, -R^{cycl} 또는 -R^{10}-R^{cycl}을 나타내고;

[0777] R^{cycl}은 다음을 나타내고,

[0778] 3 내지 6-원 시클로알킬(포화 또는 불포화)

[0779] 4 내지 7-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화)(해당 헤테로시클로알킬 고리에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가짐)

[0780] 6-원 아릴, 또는

[0781] 5 내지 6-원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐);

[0782] R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고;

[0783] R^{cycl}은 R^9로 치환될 수 있고, R^{cycl}의 시클로알킬 고리 및 헤테로시클로알킬 고리는 서로 독립적으로 =O 또는 =S로 치환될 수 있고;

[0784] R^9는 -C_{1-6}-알킬 또는 -C_{1-6}-헤테로알킬(해당 사슬에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐)을 나타내고;

[0785] R^{10}은 -C_{1-6}-알킬렌- 또는 -C_{1-6}-헤테로알킬렌-(해당 사슬에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐)을 나타내고;

[0786] 여기에서 R^9 및 R^{10}은 직선형 또는 분지형, 포화형 또는 불포화일일 수 있고;

[0787] R^9, R^{10} 및 R^4의 R^{cycl}은 R^{11}로 치환될 수 있고;

[0788] R^{11}은 -OR, -NR_2, 할로겐, -CN, -COOR, -CO-NR_2, -CONR(OR), -O-CO-O-C_{1-6}-알킬, -NR-C(=O)-R, -NR-C(=O)-O-R, -NR-C(=O)-$N(R)_2$, -O-$S(=O)_2$-NR_2, -N(R)-$S(=O)_2$OR, -N(R)-$S(=O)_2NR_2$, -SR, -S(=O)-R, -$S(=O)_2$-OR, -$S(=O)_2$-NR_2, -NO, -NO_2, -C_{1-6}-알킬렌-OR, -C_{1-6}-알킬렌-NR_2로 이루어진 목록으로부터 선택되며, 여기에서 잔기 R은 서로 독립적으로 H 또는 -C_{1-6}-알킬일 수 있는, 화합물.

[0789] 25. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^9는 -C_{1-6}-알킬(직선형 또는 분지형)을 나타내는, 화합물.

[0790] 26. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^{10}은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 알칸디일을 나타내는, 화합물.

[0791] 27. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^9는 -C_{1-6}-알킬(직선형 또는 분지형)을 나타내고, R^{10}은 -C_{1-6}-알킬렌-(직선형 또는 분지형)을 나타내는, 화합물.

[0792] 28. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^9는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 알킬을 나타내는, 화합물.

[0793] 29. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^{10}은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 분지형 알칸디일을 나타내는, 화합물.

[0794] 30. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서,

[0795] Q는 OR^2 또는 -NR^3R^4를 나타내고;

[0796] T는 -O-를 나타내고;

[0797] U는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0798] V는 H, C_{1-6}-알킬 또는 $-R^{cycl}$을 나타내며; 여기에서 기 V의 R^{cycl}은 -CN, 할로겐 O- C_{1-3}-알킬 또는 C_{1-3}-알킬로 이루어진 목록으로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 치환될 수 있고, 기 V의 알킬기는 서로 독립적으로 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있고;

[0799] R^1은 $-C_{1-3}$-알킬을 나타내고;

[0800] R^2는 수소를 나타내고;

[0801] R^3은 수소를 나타내고;

[0802] R^4는 $-SO_2-C_{1-6}$-알킬, $-R^9$, $-R^{cycl}$ 또는 $-R^{10}-R^{cycl}$을 나타내고;

[0803] R^{cycl}은 다음을 나타내거나,

[0804] 3 내지 6-원 시클로알킬(포화 또는 불포화)

[0805] 4 내지 7-원 헤테로시클로알킬(포화 또는 불포화)(해당 헤테로시클로알킬 고리에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가짐)

[0806] 6-원 아릴, 또는

[0807] 5 내지 6-원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리에 N, O 또는 S 중 하나 이상을 가짐);

[0808] R^6, R^7 및 R^8은 수소를 나타내고;

[0809] R^{cycl}은 R^9로 치환될 수 있고, R^{cycl}의 시클로알킬 고리 및 헤테로시클로알킬 고리는 서로 독립적으로 =O 또는 =S로 치환될 수 있고;

[0810] R^9는 C_{1-6} 알킬을 나타내고;

[0811] R^{10}은 $-C_{1-3}$-알킬렌-을 나타내고;

[0812] 여기에서 R^9 및 R^{10}은 직선형 또는 분지형, 포화형 또는 불포화일일 수 있고;

[0813] R^9, R^{10} 및 R^4의 R^{cycl}은 R^{11}로 치환될 수 있고;

[0814] R^{11}은 OR, 할로겐, C_{1-3}-알킬기 또는 $-CONR_2$기로 이루어진 목록으로부터 선택되며, 여기에서 R은 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-3}-알킬기일 수 있는, 화합물.

[0815] 31. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^{cycl}은 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는, 화합물.

[0816] 32. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^{cycl}은 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 화합물.

[0817] 33. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^{cycl}은 1개의 헤테로원자를 포함하는, 화합물.

[0818] 34. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서,

[0819] Q는 OR^2 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0820] T는 -O-를 나타내고;

[0821] U는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0822] V는 다음을 나타내고:

[0823] 6-원 아릴(적어도 하나의 할로겐으로 치환될 수 있음); 또는

[0824] 5 내지 6원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리 내에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가지며, 여기에서 상기 헤테로아릴 고리는 적어도 하나의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C_{1-3}-알킬기로 치환될 수 있음);

[0825] R^1은 -C_{1-3}-알킬을 나타내고;

[0826] R^2는 수소를 나타내고;

[0827] R^3은 수소를 나타내고;

[0828] R^4는 다음을 나타내고:

[0829] C_{1-6} 알킬(OH, F 또는 -$CONR_2$로 치환될 수 있으며, 여기에서, 잔기 R은 서로 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬임); 또는

[0830] 3 내지 6-원 시클로알킬(할로겐 또는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음); 또는

[0831] 4 내지 7-원 헤테로시클로알킬(해당 헤테로시클로알킬 고리에 N 또는 O 중 하나 이상을 가지며, 여기에서 상기 헤테로시클로알킬기는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음);

[0832] R^6, R^7 및 R^8은 수소를 나타내는, 화합물.

[0833] 35. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서,

[0834] Q는 OR^2 또는 -NR^3R^4를 나타내고;

[0835] T는 -O-를 나타내고;

[0836] U는 -CH_2-를 나타내고;

[0837] V는 다음을 나타내고:

[0838] 6-원 아릴(적어도 하나의 할로겐으로 치환될 수 있음); 또는

[0839] 5 내지 6원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리 내에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가지며, 여기에서 상기 헤테로아릴 고리는 적어도 하나의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C_{1-3}-알킬기로 치환될 수 있음);

[0840] R^1은 -C_{1-3}-알킬을 나타내고;

[0841] R^2는 수소를 나타내고;

[0842] R^3은 수소를 나타내고;

[0843] R^4는 다음을 나타내고:

[0844] C_{1-6} 알킬(OH, F 또는 -$CONR_2$로 치환될 수 있으며, 여기에서, 잔기 R은 서로 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬임); 또는

[0845] 3 내지 6-원 시클로알킬(할로겐 또는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음); 또는

[0846] 4 내지 7-원 헤테로시클로알킬(해당 헤테로시클로알킬 고리에 N 또는 O 중 하나 이상을 가지며, 여기에서 상기 헤테로시클로알킬기는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음);

[0847] R^6, R^7 및 R^8은 수소를 나타내는, 화합물.

[0848] 36. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서,

[0849] Q는 OR^2 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0850] T는 -O-를 나타내고;

[0851] U는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0852] V는 다음을 나타내고:

[0853] 6-원 아릴(적어도 하나의 할로겐으로 치환될 수 있음); 또는

[0854] 5 내지 6원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리 내에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가지며, 여기에서 상기 헤테로아릴 고리는 적어도 하나의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C_{1-3}-알킬기로 치환될 수 있음);

[0855] R^1은 $-C_{1-3}$-알킬을 나타내고;

[0856] R^2는 수소를 나타내고;

[0857] R^3은 수소를 나타내고;

[0858] R^4는 다음을 나타내고:

[0859] C_{1-6} 알킬(OH, F 또는 $-CONR_2$로 치환될 수 있으며, 여기에서, 잔기 R은 서로 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬임); 또는

[0860] 3 내지 6-원 시클로알킬(할로겐 또는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음); 또는

[0861] 4 내지 7-원 헤테로시클로알킬(해당 헤테로시클로알킬 고리에 N 또는 O 중 하나 이상을 가지며, 여기에서 상기 헤테로시클로알킬기는 할로겐 또는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음);

[0862] R^6, R^7 및 R^8은 수소를 나타내는, 화합물.

[0863] 37. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서,

[0864] Q는 OR^2 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0865] T는 -O-를 나타내고;

[0866] U는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0867] V는 다음을 나타내고:

[0868] 6-원 아릴(적어도 하나의 할로겐으로 치환될 수 있음); 또는

[0869] 5 내지 6원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리 내에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가지며, 여기에서 상기 헤테로아릴 고리는 적어도 하나의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C_{1-3}-알킬기로 치환될 수 있음);

[0870] R^1은 $-C_{1-3}$-알킬을 나타내고;

[0871] R^2는 수소를 나타내고;

[0872] R^3은 수소를 나타내고;

[0873] R^4는 다음을 나타내고:

[0874] C_{1-6} 알킬(OH, F 또는 $-CONR_2$로 치환될 수 있으며, 여기에서, 잔기 R은 서로 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬임); 또는

[0875] 3 내지 6-원 시클로알킬(할로겐 또는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음); 또는

[0876] 4 내지 7-원 헤테로시클로알킬(해당 헤테로시클로알킬 고리에 N 또는 O 중 하나 이상을 가지며, 여기에서 상기 헤테로시클로알킬기는 할로겐 또는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음);

[0877] R^6, R^7 및 R^8은 수소를 나타내는, 화합물.

[0878] 38. 항목 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서,

[0879] Q는 OR^2 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0880] T는 -O-를 나타내고;

[0881] U는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0882] V는 다음을 나타내고:

[0883] 6-원 아릴(적어도 하나의 할로겐으로 치환될 수 있음); 또는

[0884] 5 내지 6원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리 내에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가지며, 여기에서 상기 헤테로아릴 고리는 적어도 하나의 할로겐 원자로 치환될 수 있는 C_{1-3}-알킬기로 치환될 수 있음);

[0885] R^1은 $-C_{1-3}$-알킬을 나타내고;

[0886] R^2는 수소를 나타내고;

[0887] R^3은 수소를 나타내고;

[0888] R^4는 다음을 나타내고:

[0889] C_{1-6} 알킬(OH, F 또는 $-CONR_2$로 치환될 수 있으며, 여기에서, 잔기 R은 서로 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬임); 또는

[0890] 3 내지 6-원 시클로알킬(할로겐 또는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음); 또는

[0891] 4 내지 7-원 헤테로시클로알킬(해당 헤테로시클로알킬 고리에 N 또는 O 중 하나 이상을 가지며, 여기에서 상기 헤테로시클로알킬기는 할로겐 또는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음);

[0892] R^6, R^7 및 R^8은 수소를 나타내는, 화합물.

[0893] 39. 항목 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서,

[0894] Q는 OR^2 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0895] T는 -O-를 나타내고;

[0896] U는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0897] V는 다음을 나타내고:

[0898] 6-원 아릴(적어도 하나의 블소 원자로 치환될 수 있음); 또는

[0899] 5 내지 6원 헤테로아릴(해당 헤테로아릴 고리 내에 N, O 또는 S 원자 중 하나 이상을 가지며, 여기에서 상기 헤테로아릴 고리는 C_{1-3}-알킬로 치환될 수 있음);

[0900] R^1은 $-C_{1-3}$-알킬을 나타내고;

[0901] R^2는 수소를 나타내고;

[0902] R^3은 수소를 나타내고;

[0903] R^4는 다음을 나타내고:

[0904] C_{1-6} 알킬(OH 또는 $-CONR_2$로 치환될 수 있으며, 여기에서, 잔기 R은 서로 독립적으로 수소 또는 메틸임); 또는

[0905] 4 내지 7-원 헤테로시클로알킬(해당 헤테로시클로알킬 고리에 하나 이상의 O를 가지며, 여기에서 상기 헤테로시클로알킬기는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음);

[0906] R^6, R^7 및 R^8은 수소를 나타내는, 화합물.

[0907] 40. 항목 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서,

[0908] Q는 OR^2 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0909] T는 -O-를 나타내고;

[0910] U는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0911] V는 다음을 나타내고:

[0912] 적어도 하나의 불소 원자로 치환될 수 있는 페닐; 또는

[0913] 메틸기로 치환될 수 있는 1,3-티아졸;

[0914] R^1은 $-C_{1-3}$-알킬을 나타내고;

[0915] R^2는 수소를 나타내고;

[0916] R^3은 수소를 나타내고;

[0917] R^4는 다음을 나타내고:

[0918] OH 또는 $-CONH_2$로 치환될 수 있는 C_{1-3} 알킬; 또는

[0919] 4 내지 6-원 헤테로시클로알킬(해당 헤테로시클로알킬 고리에 하나의 O를 가지며, 여기에서 상기 헤테로시클로알킬기는 C_{1-3}-알킬렌-OH로 치환될 수 있음);

[0920] R^6, R^7 및 R^8은 수소를 나타내는, 화합물.

[0921] 41. 항목 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서,

[0922] Q는 OR^2 또는 $-NR^3R^4$를 나타내고;

[0923] T는 -O-를 나타내고;

[0924] U는 $-CH_2-$를 나타내고;

[0925] V는 다음을 나타내고:

[0926] 하나의 불소 원자로 치환된 페닐; 또는

[0927] 메틸기로 치환된 1,3-티아졸;

[0928] R^1은 $-C_{1-3}$-알킬을 나타내고;

[0929] R^2는 수소를 나타내고;

[0930] R^3은 수소를 나타내고;

[0931] R^4는 다음을 나타내고:

[0932] -OH 및 $-CONH_2$로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 기로 치환될 수 있는 C_{1-3} 알킬; 또는

[0933] $-CH_2OH$ 기로 치환된 옥세판 고리;

[0934] R^6, R^7 및 R^8은 수소를 나타내는, 화합물.

[0935] 42. 항목 1에 있어서, R^3은 -H를 나타내는, 화합물.

[0936] 43. 항목 2에 있어서, R^4는 -H가 아닌 잔기를 나타내는, 화합물.

[0937] 44. 항목 1 또는 42 내지 43 중 어느 하나에 있어서, R^1은 -메틸 또는 에틸을 나타내는, 화합물.

[0938] 45. 항목 1 또는 42 내지 44 중 어느 하나에 있어서, T는 -O-를 나타내고, U는 $-CR^5R^{5'}-$를 나타내는, 화합물.

[0939] 46. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, V는 (i) 벤즈이미다졸, 벤즈이속사졸, 벤조아졸, 벤조디옥솔, 벤조푸란, 벤조티아디아졸, 벤조티아졸, 벤조티오펜, 카르바졸, 신놀린, 디벤조푸란, 푸란, 푸라잔, 이미다졸, 이미다조피리딘, 인다졸, 인돌, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소인돌, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 옥신돌, 프탈라진, 퓨린, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아진, 트리아졸, 및 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리미딘으로부터 선택되는 5 내지 14-원 헤테로아릴이되; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -CN, -OH, =O, $-C_{1-6}$-알킬, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$-알킬렌-NH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-OH, $-C_{1-6}$-알킬렌-CHF_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-시클로프로필, -시클로프로필, -O-시클로프로필, $-C_{1-6}$-알킬렌-NHC(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, $-OC_{1-6}$-알킬, $-OCF_3$, -O-C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬, -아제티딘, $-C_{1-6}$-알킬렌-O-테트라하이드로피란, 또는 $-C_{1-6}$-알킬로 치환된 -피페라진으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되거나; 특히 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -CN, -OH, =O, $-C_{1-6}$-알킬, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$-알킬렌-NH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-NHC(=O)O-C_{1-6}-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-OH, $-C_{1-6}$-알킬렌-NHC(=O)-O-C_{1-6}-알킬, -C(=O)O-C_{1-6}-알킬, -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, $-OC_{1-6}$-알킬, $-OCF_3$, -O-C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬, -아제티딘, $-C_{1-6}$-알킬렌-O-테트라하이드로피란, 또는 $-C_{1-6}$-알킬로 치환된 -피페라진으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 5 내지 14-원 헤테로아릴을 나타내거나, (ii) 단일- 또는 다중치환된 -옥세타닐을 나타내는, 화합물.

[0940] 47. 항목 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 상기 V의 정의 내의 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화)은, 미융합 또는 미가교, 융합 또는 가교 시클로알킬을 포함하는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 또는 시클로데실이고; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, , CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

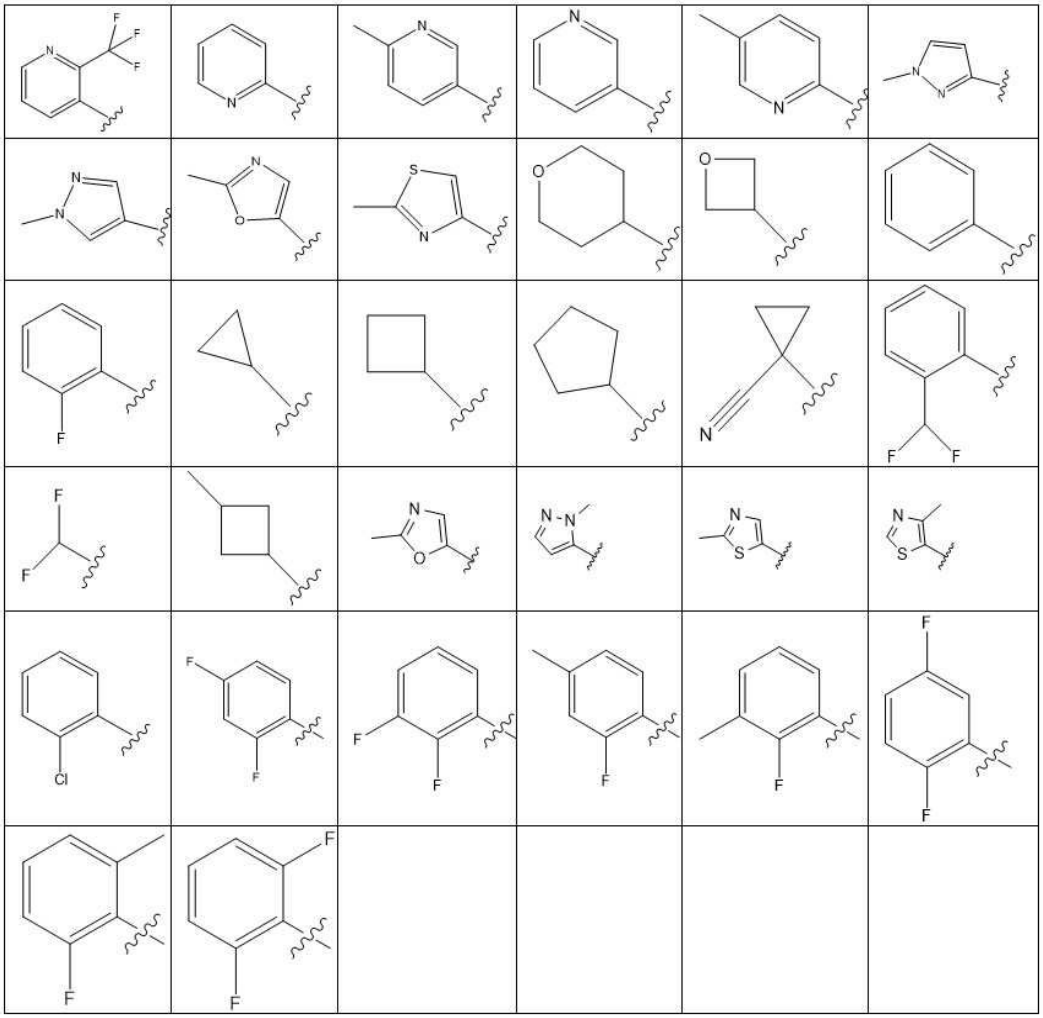
[0941] 48. 항목 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 상기 V의 정의 내의 5 내지 14-원 아릴은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된 페닐 또는 또 다른 5 내지 14-원 아릴인, 화합물.

[0942] 49. 항목 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 상기 V의 정의 내의 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 아제판 1,4-옥사제판, 아제탄, 아제티딘, 아지리딘, 아조칸, 디아제판, 디옥산, 디옥솔란, 디티안, 디티올란, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속살리딘, 모르폴린, 옥사졸리딘, 옥산, 옥세판, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 티아졸리딘, 티에탄, 티란, 티올란, 티오모르폴린, 인돌린, 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤조-티오펜,

1,1-디옥소티아-시클로헥산, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2-옥사스피로[3.3]헵탄, 7-아자스피로[3.5]노난, 8-아자비시클로[3.2.1]옥탄, 9-아자비시클로[3.3.1]노난, 헥사하이드로-1H-피롤리진, 헥사-하이드로-시클로펜타[c]피롤, 옥타하이드로-시클로펜타[c]피롤, 및 옥타하이드로-피롤로[1,2-a]피라진으로부터 선택되며; 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환되는, 화합물.

[0943] 50. 항목 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서, V는 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 -F, -Cl, -Br, -I, CF_3, $-CF_2H$, C_1-C_6 알킬, -CN, -NO, $-NO_2$, =O, =S, $-SF_5$, $-R^Y$, $-OR^Y$, $-OC(=O)R^Y$, $-NR^YR^Z$, $-NR^YC(=O)R^Z$, $-SR^Y$, $-S(=O)R^Y$, $-S(=O)_2R^Y$, $-C(=O)R^Y$, $-C(=O)OR^Y$, 또는 $-C(=O)NR^YR^Z$로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일- 또는 다중치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬을 나타내는, 화합물.

[0944] 51. 항목 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서, V는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기인, 화합물:



[0945]

[0946] 52. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^1은 -H, -F, -Cl, -Br, -I, $-C_{1-6}$-알킬, $-O-C_{1-6}$-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, $-C_{1-6}$-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), $-C_{1-6}$-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, $-CF_3$, $-CF_2H$, $-CFH_2$, $-CF_2Cl$, $-CFCl_2$, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-CF_2H, $-C_{1-6}$-알킬렌-CFH_2, $-C_{1-6}$-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, $-C_{1-6}$-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, $-C(=O)C_{1-6}$-알킬, $-C(=O)OC_{1-6}$-알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_{1-6}$-알킬, $-C(=O)N(C_{1-6}$-알킬)$_2$, $-S(=O)-C_{1-6}$-알킬, $-S(=O)_2-C_{1-6}$-알킬, $-O-C_{1-6}$-알킬, -시클로프로필(치환되지 않음), 시클로부틸(치환되지 않음), 시클로펜틸(치환되지 않음) 또는 시클로헥실(치환되지 않음)을 나타내는, 화합물.

[0947] 53. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^3은 -H, -OH, -C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-OH, -C_{1-6}-알킬렌-O-C_{1-6}-알킬, -C_{1-6}-알킬렌-NH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH(C_{1-6}-알킬), -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)$_2$, -CF_3, -CF_2H, -CFH_2, -CF_2Cl, -$CFCl_2$, -C_{1-6}-알킬렌-CF_3, -C_{1-6}-알킬렌-CF_2H, -C_{1-6}-알킬렌-CFH_2, -C_{1-6}-알킬렌-NH-C_{1-6}-알킬렌-CF_3, 또는 -C_{1-6}-알킬렌-N(C_{1-6}-알킬)-C_{1-6}-알킬렌-CF_3을 나타내는, 화합물.

[0948] 54. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^4는 다음을 나타내는, 화합물:

[0949] -H;

[0950] -S(=O)$_2$$C_{1-6}$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0951] -S(=O)$_2$(3 내지 14-원 시클로알킬)(포화, 치환되지 않음);

[0952] -C_{1-6}-알킬(포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨);

[0953] 3 내지 14-원 시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 시클로알킬)(각각, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0954] 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(3 내지 14-원 헤테로시클로알킬)(치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

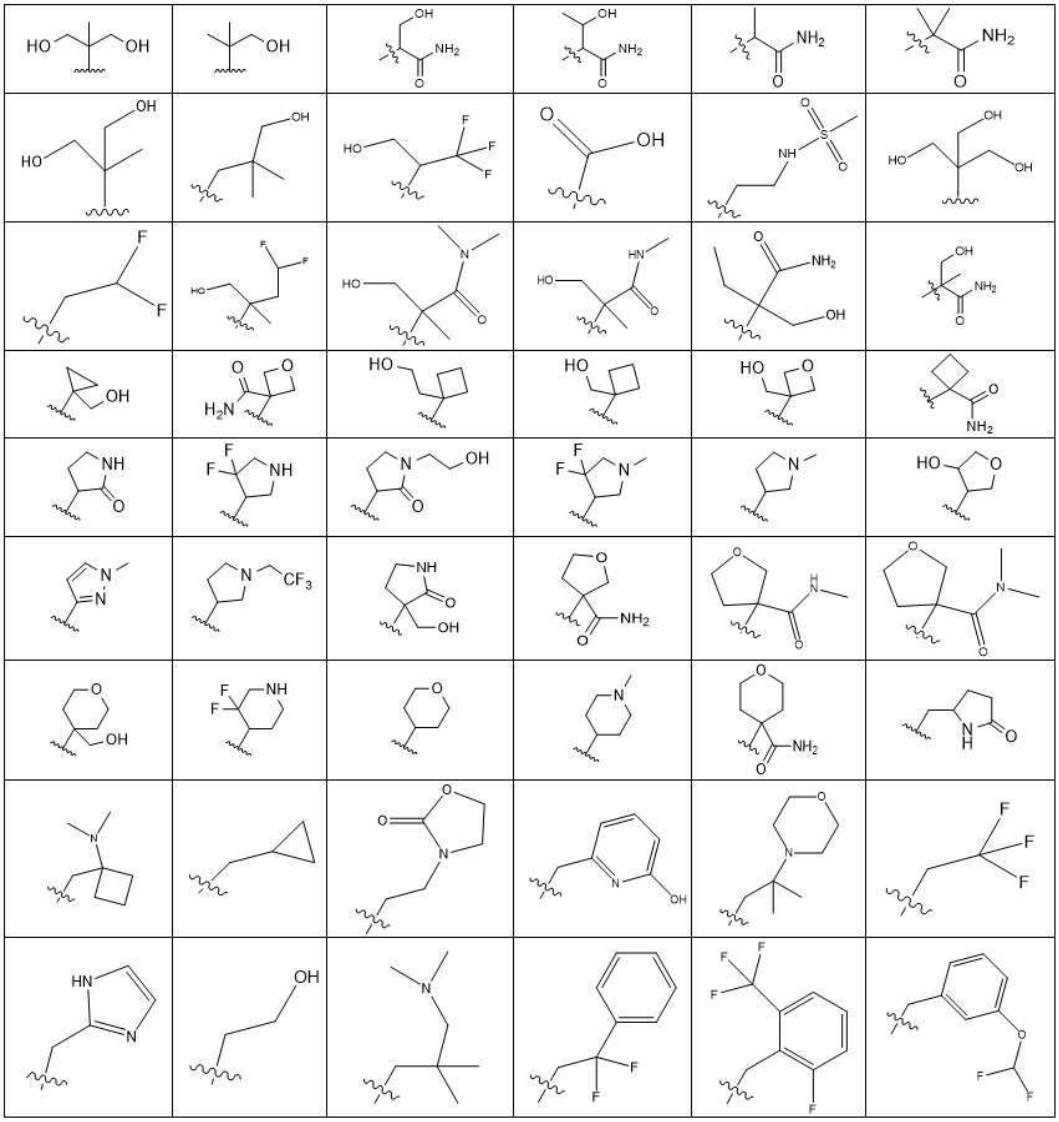
[0955] -페닐, 또는 -C_{1-6}-알킬렌-페닐(각각, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 또는

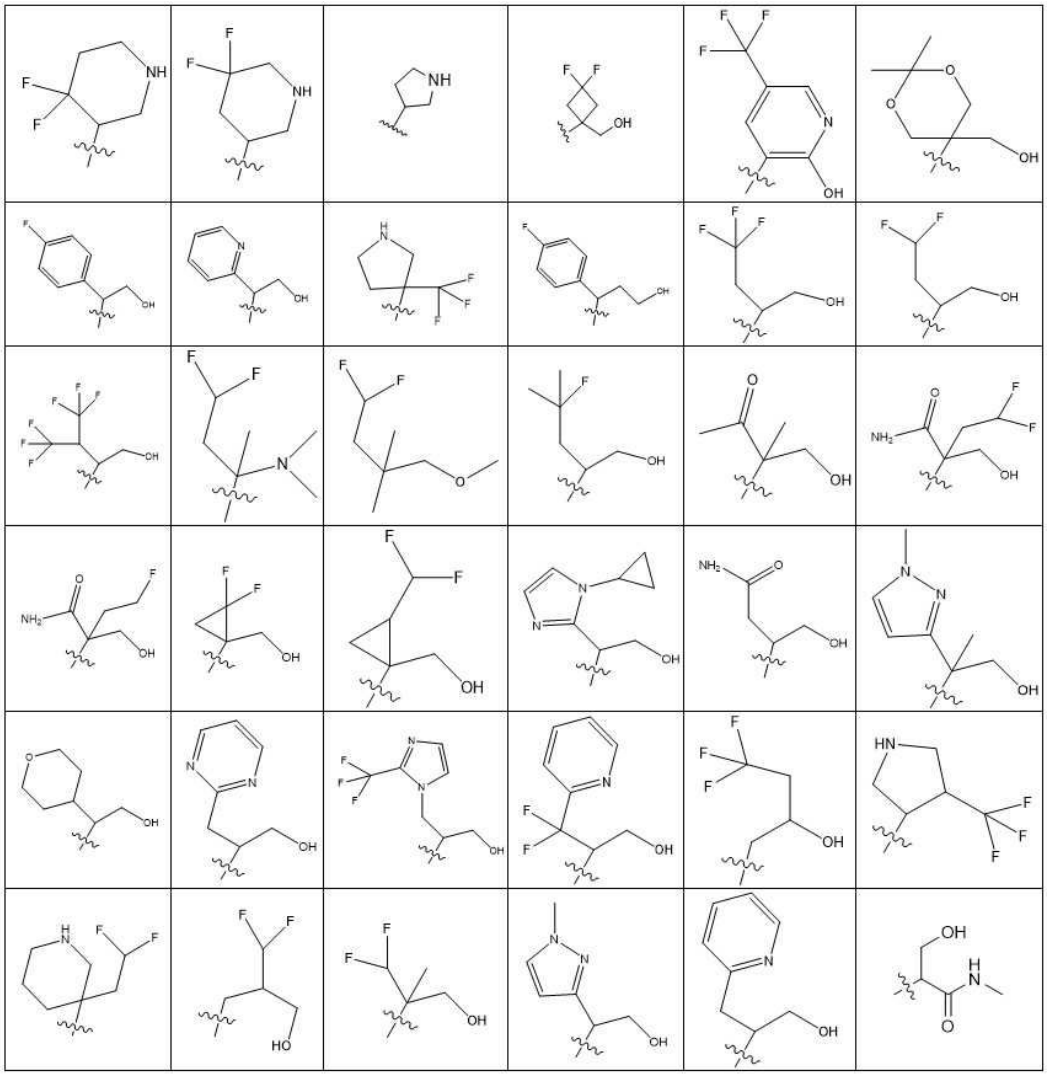
[0956] 5 내지 14-원 헤테로아릴 또는 -C_{1-6}-알킬렌-(5 내지 14-원 헤테로아릴)(각각, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨).

[0957] 55. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^4는 3 내지 14-원 시클로알킬(바람직하게는 3, 4, 5, 또는 6-원 시클로알킬)(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 나타내며; 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬(바람직하게는 4, 5, 또는 6-원 헤테로시클로알킬)(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결되거나; 상기 3 내지 14-원 헤테로시클로알킬은 -C_1-C_6-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 6 내지 14-원 아릴(바람직하게는 6-원 아릴)(치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결되거나; 상기 6 내지 14-원 아릴은 -C_1-C_6-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨); 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴(바람직하게는 5 또는 6-원 헤테로아릴)(치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결되거나; 상기 5 내지 14-원 헤테로아릴은 -C_1-C_6-알킬렌-(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨)을 통해 연결되는, 화합물.

[0958] 56. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^3은 H이고, R^4는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 잔기인, 화합물:

[0959]





[0960]

[0961] 57. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^3 및 R^4는 함께 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 및 피페라진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로고리를 형성하고, 각각의 경우 이들은 치환되지 않거나, -F, $-C_{1-6}$-알킬, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)NH-C_{1-6}$-알킬, $-C(=O)N(C_{1-6}$-알킬$)_2$, $-C(=O)O-C_{1-6}$-알킬, $-NHC(=O)O-C_{1-6}$-알킬, -피리딜(치환되지 않음), 및 1,2,4-옥사디아졸(치환되지 않거나 $-C_{1-6}$-알킬로 단일치환됨)로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택되는 치환기로 단일치환 또는 다중치환되는, 화합물.

[0962] 58. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^5 및 $R^{5'}$는 서로 독립적으로 다음을 나타내는, 화합물:

[0963] -H;

[0964] $-C_1-C_6$-알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0965] $-C_1-C_6$-헤테로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨);

[0966] 3 내지 14-원 시클로알킬(포화 또는 불포화, 치환되지 않거나, 단일- 또는 다중치환됨); 여기에서 상기 3 내지 14-원 시클로알킬은 $-C_1-C_6$-알킬렌- 또는 $-C_1-C_6$-헤테로알킬렌-을 통해 임의로 연결되고, 각각의 경우 포화 또는 불포화, 치환되지 않거나 단일- 또는 다중치환됨.

[0967] 59. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 다음을 나타내는, 화합물:

[0968] -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -SH, $-SF_5$, -CN, $-NO_2$, -C(=O)OH, $-NH_2$,

[0969] $-C_{1-6}$-알킬, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,

[0970] -O-C_{1-6}-알킬, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F,

[0971] -NHC_{1-6}-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, SF_5, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2, 및 -C(=O)NH_2로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

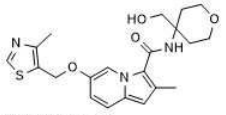
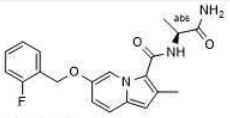
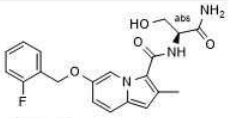
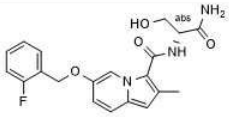
[0972] -N(C_{1-6}-알킬)$_2$, 치환되지 않거나. -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, SF_5, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2, 및 -C(=O)NH_2로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

[0973] -C(=O)OC_{1-6}-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, SF_5, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2, 및 -C(=O)NH_2로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨;

[0974] -O(C=O)C_{1-6}-알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, SF_5, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2, 및 -C(=O)NH_2로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨; 또는

[0975] -C_{1-6}-헤테로알킬, 치환되지 않거나, -OH, =O, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, =S, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, SF_5, -NO_2, -C(=O)OH, -NH_2, 및 -C(=O)NH_2로부터 서로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환됨.

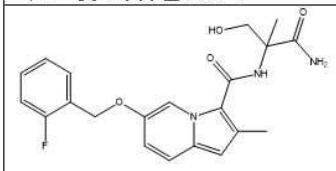
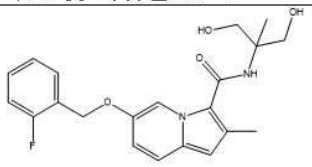
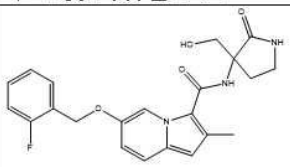
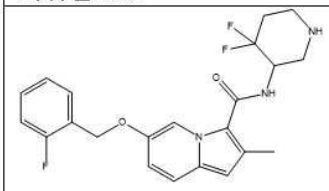
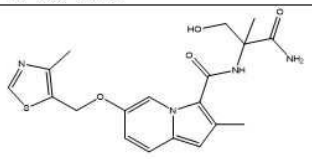
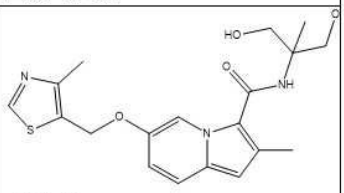
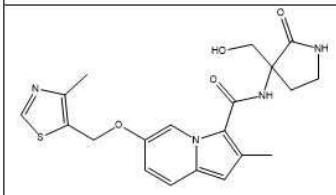
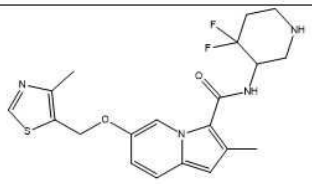
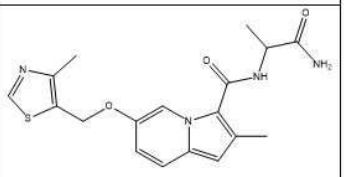
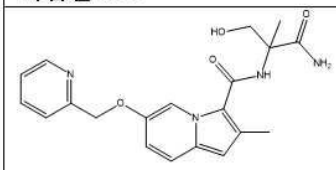
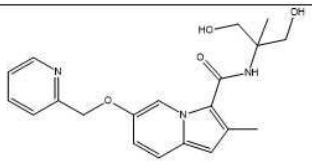
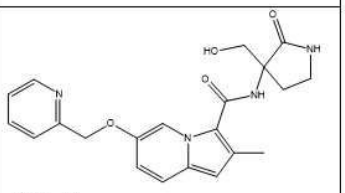
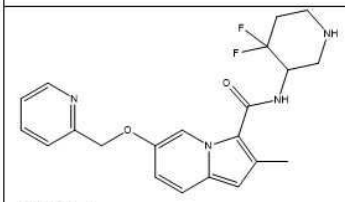
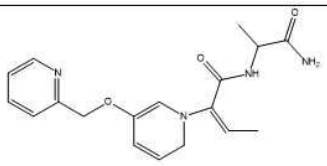
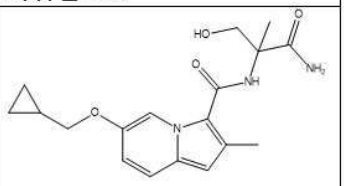
[0976] 60. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, 하기 표에 나타낸 바와 같은 화합물 001 내지 004으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

구조 및 **화합물 코드**	구조 및 **화합물 코드**	구조 및 **화합물 코드**
 **화합물 001**	 **화합물 002**	 **화합물 003**
 **화합물 004**		

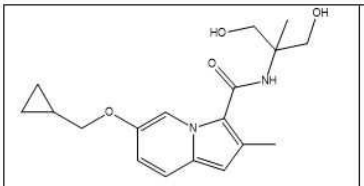
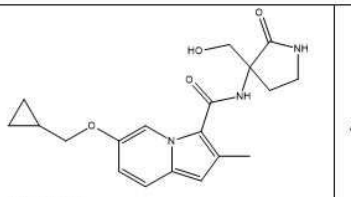
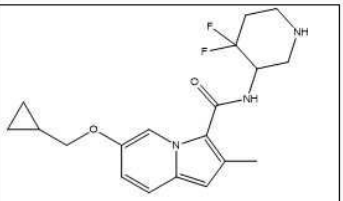
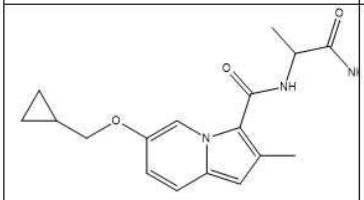
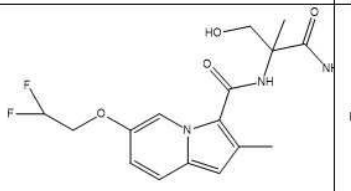
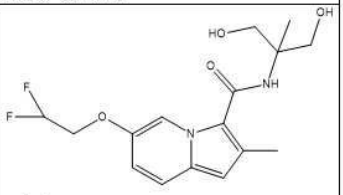
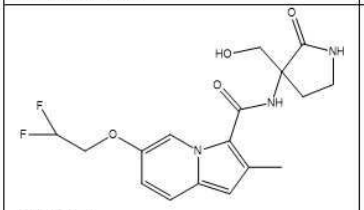
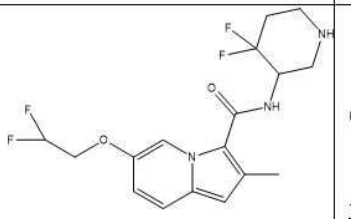
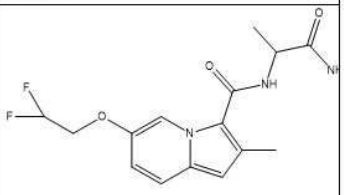
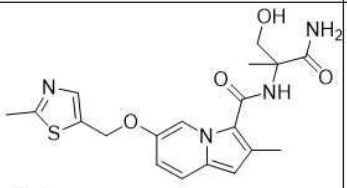
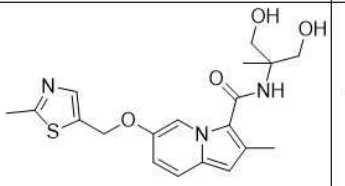
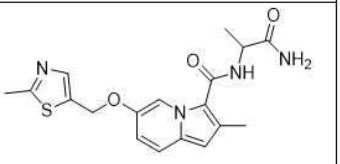
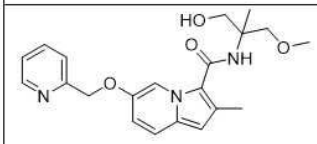
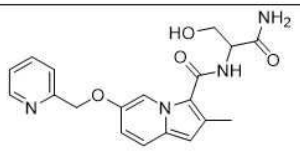
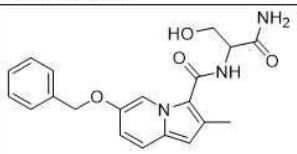
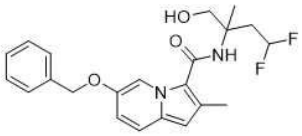
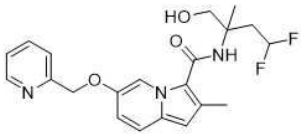
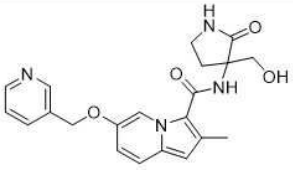
[0977]

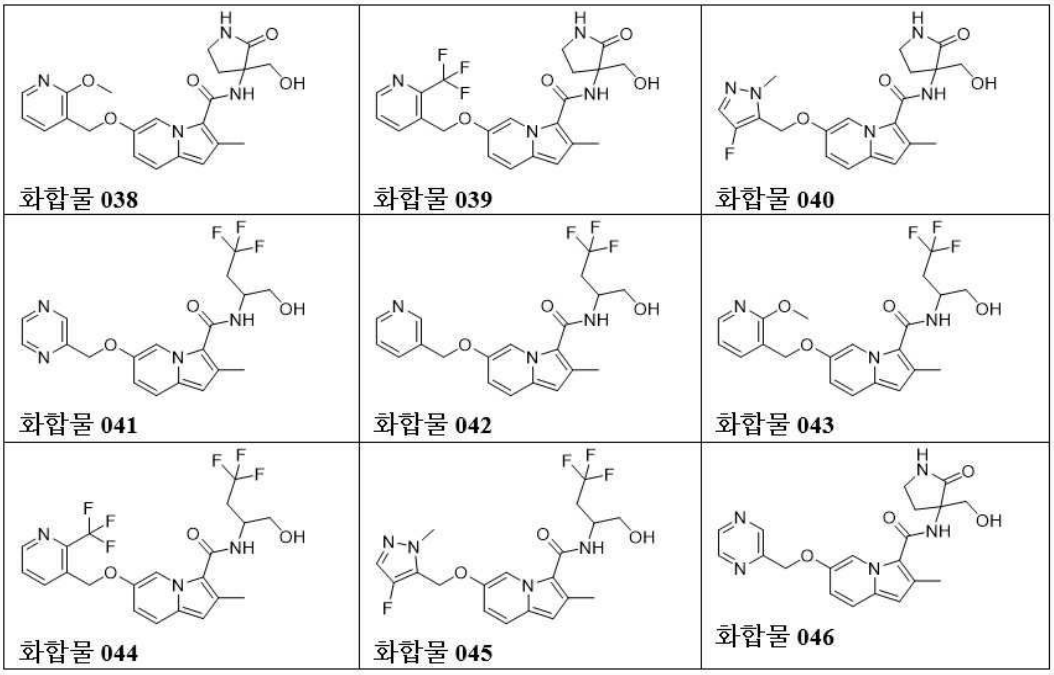
[0978] 61. 선행 항목 중 어느 하나에 있어서, 하기 표에 나타낸 바와 같은 화합물 005 내지 028으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

[0979]

구조 및 화합물 코드	구조 및 화합물 코드	구조 및 화합물 코드
 화합물 005	 화합물 006	 화합물 007
 화합물 008	 화합물 009	 화합물 010
 화합물 011	 화합물 012	 화합물 013
 화합물 014	 화합물 015	 화합물 016
 화합물 017	 화합물 018	 화합물 019

[0980]

 화합물 020	 화합물 021	 화합물 022
 화합물 023	 화합물 024	 화합물 025
 화합물 026	 화합물 027	 화합물 028
 화합물 029	 화합물 030	 화합물 031
 화합물 032	 화합물 033	 화합물 034
 화합물 035	 화합물 036	 화합물 037



[0981]

[0982] 62. 선행 항목 중 어느 하나에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

[0983] 63. 통증 치료에 사용하기 위한, 선행 항목 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 항목 62에 따른 약학적 조성물.

[0984] 64. 항목 63에 따른, 통증은 통각성 통증, 염증성 통증, 및 신경병성 통증; 바람직하게는 수술후 통증으로부터 선택되는, 통증 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 약학적 조성물.

[0985] 65. 통증의 치료 방법으로서, 항목 1 내지 61 또는 63 내지 64 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 항목 63 내지 64에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0986] 66. 항목 65에 있어서, 통증은 통각성 통증, 염증성 통증, 및 신경병성 통증; 바람직하게는 수술후 통증으로부터 선택되는, 방법.

[0987] 67. 간질의 치료에 사용하기 위한, 항목 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 항목 62에 따른 약학적 조성물.

[0988] 68. 간질의 치료 방법으로서, 항목 1 내지 61 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 항목 62 또는 67 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0989] **실시예**

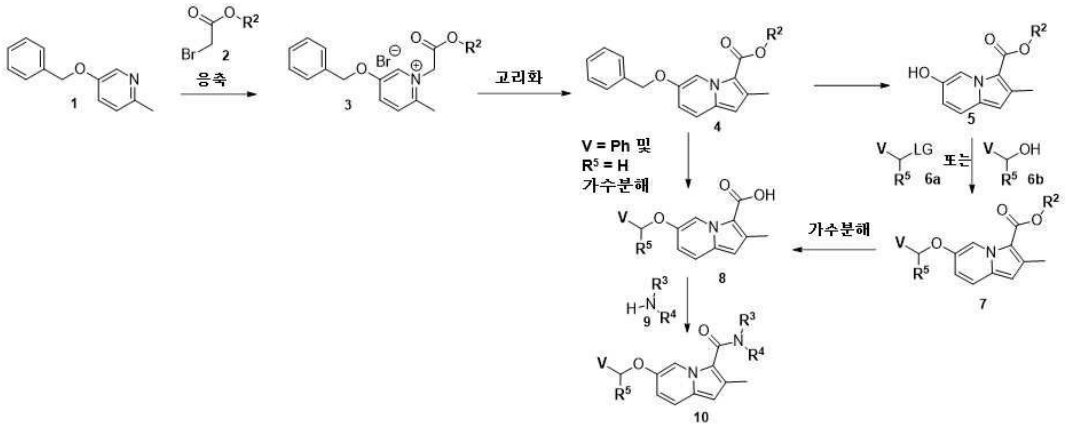
[0990] 다음의 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 목적으로 제공되며, 결코 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0991] 본 발명의 대표적인 화합물은 후술되고 이어지는 반응식에 예시된 일반 합성 방법에 따라 합성될 수 있다. 반응식은 예시적인 것이기 때문에, 본 발명은 반응식 및 실시예에 기술된 특정 화학 반응 및 특정 조건에 의해 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 반응식에 사용된 다양한 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나 당업자의 기술 범위 내의 방법에 의해 제조될 수 있다. 해당 변수는 본원에서 정의된 바와 같으며, 이는 당업자의 기술 범위 내에 있다.

[0992] 본 명세서에서, 특히 본 반응식 및 실시예에서 사용되는 약어는 다음과 같다: ABC - 중탄산암모늄 수용액, ACN - 아세토니트릴, AcOH - 아세트산, ADDP - 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리디드, aq. - 수성, AIBN - 아조비스이소부티로니트릴, CAN - 질산세륜산암모늄, COMU - (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄, DABCO - 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, DAST - 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드, DBU - 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔, DCC - N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, DCM - 디클로로메탄, DEAD - 디에틸 아조디카르복실레이트, DIA - 부분입체이성질체, DIAD - 디이소프로필 아조디카르복실레이트, DEA - 디에틸아민, DIPEA - 디이소프로필에틸아민, DME - 1,2-디메톡시에탄, DMF - N,N-디메틸포름아미드, DMSO - 디메틸설폭시드, 2,4-DNPH - 2,4-디니트로페닐하이드라진, DPPA - 디페닐포스포릴 아지드, DTBAD - 삼차

-부틸아조디카르복실레이트, EDCI 또는 EDC - 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드, En - 거울상이성질체, Et2O - 디에틸 에테르, EtOH - 에탄올, EtOAc - 아세트산에틸, Eq. - 당량, FA - 포름산, FCC - 플래쉬 컬럼 크로마토그래피, h - 시간, HATU - O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, HPLC - 고성능 액상 크로마토그래피, IPA - 이소프로필 알코올, KOTMS - 칼륨 트리메틸실라놀레이트, LAH - 리튬알루미늄하이드라이드, LG - 이탈기, MeOH - 메탄올, $MgSO_4$ - 황산마그네슘, min. - 분, Ms - 메탄설포닐, Na_2SO_4 - 황산나트륨, NBS - N-브로모숙신이미드, NMP - 1-메틸-2-피롤리디논, Pd(PPh3)4 - 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0), Pd2(dba)3 - 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, Pet 에테르 - 석유 에테르, PPh3 - 트리페닐포스핀, PS-DIEA - 폴리스티렌 상에 지지된 디이소프프로필에틸아민, PS-PPh3 - 폴리스티렌 상에서 지지된 트리페닐포스핀, PyBop - 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, PTSA - p-톨루엔설폰산, RF: 프론티어 비율, RM - 반응 혼합물, RP - 역상, RT - 실온, sat. - 포화, SEM - [2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 아세탈, SFC - 초임계 유체 크로마토그래피, SOR - 비광 회전, SPE - 고상 추출, TBDMS - 삼차-부틸디메틸실릴에테르, TBAF - 테트라부틸암모늄 불화물, TBAI - 테트라부틸암모늄 요오드화물, TEA - 트리에틸아민, THF - 테트라하이드로푸란, TFA - 트리플루오로아세트산, TLC - 박층 크로마토그래피, TPP - 트리페닐포스핀, IPA - 이소프로필 알코올, TMS - 트리메틸실릴, T3P - 프로필포스폰산 무수물.

[0993] 일반 화학식 (A)에 따른 구조 및 본원에 기술된 다른 모든 식 및 이의 구현예를 갖는 관심 화합물은 일반 화학반응식 1에 개략된 바와 같이 제조될 수 있다.

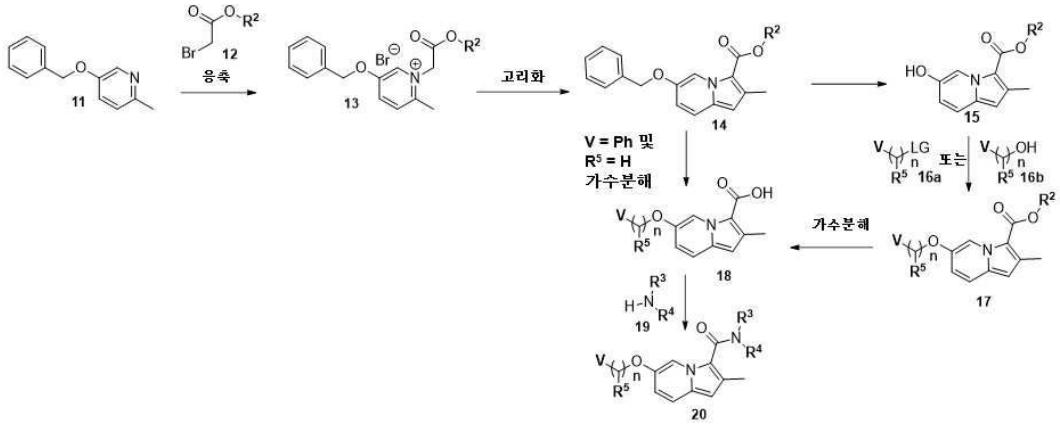


[0994]

[0995] 반응식 1: 모든 **V**, $\mathbf{R}^2$, $\mathbf{R}^3$, $\mathbf{R}^4$ 및 $\mathbf{R}^5$는 본 발명의 화합물에 대해 기술된 바와 같다. R^5의 각각의 경우, 최대 2개의 독립적인 치환기(즉, R^5 및 $R^{5'}$)가 고려된다.

[0996] 화학식 (**1**)의 5-(벤질옥시)-2-메틸피리딘은 적절한 용매(예를 들어, 에테르, THF 등) 중 2-브로모아세테이트 유도체(**2**)(상업적으로 이용 가능하거나 당업자에게 공지된 절차에 의해 합성됨, 여기에서 R2는 에스테르 보호기(예를 들어, 메틸, 에틸, t-Bu 등)임)를 사용하여 응축되어, 화학식(**3**)의 피리디늄 염을 제공한다. 화학식(**3**)의 중간체는 0 내지 100℃ 범위의 온도에서, 염기(예를 들어, 아세트산칼륨 등)의 존재 하에 아세트산 무수물 중에서 고리화되어 화학식(**4**)의 인돌리진을 제공할 수 있다. 이에 이어서, 에스테르 유도체(**4**)는 용매(예를 들어, THF, EtOH 등) 중 촉매(보다 바람직하게는 Pd 또는 Pt)를 사용하여, 환원제(예를 들어, 수소 가스, 포름산 암모늄, 시클로헥사디엔 등)와의 수소화 반응을 통해 화학식 (**5**)의 중간체 화합물로 전환될 수 있다. 이에 이어서, 화학식(**5**)의 중간체는, 0 내지 100℃ 범위의 온도에서, 극성 용매(예를 들어, MeCN, DMF, NMP, 등) 중 염기(예를 들어, DIPEA, DBU, 트리에틸아민, Cs_2CO_3 등)의 존재 하에서, 킬레이트제(예를 들어, 18-크라운-6, 시스-안티-시스-디시클로헥사노-18-크라운-6, 등)을 포함하거나 포함하지 않고, 화학식(**6a**)의 중간체(상업적으로 이용 가능하거나 합성됨)(식 중, LG는 이탈기임)를 사용하는 친핵성 치환을 통해, 목적하는 화학식(**7**)의 중간체로 전환될 수 있다. 대안적으로, 화학식(**5**)의 중간체는 이를 대신하여, 0 내지 100℃의 온도 범위에서, 용매(예를 들어, THF, 톨루엔 등) 중 아조디카르복실레이트 시약(예를 들어, DEAD, DIAD, ADDP 등) 및 포스핀(예를 들어, 트리부틸포스핀, 트리페닐포스핀 등)의 존재 하에서, 화학식(**6b**)의 중간체(상업적으로 이용 가능하거나 합성됨)와 반응하여, 목적하는 화학식(**7**)의 화합물을 제공할 수 있다. 이에 이어서, 에스테르 유도체(**7**)는 표준 비누화(saponification) 반응을 통해 목적하는 화학식(**8**)의 화합물로 전환될 수 있다. 대안적으로, 벤질 유도체(**4**)는 표준 비누화 반응을 통해 목적하는 화학식(**8**)의 화합물로 전환될 수 있다. 목적하는 화학식(**10**)의 화합물은, 극성 비양성자성 용매(예를 들어, DCM, DMF 등) 중 표준 펩티드 커플링 조건(예를 들어, DCC, EDCI, HATU,

PyBop 등) 하에서, 화학식(9)의 아민 유도체(상업적으로 이용 가능하거나, 당업계에 공지된 절차 또는 아래의 실시예에 제시된 바와 같은 절차에 의해 합성됨)와의 반응에 의해 화학식(8)의 산 유도체로부터 수득될 수 있다. 대안적으로, 화학식(8)의 카르복시산 유도체는 당업자에게 공지된 절차 또는 아래의 실시예에 제시된 바와 같은 절차에 의해 산 염화물 유도체로 전환될 수 있으며, 이에 이어서 화학식(9)의 아민과 반응하여, 당업자에게 공지된 절차 또는 아래의 실시예에 제시된 바와 같은 절차에 의해 목적하는 화학식(10)의 인돌리진을 제공할 수 있다.

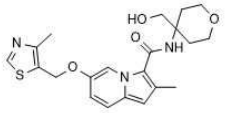
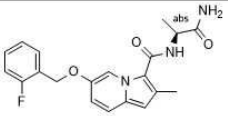
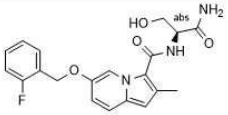
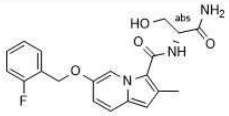


[0997]

[0998] 반응식 2: 모든 V, n, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 본 발명의 화합물에 대해 기술된 바와 같다. R^5의 각각의 경우, 최대 2개의 독립적인 치환기(즉, R^5 및 $R^{5'}$)가 고려된다. 정수 n은 일부 구현예에서 1 내지 10의 범위일 수 있다.

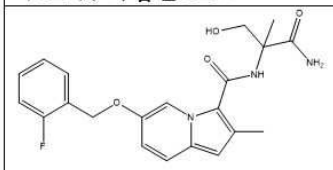
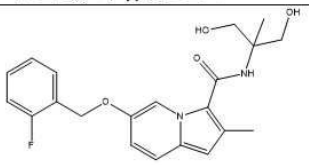
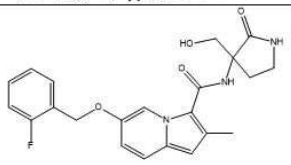
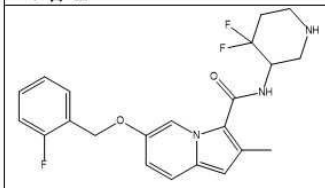
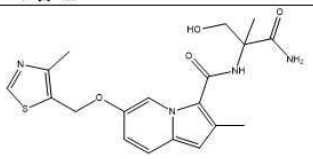
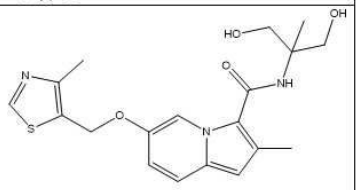
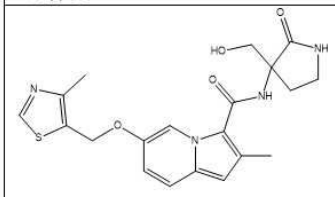
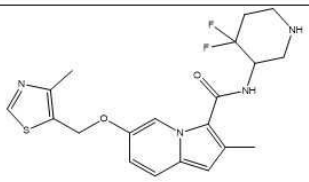
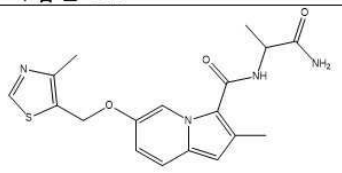
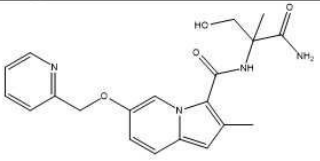
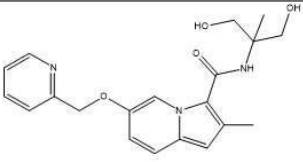
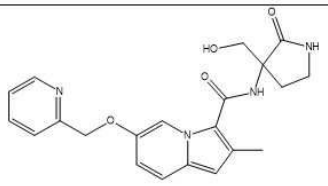
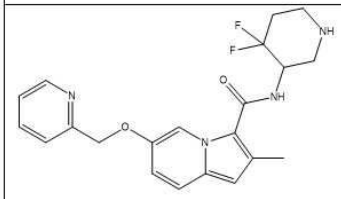
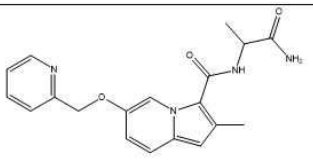
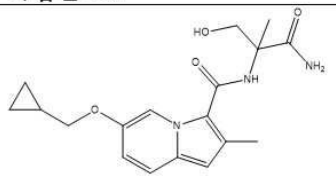
[0999] 화학식 (11)의 5-(벤질옥시)-2-메틸피리딘은 적절한 용매(예를 들어, 에테르, THF 등) 중 2-브로모아세테이트 유도체(12)(상업적으로 이용 가능하거나 당업자에게 공지된 절차에 의해 합성됨, 여기에서 R2는 에스테르 보호기(예를 들어, 메틸, 에틸, t-Bu 등)임)를 사용하여 응축되어, 화학식(13)의 피리디늄 염을 제공한다. 화학식(13) 의 중간체는 0 내지 100℃ 범위의 온도에서, 염기(예를 들어, 아세트산칼륨 등)의 존재 하에 아세트산 무수물 중에서 고리화되어 화학식(14)의 인돌리진을 제공할 수 있다. 이에 이어서, 에스테르 유도체(14)는 용매(예를 들어, THF, EtOH 등) 중 촉매(보다 바람직하게는 Pd 또는 Pt)를 사용하여, 환원제(예를 들어, 수소 가스, 포름산암모늄, 시클로헥사디엔 등)와의 수소화 반응을 통해 화학식 (15)의 중간체 화합물로 전환될 수 있다. 이에 이어서, 화학식(15)의 중간체는, 0 내지 100℃ 범위의 온도에서, 극성 용매(예를 들어, MeCN, DMF, NMP, 등) 중 염기(예를 들어, DIPEA, DBU, 트리에틸아민, Cs_2CO_3 등)의 존재 하에서, 킬레이트제(예를 들어, 18-크라운-6, 시스-안티-시스-디시클로헥사노-18-크라운-6, 등)을 포함하거나 포함하지 않고, 화학식(16a)의 중간체(상업적으로 이용 가능하거나 합성됨)(식 중, LG는 이탈기임)를 사용하는 친핵성 치환을 통해, 목적하는 화학식(17)의 중간체로 전환될 수 있다. 대안적으로, 화학식(15)의 중간체는 이를 대신하여, 0 내지 100℃의 온도 범위에서, 용매(예를 들어, THF, 톨루엔 등) 중 아조디카르복실레이트 시약(예를 들어, DEAD, DIAD, ADDP 등) 및 포스핀(예를 들어, 트리부틸포스핀, 트리페닐포스핀 등)의 존재 하에서, 화학식(16b)의 중간체(상업적으로 이용 가능하거나 합성됨)와 반응하여, 목적하는 화학식(17)의 화합물을 제공할 수 있다. 이에 이어서, 에스테르 유도체(17)는 표준 비누화(saponification) 반응을 통해 목적하는 화학식(18)의 화합물로 전환될 수 있다. 대안적으로, 벤질 유도체(14)는 표준 비누화 반응을 통해 목적하는 화학식(18)의 화합물로 전환될 수 있다. 목적하는 화학식(20)의 화합물은, 극성 비양성자성 용매(예를 들어, DCM, DMF 등) 중 표준 펩티드 커플링 조건(예를 들어, DCC, EDCI, HATU, PyBop 등) 하에서, 화학식(19)의 아민 유도체(상업적으로 이용 가능하거나, 당업계에 공지된 절차 또는 아래의 실시예에 제시된 바와 같은 절차에 의해 합성됨)와의 반응에 의해 화학식(18)의 산 유도체로부터 수득될 수 있다. 대안적으로, 화학식(18)의 카르복시산 유도체는 당업자에게 공지된 절차 또는 아래의 실시예에 제시된 바와 같은 절차에 의해 산 염화물 유도체로 전환될 수 있으며, 이에 이어서 화학식(19)의 아민과 반응하여, 당업자에게 공지된 절차 또는 아래의 실시예에 제시된 바와 같은 절차에 의해 목적하는 화학식(20)의 인돌리진을 제공할 수 있다.

[표 3] 예시적인 화합물

구조 및 **화합물 코드**	구조 및 **화합물 코드**	구조 및 **화합물 코드**
 **화합물 001**	 **화합물 002**	 **화합물 003**
 **화합물 004**		

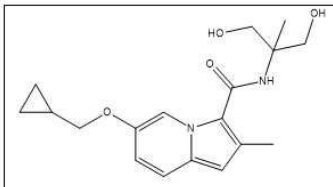
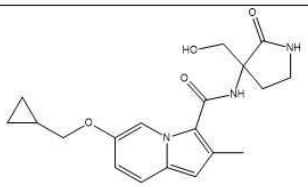
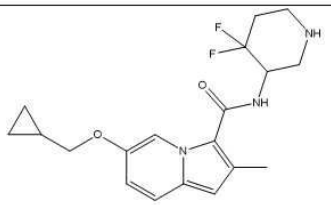
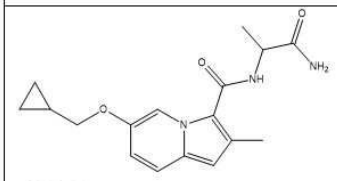
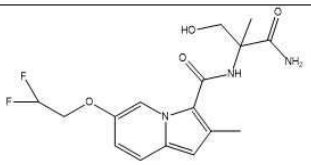
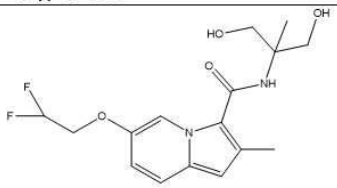
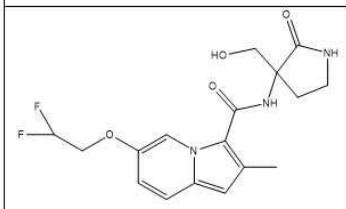
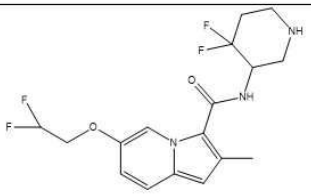
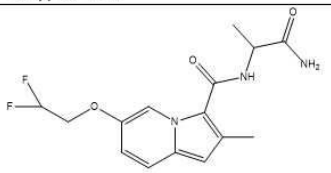
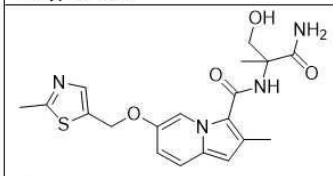
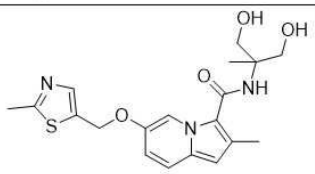
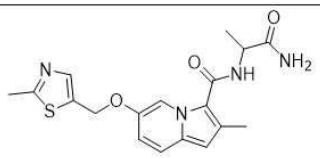
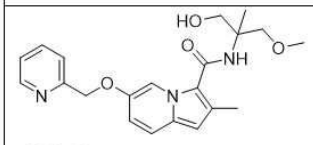
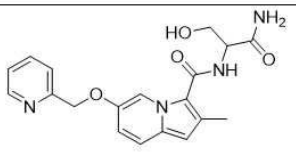
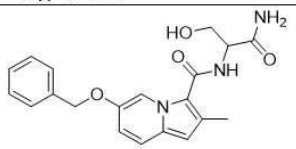
[1000]

[표 4] 예시적인 화합물

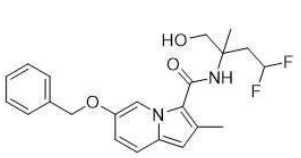
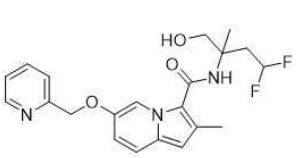
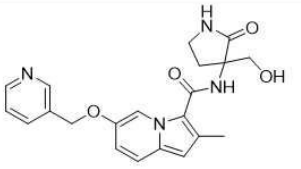
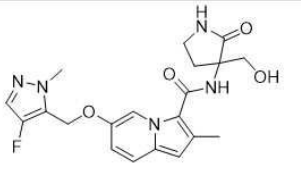
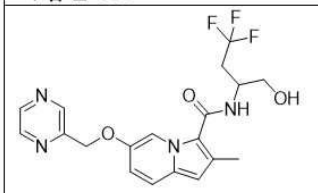
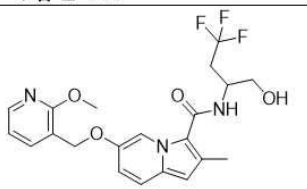
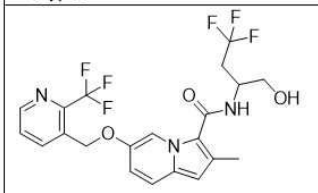
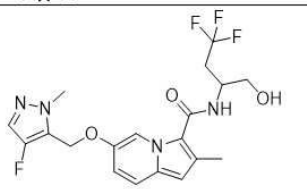
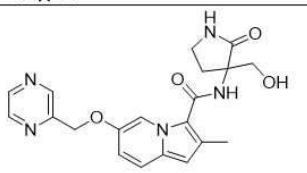
구조 및 **화합물 코드**	구조 및 **화합물 코드**	구조 및 **화합물 코드**
 **화합물 005**	 **화합물 006**	 **화합물 007**
 **화합물 008**	 **화합물 009**	 **화합물 010**
 **화합물 011**	 **화합물 012**	 **화합물 013**
 **화합물 014**	 **화합물 015**	 **화합물 016**
 **화합물 017**	 **화합물 018**	 **화합물 019**

[1001]

[1002]

 화합물 020	 화합물 021	 화합물 022
 화합물 023	 화합물 024	 화합물 025
 화합물 026	 화합물 027	 화합물 028
 화합물 029	 화합물 030	 화합물 031
 화합물 032	 화합물 033	 화합물 034

[1003]

 화합물 035	 화합물 036	 화합물 037
 화합물 038	 화합물 039	 화합물 040
 화합물 041	 화합물 042	 화합물 043
 화합물 044	 화합물 045	 화합물 046

[1004] 다음의 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 목적으로 제공되며, 결코 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[1005] 파트 A는 화합물의 제조를 나타내는 한편, 파트 B는 약리학적 실시예를 나타낸다.

[1006] **파트 A**

[1007] 명시적으로 설명되지 않은 모든 출발 물질은 상업적으로 이용 가능하거나(예를 들어, ABCR, Apollo Scientific Combi-Blocks, Enamine, FluoroChem, MatrixScientific, Maybridge, Merck, TCI 등과 같은 공급자에 대한 상세 정보에 대해, 예를 들어 SciFinder® Database에서 검색할 수 있음), 이의 합성은 이미 전문 문헌에서 정확하게 설명되었거나(실험 지침은, 예를 들어 Reaxys® Database 또는 SciFinder® Database에서 각각 검색할 수 있음), 당업자에게 공지된 종래의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[1008] 필요한 경우, 반응은 불활성 분위기(대부분 아르곤 및 N_2) 하에서 수행되었다. 시약의 등가량 및 사용된 용매의 양뿐만 아니라 반응 온도 및 시간은 유사한 방법에 의해 수행되는 상이한 반응 사이에서 다소 상이할 수 있다. 각각의 화합물의 특징적인 특성에 따라 검사 및 정제 방법이 적용되었으며, 유사한 방법에 대해 다소 상이할 수 있다. 제조된 화합물의 수율은 최적화되지 않는다.

[1009] 표시 "당량"("eq." 또는 "eq" 또는 "equiv")은 몰 당량을 의미하고, "실온"("RT" 또는 "rt")은 실내 온도(T, 23 ± 7℃)를 의미하며, "M"은 몰/l 단위의 농도 표시이고, "sol"은 용액을 나타내며, "conc."은 농축을 의미한다. 용매의 혼합 비율은 일반적으로 부피/부피 비로 언급된다.

[1010] 모든 예시적인 화합물 및 선택된 중간체 생성물에 대해, ^{1}H-NMR 분광법 및/또는 질량 분광분석법(MS, $[M+H]^+$ 및/또는 $[M-H]^-$에 대한 m/z)을 사용하여 주요 분석 특성분석을 수행하였다. 예를 들어, 영역이성질체 및/또는 이질이성질체가 반응 중에 형성될 수 있는/있었던 소정의 경우, 추가적인 분석, 예컨대, ^{13}C NMR 및 NOE(핵 오버하우저(Overhauser) 효과) NMR 실험이 일부 경우에 수행되었다.

[1011] 사용된 분석 기기는, 예를 들어 NMR 분석의 경우 BRUKER 400MHz 또는 BRUKER 500MHz 머신(Software Topspin)이 사용되었으며, 대안적으로 BRUKER AVANCE 300MHz 및 400Mhz이 사용되었다. LC/MS 분석의 경우, 예를 들어

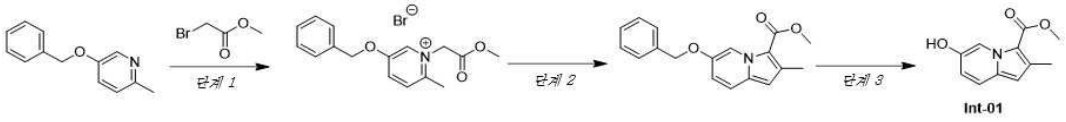
Agilent 1290 infinity,Mass:6150 SQD(ESI/APCI) 또는 Agilent 1200 SERIES,Mass:6130 SQD(ESI/APCI)(Software Chemistation)가 사용되었다. 분석 HPLC는, 예를 들어 Waters(Software Empower), Agilent-1200-ELSD(Software Chemistation) 또는 Agilent-1260(Software OpenLAB) 상에서 측정되었다. 분석 SFC는, 예를 들어 PIC 용액(Software: SFC PICLAB ONLINE), WATERS-X5(Software MASSLYNX) 또는 WATERS-UPC2(Empower) 상에서 수행되었다.

[1012] 분취 HPLC는, 예를 들어 Waters 2998(Software Empower) 또는 YMC(Software K-Prep) 상에서 수행되었다. 분취 SFC는, 예를 들어 Waters,SFC- 200(Software Chromscope 또는 Super chrome), Waters,SFC-80(Super chrome) 또는 PIC,PIC-175(Software S10-100) 상에서 수행되었다.

[1013] 입체중심을 함유하는 예시적인 화합물의 구조는, 알려진 경우, 절대 입체화학으로 도시되고 명명된다. 절대 입체화학이 알려지지 않은 경우, 해당 화합물은 라세미, 부분입체이성질체의 혼합물, 알려지지 않은 입체화학의 순수 부분입체이성질체, 또는 알려지지 않은 입체화학의 순수 거울상이성질체일 수 있다. **Dia 1** 및 **Dia 2**는 부분입체이성질체가 분리되었지만 입체화학은 알려지지 않았음을 의미한다. **En 1** 및 **En 2**는 두 거울상이성질체가 분리되었지만 절대 구성은 알려지지 않았음을 의미한다. 화합물 코드 뒤에 주어진 접미어는 해당 화합물의 화학명이 정확한 입체화학을 지정하지 않는 한, 입체 중심을 함유하는 화합물이 각각 라세미 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득되었음을 의미한다.

[1014] 실험 파트에 언급된 LC/MS 분석은 ESI 모드가 구비된 갖는 질량 분광계 질량 분광계 Waters 3100 Mass Detector에 연결된 Alliance Waters HPLC(PDA 검출기가 구비됨); 또는 ESI 모드가 구비된 질량 분광계 질량 SQD2 검출기에 연결된 Acquity UPLC Waters(PDA 검출기가 구비됨); 또는 ESI 모드가 구비된 질량 분광계 질량 Xevo TQS 검출기에 연결된 Acquity UPLC Waters(PDA 검출기가 구비됨) 상에서 수행되었다.

[1015] **메틸 6-하이드록시-2-메틸인졸리진-3-카르복실레이트(Int-01)의 합성**

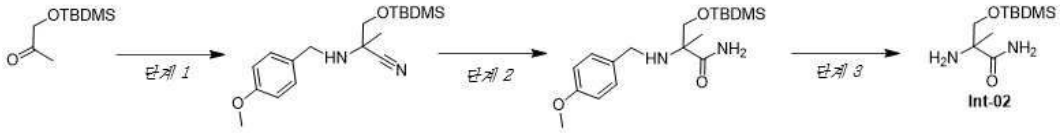
[1016] 

[1017] *단계 1*: 에탄올(1000 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-메틸피리딘(125 g, 627 mmol)의 용액에 메틸 2-브로모아세테이트(65 mL, 690 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 석유 에테르(500 mL)로 분쇄하고 건조시켜 벤질옥시)-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피리디늄 브롬화물(210 g, 85%)을 수득하였다.

[1018] *단계 2*: 무수 아세트산(500 mL) 중 메틸 2-(5-(벤질옥시)-2-메틸-114-피리딘-1-일)아세테이트(105 g, 300 mmol)의 용액에 아세트산나트륨(73.8 g, 900 mmol)을 실온에서 첨가하였다. RM을 150℃에서 24시간 동안 교반하였다. RM을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(1000 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$(3 x 500 mL), 염수 용액(400 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 20% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 메틸 6-(벤질옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(19 g, 21%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.47 (d, 2 H), 7.42 - 7.40 (m, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).

[1019] *단계 3*: 메탄올(500 mL) 중 메틸 6-(벤질옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(5.3 g, 17.94 mmol)의 용액에 포름산암모늄(11.31 g, 179.45 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(2.5 g)을 실온에서 첨가하였다. RM을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH(100 mL)로 세척하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(250 mL)로 희석하고, EtOAc(2 X 250 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 n-펜탄(100 mL)으로 분쇄하고 건조시켜 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-01**)(2.2 g, 59%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.49 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 7.42 (d, 1H), 6.83 - 6.85 (m, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H).

[1020] **2-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판아미드(Int-02)의 합성**



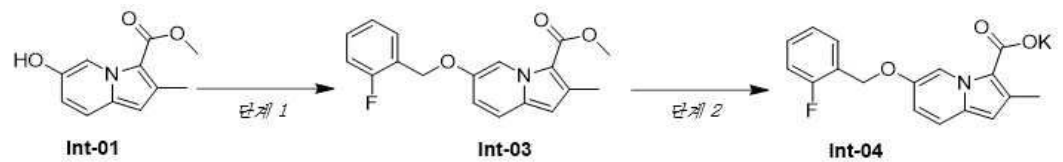
[1021]

[1022] *단계 1*: EtOH(250 ml) 중 1-(삼차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-프로판-2-온(25 g, 132.7 mmol)의 교반된 용액에 4-메톡시 벤질아민(19.08 ml, 146 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 트리메틸실릴시아나이드(19.93 ml, 159.286 mmol)에 이어서 염화암모늄(2.13 g, 39.8 mmol)을 실온에서 RM에 첨가하였다. RM을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 포화 중탄산나트륨 용액 사이에서 분리시켰다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서 헥산 중 10% EtOAc를 사용하는 FCC 상에서 정제하여 3-(삼차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-(4-메톡시-벤질아미노)-2-메틸-프로피오니트릴(25 g, 57%)을 황색 액체로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7.25-7.23 (d, 2H), 6.68-6.86 (d, 2H), 3.72-3.68 (m, 6H), 3.51-3.48 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

[1023] *단계 2*: DMSO(100 ml) 중 3-(삼차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-(4-메톡시-벤질아미노)-2-메틸-프로피오니트릴(10 g, 29.9 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(28.92 g, 209.243 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 과산화수소(14.03 ml, 298.92 mmol)를 0℃에서 적가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수로 퀀칭시키고 MTBE로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 헥산 중 50% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC 상에서 정제하여 3-(삼차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-(4-메톡시-벤질아미노)-2-메틸-프로피온아미드(3.4 g, 33%)를 유성 액체로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7.26-7.24 (d, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.87-6.85 (d, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.51-3.50 (d, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

[1024] *단계 3*: MeOH(60 ml) 중 -(삼차-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-(4-메톡시-벤질아미노)-2-메틸-프로피온아미드(3 g, 8.509 mmol)의 교반된 용액에 수산화팔라듐(1.5 g)을 실온에서 첨가하였다. RM을 H_2 가스 풍선 압력 하 실온에서 4시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 10% MeOH-DCM으로 세척하였다. 여액을 합치고 농축시켜 2-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판아미드(**Int-02**)(1.5 g, 76%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7.25 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.77-3.74 (d, 1H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.27-3.24 (d, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[1025] **메틸 6-((2-플루오로벤질)옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(Int-03) 및 칼륨 6-((2-플루오로벤질)옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(Int-04)의 합성**

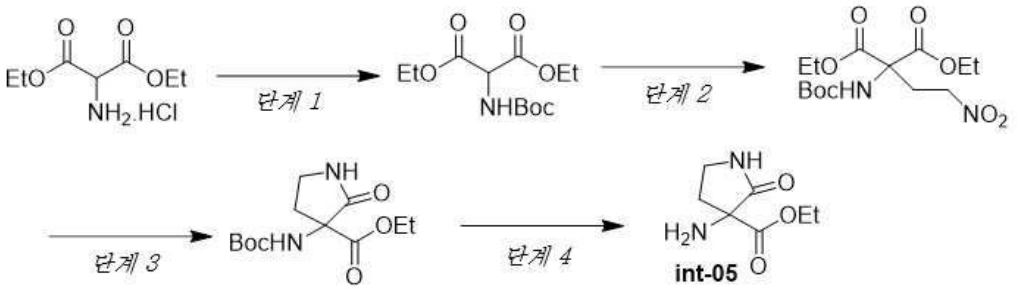


[1026]

[1027] *단계 1:* THF(40 mL) 중 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(2 g, 9.75 mmol)의 용액에 ADDP(4.918 g, 19.492 mmol), $P(nBu)_3$(4.81 mL, 19.5 mmol) 및 (2-플루오로페닐)메탄올(1.477 g, 11.7 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 물(100 mL)로 희석하고, EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 10% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 메틸 6-((2-플루오로벤질)옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-03**)(2.0 g, 68. 6%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.18 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.45 - 7.47 (m, 1H), 7.41 - 7.43 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.18 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). 단계 2 : THF(10.0 mL) 중 메틸 6-((2-플루오로벤질)옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-03**)(300 mg, 0.957 mmol)의 용액에 KOTMS(614 mg, 4.78 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 70℃에서 16시간 동안 교반

하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 펜탄으로 분쇄하여 칼륨 염으로서의 6-((2-플루오로벤질)옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-04**)(310 mg)를 갈색 고형분으로서의 수득하였다.

[1028] **에틸 3-아미노-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트 염산염(Int-05)의 합성**

[1029] 

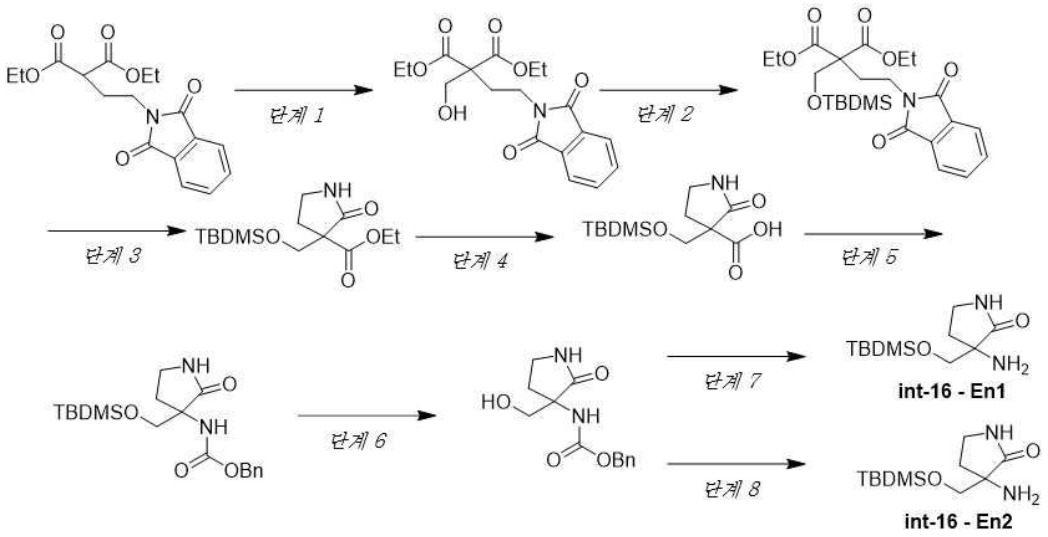
[1030] *단계 1*: Boc 무수물(35.8 mL, 155.9 mmol)을 DCM(400 mL) 중 디에틸 2-아미노말로네이트 *염산염*(30 g, 141.7 mmol) 및 TEA(60.18 mL, 425.25 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음물(500 mL)로 희석하고, 유기층을 분리하고, 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 디에틸 2-((삼차-부톡시카르보닐)아미노)말로네이트(35.8 g)를 무색 물질로서 수득하였다.

[1031] *단계 2*: 에탄올(300 mL) 중 디에틸 2-((삼차-부톡시카르보닐)아미노)말로네이트(10 g, 36.36 mmol) 및 에톡시드 *나트륨*(1.97 g, 29.08 mmol)의 용액에 디에틸 에테르(15 mL) 중 용해된 니트로에텐(6.64 g, 90.90 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. RM을 서서히 실온에 도달시켰다. 이어서, RM을 2시간 동안 교반하였다. RM을 얼음물(500 mL)로 희석하고, 유기층을 분리하고, 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 용리액으로서 물 중 0.1% FA 및 ACN을 사용하는 RP 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 디에틸 2-((삼차-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2-니트로에틸)말로네이트(4.1 g)를 수득하였다.

[1032] *단계 3*: 불활성 분위기 하, Parr 수소화 용기 중의 에탄올(50 mL) 중 디에틸 2-((삼차-부톡시카르보닐)아미노)-2-(2-니트로에틸)말로네이트(4.0 g, 11.49 mmol)의 용액에 Raney-Ni(5.3 g)를 첨가하였다. RM을 H_2(70 psi) 하 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 에탄올로 세척하였다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켜 에틸 3-((삼차-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(1.6 g)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1033] *단계 4:* DCM(30 mL) 중 에틸 3-((삼차-부톡시카르보닐)아미노)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(1.6 g, 5.9 mmol)의 교반된 용액에 HCl(디옥산 중 4 M, 3.6 mL)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. RM을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(10 mL)로 분쇄하고, 여과하고 진공 하에 건조시켜 에틸 3-아미노-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트 염산염(**Int-05**)(1.03 g)를 회백색 고형분으로서 수득하였다.

[1034] **3-아미노-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(Int-06 - En1) 및 (Int-06 - En2)의 합성**



[1035]

[1036] *단계 1*: 1,4-디옥산(600 mL) 중 디에틸 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)말로네이트(60 g, 179.99 mmol)의 교반된 용액에 TEA(49.90 mL, 359.99 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 15분 후, 포름알데히드(29.18 g, 359.99 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온으로 가온시키고 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(200 mL)로 희석하고, EtOAc(2 X 300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 석유 에테르 중 0 내지 40% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 디에틸 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)-2-(하이드록시메틸)말로네이트(59 g, 90%)를 담황색 고무질로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.86-7.82 (m, 2 H), 7.74-7.69 (m, 2 H), 4.25-4.18 (m, 4 H), 4.07 (d, 2 H), 3.83-3.79 (m, 2 H), 2.79 (t, 1 H), 2.33-2.30 (m, 2 H), 1.28 (t, 6 H).

[1037] *단계 2*: DCM(700 mL) 중 디에틸 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)-2-(하이드록시메틸)말로네이트(68 g, 187.13 mmol)의 용액에 이미다졸(25.48 g, 374.27 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 15분 후, TBDMS 염화물(33.84 g, 224.56 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(300 mL)로 희석하고 DCM(2 X 500 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 석유 에테르 중 10% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 디에틸 2-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)말로네이트(68 g, 77%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.84-7.82 (m, 2 H), 7.71-7.69 (m, 2 H), 4.18-4.11 (m, 6 H), 3.76-3.72 (m, 2 H), 2.41-2.37 (m, 2 H), 1.26 (t, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H).

[1038] *단계 3*: 에탄올(700 mL) 중 디에틸 2-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)말로네이트(68 g, 142.37 mmol)의 교반된 용액에 하이드라진 수화물(10.69 g, 213.55 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(300 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 용액(200 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 석유 에테르 중 0~30% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 에틸 3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(30.7 g, 71%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5.76 (s, 1 H), 4.22-4.17 (m, 2 H), 4.06 (d, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.36-3.35 (m, 1 H), 2.59-2.55 (m, 1 H), 2.49-2.43 (m, 1 H), 1.27 (t, 3 H), 0.87 (d, 9 H), 0.06 (d, 6 H).

[1039] *단계 4:* EtOH(120 mL), THF(60 mL) 및 H_2O(30 mL) 중 에틸 3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(29 g, 96.19 mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$(20.18 g, 480.99 mmol)를 0℃에서 나누어 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 냉수(20 mL)로 희

석한 다음, 포화 시트르산 수용액으로 산성화시켰다(pH~4). 고형분을 여과하고, 물(10 mL)에 이어서 물(10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-카르복시산(16.7 g, 63%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.82 (s, 1 H), 3.88 (d, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.27-3.21 (m, 1 H), 3.17-3.12 (m, 1 H), 2.34-2.32 (m, 1 H), 2.24-2.22 (m, 1 H), 0.84 (s, 9 H), 0.01 (d, 6 H).

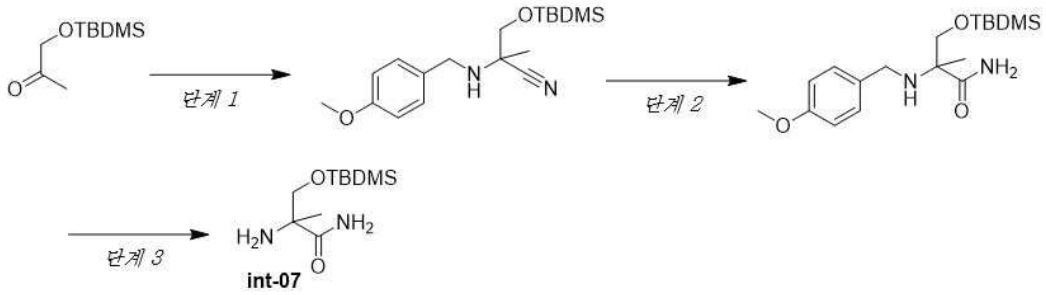
[1040] *단계 5*: THF(40 mL) 및 벤젠(120 mL) 중 3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-카르복시산(9.5 g, 34.74 mmol)의 교반된 용액에 TEA(14.65 mL, 104.24 mmol)에 이어서 DPPA(19.12 g, 69.49 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(100 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(2 X 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨(2 X 50 mL), 염수 용액(50 mL)으로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF(40 mL) 및 벤젠(120 mL)에 용해시켰다. 이어서, 벤질 알코올(7.51 g, 69.49 mmol)을 실온에서 첨가하였다. RM을 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(100 mL)로 희석하고, EtOAc(2 X 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 용액(100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 석유 에테르 중 0~40% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 벤질 (3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트(9 g, 68%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.37-7.29 (m, 5 H), 5.84 (brs, 1 H), 5.42 (brs, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.85 (d, 1 H), 3.67 (d, 1 H), 3.39-3.33 (m, 2 H), 2.63-2.62 (m, 1 H), 2.53-2.51 (m, 1 H), 0.88 (s, 9 H), 0.05 (d, 6 H).

[1041] *단계 6:* MeOH(150 mL) 중 벤질 (3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트(11 g, 29.05 mmol)의 용액에 MeOH(50 mL) 중 PTSA 일수화물(2.21 g, 11.62 mmol)을 0℃에서 2시간에 걸쳐 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 감압 하에 농축시켰다. 얼음 냉수(50 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 수성층을 DCM(3 X 50 mL) 중 10% MeOH로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 n-펜탄(3 X 15 mL)에 이어서 디에틸 에테르(15 mL)로 분쇄하고, 여과하고 진공 하에 건조시켜 벤질 (3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트(7 g, 91%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.66 (s, 1 H), 7.38-7.29 (m, 5 H), 7.08 (s, 1 H), 4.98-4.95 (m, 3 H), 3.46-3.38 (m, 2 H), 3.18-3.15 (m, 1 H), 3.13-3.07 (m, 1 H), 2.28-2.25 (m, 2 H). 3.5 g의 벤질 (3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트의 키랄 분리를 키랄 SFC 분취로 수행하였다. [분취 SFC 조건: 컬럼 키랄 피크 IF (250 X 30 X 5μm), CO2(%): 65%, 공용매(%): 35%(100% 메탄올), 총 유속: 90 g/분, 배압: 100.0 bar, 온도: 30℃, 파장: 215 nm, 스택 시간: 7.2분, 용해도: 100 ml의 MeOH.] 수집된 순수 분획을 감압 하에 농축시켜 2개의 이성질체, **En1**(제1 용리) 및 **En2**(제2 용리)를 수득하였다.

[1042] *단계 7*: 에탄올(30 mL) 중 벤질 (3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트 **En1**(1.4 g, 5.297 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C(450 mg)를 실온에서 첨가하였다. RM을 H_2(70 psi) 하 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH(50 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(2 X 5 mL)로 분쇄하고 감압 하에 건조시켜 3-아미노-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(**Int-06 - En1**)(610 mg, 88%)을 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.54 (s, 1 H), 4.73 (t, 1 H), 3.36-3.34 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 2 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.76-1.72 (m, 1 H), 1.56 (s, 2 H).

[1043] *단계 8*: 에탄올(30 mL) 중 벤질 (3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트 **En2**(1.2 g, 4.54 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C(350 mg)를 실온에서 첨가하였다. RM을 H_2(70 psi) 하 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH(50 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(2 X 5 mL)로 분쇄하고 감압 하에 건조시켜 3-아미노-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(**Int-06 - En2**)(550 mg, 93%)을 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.54 (s, 1 H), 4.73 (brs, 1 H), 3.36-3.32 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 2 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.76-1.71 (m, 1 H), 1.57 (s, 2 H).

[1044] **2-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판아미드(Int-07)의 합성**



[1045]

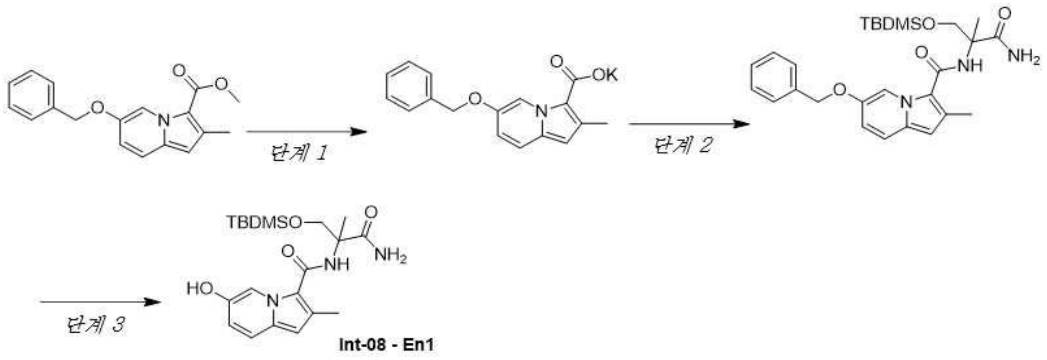
[1046] *단계 1*: EtOH(100 mL) 중 1-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로판-2-온(20 g, 106.19 mmol)의 용액에 (4-메톡시페닐)메탄아민(15.261 mL, 116.81 mmol), TMSCN(15.94 mL, 127.42 mmol) 및 NH_4Cl(1.704 g, 31.857 mmol)을 실온에서 첨가하였다. RM을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(200 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$(100 mL), 염수 용액(100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 10% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-((4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸프로판니트릴(20 g, 56.30%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δH ppm: 7.25 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 3.72 (s, 5 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 2.74 - 2.77 (m, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.77 (m, 6 H).

[1047] 단계 2: DMSO(70 mL) 중 3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-((4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸프로판니트릴(10 g, 29.9 mmol)의 용액에 K_2CO_3(28.97 g, 209.6 mmol) 및 H_2O_2(14.041 mL, 598.802 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 실온으로 냉각시키고, 얼음 냉수(100 mL)로 퀀칭시켰다. 수성층을 디에틸 에테르(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 40 내지 50% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-((4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸프로판아미드(3.8 g, 36%)를 담황색 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δH ppm: 7.25 (d, 2 H), 7.24 (brs, 1 H), 7.07 (brs, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.68 - 3.71 (m, 1 H), 3.56 - 3.59 (m, 1 H), 3.51 (d, 2 H), 2.05 (brs, 1 H), 1.15 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.03 (s, 6 H).

[1048] 단계 3: MeOH(200 mL) 중 3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-((4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸프로판아미드(10 g, 28.365 mmol)의 용액에 10% 수산화팔라듐(5.178 g, 36.874 mmol)을 실온에서 첨가하였다. RM을 H_2 압력(70 psi) 하 실온에서 48시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, DCM(200 mL) 중 10% MeOH로 세척하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 80% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 2-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판아미드(Int-07)(5.5 g)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 7.25 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 3.76 (d, 1 H), 3.25 (d, 1 H), 1.77 (s, 2 H), 1.04 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H).

[1049] Int-07의 라세미 혼합물에 대해 분취 키랄 SFC를 수행하여 **Int-07 - En1** 및 **Int-07 - En2**를 수득하였다.

[1050] **N-(1-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드(Int-08 - En1)의 합성**

[1051] 

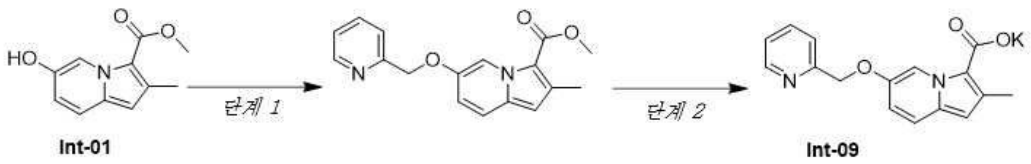
[1052] *단계 1*: THF(20 mL) 중 메틸 6-(벤질옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(1 g, 3.39 mmol)의 용액에 KOTMS(1.08 g, 8.46 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 70℃에서 5시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 n-펜탄(20 mL)으로 분쇄하고 건조시켜 칼륨 6-(벤질옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(1.01 g, 93%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.85 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

[1053] 단계 2: DMF(20 mL) 중 2-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판아미드(**Int-07 - En-1**)(0.9 g, 3.914 mmol)의 용액에 DIPEA(2.7 mL, 15.6 mmol), 칼륨 6-(벤질옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(1.0 g, 3.13 mmol), 및 HATU(1.8 g, 4.7 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. RM을 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음물(100 mL)에 붓고 EtOAc(2 X 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(50 mL) 및 염수 용액(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 0 내지 50% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 N-(1-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-(벤질옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드(0.7 g, 45%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.41 (s, 1 H), 7.48 (d, 2 H), 7.41-7.37 (m, 2 H), 7.35-7.33 (d, 1 H), 7.26-7.37 (m, 1 H), 6.99 (brs, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 4.32 (d, 1 H), 3.77 (d, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.13 (s, 6 H).

[1054] 단계 3: 에탄올(20 mL) 및 EtOAc(5 mL) 중 N-(1-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-(벤질옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드(600 mg, 1.210 mmol)의 용액에 Pd/C(10%)(240 mg)를 실온에서 첨가하였다. RM을 H_2 풍선 하 실온에서 5시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 에탄올(2 x 20 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 N-(1-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드(**Int-08 - En1**)(490 mg, 99%)를 연갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.18 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.13 (d, 1 H), 3.97 (d, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.007 (s, 6 H).

[1055] **Int-08 - En1**에 대해 기술된 방식과 유사한 방식으로 (당업자에게 공지된 적절한 시약(키랄 또는 라세미) 및 정제 방법(키랄 HPLC 또는 키랄 SFC 포함)을 사용하여) **Int-08 - En2**를 제조하였다.

[1056] **칼륨 2-메틸-6-(피리딘-2-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(Int-09)의 합성**

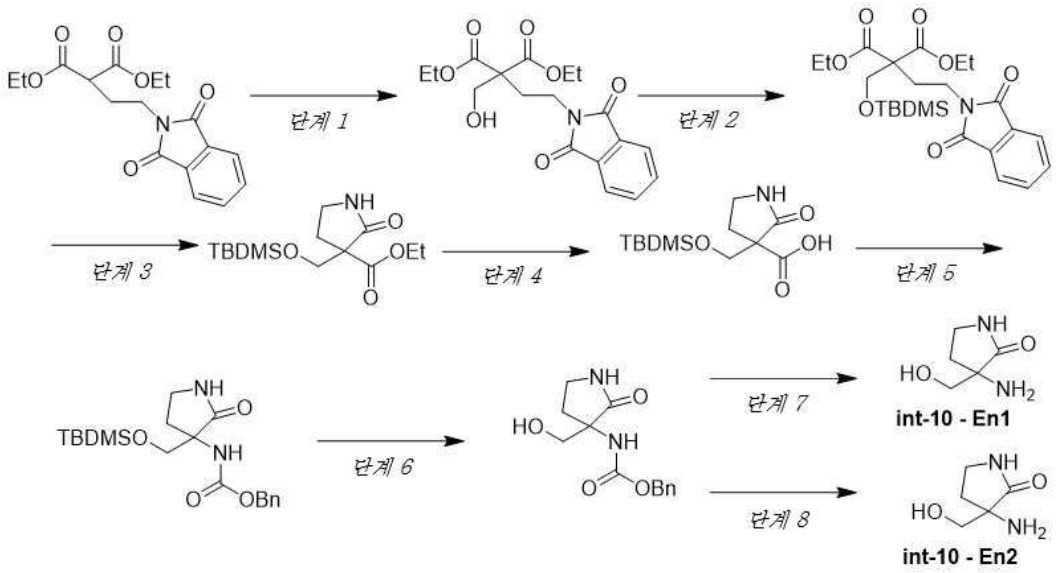
[1057] 

[1058] *단계 1*: 건식 THF(20 mL) 중 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(2 g, 9.756 mmol)의 용액에 ADDP(4.9 g, 19.512 mmol) 및 n-Bu_3P(4.8 mL, 19.512 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 10분 후, 피리딘-2-일메탄

올(1.2 g, 11.707 mmol)을 첨가하였다. RM을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. RM을 냉수(50 mL)로 희석하고, EtOAc(2 X 70 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 헥산 중 20% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 메틸 2-메틸-6-(피리딘-2-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(1.8 g, 62.26%)를 담황색 고무질로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.37 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 7.76 - 7.72 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H),7.30 - 7.23 (m, 2 H), 6.94 - 6.91 (dd, 1 H), 6.27(s, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.50 (t, 3 H).

[1059] 단계 2: THF(7.0 mL) 중 메틸 2-메틸-6-(피리딘-2-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(400 mg,1.350 mmol)의 용액에 KOTMS(865 mg, 6.749 mmol)를 첨가하였다. RM을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디에틸 에테르(20 mL)로 분쇄하고 건조시켜 칼륨 2-메틸-6-(피리딘-2-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(Int-09)(350 mg)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.83 (d, 1 H), 8.58 - 8.57 (m, 1 H), 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.62 - 6.59 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.06 (d, 2 H), 2.44 (s, 3 H).

[1060] **3-아미노-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(Int-10 - En1) 및 (Int-10 - En2)의 합성**



[1061]

[1062] *단계 1*: 1,4-디옥산(600 mL) 중 디에틸 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)말로네이트(60 g, 179.99 mmol)의 교반된 용액에 TEA(49.90 mL, 359.99 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 15분 후, 포름알데히드(29.18 g, 359.99 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온으로 가온시키고 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(200 mL)로 희석하고, EtOAc(2 X 300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(150 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 석유 에테르 중 0 내지 40% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 디에틸 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)-2-(하이드록시메틸)말로네이트(59 g, 90%)를 담황색 고무질로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.86-7.82 (m, 2 H), 7.74-7.69 (m, 2 H), 4.25-4.18 (m, 4 H), 4.07 (d, 2 H), 3.83-3.79 (m, 2 H), 2.79 (t, 1 H), 2.33-2.30 (m, 2 H), 1.28 (t, 6 H).

[1063] *단계 2*: DCM(700 mL) 중 디에틸 2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)-2-(하이드록시메틸)말로네이트(68 g, 187.13 mmol)의 교반된 용액에 이미다졸(25.48 g, 374.27 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 15분 후, 삼차-부틸디메틸실릴 염화물(33.84 g, 224.56 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(300 mL)로 희석하고 DCM(2 X 500 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르 중 10% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 디에틸 2-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)말로네이트(68 g, 77%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.84-

7.82 (m, 2 H), 7.71-7.69 (m, 2 H), 4.18-4.11 (m, 6 H), 3.76-3.72 (m, 2 H), 2.41-2.37 (m, 2 H), 1.26 (t, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H).

[1064] *단계 3*: 에탄올(700 mL) 중 디에틸 2-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)말로네이트(68 g, 142.37 mmol)의 교반된 용액에 하이드라진 수화물(10.69 g, 213.55 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(300 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 용액(200 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 석유 에테르 중 0~30% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 에틸 3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(30.7 g, 71%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5.76 (s, 1 H), 4.22-4.17 (m, 2 H), 4.06 (d, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.36-3.35 (m, 1 H), 2.59-2.55 (m, 1 H), 2.49-2.43 (m, 1 H), 1.27 (t, 3 H), 0.87 (d, 9 H), 0.06 (d, 6 H).

[1065] *단계 4:* EtOH(120 mL), THF(60 mL) 및 H_2O(30 mL) 중 에틸 3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(29 g, 96.19 mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$(20.18 g, 480.99 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 냉수(20 mL)로 희석한 다음, 포화 시트르산 수용액으로 산성화시켰다(pH~4). 고형분을 여과하고, 물(10 mL)에 이어서 물(10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-카르복시산(16.7 g, 63%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.82 (s, 1 H), 3.88 (d, 1 H), 3.70 (d, 1 H), 3.27-3.21 (m, 1 H), 3.17-3.12 (m, 1 H), 2.34-2.32 (m, 1 H), 2.24-2.22 (m, 1 H), 0.84 (s, 9 H), 0.01 (d, 6 H).

[1066] *단계 5*: THF(40 mL) 및 벤젠(120 mL) 중 3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-카르복시산(9.5 g, 34.74 mmol)의 교반된 용액에 TEA(14.65 mL, 104.24 mmol)에 이어서 DPPA(19.12 g, 69.49 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(100 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(2 X 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨(2 X 50 mL), 염수 용액(50 mL)으로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF(40 mL) 및 벤젠(120 mL)에 용해시켰다. 이어서, 벤질 알코올(7.51 g, 69.49 mmol)을 실온에서 첨가하였다. RM을 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(100 mL)로 희석하고, EtOAc(2 X 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 용액(100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 석유 에테르 중 0~40% EtOAc의 구배를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 벤질 (3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트(9 g, 68%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.37-7.29 (m, 5 H), 5.84 (brs, 1 H), 5.42 (brs, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.85 (d, 1 H), 3.67 (d, 1 H), 3.39-3.33 (m, 2 H), 2.63-2.62 (m, 1 H), 2.53-2.51 (m, 1 H), 0.88 (s, 9 H), 0.05 (d, 6 H).

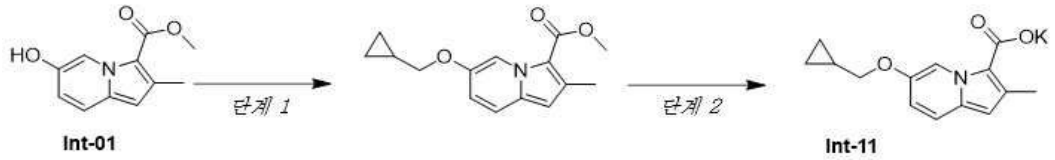
[1067] *단계 6:* MeOH(150 mL) 중 벤질 (3-(((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트(11 g, 29.05 mmol)의 교반된 용액에 MeOH(50 mL) 중 PTSA 일수화물(2.21 g, 11.62 mmol)을 0℃에서 2시간에 걸쳐 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 얼음 냉수(50 mL)로 퀀칭시키고 DCM(3 X 50 mL) 중 10% MeOH로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 n-펜탄(3 X 15 mL)에 이어서 디에틸 에테르(15 mL)로 분쇄하고, 여과하고 진공 하에 건조시켜 벤질 (3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트(7 g, 91%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.66 (s, 1 H), 7.38-7.29 (m, 5 H), 7.08 (s, 1 H), 4.98-4.95 (m, 3 H), 3.46-3.38 (m, 2 H), 3.18-3.15 (m, 1 H), 3.13-3.07 (m, 1 H), 2.28-2.25 (m, 2 H). 3.5 g의 벤질 (3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트를 키랄 SFC 분취로 정제하였다. [분취 SFC 조건: 컬럼 키랄 피크 IF (250 X 30 X 5㎛), CO2(%): 65%, 공용매(%): 35%(100% 메탄올), 총 유속: 90 g/분, 배압: 100.0 bar, 온도: 30℃, 파장: 215 nm, 스택 시간: 7.2분, 용해도: 100 ml의 MeOH.] 수집된 순수 분획을 감압 하에 농축시켜 2개의 이성질체, **En1**(제1 용리) 및 **En2**(제2 용리)를 수득하였다.

[1068] *단계 7*: 에탄올(30 mL) 중 벤질 (3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트 **En1**(1.4 g, 5.297

mmol)의 교반된 용액에 Pd/C(450 mg)를 실온에서 첨가하였다. RM을 H_2(70 psi) 하 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH(50 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(2 X 5 mL)로 분쇄하고 고진공 하에 건조시켜 3-아미노-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(**Int-10 - En1**)(610 mg, 88%)을 회백색 고형분으로서 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7.54 (s, 1 H), 4.73 (t, 1 H), 3.36-3.34 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 2 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.76-1.72 (m, 1 H), 1.56 (s, 2 H). UPLC: Rt = 2.29분(98%).

[1069] *단계 8*: 에탄올(30 mL) 중 벤질 (3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트 **En2**(1.2 g, 4.54 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C(350 mg)를 실온에서 첨가하였다. RM을 H_2(70 psi) 하 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH(50 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(2 X 5 mL)로 분쇄하고 고진공 하에 건조시켜 3-아미노-3-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(**Int-10 - En2**)(550 mg, 93%)을 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.54 (s, 1 H), 4.73 (brs, 1 H), 3.36-3.32 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 2 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.22-2.15 (m, 1 H), 1.76-1.71 (m, 1 H), 1.57 (s, 2 H).

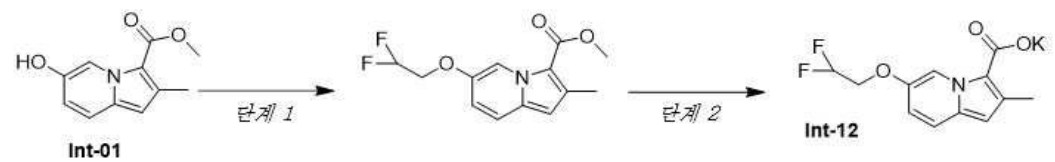
[1070] **칼륨 6-(시클로프로필메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(Int-11)의 합성**

[1071] 

[1072] *단계 1*: ACN(50 mL) 중 메틸 6-메톡시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(3 g, 14.61 mmol) 및 (브로모메틸)시클로프로판(2.96 g, 21.928 mmol)의 용액에 탄산세슘(14.28 g, 43.857 mmol)을 실온에서 첨가하였다. RM을 70 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 EtOAc(50 mL)로 희석하고, 물(2 x 50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 20% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 메틸 6-(시클로프로필메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(3.5 g, 92%)를 주황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.06 (s, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 - 3.85 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.21 - 1.27 (m, 1 H), 0.56 - 0.61 (m, 2 H), 0.37 - 0.39 (m, 2 H).

[1073] *단계 2*: THF(50 mL) 중 메틸 6-(시클로프로필메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(1 g, 3.85 mmol)의 용액에 KOTMS(2.47 g, 19.28 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 n-펜탄(30 mL)으로 분쇄하고 진공 하에 건조시켜 칼륨 6-(시클로프로필메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-11**)(1.6 g, 90%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.68 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.48 (dd, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 3.70 (d, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.20 - 1.25 (m, 1 H), 0.54 - 0.59 (m, 2 H), 0.32 - 0.36 (m, 2 H).

[1074] **칼륨 6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(Int-12)의 합성**

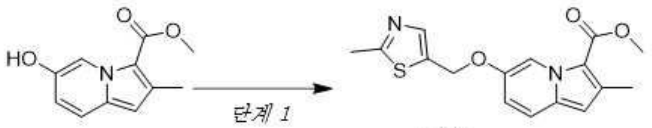
[1075] 

[1076] *단계 1*: ACN(30 mL) 중 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(3.0 g, 0.015 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(11.908 g, 0.037 mmol) 및 1,1-디플루오로-2-요오드에탄(3.366 g, 0.018 mmol)을 실온에서 첨가하였다. RM을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, RM을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 구배로서 석유 에테르 중 10% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 메틸 6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-메틸인돌리진-3-카

르복실레이트(2.3 g, 58.43%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.25 (s, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 6.82 - 6.85 (td, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.95 - 6.25 (tt, 1 H), 4.17 - 4.24 (m, 2 H), 3.91 - 3.93 (d, 3 H), 2.50 - 2.51 (m, 3 H).

[1077] *단계 2*: THF(10.0 mL) 중 메틸 6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(400 mg, 1.486 mmol)의 용액에 KOTMS(952 mg, 7.428 mmol)를 실온에서 첨가하고 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 n-펜탄(3 x 5 mL)으로 분쇄하고 감압 하에 건조시켜 칼륨 6-(2,2-디플루오로에톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(Int-12)(300 mg, 79%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.81 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 6.54 - 6.57 (dd, 1 H), 6.23 - 6.38 (tt, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 4.14 - 4.22 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H).

[1078] **메틸 2-메틸-6-((2-메틸티아졸-5-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(Int-13)의 합성**



Int-01 Int-13

[1079]

[1080] *단계 1*: DMF(10 mL) 중 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(2 g, 9.746 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(9.52 g, 29.23 mmol) 및 메틸 2-메틸-6-((2-메틸티아졸-5-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(1.7 g, 11.69 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 구배로서 석유 에테르 중 20% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 메틸 2-메틸-6-((2-메틸티아졸-5-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(Int-13)(1.5 g, 48.65%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.16 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H).

[1081] **칼륨 2-메틸-6-((2-메틸티아졸-5-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(Int-14)의 합성**

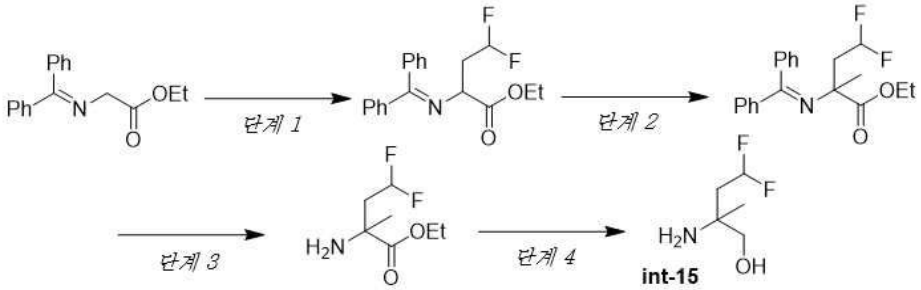


Int-13 Int-14

[1082]

[1083] *단계 1*: 1,4-디옥산/MeOH(25 mL) 중 메틸 2-메틸-6-((2-메틸티아졸-5-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(1.4 g, 4.425 mmol)의 용액에 KOH(1.241 g, 22.126 mmol)를 실온에서 첨가하고 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 n-펜탄(50.0 mL)으로 분쇄하고 건조시켜 칼륨 2-메틸-6-((2-메틸티아졸-5-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(Int-14)(1.8 g)를 갈색 고형분으로서 수득하였다.

[1084] **2-아미노-4,4-디플루오로-2-메틸부탄-1-올(Int-15)의 합성**



int-15

[1085]

[1086] *단계 1*: DMF(150 mL) 중 t-BuOK(13.2 g, 117.83 mmol)의 용액에 에틸 2-((디페닐메틸렌)아미노)아세테이트(30

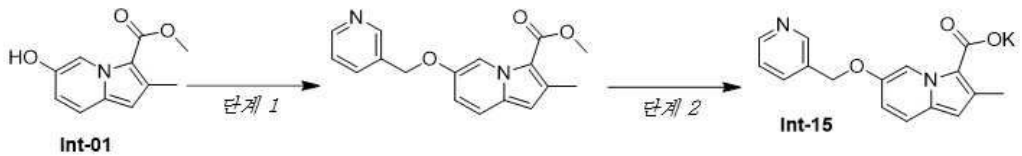
g, 112.22 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 30분 후, 1,1-디플루오로-2-요오드에탄(24.9 g, 130.18 mmol)을 0℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. RM을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, RM을 5% 수성 NH_4Cl(100.0 mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 5% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 에틸 2-((디페닐메틸렌)아미노)-4,4-디플루오로부타노에이트를 담황색 액체(30 g, 80.67%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.63 - 7.65 (m, 2 H), 7.39 - 7.48 (m, 4 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.18 - 7.20 (m, 2 H), 5.75 - 5.91 (m, 1 H), 4.27 - 4.30 (m, 1 H), 4.14 - 4.19 (m, 2 H), 2.45 - 2.53 (m, 2 H), 1.25 (t, 3 H).

[1087] *단계 2*: DMF(30 mL) 중 t-BuOK(7.450 g, 112.21 mmol)의 용액에 에틸 N-(디페닐메틸렌)글리시네이트(20 g, 331.36 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 30분 후, 요오드메탄(42.83 g, 141.93 mmol)을 0℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. RM을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, RM을 5% 수성 NH_4Cl(100 mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 10% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 에틸 2-((디페닐메틸렌)아미노)-4,4-디플루오로-2-메틸부타노에이트(16 g, 76.75%)를 담황색 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.50 - 7.59 (m, 2 H), 7.36 - 7.41 (m, 4 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.13 - 7.15 (m, 2 H), 6.16 - 6.49 (m, 1 H), 3.69 - 3.77 (m, 2 H), 2.31 - 2.57 (m, 2 H), 1.44 (s, 3 H), 1.11 (t, 3 H).

[1088] 단계 3: 석유 에테르(75 mL) 중 에틸 2-((디페닐메틸렌)아미노)-4,4-디플루오로-2-메틸부타노에이트(16 g, 46.32 mmol)의 용액에 1 N HCl(150 mL)을 실온에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 EtOAc(2 x 50 mL)로 세척하였다. 수용액을 $NaHCO_3$으로 염기화하고(pH ~8), EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 에틸 2-아미노-4,4-디플루오로-2-메틸부타노에이트(5.910 g, 70.42%)를 담황색 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5.87 - 6.15 (m, 1 H), 4.17 - 4.12 (m, 2 H), 2.04 - 2.33 (m, 2 H), 1.39 (s, 3 H), 1.27 (t, 3 H).

[1089] 단계 4: EtOH(50 mL) 중 에틸 2-아미노-4,4-디플루오로-2-메틸부타노에이트(5.6 g, 30.90 mmol)의 용액에 수소화붕소나트륨(3.508 mg, 92.72 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. RM을 물(10 mL)로 퀀칭시키고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 2-아미노-4,4-디플루오로-2-메틸부탄-1-올(2.3 g, 53%)을 무색 고무질로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 6.02 -6.33 (m, 1 H), 4.76 (t, 1 H), 3.09 - 3.19 (m, 2 H), 1.75 - 1.87 (m, 2 H), 1.48 (br, s, 2 H), 0.95 (s, 3 H).

[1090] **칼륨 2-메틸-6-(피리딘-3-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(Int-15)의 합성**



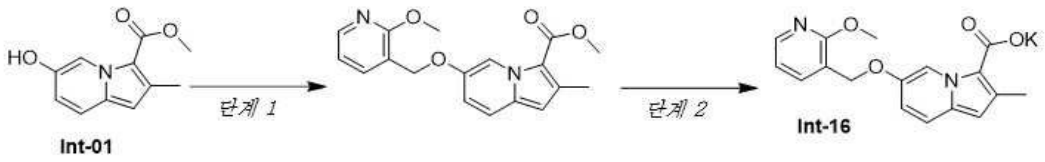
[1091]

[1092] *단계 1*: 건식 THF(5 mL) 중 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(400 mg, 1.949 mmol)의 교반된 용액에 ADDP(0.984 g, 3.898 mmol), 트리-n-부틸포스핀(0.962 mL, 3.898 mmol) 및 피리딘-3-일메탄올(0.2 mL, 2.144 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(30 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(2 X 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 용액(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 30% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 메틸 2-메틸-6-(피리딘-3-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(500 mg, 87%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.33 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.61-8.59 (m, 1 H), 7.82-7.79 (m, 1 H),7.36-7.32 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.28 (s, 1

H), 5.09 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).

[1093] *단계 2*: THF(7 mL) 중 메틸 2-메틸-6-(피리딘-3-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(450 mg, 1.519 mmol)의 용액에 KOTMS(487 mg, 3.796 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 n-펜탄(30 mL)으로 분쇄하고, 감압 하에 건조시켜 칼륨 2-메틸-6-(피리딘-3-일메톡시) 인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-15**)(500 mg)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.88 (d, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.52-8.54 (m, 1 H), 7.92-7.89 (m, 1 H), 7.44-7.41 (m, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.55 (dd, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H).

[1094] **칼륨 6-((2-메톡시피리딘-3-일)메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(Int-16)의 합성**



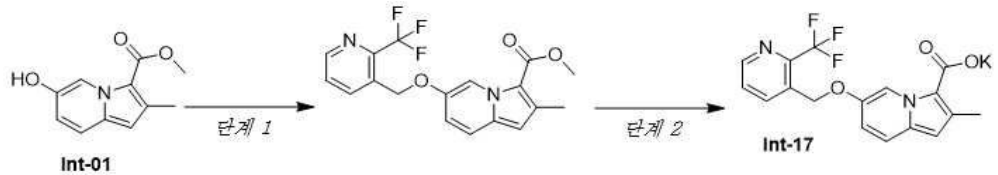
Int-01

[1095]

[1096] *단계 1*: 건식 THF(7 mL) 중 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(400 mg, 1.949 mmol)의 교반된 용액에 ADDP(0.984 mg, 3.898 mmol), n-Bu_3P(0.962 mL, 3.898 mmol) 및 (2-메톡시피리딘-3-일)메탄올(298 mg, 2.144 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, RM을 냉수(30 mL)로 희석하고, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 헥산 중 30% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 메틸 6-((2-메톡시피리딘-3-일)메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(400 mg, 63%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.32 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 7.80-7.77 (m, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 6.94-6.88 (m, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).

[1097] *단계 2*: THF(7 mL) 중 메틸 6-((2-메톡시피리딘-3-일) 메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(400 mg, 1.226 mmol)의 교반된 용액에 KOTMS(393 mg, 3.064 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 n-펜탄(5 mL)으로 분쇄하고 여과하여 칼륨 6-((2-메톡시피리딘-3-일)메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-16**)(500 mg)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.85 (s, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.56 (dd, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H).

[1098] **칼륨 2-메틸-6-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(Int-17)의 합성**



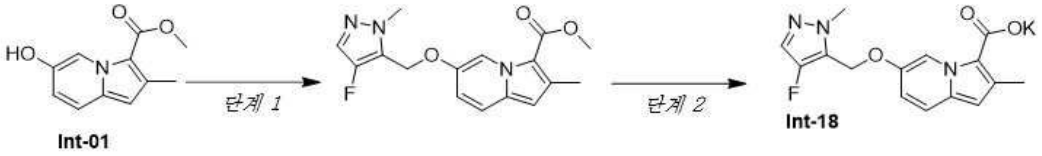
Int-01

[1099]

[1100] *단계 1*: 건식 THF(20 mL) 중 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(1.2 g, 5.848 mmol, 1당량)의 교반된 용액에 ADDP(2.951 g, 11.695 mmol,), n-Bu_3P(2.886 mL, 11.695 mmol), 및 (2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메탄올(1.346 g, 7.602 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 냉수(50 mL)로 희석하고 EtOAc(2 X 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 용액(25 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 30% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 메틸 2-메틸-6-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(800 mg, 37%)를 회색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.31 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.58-7.54 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).

[1101] *단계 2*: THF(15 mL) 중 메틸 2-메틸-6-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(600 mg, 1.647 mmol)의 교반된 용액에 KOTMS(550 mg, 4.117 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 펜탄(40 mL)으로 분쇄하고 여과하고, 고진공 하에 건조시켜 칼륨 2-메틸-6-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-17**)(850 mg)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 9.42 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 7.72-7.69 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 6.73 (dd, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H).

[1102] **칼륨 6-((4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일) 메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(Int-18)의 합성**

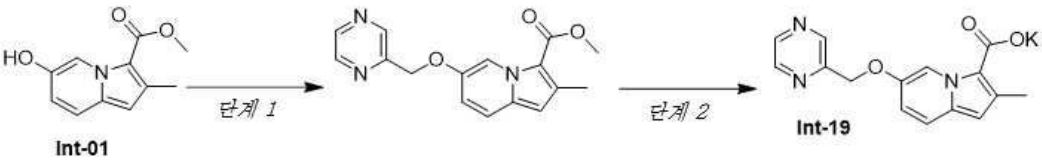


[1103]

[1104] *단계 1*: 건식 THF(7 mL) 중 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(400 mg, 1.95 mmol)의 교반된 용액에 ADDP(0.983 g, 3.9 mmol), n-Bu_3P(0.96 mL, 3.9 mmol), 및 (4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메탄올(0.304 g, 2.3 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. RM을 냉수(40 mL)로 희석하고 EtOAc(2 X 40 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$(30 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 구배로서 석유 에테르 중 0 내지 50% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 메틸 6-((4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(500 mg, 81%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.34 (d, 1 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 6.81 (dd, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 3.92 (m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).

[1105] *단계 2*: THF(8 mL) 중 메틸 6-((4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일) 메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(450 mg, 1.42 mmol)의 교반된 용액에 KOTMS(455 mg, 3.55 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 n-펜탄(20 mL)으로 분쇄하고, 진공 하에 건조시켜 칼륨 6-((4-플루오로-1-메틸-1H-피라졸-5-일) 메톡시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-18**)(500 mg)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.88 (d, 1 H), 7.46-7.45 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.55 (dd, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H).

[1106] **칼륨 2-메틸-6-(피라진-2-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(Int-19)의 합성**



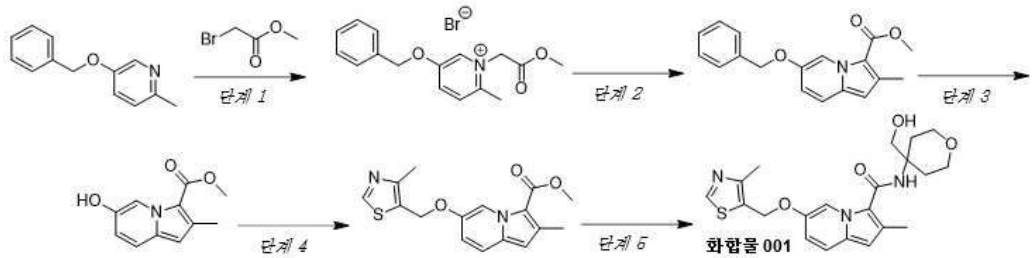
[1107]

[1108] *단계 1*: ACN(20 mL) 중 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(0.8 g, 3.9 mmol)의 교반된 용액에 탄산세슘(3.81 g, 11.7 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 5분 후, 2-(클로로메틸)피라진(0.752 g, 5.848 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. RM을 물(20 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 용액(30 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 50% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 메틸 2-메틸-6-(피라진-2-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(700 mg, 60%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.34 (d, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 8.61 - 8.56 (m, 2 H), 7.31 (d, 1 H), 6.92 (dd,1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H).

[1109] *단계 2*: THF(20 mL) 중 메틸 2-메틸-6-(피라진-2-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(200 mg, 0.673 mmol)의 용액에 KOTMS(258.9 mg, 2.0 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물

질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 n-펜탄(5 mL) 으로 분쇄하고 여과하여 칼륨 2-메틸-6-(피라진-2-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-19**)(350 mg)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.43 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.63 - 8.62 (m, 1 H), 8.56 (t, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 6.72 (dd, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H).

[1110] **N-[4-(하이드록시메틸)옥산-4-일]-2-메틸-6-[(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드(화합물 001)의 합성**

[1111] 

[1112] *단계 1*: 디에틸 에테르(200 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-메틸피리딘(19.5 g, 97.99 mmol)의 교반된 용액에 메틸-2-브로모아세테이트(10.2 mL, 107.79 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 석유 에테르(50 mL)에 옮기고 건조시켜 미정제 5-(벤질옥시)-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피리디늄 브롬화물(33 g)을 갈색 점성 오일로서 수득하였다.

[1113] *단계 2*: 무수아세트산(100 mL) 중 5-(벤질옥시)-1-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-메틸피리디늄 브롬화물)(33 g, 94.02 mmol)의 교반된 용액에 아세트산나트륨(23.13 g, 282.05 mmol)을 실온에서 첨가하였다. RM을 150℃로 가열하고 24시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응 진행을 모니터링하였다. 반응 완료 후, RM을 실온으로 냉각시키고 아세트산에틸(2 l)로 희석하고, 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(3 x 400 mL), 물(400 mL) 및 염수 용액(400 ml)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 증발시켰다. 미정제 화합물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 5% 아세트산에틸을 사용하는 실리카 겔(100~200 메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-(벤질옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(6.5 g, 2단계에 걸쳐 17%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다.

[1114] *단계 3*: 메탄 설폰산(15 mL) 중 메틸 6-(벤질옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(3 g, 10.17 mmol)의 교반된 용액에 DL-에티오닌(3.3 g, 20.34 mmol)을 실온에서 첨가하였다. RM을 예열된 오일조 중 80℃에서 30분 동안 교반하였다. TLC로 반응 진행을 모니터링하였다. 반응 완료 후, RM을 실온으로 냉각시키고, 얼음물(150 mL)에 붓고, 아세트산에틸(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(200 mL), 염수 용액(200 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 30% 아세트산에틸을 사용하는 Grace 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(1.5 g, 75%)를 담갈색 고형분으로서 수득하였다.

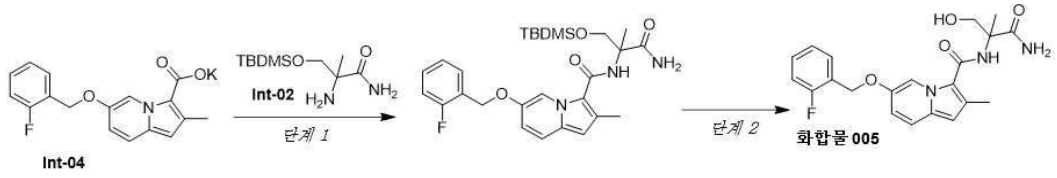
[1115] *단계 4:* DMF(20 ml) 중 메틸 6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(1.5 g, 7.32 mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3(4.77 g, 14.63 mmol, 2당량) 및 (4-메틸티아졸-5-일)메틸 메탄설포네이트(1970-7)(1.97 g, 9.51 mmol, 1.3당량)를 0℃에서 첨가하고, 이에 이어서 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 진행을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(600 mL)로 희석하고, 유기층을 얼음물(6 x 100 mL), 염수 용액(100 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로 석유 에테르 중 20% 아세트산에틸을 사용하는 Grace 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-메틸-6-((4-메틸티아졸-5-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(1970-8)(1.2 g, 37%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다.

[1116] *단계 5*: THF(10 mL) 중 메틸 2-메틸-6-((4-메틸티아졸-5-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(250 mg, 0.79 mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에, Et_3N(0.22 mL, 1.58 mmol, 2당량), 2,3,4,6,7,8-헥사하이드로-1H-피리미도[1,2-a]피리미딘(220 mg, 1.58 mmol, 2당량), 및 (4-아미노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄올(207 mg, 1.58 mmol, 2당량)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 이 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 아세트산에틸(400 mL)로 희석하였다. 아세트산에틸 층을 물(2 x 50 mL), 염

수 용액(50 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 미정제물을 수득하였다. 미정제물을, 용리액으로서 디클로로메탄 중 5% 메탄올을 사용하는 실리카 겔(100~200 메시) 상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 역상 분취-HPLC 정제로 추가로 정제하였다. 분취-HPLC로부터 수득된 분획을 직접 동결건조시켜 N-[4-(하이드록시메틸)옥산-4-일]-2-메틸-6-[(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드(**화합물 001**)(18 mg, 5%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다.

[1117] **화합물 001**에 대해 기술된 방식과 유사한 방식으로 (당업자에게 공지된 적절한 시약(키랄 또는 라세미) 및 정제 방법(키랄 HPLC 또는 키랄 SFC 포함)을 사용하여) 다음의 화합물을 제조하였다: **화합물 002, 화합물 003 및 화합물 004.**

[1118] **2-({6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-메틸인돌리진-3-일}포름아미도)-3-하이드록시-2-메틸프로판아미드(화합물 005)의 합성**

[1119] 

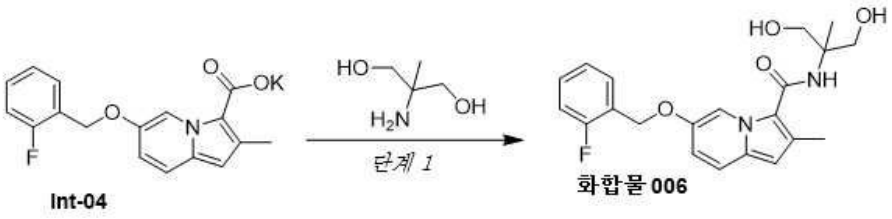
[1120] *단계 1*: DMF(10 mL) 중 칼륨 6-((2-플루오로벤질)옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-04**)(0.5 g, 1.671 mmol)의 용액에 HATU(0.953 g, 2.506 mmol), DIPEA(0.874 mL, 5.012 mmol), 및 2-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸프로판아미드(**Int-02**)(0.581 g, 2.506 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 물(5 mL)로 퀀칭시키고, EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 용액(50 mL), 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 N-(1-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-((2-플루오로벤질)옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드(0.550 g, 64%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.22 (s, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.44 - 7.40 (m, 3 H), 7.28 - 7.22 (m, 4 H), 6.88 - 6.85 (m, 1 H), 7.40 - 7.36 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 4.19 (d, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 0.80 (s, 9 H), 0.04 (m, 6 H).

[1121] *단계 2*: THF(20.0 mL) 중 N-(1-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-((2-플루오로벤질)옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드(500 mg, 0.973 mmol)의 용액에 TBAF(2.920 ml, 2.920 mmol)를 실온에서 3시간 동안 첨가하였다. RM을 냉수(50 mL)로 희석하고, EtOAc(3 X 500 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수 용액(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 화합물을 분취 HPLC로 정제하였다. [분취 HPLC 조건: 이동상: 물 중 10 mM ABC, 이동상 B: ACN, 컬럼: YMC TRIART C18 (25 x 150 mm) 5 μm, 유속: 21 ml/분, 방법: (분 단위 T/B(%)): 0/20,2/20,8/50,12/50,12.1/98,14/98,14.1/20,17/20, 용해도: ACN+물+THF, 온도: RT.] 원하는 분획을 증발시키고 동결건조시켜 2-({6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-메틸인돌리진-3-일}포름아미도)-3-하이드록시-2-메틸프로판아미드(**화합물 005**)(200 mg, 51%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다.

[1122] **화합물 005**의 라세미 혼합물에 대해 분취 키랄 SFC를 수행하여 **화합물 005 - En1 및 화합물 005 - En2**를 수득하였다.

[1123] **화합물 005 - En1 및 화합물 005 - En2**에 대해 기술된 방식과 유사한 방식으로 (당업자에게 공지된 적절한 시약(키랄 또는 라세미) 및 정제 방법(키랄 HPLC 또는 키랄 SFC 포함)을 사용하여) 다음의 화합물을 제조하였다: **화합물 014 - En1, 화합물 014 - En2, 화합물 019 - En1, 화합물 019 - En2.**

[1124] **N-(1,3-디하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드(화합물 006)의 합성**

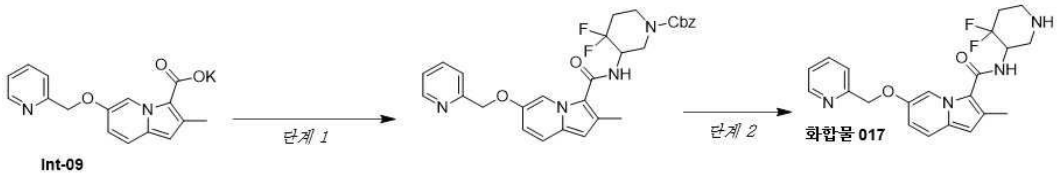


[1125]

[1126] 단계 1: DMF(10 mL) 중 칼륨 6-((2-플루오로벤질)옥시)-2-메틸인돌리진-3-카르복실레이트(**Int-04**)(300 mg, 1.0 mmol)의 용액에 HATU(571 mg, 1.504 mmol), DIPEA(0.526 mL, 3.0 mmol) 및 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올(158 mg, 1.504 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 얼음 냉수(50 mL)로 희석하고, EtOAc(2 X 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 $NaHCO_3$(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 용리액으로서 석유 에테르 중 30% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 잔류물을 정제하였다. 화합물을 분취 HPLC로 재정재하였다. [분취 HPLC 조건: 이동상: 물 중 10 mM ABC, 이동상 B: ACN, 컬럼: YMC TRIART C18 (25 x 150 mm) 5 μm, 유속: 21 ml/분, 방법: (분 단위 T/B(%)): 0/20,2/20,8/50,12/50,12.1/98,14/98,14.1/20,17/20, 용해도: ACN+물+THF, 온도: 실온] 원하는 분획을 증발시키고 동결건조시켜 N-(1,3-디하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-6-[(2-플루오로페닐)메톡시]-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드(**화합물 006**)(45 mg, 11.62%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다.

[1127] **화합물 006**에 대해 기술된 방식과 유사한 방식으로 (당업자에게 공지된 적절한 시약(키랄 또는 라세미) 및 정제 방법(키랄 HPLC 또는 키랄 SFC 포함)을 사용하여) 다음의 화합물을 제조하였다: **화합물 007 - En1, 화합물 007 - En2, 화합물 015, 화합물 016 - En1, 화합물 016 - En2, 화합물 018 - En1, 화합물 018 - En2, 화합물 020, 화합물 021 - En1, 화합물 021 - En2, 화합물 023 - En1, 화합물 023 - En2, 화합물 025, 화합물 028 - En1, 화합물 028 - En2, 화합물 031, 화합물 032 - En1, 화합물 032 - En2, 화합물 033 - En1, 화합물 033 - En2, 화합물 034 - En1, 화합물 034 - En2, 화합물 035 - En1, 화합물 035 - En2, 화합물 036 - En1, 화합물 036 - En2, 화합물 037 - En1, 화합물 037 - En2, 화합물 038 - En1, 화합물 038 - En2, 화합물 039 - En1, 화합물 039 - En2, 화합물 040 - En1, 화합물 040 - En2, 화합물 041 - En1, 화합물 041 - En2, 화합물 042 - En1, 화합물 042 - En2, 화합물 043 - En1, 화합물 043 - En2, 화합물 044 - En1, 화합물 044 - En2, 화합물 045 - En1, 화합물 045 - En2.**

[1128] **N-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-2-메틸-6-[(피리딘-2-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드(화합물 017)의 합성**



[1129]

[1130] 단계 1: DMF(8 mL) 중 칼륨 2-메틸-6-(피리딘-2-일메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(400 mg, 1.417 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(0.695 mL, 4.251 mmol), HATU(808 mg, 2.125 mmol), 및 벤질 3-아미노-4,4-디플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(421 mg, 1.559 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RM을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 $NaHCO_3$(50 mL), 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 용리액으로서 석유 에테르 중 20~30% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 벤질 4,4-디플루오로-3-(2-메틸-6-(피리딘-2-일메톡시) 인돌리진-3-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트(250 mg, 33%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

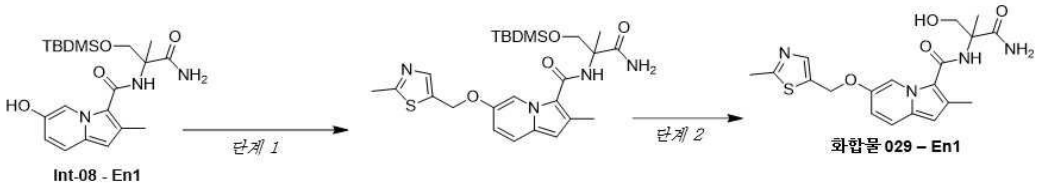
[1131] 단계 2: TFA(3 mL) 중 벤질 4,4-디플루오로-3-(2-메틸-6-(피리딘-2-일메톡시)인돌리진-3-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트(280 mg, 0.524 mmol)의 교반된 용액을 70℃로 3시간 동안 가열하였다. RM을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 $NaHCO_3$으로 염기화시키고(pH ~10), 이에 이어서 EtOAc(2 X 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 $NaHCO_3$(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 화합물을 분취 HPLC로 재정재하였다. [분취 HPLC 조건: 이동상: 물 중 10 mM ABC, 이동상 B: ACN, 컬럼: X-SELECT CSH C18 (25 x 150 mm) 10 μm, 유속: 20 ml/분, 방법: (분 단위 T/B(%)): 0/25, 2/25, 10/55, 12/55, 12.1/100, 16/100, 16.1/25, 20/25, 용해도: ACN+물+THF, 온도: 실온] 원하는 분획을 증발시키고 동결

건조시켜 N-(4,4-디플루오로피페리딘-3-일)-2-메틸-6-[(피리딘-2-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드(**화합물 017**)(70 mg, 33%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다.

[1132] **화합물 017**의 라세미 혼합물에 대해 분취 키랄 SFC를 수행하여 **화합물 017 - En1 및 화합물 017 - En2**를 수득하였다.

[1133] **화합물 017 - En1 및 화합물 017 - En2**에 대해 기술된 방식과 유사한 방식으로 (당업자에게 공지된 적절한 시약(키랄 또는 라세미) 및 정제 방법(키랄 HPLC 또는 키랄 SFC 포함)을 사용하여) 다음의 화합물을 제조하였다: **화합물 008, 화합물 027 - En1, 화합물 027 - En2,**

[1134] **3-하이드록시-2-메틸-2-({2-메틸-6-[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)메톡시]인돌리진-3-일}포름아미도)프로판아미드 (화합물 029 - En1)의 합성**



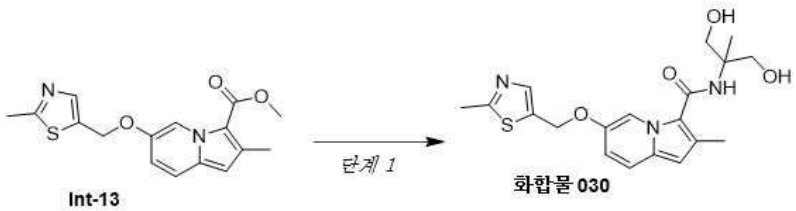
[1135]

[1136] 단계 1: DMF(10 mL) 중 N-(1-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-6-하이드록시-2-메틸인돌리진-3-카르복사미드(**Int-08 - En1**)(350 mg, 0.863 mmol)의 용액에 탄산세슘(702.9 mg, 2.157 mmol) 및 DMF(2 mL) 중 5-(클로로메틸)-2-메틸티아졸(140 mg, 0.949 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온으로 가온시키고 16시간 동안 교반하였다. RM을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 X 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 구배로서 석유 에테르 중 0 내지 50% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 N-(1-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-2-메틸-6-((2-메틸티아졸-5-일)메톡시)인돌리진-3-카르복사미드(90 mg, 20%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.22 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.17 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), -0.03 (s, 6H).

[1137] 단계 2: THF(6 mL) 중 피리딘(0.375 mL,4.645 mmol)의 용액에 피리딘 중 HF(0.418 mL,4.645 mmol)를 0℃에서 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 이어서, THF(4 mL) 중 N-(1-아미노-3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)-2-메틸-6-((2-메틸티아졸-5-일)메톡시)인돌리진-3-카르복사미드(160 mg, 0.310 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. RM을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. RM을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 용액(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 화합물을 분취 HPLC로 재정재하였다. [분취 HPLC 조건: 이동상: 물 중 10 mM ABC, 이동상 B: ACN, 컬럼: UNI HYBRID C18(25 x 150 mm) 5 μm, 유속: 20 ml/분, 방법: (분 단위 T/B(%)): /20, 2/20, 10/50, 12/50, 12.1/100, 15/100, 15.1/20, 19/20, 용해도: ACN+물+THF, 온도: 실온] 원하는 분획을 증발시키고 동결건조시켜 3-하이드록시-2-메틸-2-({2-메틸-6-[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)메톡시]인돌리진-3-일}포름아미도)프로판아미드(**화합물 029 - En1**)(25.6 mg, 20%)를 회백색 고형분으로서 수득하였다.

[1138] **화합물 029 - En1**에 대해 기술된 방식과 유사한 방식으로 (당업자에게 공지된 적절한 시약(키랄 또는 라세미) 및 정제 방법(키랄 HPLC 또는 키랄 SFC 포함)을 사용하여) 다음의 화합물을 제조하였다: **화합물 029 - En2.**

[1139] **N-(1,3-디하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-2-메틸-6-[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드 (화합물 030)의 합성**



[1140]

[1141] *단계 1*: THF(10 mL) 중 메틸 2-메틸-6-((2-메틸티아졸-5-일)메톡시)인돌리진-3-카르복실레이트(Int-13)(300

mg, 0.948 mmol)의 용액에 트리아자비시클로데센(263.99 mg, 1.896 mmol), TEA(0.267 mL, 1.896 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 10분 후, 2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올(149.54 mg, 1.422 mmol)을 첨가하고 80℃에서 72시간 동안 교반하였다. RM을 냉수(20 mL)로 희석하고, EtOAc(2 X 15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 용액(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을, 구배로서 DCM 중 5% MeOH를 사용하는 실리카 겔 상의 FCC로 정제하여 N-(1,3-디하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-2-메틸-6-[(2-메틸-1,3-티아졸-5-일)메톡시]인돌리진-3-카르복사미드(화합물 030)(90 mg, 24.37%)를 담갈색 고형분으로서 수득하였다.

분석 데이터

화합물 코드	**[M+H]+ (m/z) :**	**^{1}H NMR (δ ppm)**
화합물 001	416.1	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.55 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.43(m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 2H), 4.97 (t, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 0.72 (t, 3H).
화합물 002	369.1	1H NMR (600 MHz, DMSO-D_6) δ 8.515 (dd, 1H), 7.638 – 7.579 (m, 1H), 7.500 – 7.422 (m, 2H), 7.313 – 7.232 (m, 2H), 6.696 (ddd, 1H), 6.657 (s, 1H), 5.220 (s, 2H), 5.055 (td, 2H), 3.632 (dd, 2H), 3.515 (dd, 2H), 1.314 (d, 3H).
화합물 003	385.1	1H NMR (600 MHz, DMSO-D_6) δ 8.536 (d, 1H), 7.614 (td, 1H), 7.544 (d, 1H), 7.496 – 7.421 (m, 2H), 7.311 – 7.232 (m, 2H), 7.155 – 7.085 (m, 2H), 6.719 (dd, 1H), 5.236 (s, 2H), 5.027 – 4.969 (m, 1H), 4.447 (dt, 1H), 3.776 (ddd, 1H), 3.719 (dt, 1H), 2.555 (s, 3H).
화합물 004	385.1	1H NMR (600 MHz, DMSO-D_6) δ 8.522 (d, 1H), 7.609 (td, 1H), 7.494 (d, 1H), 7.489 – 7.433 (m, 1H), 7.328 (s, 1H), 7.315 (s, 1H), 7.304 – 7.233 (m, 2H), 7.063 (s, 1H), 6.707 (dd, 1H), 5.246 (s, 2H), 2.551 (s, 3H), 1.558 (s, 6H).
화합물 005 - En1	400.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.22 (s, 1 H), 7.58 (dt, 1 H), 7.46 - 7.38 (m, 3 H), 7.28 - 7.22 (m, 3 H), 7.18 (s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.13 - 5.08 (m, 3 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 3.78 - 3.74 (m, 1 H), 2.52 - 2.49 (m, 3 H), 1.52 (s, 3 H).
화합물 005 - En2	400.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.22 (s, 1 H), 7.60 (dt, 1 H), 7.46-7.39 (m, 3 H), 7.26 - 7.22 (m, 3 H), 7.18 (s, 1 H), 6.87 - 6.84 (m, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.13 - 5.08 (m, 3 H), 3.95 - 3.91 (m, 1 H), 3.78 - 3.74 (m, 1 H), 2.52 - 2.49 (m, 3 H), 1.52 (s, 3 H).

[1142]

화합물 006	387.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δH ppm: 9.03 (d, 1 H), 7.59 (dt, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.22 - 7.28 (m, 2 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.97 (t, 2 H), 3.64 (dd, 2 H), 3.54 (dd, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H)
화합물 007 - En1	412.3	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9.07 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.46 - 7.40 (m, 2 H), 7.28 - 7.22 (m, 2 H), 6.90 - 6.84 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.64 - 3.56 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.24 - 3.18 (m, 1 H) 2.46 - 2.39 (m, 5 H)
화합물 007 - En2	412.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.07 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.59 (t, 1 H), 7.46 - 7.40 (m, 2 H), 7.28 - 7.22 (m, 2 H), 6.90 - 6.84 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.63 - 3.58 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.24 - 3.20 (m, 1 H) 2.47 - 2.41 (m, 5 H).
화합물 008	418.4	(400 MHz, DMSO-D_6, VT at 90 °C) δ ppm: 8.92 (d, 1 H), 7.55–7.52 (m, 1 H), 7.43–7.38 (m, 2 H), 7.24–7.17 (m, 2 H), 6.84 (dd, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.42–4.35 (m, 1 H), 3.04–2.99 (m, 1 H), 2.92–2.88 (m, 1 H), 2.74–2.66 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.14–1.88 (m, 2 H), 1.33–1.21 (m, 1 H)
화합물 014 - En1	383.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.19 (s, 1 H), 8.59 - 8.57 (m, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.38 - 7.34 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.9 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.11 (s, 3 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.76 (dd, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H).
화합물 014 - En2	383.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.19 (s, 1 H), 8.59 - 8.57 (m, 1 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.38 - 7.34 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.11 (s, 3 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.75 (dd, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H).
화합물 015	370.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.00 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.87 (t, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 6.89 - 6.86 (m, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.97 (t, 2 H), 3.65 - 3.61 (m, 2 H), 3.55 - 3.31 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H),1.31 (s, 3 H).
화합물 016 - En1	395.1	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.04 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 6.92 - 6.89 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.25 (brs, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.60 - 3.59 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.22 - 3.20 (m, 1 H) 2.47 - 2.41 (m, 5 H).
화합물 016 - En2	395.1	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.05 (s, 1 H), 8.59 - 8.57 (m, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.36 - 7.34 (m, 1 H), 6.92 - 6.89 (m, 2H), 6.33 (s, 1 H), 5.25 (brs, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.63 - 3.56 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.24 - 3.20 (m, 1 H) 2.47 - 2.41 (m, 5 H).
화합물 017 - En1	401.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.80 (s, 1 H), 8.59–8.57 (m, 1 H), 7.86–7.82 (m, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.37–7.31 (m, 2 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.40–4.33 (m, 1 H), 2.97–2.87 (m, 2 H), 2.67–2.66 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.09-2.06 (m, 1 H), 1.98–1.81 (m, 1 H).

[1143]

화합물 017 - En2	401.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.80 (s, 1 H), 8.59–8.57 (m, 1 H), 7.86–7.82 (m, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.37–7.31 (m, 2 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.40–4.33 (m, 1 H), 2.97–2.87 (m, 2 H), 2.67–2.66 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.09-2.06 (m, 1 H), 1.98–1.81 (m, 1 H).
화합물 018 - En1	353.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.07 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H) 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.49 (bs, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.11 (bs, 1 H), 6.90 - 6.87 (m, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.50 - 4.43 (m, 1 H), 2.50 - 2.49 (m, 3 H), 1.36 (s, 3 H),
화합물 018 - En2	353.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.07 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H) 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.49 (bs, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.10 (bs, 1 H), 6.90 - 6.87 (m, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.48 - 4.44 (m, 1 H), 2.50 - 2.49 (m, 3 H), 1.36 (s, 3 H)
화합물 019 - En1	346.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.05 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.37 (brs, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.16 (s, 1H), 6.79 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.24 - 1.20 (m, 1 H), 0.59 - 0.55 (m, 2 H), 0.37 - 0.33 (m, 2 H).
화합물 019 - En2	346.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.05 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.37 (brs, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.16 (s, 1H), 6.79 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 3.91 (d, 1 H), 3.76 - 3.73 (m, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.25 - 1.19 (m, 1 H), 0.59 - 0.55 (m, 2 H), 0.37 - 0.33 (m, 2 H).
화합물 020	333.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.89 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.98 (br s, 2 H), 3.76 (d, 2 H), 3.63 (d, 2 H), 3.52 (d, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.24 - 1.20 (m, 1 H), 0.59 - 0.57 (m, 2 H), 0.35 - 0.31 (m, 2 H).
화합물 021 - En1	358.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.91 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.80 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 3.76 (dd, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 3.27 (s, 1 H), 3.23 - 3.19 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.42 - 2.40 (m, 2 H), 1.24 - 1.20 (m, 1 H), 0.58 - 0.55 (m, 2 H), 0.37 - 0.34 (m, 2 H).
화합물 021 - En2	358.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.91 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.81 - 6.78 (m, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.27 (brs, 1 H), 3.76 - 3.74 (m, 2 H), 3.62 - 3.56 (m, 2 H), 3.30 - 3.17 (m, 2 H), 2.46 - 2.37 (m, 5 H), 1.24-1.2 (m, 1 H), 0.59 - 0.56 (m, 2 H), 0.39 - 0.31 (m, 2 H).
화합물 023 - En1	316.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.94 (s, 1 H), 7.49 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.10 (br s, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 4.48 - 4.41 (m, 1 H), 3.76 (d, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.36 (d, 3 H), 1.25 - 1.19 (m, 1 H), 0.59 - 0.55 (m, 2 H), 0.37 - 0.33 (m, 2 H)
화합물 023 - En2	316.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.94 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H) , 7.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.78 (dd, J1 = 2.0 Hz, J2 = 9.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 1 H), 0.59 - 0.55 (m, 2 H), 0.37 - 0.33 (m, 2 H)

[1144]

[1145]

화합물 025	343.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.97 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 6.82 - 6.85 (dd, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.24 - 6.53 (tt, 2 H), 4.97 (t, 2 H), 4.23 - 4.31 (dt, 2 H), 3.62 - 3.66 (m, 2 H), 3.54 (t, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H).
화합물 027 - En1	374.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.76 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.52–6.24 (m, 2 H), 4.41–4.22 (m, 3 H), 2.98–2.87 (m, 2 H), 2.71–2.63 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.38–2.31 (m, 1 H), 2.12–2.03 (m, 1 H), 1.94–1.86 (m, 1 H).
화합물 027 - En2	374.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.76 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 6.53–6.24 (m, 2 H), 4.41–4.22 (m, 3 H), 2.98–2.87 (m, 2 H), 2.71–2.63 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.38–2.31 (m, 1 H), 2.12–2.03 (m, 1 H), 1.94–1.86 (m, 1 H).
화합물 028 - En1	326.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.03 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.84 - 6.87 (dd, 1 H), 6.24 - 6.53 (tt, 2 H), 4.43 - 4.50 (m, 1 H), 4.23 - 4.31 (dt, 2 H), 2.50 (t, 3 H), 1.34 (d, 3 H).
화합물 028 - En2	326.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.03 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.84-6.87 (dd, 1 H), 6.24-6.53 (tt, 2 H), 4.43-4.50 (m, 1 H), 4.23-4.31 (dt, 2 H), 2.50 (t, 3 H), 1.34 (d, 3 H).
화합물 029 - En1	403.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.20 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.38 (brs, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 5.16 (brs, 1 H), 3.92 (d, 1 H), 3.75 (d, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H).
화합물 029 - En2	403.2	400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.20 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.17 (brs, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).
화합물 030	390.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.01 (d, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.79 – 6.82 (dd, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.98 (t, 3 H), 3.62 – 3.66 (m, 2 H), 3.51 – 3.55 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.32 (S, 3 H).
화합물 031	373.1	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.09 (d, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.45 – 4.50 (m, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 1.37 (d, 3 H).
화합물 032 - En1	384.1	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.94 (s, 1 H), 8.58 - 8.57 (d, 1 H), 7.88 - 7.83 (m, 1 H), 7.58 - 7.56 (d, 1 H), 7.43 - 7.41 (d, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 6.89 - 6.86 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 5.03 (d, 1 H), 3.65 - 3.60 (m, 2 H), 3.56 - 3.51 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H) 1.39 (s, 3 H).

[1146]

화합물 032 - En2	384.1	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.94 (s, 1 H), 8.58 - 8.57(d, 1 H), 7.88 - 7.83 (m, 1 H), 7.58 - 7.56 (d, 1 H), 7.43 - 7.41 (d, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 6.89 - 6.86 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.31 (s, 1H), 5.11 (s, 2 H), 5.03 (d, 1 H), 3.65 - 3.60 (m, 2 H), 3.56 - 3.51 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H) 1.39 (s, 3 H).
화합물 033 - En1	369.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.17 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H) 7.86 - 7.84 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.48 - 7.43 (m, 2 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.92 - 6.89 (dd, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 5.01 (t, 1 H), 4.47 - 4.43 (m, 1 H), 3.79 - 3.70 (m, 2 H), 2.52 (s, 3 H).
화합물 033 - En2	369.1	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.17 (d, 1 H), 8.59 - 8.57 (dd, 1 H) 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.56- (d, 1 H), 7.48 - 7.43 (m, 2 H), 7.37 - 7.35 (m, 1 H), 7.17 (bs, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.92 - 6.89 (dd, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 5.01 (t, 1 H), 4.47 - 4.43 (m, 1 H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 2.52 (s, 3H)
화합물 034 - En1	368.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.19 (s, 1H), 7.48 (d, 3 H),7.32-7.47 (m, 4 H), 7.17 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.85 – 6.88 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.04 (s, 3 H), 4.43 - 4.48 (m, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 2.49 - 2.52 (s, 3 H).
화합물 034 - En2	368.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.19 (s, 1H), 7.48 (d, 3 H),7.32-7.47 (m, 4 H), 7.17 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.85 – 6.88 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.04 (s, 3 H), 4.43-4.48 (m, 1 H), 3.70-3.80 (m, 2 H), 2.49-2.52 (s, 3 H).
화합물 035 - En1	403.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.90 (d, 1 H), 7.49–7.41 (m, 2 H), 7.39–7.32 (m, 4 H), 6.84–6.81 (m, 2 H), 6.37–6.07 (m, 2 H), 5.21 (t, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 3.64–3.54 (m, 2 H), 2.68–2.56 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.40–2.29 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H).
화합물 035 - En2	403.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.90 (d, 1 H), 7.49–7.41 (m, 2 H), 7.39–7.32 (m, 4 H), 6.84–6.81 (m, 2 H), 6.37–6.07 (m, 2 H), 5.21 (brs, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 3.63–3.54 (m, 2 H), 2.68–2.56 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.40–2.29 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H)
화합물 036 - En1	404.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.86 (d, 1 H), 8.58–8.56 (m, 1 H), 7.84 (td, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.37–7.33 (m, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.83 (s, 1H), 6.36–6.07 (m, 2 H), 5.20 (brs, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.63–6.54 (m, 2 H), 2.57–2.50 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.38–2.32 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H).
화합물 036 - En2	404.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.86 (d, 1 H), 8.58–8.56 (m, 1 H), 7.84 (td, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.37–7.33 (m, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 6.83 (s, 1H), 6.36–6.07 (m, 2 H), 5.20 (brs, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.63–6.54 (m, 2 H), 2.57–2.50 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.38–2.32 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H).
화합물 037 - En1	395.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.10 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.55 (dd, 1 H), 7.93-7.90 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.45-7.42 (m, 2 H), 6.89-6.86 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 5.09 (s, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.44-2.41 (m, 2 H)

화합물 037 - En2	395.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.09 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.56-8.55 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45-7.42 (m, 2 H), 6.89-6.86 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 5.28 (t, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 3.64 - 3.56 (m, 2 H), 3.26-3.18 (m, 2 H), 2.49-2.42(m, 5 H).
화합물 038 - En1	425.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.06 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.88 - 6.85 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.26 (t, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.62-3.56 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.24-3.18 (m, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 2.47-2.42 (m, 2H)
화합물 038 - En2	425.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.06 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.05-7.02 (m, 1 H), 6.87-6.85 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.26 (t, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.62-3.56 (m, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 3.24-3.18 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.43-2.39 (s, 2 H).
화합물 039 - En1	463.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.07 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 7.80–7.70 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.87 (dd, 1H), 6.35 (s, 1 H), 5.26–5.23 (m, 3 H), 3.60 (t, 2 H), 3.31–3.28 (m, 1 H), 3.24–3.18 (m, 1 H) 2.49 (s, 3 H), 2.47–2.41 (m, 2 H).
화합물 039 - En2	463.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.07 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 7.80–7.70 (m, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.87 (dd, 1H), 6.35 (s, 1 H), 5.25–5.23 (m, 3 H), 3.60–3.57(m, 2 H), 3.31–3.28 (m, 1 H), 3.24–3.18 (m, 1 H) 2.49 (s, 3 H), 2.47–2.41 (m, 2 H).
화합물 040 - En1	416.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.06 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.47–7.43 (m, 2 H), 6.9 (s, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.25 (brs, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.63-3.57 (m, 2 H), 3.31 (m, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.47–2.41 (m, 2 H).
화합물 040 - En2	416.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.06 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.47–7.43 (m, 2 H), 6.9 (s, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.63-3.56 (m, 2 H), 3.31–3.29 (m, 1 H), 3.26–3.20 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.47–2.41 (m, 2 H).
화합물 041 - En1	409.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.84 (dd, 2 H), 8.68 - 8.64 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.09 (t, 1 H), 4.37 - 4.33 (m, 1 H), 3.58 - 3.53 (m, 1 H), 3.44 - 3.38 (m, 1 H), 2.67 - 2.60 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H).
화합물 041 - En2	409.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.84 (dd, 2 H), 8.68 - 8.64 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 6.89 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.10 (t, 1 H), 4.37 - 4.33 (m, 1 H), 3.57 - 3.53 (m, 1 H), 3.44 - 3.38 (m, 1 H), 2.67 - 2.59(m, 2 H), 2.43 (s, 3 H).
화합물 042 - En1	408.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.89 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.56–8.54 (m, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.45–7.40 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.09 (s, 3 H), 4.37–4.35 (m, 1 H), 3.58–3.54 (m, 1 H), 3.44–3.39 (m, 1 H), 2.67–2.58 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H).

[1147]

화합물 042 - En2	408.3	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.89 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.56–8.54 (m, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.45–7.40 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.09 (s, 3 H), 4.37–4.35 (m, 1 H), 3.58–3.54 (m, 1 H), 3.44–3.39 (m, 1 H), 2.67–2.58 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H).
화합물 043 - En1	438.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.84 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.04-7.01 (m, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.09 (bs, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.38-4.34 (bs, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.58-3.54 (m, 1 H), 3.43-3.39 (m, 1 H), 2.67-2.59 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H).
화합물 043 - En2	438.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.84 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.04-7.01 (m, 1 H), 6.84 (dd, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.10 (bs, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 4.36 (bs, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.58-3.54 (m, 1 H), 3.43-3.39 (m, 1 H), 2.67-2.59 (m, 2 H), 2.50(s, 3 H).
화합물 044 - En1	476.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.83 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.80–7.73 (m, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.09 (brs, 1 H), 4.37–4.33 (m, 1 H), 3.57–3.54 (m, 1 H), 3.41–3.38 (m, 1 H), 2.67–2.56 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H).
화합물 044 - En2	476.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.83 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.80–7.7 (m, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 5.09 (brs, 1 H), 4.37–4.35 (m, 1 H), 3.56–3.54 (m, 1 H), 3.42–3.38 (m, 1 H), 2.67–2.57 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H).
화합물 045 - En1	429.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.85 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.14–5.11 (m, 3 H), 4.37–4.33 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.59–3.53 (m, 1 H), 3.44–3.39 (m, 1 H), 2.67–2.60 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H)
화합물 045 - En2	429.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 8.85 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.14–5.11 (m, 3 H), 4.37–4.33 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.59–3.53 (m, 1 H), 3.44–3.39 (m, 1 H), 2.67–2.60 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H).
화합물 046 - En1	396.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.08 (d, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 8.69-8.68 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 6.93-6.90 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.61-3.59 (m, 2 H), 3.31-3.20 (m, 2 H), 2.46-2.42 (m, 5 H).
화합물 046 - En2	396.2	(400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 9.07 (d, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 8.69-8.64 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 6.93-6.90 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 5.25 (t, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.64-3.56 (m, 2 H), 3.24 - 3.18 (m, 2 H), 2.49-2.41 (m, 5 H).

[1148]

키랄 분석 데이터

키랄 SFC						
화합물 코드	컬럼 명칭	공용매	공용매(%)	유속 [g/분]	RT [분]	*순도 [%]*
화합물 005 - En1	C5	MeOH	30	3	9.05	99.9
화합물 005 - En2	C5	MeOH	30	3	12.17	98
화합물 007 - En1	C9	MeOH 중 0.5%DEA	25	3	4.46	99.8
화합물 007 - En2	C9	MeOH 중 0.5%DEA	25	3	5.41	99.9
화합물 014 - En1	C3	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	5.52	98.6
화합물 014 - En2	C3	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	6.32	98.3
화합물 016 - En1	C2	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	7	99.9
화합물 016 - En2	C2	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	5.77	99.9
화합물 017 - En1	C1	IPA 중 0.5%IP 아민	35	3	4.14	92.5
화합물 017 - En2	C1	IPA 중 0.5%IP 아민	35	3	6.4	98.8
화합물 018 - En1	C2	MeOH	40	3	4.83	99.9
화합물 018 - En2	C2	MeOH	40	3	5.71	99.7
화합물 019 - En1	C1	MeOH 중 0.5%DEA	30	3	4.01	98.4
화합물 019 - En2	C1	MeOH 중 0.5%DEA	30	3	3.12	99.9
화합물 021 - En1	C9	MeOH 중 0.5%DEA	30	3	2.62	99.7
화합물 021 - En2	C9	MeOH 중 0.5%DEA	30	3	3.07	99.9
화합물 023 - En1	C2	MeOH	30	3	4.99	99.9
화합물 023 - En2	C2	MeOH	30	3	6.27	99.8
화합물 027 - En1	C12	IPA	25	3	3.7	99.5
화합물 027 - En2	C12	IPA	25	3	5.25	98.1
화합물 028 - En1	C8	EtOH 중 0.5%DEA	10	3	3.25	99.7

[1149]

화합물 028 - En2	C8	EtOH 중 0.5%DEA	10	3	5.04	99.9
화합물 029 - En1	C6	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	13.19	99.5
화합물 029 - En2	C9	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	5.42	99.1
화합물 032 - En1	C1	MeOH	30	3	3.3	99.9
화합물 032 - En2	C1	MeOH	30	3	6.42	99.6
화합물 033 - En1	C4	MeOH	25	3	6.59	99.9
화합물 033 - En2	C4	MeOH	25	3	5.12	96.6
화합물 034 - En1	C2	MeOH 중 0.5%DEA	35	3	2.98	99.7
화합물 034 - En2	C2	MeOH 중 0.5%DEA	35	3	3.45	95.8
화합물 035 - En1	C6	MeOH	30	3	3.34	99.9
화합물 035 - En2	C6	MeOH	30	3	6.4	99.9
화합물 036 - En1	C12	MeOH	30	3	7.44	99.6
화합물 036 - En2	C12	MeOH	30	3	11.97	99.7
화합물 037 - En1	C9	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	4.15	99.9
화합물 037 - En2	C9	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	3.17	99.4
화합물 038 - En1	C13	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	4.25	9.9
화합물 038 - En2	C13	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	7.27	99.9
화합물 039 - En1	C1	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	3.38	99.8
화합물 039 - En2	C1	MeOH 중 0.5%DEA	40	3	5.41	99.9
화합물 040 - En1	C3	MeOH 중 0.5%DEA	30	3	8.21	99.9
화합물 040 - En2	C3	MeOH 중 0.5%DEA	30	3	11.05	99.9
화합물 041 - En1	C11	IPA 중 0.5%IP 아민	10	3	3.49	99.7
화합물 041 - En2	C11	IPA 중 0.5%IP 아민	10	3	4.33	98.3
화합물 042 - En1	C6	MeOH	40	3	2.54	99.9

[1150]

화합물 042 - En2	C6	MeOH	40	3	3.66	99.7
화합물 043 - En1	C12	MeOH	30	3	1.75	99.9
화합물 043 - En2	C12	MeOH	30	3	2.77	99.9
화합물 044 - En1	C10	IPA 중 0.5%IP 아민	15	3	2.26	99.9
화합물 044 - En2	C10	IPA 중 0.5%IP 아민	15	3	5.5	99.5
화합물 045 - En1	C12	MeOH	30	3	2.35	99.9
화합물 045 - En2	C12	MeOH	30	3	3.06	99.8
화합물 046 - En1	C8	MeOH 중 0.5%DEA	20	3	1.59	99.8
화합물 046 - En2	C7	MeOH 중 0.5%DEA	30	3	3.07	99.1

*Chiralpak AD-H(4.6*250 mm)5 μm = C1; Chiralpak IC (4.6*250 mm)5 μm = C2; Chiralpak IE-3(4.6*150 mm)3 μm = C3, Chiralpak IF-3(4.6*150 mm)3 μm = C4; Chiralpak IF (4.6*250 mm)5 μm = C5; Chiralpak IG-3(4.6*150 mm)3 μm = C6; ChiralCel OD-3(4.6*150 mm)3 μm = C7; ChiralCel OJ-H(4.6*250 mm)5 μm = C8; (R,R) WHELK-01 (4.6*150 mm)3.5 μm = C9; Chiralpak IK (4.6*250 mm)5 μm = C10, Chiralpak AS-3 (4.6*150 mm)3 μm = C11; Chiralpak IG (4.6*250 mm)5 μm = C12; LUX 아밀로오스-2 (4.6*250 mm)5 μm = C13*

[1151]

[1152] **파트 B**

[1153] ***TRPM3 이온 채널 유도 Ca2+ 흡수 모니터링.***

[1154] 본 발명의 화합물에 의한 마우스 TRPM3α2(mTRPM3) 이온 채널 억제를 모니터링하기 위해, mTRPM3알파2 또는 hTRPM3 과발현 세포주(플립-인 HEK293)를 사용하는 세포 시스템을 사용하였다. TRPM3 채널을 프레그니놀론 설페이트(PS)(50 μM)으로 자극/개방하여 Ca^{2+} 유입을 야기하였다.

[1155] mTRPM3에 대해, 칼슘 반응성 염료인 Fluor-4 AM 에스테르(Invitrogen)를 사용하여 세포내 Ca^{2+}를 측정하였다. 세포를 80~90%의 컨플루언스까지 배양하고, Versene(Invitrogen)으로 세척하고, 0.05% 트립신(Invitrogen)을 포함하는 단기 인큐베이션으로 표면으로부터 분리하였다. 완전 세포 배양 배지(DMEM, 글루타맥스, 10%FCS,NEAA,Pen-Strep)를 첨가하여 트립신화 프로세스를 중단시켰다. 세포를 수집하고, 실온에서 칼슘이 없는 Krebs 완충액 중에 재현탁하였다.

[1156] 세포 시딩 전(±2000개 세포/웰을 흑색, 384 웰 플레이트(Greiner)에 시딩하기 전), 희석된 화합물을 분석 플레이트에 첨가하고, PS과 함께 칼슘을 함유하는 Krebs 완충액 중에 용해시켰다. 이를 통해 2.4 mM Ca^{2+} 검정 용액을 수득하였다. 세포 첨가 직후에, Envision 형광 판독기(Perkin Elmer) 상에서 485 nM의 여기 및 535 nM에서의 방출을 사용하여 플레이트를 판독하였다.

[1157] 비-PS 자극 대조군 대 비히클과 포함하는 PS(50 μM)로 자극된 조건을 비교하여 채널 억제를 계산하였다. 이러한 활성을 억제하는 본 발명의 화합물의 능력을 다음과 같이 결정하였다: 억제 백분율 = [1-((시험 화합물을 포함하는 샘플에 대해 결정된 RFU - 양성 대조군 억제제를 포함하는 샘플에 대해 결정된 RFU) / (비히클의 존재하에 결정된 RFU - 양성 대조군 억제제를 포함하는 샘플에 대해 결정된 RFU))] * 100.

[1158] 시험된 예시적인 화합물 **화합물 001~004**의 활성이 아래 표에 도시되어 있다. 활성 범위 A, B 및 C는 Fluo-4 AM 검정에서의 IC50 값을 다음과 같이 나타낸다: "A": IC_{50} <1 μM; "B" : 1 μM ≤ IC_{50} ≤ 20 μM 및 "C" : IC_{50} > 20 μM.

화합물 코드	IC50
화합물 001	B
화합물 002	A
화합물 003	A
화합물 004	A

[1159]

화합물 코드	IC50
화합물 005 - En1	A
화합물 005 - En2	A
화합물 006	A
화합물 007 - En1	A
화합물 007 - En2	B
화합물 008	B
화합물 014 - En1	A
화합물 014 - En2	B
화합물 015	A
화합물 016 - En1	A
화합물 016 - En2	B
화합물 017 - En1	B
화합물 017 - En2	C
화합물 018 - En1	B
화합물 018 - En2	B
화합물 019 - En1	A
화합물 019 - En2	B
화합물 020	A
화합물 021 - En1	A
화합물 021 - En2	B
화합물 023 - En1	B

화합물 코드	IC50
화합물 023 - En2	B
화합물 025	B
화합물 027 - En1	B
화합물 027 - En2	C
화합물 028 - En1	C
화합물 028 - En2	C
화합물 029 - En1	A
화합물 029 - En2	B
화합물 030	A
화합물 031	B
화합물 032 - En1	B
화합물 032 - En2	A
화합물 033 - En1	B
화합물 033 - En2	A
화합물 034 - En1	A
화합물 034 - En2	A
화합물 035 - En1	A
화합물 035 - En2	B
화합물 036 - En1	A
화합물 036 - En2	B
화합물 037 - En1	A

화합물 코드	IC50
화합물 037 - En2	B
화합물 038 - En1	A
화합물 038 - En2	B
화합물 039 - En1	A
화합물 039 - En2	B
화합물 040 - En1	A
화합물 040 - En2	B
화합물 041 - En1	B
화합물 041 - En2	C
화합물 042 - En1	A
화합물 042 - En2	B
화합물 043 - En1	A
화합물 043 - En2	C
화합물 044 - En1	C
화합물 044 - En2	A
화합물 045 - En1	B
화합물 045 - En2	C
화합물 046 - En1	A
화합물 046 - En2	C