



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년12월01일

(11) 등록번호 10-2473482

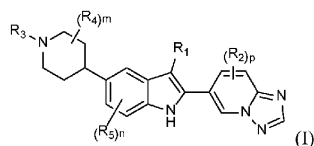
(24) 등록일자 2022년11월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/4196** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) **A61K 31/4427** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) **C07D 249/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4196 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7002353
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월28일
 심사청구일자 2020년06월26일
- (85) 번역문제출일자 2019년01월24일
- (65) 공개번호 10-2019-0022735
- (43) 공개일자 2019년03월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/039633
- (87) 국제공개번호 WO 2018/005586
 국제공개일자 2018년01월04일
- (30) 우선권주장
 201611022328 2016년06월29일 인도(IN)
 15/635,055 2017년06월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 W02010149769 A1
 (뒷면에 계속)
- 전체 청구항 수 : 총 10 항
- (73) 특허권자
 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
 미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
 덕맨, 알라릭 제이.
 미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
 도드, 담펠 에스.
 미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준
- 심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 [1,2,4]트리아졸로[1,5-A]피리디닐 치환된 인돌 화합물

(57) 요약

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, m, n, 및 p가 본원에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 개시된다. 또한 톨-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9를 통한 신호전달의 억제제로서 이러한 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물을 사용하는 방법이 개시된다. 이들 화합물은 염증성 및 자가면역 질환을 치료하는 데 유용하다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/4427 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 249/00 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

W02008065198 A1
W02006113458 A1
US20160096833 A1
US20110009444 A1
JP2014520846 A

(72) 발명자

하크, 타시르 샴술

미국 19067 펜실베이니아주 야들리 데니 드라이브 351

롬바르도, 루이스 제이.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

마코르, 존 이.

미국 02451 매사추세츠주 월섬 세컨드 애비뉴 153
사노피 내

무사리, 크리스토퍼 피.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

파수누리, 락스만

인도 560 099 방갈로르 카르나타카 봄마산드라 지
가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어
포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

라트나 쿠마르, 스리칸타

인도 560 099 방갈로르 카르나타카 봄마산드라 지
가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어
포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

셔우드, 트레버 씨.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

포시, 쇼샤나 엘.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

시스틀라, 라메쉬 쿠마르

인도 560 099 방갈로르 카르나타카 봄마산드라 지
가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어
포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

헷드, 수브라마야

인도 560 099 방갈로르 카르나타카 봄마산드라 지
가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어
포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

라마찬드라, 아누파마

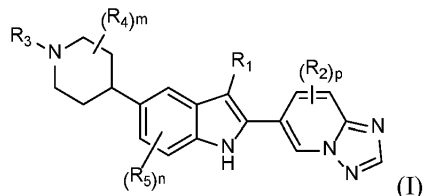
인도 560 099 방갈로르 카르나타카 봄마산드라 지
가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어
포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염.



여기서:

R_1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 이고;

각각의 R₂는 독립적으로 F, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CN, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCHF₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OC(O)CH₃, -NH₂, -NH(CH₂CH₃), -NH(CH₂CF₃), -NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -NHCH₂(페닐), -NHS(O)₂(시클로프로필), 시클로프로필, 모르폴리닐, 디옥스토오모르폴리닐, 또는 메틸피페라지닐이고;

R₃은 H, C₁₋₅ 알킬, C₂₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₂₋₅ 히드록시알킬, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH(CH₃), -C=N(NH₂), -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂CF₃, -C(O)CH₂CH₂OH, -C(O)CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂CH₂CN, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)OCH₂CH₂NH₂, -C(O)OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂NHS(O)₂CH₃, -C(O)NH(CH₂C(CH₃)₃), -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₂CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂NH(CH(CH₃)₂), -C(O)CH₂NH(CH₂CH(CH₃)₂), -C(O)CH₂NH(C(CH₃)₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH(CH₃)₂), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH(CH₃)₂), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂CH₂NH(CH(CH₃)₂), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂C(CH₃)₃), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH(CH₃)₂), -C(O)CH(CH₃)NH(CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₂CN), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂CN), -C(O)CH₂NH(CH₂C(O)NH₂), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂C(O)N(CH₃)₂), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂C(O)NH₂), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)CH₂C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂NH(CH₂CH₂OH), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₂OH), -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -C(O)CH₂NH(CH₂CH₂F), -C(O)CH₂NH(CH₂CF₃), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CHF₃), -C(O)CH₂NH(CH₂CH₂OCH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), -C(O)CH₂CH₂NH(CH₂CH₂OCH₃), -C(O)CH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂CH₃), -CH₂C(O)NH(CH(CH₃)₂), -CH(CN)C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂CF₃), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)N(CH₂CH₂CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -CH₂C(O)N(CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂CN), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂CN), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), -CH(CH₃)CH₂S(O)₂(CH₂CH₂CH₂CH₃), -CH₂CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂NH(CH₃), -CH₂CH₂S(O)₂N(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂S(O)₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)S(O)₂CH₃, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂SCH₃), -C(O)NH(CH₂CH₂NH₂), -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂NH₂, -C(O)NH(CH₂CH₂N(CH₃)₂).

$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(2\text{-옥사-6-아자스피로 [3.3]헵타닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{피페라지노닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{피페라지닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{피리미디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{피롤리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{테트라히드로피라닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{테트라졸릴})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{티아졸릴})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{아제파닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{아제티디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{디옥소티오모르폴리닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{모르폴리닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{피페리디노닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{피롤리디노닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{피롤리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{옥세타닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{피롤리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{시클로프로필})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{시클로부틸})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{시클로헥실})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{옥세타닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{시클로프로필})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{시클로헥실})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{시클로펜틸})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{시클로헥실})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{시클로헥실})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})(\text{시클로프로필})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})(\text{시클로프로필})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2(\text{시클로프로필}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2(\text{테트라히드로푸라닐}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2(\text{시클로프로필}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2(\text{시클로헥실}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2(\text{테트라히드로푸라닐}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2(\text{피페리디닐}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2(\text{피롤리디닐}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{모르폴리닐}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{피페라지닐}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{피페리디닐}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{피롤리디닐}))$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{아제티디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{피롤리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{아제티디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{피롤리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{디옥소티오모르폴리닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{이미다졸릴})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{모르폴리닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{피페라지닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{피롤리디닐})$, $-\text{CH}_2(\text{시클로프로필})$, $-\text{CH}_2(\text{디옥소테트라히드로티오피라닐})$, $-\text{CH}_2(\text{이미다졸릴})$, $-\text{CH}_2(\text{이속사졸릴})$, $-\text{CH}_2(\text{모르폴리닐})$, $-\text{CH}_2(\text{옥사디아졸릴})$, $-\text{CH}_2(\text{옥사졸릴})$, $-\text{CH}_2(\text{옥세타닐})$, $-\text{CH}_2(\text{페닐})$, $-\text{CH}_2(\text{피라지닐})$, $-\text{CH}_2(\text{피라졸릴})$, $-\text{CH}_2(\text{피리다지닐})$, $-\text{CH}_2(\text{피리미디닐})$, $-\text{CH}_2(\text{테트라졸릴})$, $-\text{CH}_2(\text{티아디아졸릴})$, $-\text{CH}_2(\text{티아졸릴})$, $-\text{CH}_2(\text{트리아졸로닐})$, $-\text{CH}_2(\text{트리아졸릴})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{피라졸릴})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{피리다지닐})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{피리미디닐})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{디옥소이소티아졸리디닐})$, $-\text{CH}(\text{CN})(\text{옥세타닐})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{모르폴리닐})$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{피페리디닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{모르폴리닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(2\text{-옥사-6-아자스피로 [3.3]헵타닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{아제티디닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{디옥시도티아디아지나닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{디옥시도티아졸리디닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{디옥시도티오모르폴리닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{디옥소티오모르폴리닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(2\text{-옥사-6-아자스피로 [3.3]헵타닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{피페라지노닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{피페라지닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{피페리디닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{피롤리디닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})(\text{시클로프로필})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})(\text{시클로프로필})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{시클로프로필})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{테트라히드로피라닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{시클로펜틸})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{피라졸릴})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{아제티디닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2(\text{옥세타닐}))$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{시클로부틸})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{시클로프로필})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{옥세타닐})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{테트라히드로피라닐})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{모르폴리닐})$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{페닐})$ 이고;

각각의 R_4 는 독립적으로 F, -OH, C_{1-2} 알킬, 또는 $-\text{OCH}_3$ 이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_4 는 =O를 형성하거나; 또는 여기서 m이 적어도 2인 경우에, 각각 피페리디닐 고리 내의 질소 원자에 인접한 상이한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 가교를 형성할 수 있고;

각각의 R_5 는 독립적으로 F, Cl, -CN, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, 또는 $-\text{OCH}_3$ 이고;

m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

n은 0이고;

p는 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고;

각각의 R_2 는 독립적으로 $-CH_3$, $-OCH_3$, 또는 $-CH_2OCH_3$ 이고;

R_3 은 H , $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH_2CH_2CN$, $-C(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(O)NH(CH(CH_3)_2)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2NH_2$, $-CH_2C(O)NH$ (시클로부틸), $-CH_2C(O)NH$ (시클로프로필), $-CH_2C(O)NH$ (메틸옥세타닐), $-CH_2C(O)N(CH_3)$ (시클로프로필), 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, $-CH_2$ (옥사졸릴), $-CH_2$ (피라졸릴), $-CH_2$ (테트라졸릴), $-CH_2$ (트리아졸릴), $-CH_2$ (메틸트리아졸릴), $-CH_2C(O)$ (2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐), $-CH_2C(O)$ (아제티디닐), $-CH_2C(O)$ (디옥시도티아디아지나닐), $-CH_2C(O)$ (디옥시도티오모르폴리닐), $-CH_2C(O)$ (모르폴리닐), $-CH_2C(O)$ (메톡시에틸피페라지닐), $-CH_2C(O)$ (피페리디닐), $-CH_2C(O)$ (히드록시피페리디닐), $-CH_2C(O)$ (피롤리디닐), $-CH_2C(O)$ (히드록시피롤리디닐), $-C(O)$ (아제티디닐), $-C(O)$ (메틸시클로프로필), $-C(O)$ (메틸옥세타닐), 또는 $-C(O)CH_2$ (모르폴리닐)이고;

m 은 0이고;

n 은 0이고;

p 는 0, 1 또는 2인

화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 이고;

각각의 R_2 는 독립적으로 $-CH_3$ 또는 $-OCH_3$ 으로부터 선택되고;

R_3 은 H , $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 이고;

m 은 0이고;

n 은 0이고;

p 는 1 또는 2인

화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 이고;

각각의 R_2 는 독립적으로 F , Cl , $-CN$, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 으로부터 선택되고;

R_3 은 $-CH_2CN$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(O)CH_2NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 또는 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 이고;

m 은 0이고;

n 은 0이고;

p 는 1 또는 2인

화합물 또는 그의 염.

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2016년 6월 29일에 출원된 인도 가출원 일련 번호 201611022328 및 2017년 6월 27일에 출원된 미국 출원 일련 번호 15/635,055의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.
- [0003] 설명
- [0004] 본 발명은 일반적으로 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달의 억제제로서 유용한 [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리디닐 치환된 인돌 화합물에 관한 것이다. [1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리디닐 치환된 인돌 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 발명은 추가로 TLR 조정과 관련된 상태, 예컨대 염증성 및 자가면역 질환의 치료에 유용한 적어도 1종의 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 포유동물에서 TLR의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0005] 톨/IL-1 수용체 패밀리의 구성원은 염증 및 숙주 저항성의 중요한 조절제이다. 톨-유사 수용체 패밀리는 박테리아, 진균, 기생충, 및 바이러스를 포함한 감염성 유기체로부터 유래된 분자 패턴을 인식한다 (문헌 [Kawai, T. et al., Nature Immunol., 11:373-384 (2010)]에서 검토됨). 리간드와의 수용체 결합은 이량체화 및 톨/IL-1 수용체 (TIR) 도메인으로 불리는 수용체 내의 보존된 세포질 모티프의 어댑터 분자의 동원을 유도한다. TLR3을 제외하고, 모든 TLR은 어댑터 분자 MyD88을 동원한다. IL-1 수용체 패밀리는 또한 세포질 TIR 모티프를 함유하고, 리간드 결합 시 MyD88을 동원한다 (문헌 [Sims, J.E. et al., Nature Rev. Immunol., 10:89-102 (2010)]에서 검토됨).
- [0006] 톨-유사 수용체 (TLR)는 1차 방어에 참여하는 진화상 보존된, 막횡단 선천성 면역 수용체의 패밀리아이다. 패턴 인식 수용체로서, TLR은 병원체 연관 분자 패턴 (PAMP)에 의해 활성화되어 외래 분자에 대해 보호하거나, 또는 위험 연관 분자 패턴 (DAMP)에 의해 활성화되어 손상된 조직으로부터 보호한다. 총 13종의 TLR 패밀리의 구성원이 세포 표면 또는 엔도솜 구획에 걸쳐 확인되었으며, 10종이 인간에서 확인되었다. TLR7-9가 세트 중에 있으며, 엔도솜에 위치하고, 단일-가닥 RNA에 반응하거나 (TLR7 및 TLR8) 또는 시토신-포스페이트-구아닌 (CpG) 모티프를 함유하는 비메틸화 단일-가닥 DNA에 반응한다 (TLR9).
- [0007] TLR7/8/9의 활성화는 다양한 염증 반응 (시토카인 생산, B 세포 활성화 및 IgG 생산, 제I형 인터페론 반응)을 개시할 수 있다. 자가면역 장애의 경우에, TLR7/8/9의 이상 지속된 활성화는 질환 상태의 악화로 이어진다. 마우스에서 TLR7의 과다발현은 자가면역 질환을 악화시키는 것으로 밝혀진 반면, 마우스에서 TLR7의 녹아웃은 루푸스-경향 MRL/lpr 마우스에서 질환에 대해 보호적인 것으로 발견되었다. TLR7 및 9의 이중 녹아웃은 추가로 증진된 보호를 보여주었다.
- [0008] 수많은 상태가 시토카인, IFN 생산 및 B 세포 활성화의 조절을 수반하는 치료에 의해 이익을 얻을 수 있기 때문에, TLR7 및/또는 TLR8 및/또는 TLR9를 조정할 수 있는 새로운 화합물 및 이들 화합물을 사용하는 방법이

매우 다양한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공할 수 있음이 바로 명백하다.

[0009] 본 발명은 TLR7/8/9를 통한 신호전달의 효과적인 억제제인 것으로 발견된 새로운 부류의 [1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘일 치환된 인돌 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수, 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 것으로 제공된다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9를 통한 신호전달의 억제제로서 유용하고 증식성 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환의 치료에 유용한 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.

[0011] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체, 및 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9의 억제를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9의 억제 방법을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 (그의 염, 용매화물 및 전구약물 포함)을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 제공한다.

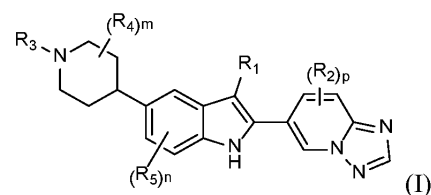
[0017] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 관련 상태, 예컨대 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 증식성 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물의 용도를 제공한다.

[0018] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 다양한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 관련 상태를 치료, 예방 또는 치유하는 데 사용될 수 있다. 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물은 다양한 치료 영역에서의 질환 또는 장애, 예컨대 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 증식성 질환을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 진행을 늦추는 데 유용하다.

[0019] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 본 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 발명의 제1 측면은 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.



[0021]

[0022] 여기서:

[0023] R₁은 H, Cl, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시-플루오로알킬, -CR₂=CH₂, C₃₋₆ 시클로알킬, -CH₂(C₃₋

₆ 시클로알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고;

[0024] 각각의 R₂는 독립적으로 할로, -CN, -OH, -NO₂⁺, C₁₋₃ 알킬, -CD₃, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 아미노알킬, -O(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₄ 알킬), C₁₋₃ 플루오로알콕시, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NR_yR_y, -NR_yR_y, -NR_y(C₁₋₃ 플루오로알킬), -NR_y(C₁₋₄ 히드록시알킬), -NR_xCH₂(페닐), -NR_xS(O)₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -NR_x(CH₂-시클로프로필), C₃₋₆ 시클로알킬, 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 메틸피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 또는 -C(O)(티아졸릴)이고;

[0025] R₃은

[0026] (a) -L₁-A; 또는

[0027] (b) H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 히드록시-플루오로알킬, -CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x, -C=N(NR_xR_x), -(CR_xR_x)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃ 알킬), -CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_yR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -CH₂CH(OH)CH₂NR_yR_y, -C(O)H, -C(O)(C₁₋₆ 알킬), -C(O)(C₁₋₄ 히드록시알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 클로로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y, -C(O)CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C₁₋₆ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅ 히드록시-플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬)), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂N((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬))₂, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃N((CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 알킬))₂, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₃S(O)₂NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CHR_y(CH₂OH)), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -CH(CN)C(O)NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ 플루오로알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₄ 히드록시알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₄ 알킬)(C₁₋₃ 히드록시알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₃ 히드록시알킬)(C₃₋₆ 시클로알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CR_xR_x)₀₋₃S(O)₂(C₁₋₄ 알킬), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃ 플루오로알킬), -(CR_xR_x)₀₋₂S(O)₂NR_yR_y, -(CR_xR_x)₀₋₂NR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)C(O)OH, -C(O)C(O)NR_yR_y, 또는 -C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y이고;

[0028] L₁은 결합, -(CR_xR_x)₁₋₂⁻, -(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)⁻, -(CR_xR_x)₁₋₂O⁻, -CR_xR_xC(O)⁻, -(CR_xR_x)₂NR_x(CR_xR_x)₀₋₁⁻, -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₄⁻, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃⁻, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₀₋₂⁻, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂N(C₁₋₂ 히드록시알킬)(CR_xR_x)₀₋₂⁻, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)⁻, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x⁻, -(CR_xR_x)₀₋₂C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)⁻, -(CR_xR_x)₀₋₂C(O)N(C₁₋₂ 히드록시알킬)(CR_xR_x)₁₋₂⁻, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁O⁻, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₂NHS(O)₂⁻, -C(O)CR_x(NH₂)CR_xR_x⁻, -C(O)C(O)(CR_xR_x)₀₋₂⁻, -C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂⁻, 또는 -S(O)₂⁻이고;

[0029] A는 각각 -L₂-R_a 및 0 내지 4개의 R_b로 치환된 2-옥사-6-아자스피로[3,3]헵타닐, 4-옥사스피로[2.5]옥타닐, 7-아자스피로[3.5]노나닐, 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 9-아자비시클로[3.3.1]노나닐, 아다만타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아제파닐, 디히드로이노닐, 디히드로피리미디노닐, 디옥사닐, 디옥시도티아디아지나닐, 디옥시도티아졸리디닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 디옥소이소티

아졸리디닐, 디옥시도티아지나닐, 디옥소테트라히드로티오펜일, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오모르폴리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디노닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 모르폴리노닐, 나프탈레닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피라닐, 옥타히드로피롤로[3,4-b]피리디닐, 옥사졸리디노닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리다지노닐, 피리디노닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴놀리지노닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸로닐, 또는 트리아졸릴이고;

[0030] L_2 는 결합 또는 $-CR_xR_x-$ 이고;

[0031] R_a 는

[0032] (a) H, F, Cl, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_yR_y$, $-(CR_xR_x)_{1-3}C(O)NR_yR_y$, $-O(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-S(O)_2NR_xR_x$, $-O(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_xC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{0-3}C(O)OH$, $-C(O)(C_{1-5}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, 또는 $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ 알킬);

[0033] (b) 각각의 시클로알킬이 -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 및 $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 시클로알킬); 또는

[0034] (c) A_1 이 각각 -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-CH_2$ (브로모페닐), 및 $-CH_2CH_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜일, 또는 트리아졸릴인 A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, $-NR_xA_1$, 또는 $-C(O)NR_xA_1$ 이고;

[0035] 각각의 R_b 는 독립적으로 F, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-OCH_3$ 이고;

[0036] 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0037] 각각의 R_y 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0038] R_z 는 H, C_{1-2} 알킬, 또는 C_{1-2} 플루오로알킬이고;

[0039] 각각의 R_4 는 독립적으로 F, -OH, C_{1-2} 알킬, 또는 $-OCH_3$ 이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_4 는 =O를 형성하거나; 또는 여기서 m이 적어도 2인 경우에, 각각 피페리디닐 고리 내의 질소 원자에 인접한 상이한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_4 는 $-CH_2CH_2-$ 가교를 형성할 수 있고;

[0040] 각각의 R_5 는 독립적으로 F, Cl, -CN, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, 또는 $-OCH_3$ 이고;

[0041] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0042] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0043] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0044] 본 발명의 제2 측면은 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서:

[0045] R_1 은 H, Cl, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시-플루오로알킬, $-CR_z=CH_2$, C_{3-6} 시클로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고;

[0046] 각각의 R_2 는 독립적으로 할로, -CN, -OH, $-NO_2^+$, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 아미노알

킬, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{2-4} 알콕시알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NR_yR_y$, $-NR_yR_y$, $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_x(CH_2\text{-시클로프로필})$, C_{3-6} 시클로알킬, 메틸피페리딘, 메틸피페라지, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 또는 $-C(O)(\text{티아졸릴})$ 이고;

[0047] R_3 은

[0048] (a) $-L_1-A$; 또는

[0049] (b) H, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-3} 히드록시-플루오로알킬, $-CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x$, $-(CR_xR_x)_{1-4}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-4}O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), $-CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-3}C(O)OC(CH_3)_3$, $-(CR_xR_x)_{0-3}NR_yR_y$, $-(CR_xR_x)_{0-3}NR_x(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-CH_2CH(OH)CH_2NR_yR_y$, $-C(O)H$, $-C(O)(C_{1-6}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 히드록시알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 클로로알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-(CR_xR_x)_{0-3}C(O)OH$, $-C(O)(CH_2)_{0-2}O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)CR_xR_xS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)CR_xR_xNR_xS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}NR_yR_y$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_y(C_{1-6}$ 히드록시알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(C_{1-5}$ 히드록시-플루오로알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 히드록시알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x((CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬)), $-C(O)CR_x(NH_2)(CR_xR_x)_{1-4}NR_xR_x$, $-C(O)CR_x(NH_2)(CR_xR_x)_{1-4}NR_xC(O)NR_xR_x$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}NR_x(CH_2)_{0-1}C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{0-1}C(O)(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-3}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CHR_y(CH_2OH))$, $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_yR_y$, $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_xCH(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-3} 히드록시알킬), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2NR_xR_x$, $-C(O)C(O)OH$, $-C(O)C(O)NR_yR_y$, 또는 $-C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)_{1-2}NR_yR_y$ 이고;

[0050] L_1 은 결합, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}O-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-(CR_xR_x)_2NR_x(CR_xR_x)_{0-1}-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-4}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CR_xR_x)_{0-2}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}N(C_{1-2}$ 히드록시알킬)($CR_xR_x)_{0-2}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_x-$, $-(CR_xR_x)_{0-2}C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-(CR_xR_x)_{0-2}C(O)N(C_{1-2}$ 히드록시알킬)($CR_xR_x)_{1-2}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}O-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}NHS(O)_2-$, $-C(O)CR_x(NH_2)CR_xR_x-$, $-C(O)C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$, $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

[0051] A는 각각 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환된 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 4-옥사스피로[2.5]옥타닐, 7-아자스피로[3.5]노나닐, 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 9-아자비시클로[3.3.1]노나닐, 아다만타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아제파닐, 디히드로이노닐, 디히드로피리미디노닐, 디옥시도티아디아지나닐, 디옥시도이소티아졸리디닐, 디옥시도티아지나닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오모르폴리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디노닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 모르폴리노닐, 나프탈레닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피라닐, 옥사졸리디노닐, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 옥사졸릴, 페닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지노닐, 피리디노닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴놀리지노닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고;

[0052] L_2 는 결합 또는 $-CR_xR_x-$ 이고;

[0053] R_a 는

- [0054] (a) H, F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₅ 히드록시알킬, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃NHC(O)O(C₁₋₄ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_yR_y, -O(C₁₋₃ 플루오로알킬), -S(O)₂NR_xR_x, -O(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -NHS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄ 알킬), -NR_xC(O)(C₁₋₄ 알킬), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(C₁₋₅ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)NH(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)NR_yR_y, -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₃ 알킬);
- [0055] (b) 각각의 시클로알킬이 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, 및 -C(O)O(C₁₋₃ 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬 또는 -C(O)NH(C₃₋₆ 시클로알킬); 또는
- [0056] (c) A₁이 각각 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, -CH₂(브로모페닐), 및 -CH₂CH₂(피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오페닐, 또는 트리아졸릴인 A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁, -NR_xA₁, 또는 -C(O)NR_xA₁이고;
- [0057] 각각의 R_b는 독립적으로 F, -CH₃, -CF₃, 또는 -OCH₃이고;
- [0058] 각각의 R_x는 독립적으로 H 또는 -CH₃이고;
- [0059] 각각의 R_y는 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;
- [0060] R_z는 H, C₁₋₂ 알킬, 또는 C₁₋₂ 플루오로알킬이고;
- [0061] 각각의 R₄는 독립적으로 F, -OH, C₁₋₂ 알킬, 또는 -OCH₃이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R₄는 =O를 형성하고;
- [0062] 각각의 R₅는 독립적으로 F, Cl, -CN, C₁₋₂ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, 또는 -OCH₃이고;
- [0063] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0064] n은 0, 1, 또는 2이고;
- [0065] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.
- [0066] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R₁은 H, Cl, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시-플루오로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고; R₂, R₃, R₄, R₅, m, n, 및 p는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R₁은 H, Cl, -CN, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₂ 플루오로알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R₁은 -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 또는 -CH₂CHF₂인 화합물; 및 R₁은 -CH(CH₃)₂인 화합물이 또한 포함된다. m은 0이고 n은 0인 화합물이 또한 포함된다.
- [0067] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 각각의 R₂는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₃ 알킬, -CD₃, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₃ 아미노알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₂ 플루오로알콕시, -O(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NR_yR_y, -NR_yR_y, -NR_y(C₁₋₃ 플루오로알킬), -NR_y(C₁₋₄ 히드록시알킬), -NR_xCH₂(페닐), -NR_xS(O)₂(C₃₋₆ 시클로알킬), C₃₋₆ 시클로알킬, -NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -NR_x(CH₂-시클로프로필), C₃₋₆ 시클로알킬, 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 메틸피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 또는 -C(O)(티아졸릴)이고; R₁, R₃, R₄, R₅, R_x, R_y, m, n, 및 p는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. 각각의 R₂는 독립적으로 F, Cl, -CN, C₁₋₃ 알킬, -CD₃, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₂ 플루오로알콕시, -O(CH₂)₁₋₂OH, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃ 알킬), -NR_yR_y, -NR_y(C₁₋₃ 플루오로알

킬), $-NR_y(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_xCH_2$ (페닐), $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), C_{3-6} 시클로알킬, 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 또는 메틸피페라지닐인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 각각의 R_2 는 독립적으로 F, Cl, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NH(CH_2CF_3)$, $-NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-NHCH_2$ (페닐), $-NHS(O)_2$ (시클로프로필), 시클로프로필, 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 또는 메틸피페라지닐인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0068] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 각각의 R_2 는 독립적으로 할로, $-CN$, C_{1-3} 알킬, $-CD_3$, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_1$ 이고 R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_x , R_y , m , n , 및 p 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. $_2OC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-NR_y(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_xCH_2$ (페닐), $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), C_{3-6} 시클로알킬, 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 또는 메틸피페라지닐이고; R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_x , R_y , m , n , 및 p 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있는 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 각각의 R_2 는 독립적으로 F, Cl, $-CN$, $-OH$, C_{1-3} 알킬, $-CD_3$, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-O(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-2} 플루오로알콕시, $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-NR_y(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_xCH_2$ (페닐), $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), C_{3-6} 시클로알킬, 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 또는 메틸피페라지닐인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. m 은 0이고 n 은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0069] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_2 는 F, Cl, $-CN$, C_{1-2} 알킬, $-CD_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 시클로프로필, 또는 모르폴리닐이고; R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m , n , 및 p 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. 각각의 R_2 는 독립적으로 $-CH_3$ 또는 $-OCH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. m 은 0이고 n 은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0070] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_3 은 $-L_1-A$ 이고; R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , L_1 , 및 A 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. L_1 은 결합, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}O-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-(CR_xR_x)_2NR_x(CR_xR_x)_{0-1}-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-4}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CR_xR_x)_{0-2}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}N(C_{1-2}$ 히드록시알킬) $(CR_xR_x)_{0-2}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_x-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-(CR_xR_x)_{0-2}C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-(CR_xR_x)_{0-2}C(O)N(C_{1-2}$ 히드록시알킬) $(CR_xR_x)_{1-2}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}O-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}NHS(O)_2-$, $-C(O)CR_x(NH_2)CR_xR_x-$, $-C(O)C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$, $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}-$, 또는 $-S(O)_2-$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. L_1 은 결합, $-CR_xR_x-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x-$, 또는 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$ 인 화합물이 또한 포함된다. m 은 0이고 n 은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0071] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_3 은 $-L_1-A$ 이고; L_1 은 결합, $-CR_xR_x-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x-$, 또는 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$ 이고; A 는 각각 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환된 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티아디아지나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택되는 고리이고; R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_x , L_2 , R_a , m , n , 및 p 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. L_2 는 결합 또는 $-CR_xR_x-$ 이고; R_a 는 (a) H, $-CN$, $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NH_2$, $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-O(C_{1-2}$ 플루오로알킬), $-S(O)_2NR_xR_x$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NR_x(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, 또는 $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ 알킬); (b) 각각의 시클로알킬이 $-OH$,

C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, 및 -C(O)O(C₁₋₃ 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬 또는 -C(O)NH(C₃₋₆ 시클로알킬); 또는 (c) A₁이 각각 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, -CH₂(브로모페닐), 및 -CH₂CH₂(피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜, 또는 트리아졸릴인 A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁, 또는 -C(O)NHA₁인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. m은 0이고 n은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0072]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R₃은 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 히드록시-플루오로알킬, -CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x, -C=N(NR_xR_x), -(CR_xR_x)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃ 알킬), -CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y, -C(O)H, -C(O)(C₁₋₆ 알킬), -C(O)(C₁₋₄ 히드록시알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 클로로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y, -C(O)CR_xRS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xOC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C₁₋₆ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅ 히드록시-플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬)), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂N((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬))₂, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃N((CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 알킬))₂, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₃S(O)₂NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CHR_y(CH₂OH)), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -CH(CN)C(O)NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ 플루오로알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₄ 히드록시알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₄ 알킬)(C₁₋₃ 히드록시알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CR_xR_x)₀₋₃S(O)₂(C₁₋₄ 알킬), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃ 플루오로알킬), -(CR_xR_x)₀₋₂S(O)₂NR_yR_y, -(CR_xR_x)₀₋₂NR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)C(O)OH, -C(O)C(O)NR_yR_y, 또는 -C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y이고; R₁, R₂, R₄, R₅, R_x, R_y, m, n, 및 p는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. m은 0이고 n은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0073]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R₃은 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₅ 히드록시알킬, -C=N(NR_xR_x), -(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃ 알킬), -CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y, -C(O)(C₁₋₆ 알킬), -C(O)(C₁₋₄ 히드록시알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 클로로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CH₂)₀₋₂O(CH₂)₁₋₂HR_yR_y, -C(O)CR_xRS(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CR_xOC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C₁₋₂ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C₁₋₆ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅ 히드록시-플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬)), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬)), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 알킬),

$-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{0-1}C(O)(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CHR_y(CH_2OH))$, $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_yR_y$, $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_x(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-CH(CN)C(O)NR_yR_y$, $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_xCH(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-3} 히드록시알킬), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2NR_x(CH_2)_{1-2}S(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CR_xR_x)_{1-3}S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2NR_yR_y$, $-C(O)C(O)OH$, $-C(O)C(O)NR_yR_y$, 또는 $-C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)_{1-2}NR_yR_y$ 이고; R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , m , n , 및 p 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. m 은 0이고 n 은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0074]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_3 은 $-C(O)CH_2(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐)$, $-C(O)CH_2(피페라지노닐)$, $-C(O)CH_2(피페라지닐)$, $-C(O)CH_2(피페리디닐)$, $-C(O)CH_2(피리미디닐)$, $-C(O)CH_2(피롤리디닐)$, $-C(O)CH_2(테트라히드로피라닐)$, $-C(O)CH_2(테트라졸릴)$, $-C(O)CH_2(티아졸릴)$, $-C(O)CH_2CH_2(아제파닐)$, $-C(O)CH_2CH_2(아제티디닐)$, $-C(O)CH_2CH_2(디옥소티오모르폴리닐)$, $-C(O)CH_2CH_2(모르폴리닐)$, $-C(O)CH_2CH_2(피페리디노닐)$, $-C(O)CH_2CH_2(피페리디닐)$, $-C(O)CH_2CH_2(피롤리디노닐)$, $-C(O)CH_2CH_2(피롤리디닐)$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)(옥세타닐)$, $-C(O)NH(피페리디닐)$, $-C(O)NH(피롤리디닐)$, $-C(O)CH_2NH(시클로프로필)$, $-C(O)CH_2NH(시클로부틸)$, $-C(O)CH_2NH(시클로헥실)$, $-C(O)CH_2NH(옥세타닐)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)(시클로프로필)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)(시클로헥실)$, $-C(O)CH_2CH_2NH(시클로펜틸)$, $-C(O)CH_2CH_2NH(시클로헥실)$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)(시클로헥실)$, $-C(O)CH_2N(CH_2CH_2OH)(시클로프로필)$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)(시클로프로필)$, $-C(O)CH_2CH_2NH(CH_2(시클로프로필))$, $-C(O)CH_2CH_2NH(CH_2(테트라히드로푸라닐))$, $-C(O)CH_2NH(CH_2(시클로프로필))$, $-C(O)CH_2NH(CH_2(시클로헥실))$, $-C(O)CH_2NH(CH_2(테트라히드로푸라닐))$, $-C(O)NH(CH_2(피페리디닐))$, $-C(O)NH(CH_2(피롤리디닐))$, $-C(O)NH(CH_2CH_2(모르폴리닐))$, $-C(O)NH(CH_2CH_2(피페라지닐))$, $-C(O)NH(CH_2CH_2(피페리디닐))$, $-C(O)NH(CH_2CH_2(피롤리디닐))$, $-C(O)O(아제티디닐)$, $-C(O)O(피페리디닐)$, $-C(O)O(피롤리디닐)$, $-C(O)OCH_2(아제티디닐)$, $-C(O)OCH_2(피페리디닐)$, $-C(O)OCH_2(피롤리디닐)$, $-C(O)OCH_2CH_2(디옥소티오모르폴리닐)$, $-C(O)OCH_2CH_2(이미다졸릴)$, $-C(O)OCH_2CH_2(모르폴리닐)$, $-C(O)OCH_2CH_2(피페라지닐)$, $-C(O)OCH_2CH_2(피페리디닐)$, $-C(O)OCH_2CH_2(피롤리디닐)$, $-CH_2(시클로프로필)$, $-CH_2(디옥소테트라히드로티오피라닐)$, $-CH_2(이미다졸릴)$, $-CH_2(이속사졸릴)$, $-CH_2(모르폴리닐)$, $-CH_2(옥사디아졸릴)$, $-CH_2(옥사졸릴)$, $-CH_2(옥세타닐)$, $-CH_2(페닐)$, $-CH_2(피라지닐)$, $-CH_2(피라졸릴)$, $-CH_2(피리다지닐)$, $-CH_2(피리미디닐)$, $-CH_2(테트라졸릴)$, $-CH_2(티아디아졸릴)$, $-CH_2(티아졸릴)$, $-CH_2(트리아졸로닐)$, $-CH_2(트리아졸릴)$, $-CH(CH_3)(피라졸릴)$, $-CH(CH_3)(피리다지닐)$, $-CH(CH_3)(피리미디닐)$, $-CH_2CH_2(디옥소이소티아졸리디닐)$, $-CH(CN)(옥세타닐)$, $-CH(CH_3)CH_2S(O)_2(모르폴리닐)$, $-CH(CH_3)CH_2S(O)_2(피페리디닐)$, $-CH_2C(O)(모르폴리닐)$, $-CH_2C(O)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐)$, $-CH_2C(O)(아제티디닐)$, $-CH_2C(O)(디옥시도티아디아지나닐)$, $-CH_2C(O)(디옥시도티아졸리디닐)$, $-CH_2C(O)(디옥시도티오모르폴리닐)$, $-CH_2C(O)(디옥소티오모르폴리닐)$, $-CH_2C(O)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐)$, $-CH_2C(O)(피페라지노닐)$, $-CH_2C(O)(피페라지닐)$, $-CH_2C(O)(피페리디닐)$, $-CH_2C(O)(피롤리디닐)$, $-CH_2C(O)NHCH(CH_2CH_2OH)(시클로프로필)$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_2OH)(시클로프로필)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)(시클로프로필)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)(테트라히드로푸라닐)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)(테트라히드로피라닐)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_2(시클로펜틸)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_2(피라졸릴)$, $-CH_2C(O)NH(아제티디닐)$, $-CH_2C(O)NH(CH_2(옥세타닐))$, $-CH_2C(O)NH(시클로부틸)$, $-CH_2C(O)NH(시클로프로필)$, $-CH_2C(O)NH(옥세타닐)$, $-CH_2C(O)NH(테트라히드로피라닐)$, $-CH_2CH_2S(O)_2(모르폴리닐)$, 또는 $-CH_2CH_2S(O)_2(페닐)$ 이고; R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , m , n , 및 p 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. m 은 0이고 n 은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0075]

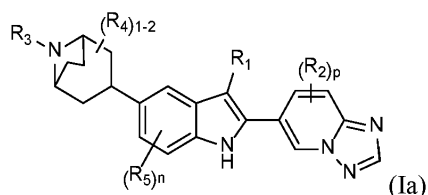
한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_3 은 H , C_{1-5} 알킬, C_{2-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 시아노알킬, C_{2-5} 히드록시알킬, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-C\equiv N(NH_2)$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CF_3$, $-C(O)CH_2CH_2OH$, $-C(O)CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2C(CH_3)_2OH$,

$-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH_2CH_2CN$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_2NH_2$,
 $-C(O)OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_2NHS(O)_2CH_3$,
 $-C(O)NH(CH_2C(CH_3)_3)$, $-C(O)CH_2NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_2CH_3)$,
 $-C(O)CH_2NH(CH(CH_3)_2)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH(CH_3)_2)$, $-C(O)CH_2NH(C(CH_3)_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$,
 $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$, $-C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$,
 $-C(O)CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2CH_2NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2CH_2NH(CH(CH_3)_2)$,
 $-C(O)CH_2CH_2NH(CH_2C(CH_3)_3)$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$,
 $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-C(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CN)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2CN)$,
 $-C(O)CH_2NH(CH_2C(O)NH_2)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2C(O)N(CH_3)_2)$, $-C(O)CH_2CH_2NH(CH_2C(O)NH_2)$,
 $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)CH_2CH_2NH(CH_2CH_2OH)$,
 $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_2F)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CF_3)$, $-C(O)CH_2CH_2NH(CH_2CH_2F)$,
 $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, $-C(O)CH_2CH_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$,
 $-C(O)CH_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2S(O)_2NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,
 $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-CH_2C(O)NH(CH(CH_3)_2)$,
 $-CH(CN)C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_2CF_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$,
 $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_2CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2OH)$,
 $-CH_2C(O)NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_2CN)$,
 $-CH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2CN)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, $-CH(CH_3)CH_2S(O)_2(CH_2CH_2CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2S(O)_2NH_2$,
 $-CH_2CH_2S(O)_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2S(O)_2N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2S(O)_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)S(O)_2CH_3$,
 $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_2SCH_3)$, $-C(O)NH(CH_2CH_2NH_2)$, $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, $-C(O)NH(CH_2CH_2N(CH_3)_2)$,
 $-C(O)NH(CH_2CH_2CH_2NH_2)$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)CH_2S(O)_2CH_3$ 이고; R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , m , n , 및 p 는 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. m 은 0이고 n 은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0076] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 각각의 R_4 는 독립적으로 F, -OH, C_{1-2} 알킬, 또는 -OCH₃이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_4 는 =O를 형성하고; R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , m , n 및 p 는 제1 측면에 정의되어 있다. 각각의 R_4 는 독립적으로 F, -CH₃, 또는 -OCH₃인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. n 은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0077] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 각각의 R_5 는 독립적으로 F, Cl, -CN, -CH₃, -CF₃, 또는 -OCH₃이고; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m , n 및 p 는 제1 측면에 정의되어 있다. 각각의 R_5 는 독립적으로 F, -CN, -CH₃, 또는 -CF₃인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. m 은 0인 화합물이 또한 포함된다. 추가로, m 은 0이고 n 은 1인 화합물이 포함된다.

[0078] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 m 은 2, 3, 또는 4이고; 각각 피페리딘리 고리 내의 질소 원자에 인접한 상이한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_4 는 -CH₂CH₂- 가교를 형성할 수 있고; R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , m , n , 및 p 는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 갖는다.



[0079]

[0080] R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 이고; 각각의 R_2 는 -CH₃이고; R_3 은 -CH₂CN, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, 또는 -CH₂CH₂S(O)₂CH₃이고; m 은 2이고; n 은 0이고, p 는 0, 1, 또는 2인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸

로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트니트릴 (981); 2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (982-983); 및 6-(3-이소프로필-5-(8-(2-(메틸술포닐)에틸)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (984-985)으로부터 선택되는 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0081]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서: R_1 은 H, Cl, -CN, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-2} 플루오로알킬이고; 각각의 R_2 는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, -CD₃, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 아미노알킬, -O(CH₂)₁₋₂OH, -O(C_{1-4} 알킬), C_{1-2} 플루오로알콕시, -(CH₂)₁₋₄O(C_{1-3} 알킬), -O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C_{1-3} 알킬), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C_{1-3} 알킬), -C(O)NR_yR_y, -NR_yR_y, -NR_y(C_{1-3} 플루오로알킬), -NR_y(C_{1-4} 히드록시알킬), -NR_xCH₂(페닐), -NR_xS(O)₂(C_{3-6} 시클로알킬), -NR_xC(O)(C_{1-3} 알킬), -NR_x(CH₂-시클로프로필), C_{3-6} 시클로알킬, 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 메틸피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 또는 -C(O)(티아졸릴)이고; R_3 은 (a) -L₁-A; 또는 (b) H, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, -C=N(NR_xR_x), -(CR_xR_x)₁₋₂O(C_{1-2} 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C_{1-3} 알킬), -CH₂CH(OH)CH₂O(C_{1-3} 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_yR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C_{1-4} 히드록시알킬), -CH₂CH(OH)CH₂NR_yR_y, -C(O)(C_{1-6} 알킬), -C(O)(C_{1-4} 히드록시알킬), -C(O)(C_{1-3} 플루오로알킬), -C(O)(C_{1-3} 클로로알킬), -C(O)(C_{1-3} 시아노알킬), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₀₋₂O(C_{1-4} 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C_{1-3} 알킬), -C(O)(CH₂)₀₋₂O(CH₂)₁₋₂HR_yR_y, -C(O)CR_xR_xS(O)₂(C_{1-2} 알킬), -C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C_{1-2} 알킬), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-3} 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C_{1-2} 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C_{1-6} 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C_{1-3} 플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C_{1-5} 히드록시-플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C_{1-2} 알킬)), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C_{1-3} 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C_{1-2} 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C_{1-2} 알킬)), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C_{1-3} 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C_{1-3} 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CHR_y(CH₂OH)), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C_{1-3} 플루오로알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C_{1-4} 히드록시알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(C_{1-3} 시아노알킬), -CH(CN)C(O)NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C_{1-3} 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C_{1-4} 알킬)(C_{1-3} 히드록시알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂S(O)₂NR_x(CH₂)₁₋₂S(C_{1-2} 알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CR_xR_x)₁₋₃S(O)₂(C_{1-4} 알킬), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C_{1-3} 플루오로알킬), -(CH₂)₁₋₂S(O)₂NR_yR_y, -C(O)C(O)OH, -C(O)C(O)NR_yR_y, 또는 -C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y이고; L₁은 결합, -CR_xR_x-, -CR_xR_xC(O)-, -CR_xR_xC(O)NR_x-, 또는 -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂-이고; A는 각각 -L₂-R_a 및 0 내지 4개의 R_b로 치환된 아세티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티아디아지나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택되는 고리이고; L₂는 결합 또는 -CR_xR_x-이고; R_a는 (a) H, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₂O(C_{1-3} 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃NHC(O)O(C_{1-4} 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃NH₂, -(CR_xR_x)₁₋₃NR_x(C_{1-4} 알킬), -O(C_{1-2} 플루오로알킬), -S(O)₂NR_xR_x, -NHS(O)₂(C_{1-3} 알킬), -NR_xR_x, -NR_x(C_{1-4} 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)OH, -C(O)OH, -C(O)(C_{1-3} 알킬), -C(O)O(C_{1-3} 알킬), -C(O)NR_x(C_{1-2} 알킬), -C(O)N(C_{1-3} 알킬)₂, -C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, 또는 -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C_{1-3} 알킬); (b) 각각의 시클로알킬이 -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 및 -C(O)O(C_{1-3} 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 -C(O)NH(C_{3-6} 시클로알킬); 또는 (c) A₁이 각각 -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, -C(O)(C_{1-2} 알킬),

$-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-CH_2$ (브로모페닐), 및 $-CH_2CH_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로 [3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오페닐, 또는 트리아졸릴인 A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, 또는 $-C(O)NHA_1$ 이고; 각각의 R_4 는 독립적으로 F, $-OH$, C_{1-2} 알킬, 또는 $-OCH_3$ 이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_4 는 $=O$ 를 형성하고; R_5 는 F, Cl, $-CN$, C_{1-2} 알킬, 또는 $-OCH_3$ 이고; 각각의 R_6 는 독립적으로 $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이고; 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고; 각각의 R_y 는 독립적으로 H 또는 C_{1-5} 알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이고; n은 0 또는 1이고; p는 0, 1, 또는 2이다.

[0082]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서: R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 이고; 각각의 R_2 는 독립적으로 $-CH_3$, $-OCH_3$, 또는 $-CH_2OCH_3$ 이고; R_3 은 H, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH_2CH_2CN$, $-C(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2NH_2$, $-CH_2C(O)NH$ (시클로부틸), $-CH_2C(O)NH$ (시클로프로필), $-CH_2C(O)NH$ (메틸옥세타닐), $-CH_2C(O)N(CH_3)$ (시클로프로필), 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 디옥소테트라히드로 티오피라닐, $-CH_2$ (옥사졸릴), $-CH_2$ (피라졸릴), $-CH_2$ (테트라졸릴), $-CH_2$ (트리아졸릴), $-CH_2$ (메틸트리아졸릴), $-CH_2C(O)$ (2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐), $-CH_2C(O)$ (아제티디닐), $-CH_2C(O)$ (디옥시도티아디아자나닐), $-CH_2C(O)$ (디옥시도티오모르폴리닐), $-CH_2C(O)$ (모르폴리닐), $-CH_2C(O)$ (메톡시에틸피페라지닐), $-CH_2C(O)$ (피페리디닐), $-CH_2C(O)$ (히드록시피페리디닐), $-CH_2C(O)$ (피롤리디닐), $-CH_2C(O)$ (히드록시피롤리디닐), $-C(O)$ (아제티디닐), $-C(O)$ (메틸시클로프로필), $-C(O)$ (메틸옥세타닐), 또는 $-C(O)CH_2$ (모르폴리닐)이고; m은 0이고; n은 0이고; p는 0, 1 또는 2이다.

[0083]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_1 은 H, Cl, $-CN$, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 히드록시-플루오로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)O(C_{1-2}$ 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고; R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있다. R_1 은 H, Cl, $-CN$, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-2} 플루오로알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다. m은 0이고 n은 0인 화합물이 또한 포함된다.

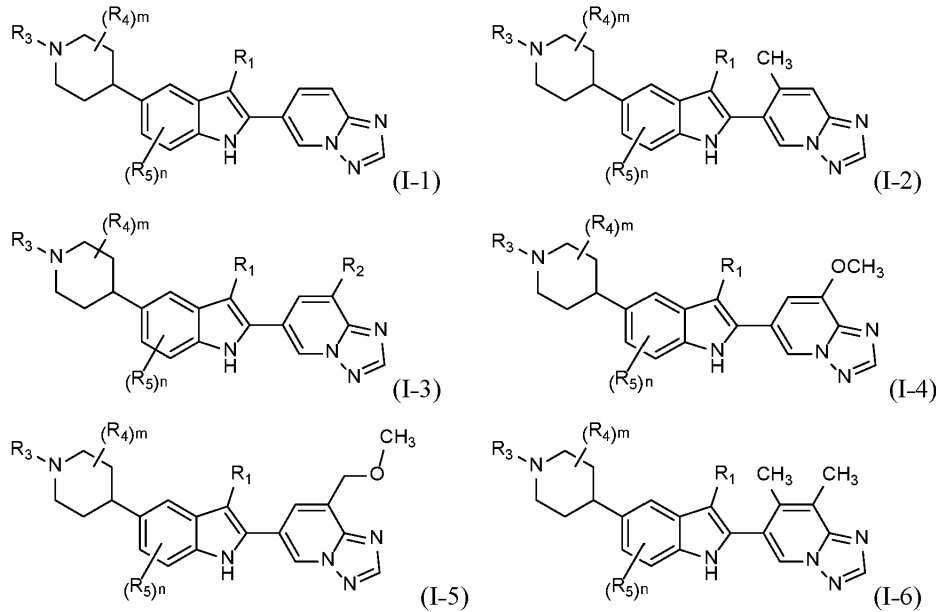
[0084]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 각각의 R_2 는 독립적으로 F, Cl, $-CN$, $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 아미노알킬, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고; R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있다. 각각의 R_2 는 독립적으로 F, $-CN$, $-OH$, C_{1-2} 알킬, 또는 $-(CH_2)_{0-1}O(C_{1-2}$ 알킬)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 각각의 R_2 는 독립적으로 $-CH_3$, $-OCH_3$, 또는 $-CH_2OCH_3$ 인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다. m은 0이고 n은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0085]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 각각의 R_2 는 독립적으로 F, $-CN$, $-OH$, C_{1-2} 알킬, 또는 $-(CH_2)_{0-1}O(C_{1-2}$ 알킬)이고; p는 0, 1 또는 2이고; R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있다. 각각의 R_2 는 독립적으로 $-CH_3$, $-OCH_3$, 또는 $-CH_2OCH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. m은 0이고 n은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0086] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 화합물은 하기 구조 중 1개를 갖는다.



[0087]

[0088] R_1 은 H, Cl, -CN, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-2} 플루오로알킬인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다. m 은 0이고 n 은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0089]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_3 은 $-L_1-A$ 이고; R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , L_1 , A , m , n , 및 p 는 제1 측면에 정의되어 있다. L_1 은 결합, $-CR_xR_x-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x-$, 또는 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$ 이고; A 는 각각 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환된 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티아지나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 및 트리아졸릴로부터 선택되는 고리이고; L_2 는 결합 또는 $-CR_xR_x-$ 이고; R_a 는 (a) H, -CN, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NH_2$, $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-O(C_{1-2}$ 플루오로알킬), $-S(O)_2NR_xR_x$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NR_x(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, 또는 $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ 알킬); (b) 각각의 시클로알킬이 -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 및 $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환기로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 시클로알킬); 또는 (c) A_1 이 각각 -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-CH_2$ (브로모페닐), 및 $-CH_2CH_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환기로 치환된 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c] 피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜, 또는 트리아졸릴인 A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, 또는 $-C(O)NHA_1$ 이고; 각각의 R_b 는 독립적으로 $-CH_3$ 또는 $-CF_3$ 이고; 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_3 은 $-CH_2C(O)NH$ (시클로부틸), $-CH_2C(O)NH$ (시클로프로필), $-CH_2C(O)NH$ (메틸옥세타닐), $-CH_2C(O)N(CH_3)$ (시클로프로필), 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, $-CH_2$ (옥사졸릴), $-CH_2$ (피라졸릴), $-CH_2$ (테트라졸릴), $-CH_2$ (트리아졸릴), $-CH_2$ (메틸트리아졸릴), $-CH_2C(O)$ (2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐), $-CH_2C(O)$ (아제티디닐), $-CH_2C(O)$ (디옥시도티아지나닐), $-CH_2C(O)$ (디옥시도티오모르폴리닐), $-CH_2C(O)$ (모르폴리닐), $-CH_2C(O)$ (메톡시에틸피페라지닐), $-CH_2C(O)$ (피페리디닐), $-CH_2C(O)$ (히드록시피페리디닐), $-CH_2C(O)$ (피롤리디닐), $-CH_2C(O)$ (히드록시피롤리디)

닐), -C(O)(아제티디닐), -C(O)(메틸시클로프로필), -C(O)(메틸옥세타닐), 또는 -C(O)CH₂(모르폴리닐)인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. m은 0이고 n은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0090]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R₃은 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₄ 히드록시알킬, -(CR_xR_x)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃ 알킬), -CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y, -C(O)(C₁₋₆ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 클로로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C₁₋₆ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅ 히드록시-플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬)), -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CHR_y(CH₂OH)), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ 플루오로알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₄ 히드록시알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₄ 알킬)(C₁₋₃ 히드록시알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₄ 알킬), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃ 플루오로알킬), -(CH₂)₁₋₂S(O)₂NR_xR_x, -C(O)C(O)OH, -C(O)C(O)NR_yR_y, 또는 -C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_yR_y이고; R₁, R₂, R₄, R₅, R_x, R_y, m, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있다. R₃은 H, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂CH₂CN, -C(O)CH(CH₃)NH(CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂CH₃, -C(O)CH₂NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHC(CH₃)₃, -C(O)CH₂N(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₃, -CH₂C(O)NH(CH(CH₃)₂), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, 또는 -CH₂CH₂S(O)₂NH₂인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. m은 0이고 n은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0091]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R₃은 H, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂CH₂CN, -C(O)CH(CH₃)NH(CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂CH₃, -C(O)CH₂NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHC(CH₃)₃, -C(O)CH₂N(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₃, -CH₂C(O)NH(CH(CH₃)₂), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂C(O)NH(시클로부틸), -CH₂C(O)NH(시클로프로필), -CH₂C(O)NH(메틸옥세타닐), -CH₂C(O)N(CH₃)(시클로프로필), 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, -CH₂(옥사졸릴), -CH₂(피라졸릴), -CH₂(테트라졸릴), -CH₂(트리아졸릴), -CH₂(메틸트리아졸릴), -CH₂C(O)(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐), -CH₂C(O)(아제티디닐), -CH₂C(O)(디옥시도티아디아지나닐), -CH₂C(O)(디옥시도티오모르폴리닐), -CH₂C(O)(모르폴리닐), -CH₂C(O)(메톡시에틸피페라지닐), -CH₂C(O)(피페리디닐), -CH₂C(O)(히드록시피페리디닐), -CH₂C(O)(피롤리디닐), -CH₂C(O)(히드록시피롤리디닐), -C(O)(아제티디닐), -C(O)(메틸시클로프로필), -C(O)(메틸옥세타닐), 또는 -C(O)CH₂(모르폴리닐)이고; R₁, R₂, R₄, R₅, m, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있다. 각각의 R₂는 독립적으로 F, -CN, -OH, C₁₋₂ 알킬, 또는 -(CH₂)₀₋₁O(C₁₋₂ 알킬)이고; p는 0, 1 또는 2인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 각각의 R₂는 독립적으로 -CH₃, -OCH₃, 또는 -CH₂OCH₃인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. m은 0이고 n은 0인 화합물이 또한 포

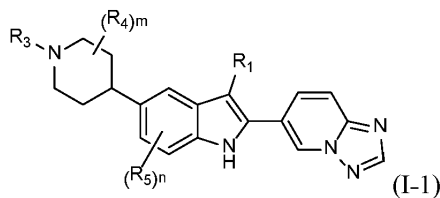
함된다.

[0092] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 m 은 0, 1, 또는 2이고; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n , 및 p 는 제1 측면에 정의되어 있다. m 은 0 또는 1인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. m 은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다. m 은 0이고 n 은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0093] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 n 은 0 또는 1이고; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 p 는 제1 측면에 정의되어 있다. n 은 0인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. m 은 0인 화합물이 또한 포함된다. m 은 0이고 n 은 0인 화합물이 또한 포함된다.

[0094] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 m 은 0, 1, 또는 2이고; n 은 0 또는 1이고; p 는 0, 1, 또는 2이고; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 및 R_5 는 제1 측면에 정의되어 있다. m 은 0 또는 1이고; n 은 0이고; p 는 0, 1, 또는 2인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. m 은 0이고; n 은 0이고; p 는 0, 1, 또는 2인 화합물이 또한 포함된다.

[0095] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I-1)의 구조를 갖고



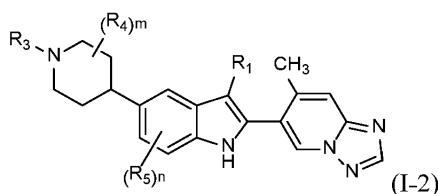
[0096]

[0097] R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_1 은 $-\text{CHCH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_3 은 H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, 또는 $-\text{L}_1-\text{A}$ 이고; L_1 은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 이고; A 는 각각 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 및 0 내지 2개의 R_b 로 치환된 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 피롤리디노닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고; L_2 는 결합이고; R_a 는 H, C_{1-3} 알킬, $-\text{OCH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2$ (시클로프로필)이고; 각각의 R_b 는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고; m 은 0이고, n 은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0098] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1); 1-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (47); 1-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (51); (S)-1-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (53); 6-(3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (121); 2-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (164); 2-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (240); 1-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (241); 2-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (242); 6-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (350); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (351); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (352); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (353); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (354); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (355); 2-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로

[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-올 (356); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (358); 6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메톡시피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (359); 2-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트아미드 (360); 3-((4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-5-메틸이속사졸 (361); 4-((4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-2-이소프로필티아졸 (362); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (363); 6-(5-(1-((3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (364); 6-(5-(1-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (365); 6-(5-(1-((1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (366); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (367); 6-(3-이소프로필-5-(1-((5-메톡시-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (368); 5-((4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-2,4-디메틸티아졸 (369); 4-((4-(2-([1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-3,5-디메틸이속사졸 (370); 6-(5-(1-((1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (371); 4-((4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-2,5-디메틸옥사졸 (372); 6-(5-(1-((1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (373); 2-((4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)티아졸 (374); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일) 메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (375); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (376); 5-((4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메틸)티아졸 (377); 4-((4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-2-메틸옥사졸 (378); 6-(5-(1-((1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (379); 6-(3-이소프로필-5-(1-((3-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (380); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (381); 6-(5-(1-((1-에틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (382); 2-((4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메틸)-5-메틸티아졸 (383); 4-((4-(2-([1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)옥사졸 (384); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (536); 4-(4-(2-([1,2,4] 트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르보닐)-1-메틸피롤리딘-2-온 (601); 1-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸술포닐)에탄-1-온 (619); 또는 1-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(옥세탄-3-일)부탄-1-온 (713)이다.

[0099] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I-2)의 구조를 갖고



[0100] R₁, R₃, R₄, R₅, m, 및 n은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R₁은 -CH(CH₃)₂인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R₃은 H, C₁₋₃ 시아노알킬, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₃), -CH₂C(O)NH(CH(CH₃)₂), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂NH(CH₃),

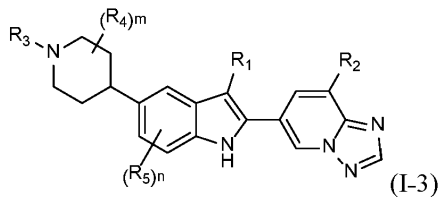
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$, 또는 $-\text{L}_1-\text{A}$ 이고; L_1 은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고; A는 각각 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 및 0 내지 1개의 R_b 로 치환된 시클로프로필, 디옥소테트라히드로티오펜, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고; L_2 는 결합이고; R_a 는 H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, 또는 $-\text{OCH}_3$ 이고; R_b 는 $-\text{OCH}_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고; m은 0이고, n은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0102]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (3); 3-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴 (49); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-술폰아미드 (180); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트니트릴 (181); 1-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (182); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-술폰아미드 (183); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-술폰아미드 (184); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-술폰아미드 (185); 1-((4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸) 시클로프로판-1-카르보니트릴 (186); 1-((4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)시클로프로판-1-카르보니트릴 (187); 3-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 프로판니트릴 (188); N-(2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)메탄술폰아미드 (189); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (190); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (191); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (441); 6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메톡시피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (442); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (443); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (444); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (445); 2-((4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)옥사졸 (446); 6-(3-이소프로필-5-(1-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (447); 6-(5-(1-((1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (448); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (449); 5-((4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)티아졸 (450); 6-(5-(1-((1H-1,2,3-트리아졸-5-일) 메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (451); 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (452); 3-((4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-5-메틸이속사졸 (453); 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리미딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (454); 4-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (455); 6-(5-(1-((4,6-디메톡시피리미딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (456); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (457); 2-((4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 메틸)-1,3,4-옥사디아졸 (458); 6-(5-(1-((1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (459); 3-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드 (460); 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리다진-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 ((461); 3-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-

[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)부탄니트릴 (462); 6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메틸피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (463); 6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(메틸술폰닐)프로판-2-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (464); 6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메틸피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (465); 6-(3-이소프로필-5-(1-((5-메틸피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (466); 6-(3-이소프로필-5-(1-(피라진-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (467); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (802); N-이소프로필-2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (803); N-에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (804); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(피페리딘-1-일)에탄-1-온 (805); N-시클로프로필-2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (806); N-에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (807); N,N-디에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (808); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-모르폴리노에탄-1-온 (809); N-(2-히드록시에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (810); 또는 1-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온 (885)이다.

[0103] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I-3)의 구조를 갖고



[0104]

[0105] R₂는 -CH₃ 또는 -CD₃이고; R₁, R₃, R₄, R₅, m, 및 n은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R₁은 -CHCH₃, -CH(CH₃)₂, 또는 -CH₂CHF₂인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R₃은 H, C₃₋₅ 알킬, C₂₋₃ 플루오로알킬, C₂₋₅ 히드록시알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂CH₃), -CH₂C(O)NH(CH(CH₃)₂), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -CH(CN)C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)N(CH₃)(CH₂C(CH₃)₂OH), -CH₂C(O)N(CH₂CH₂OH)(CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂SCH₃), -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂S(O)₂(CH₂CH₂CH₂CH₃), -CH₂CH₂S(O)₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂NH(CH₃), -CH₂CH₂S(O)₂N(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂S(O)₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃, -C=N(NH₂), -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CN, -C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)CH₂CH₂OCH₃, -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂NH(CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHC(CH₃)₃, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₃)NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OH), -C(O)CH₂NH(CH₂CH₂OCH₃), -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂NHS(O)₂CH₃, 또는 -L₁-A이고; L₁은 -CH₂-, -CH₂C(O)-, -CH₂C(O)N(CH₂CH₂OH)-, -CH₂C(O)N(CH₃)-, -CH₂C(O)N(CH₃)-, -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂C(O)NH-, -CH₂CH₂S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)CH₂-, -C(O)CH₂CH₂-, -C(O)CH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)-, -C(O)CH₂N(CH₂CH₂OH)-, -C(O)CH₂NH-, -CH(CH₃)-, 또는 -CH(CH₃)CH₂S(O)₂-이고; A는 각각 -L₂-R_a 및 0 내지 2개의 R_b로 치환된 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 아제티디닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디옥시도티아디아지나닐, 디옥

시도티아졸리디닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 디옥소테트라히드로티오펜, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오모르폴리닐, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사-아자스피로[3.3]헵타닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고; L_2 는 결합이고; R_a 는 H, F, $-CH_3$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-S(O)_2CH_3$, 시클로프로필, 또는 피라지닐이고; 각각의 R_b 는 독립적으로 F, $-OH$, $-CH_3$, 또는 $-OCH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 이고; m은 0이고, n은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다. 추가적으로, R_2 는 $-CH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0106]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 히드로클로라이드 (2); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (7); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (8); 3-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판니트릴 (9); 6-(5-(1-부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (10); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (11); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (12); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (26); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (27); 6-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (28); 6-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (29); 6-(5-(1-((1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (30); 4-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)옥사졸 (31); 6-(5-(1-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (32); 6-(5-(1-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (33); 6-(5-(1-((1H-테트라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (34); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (35); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (36); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (37); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (46); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (48); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (50); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시에탄-1-온 (52); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴 (54); (4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(1-메틸시클로프로필)메타논 (55); (S)-아제티딘-2-일(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 메타논 (56); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (57); (S)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노) 프로판-1-온 (58); (R)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)프로판-1-온 (59); (S)-3-히드록시-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 (60); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온 (61); (4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(3-메틸옥세탄-3-일)메타논 (64); 2-에틸-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)부탄-1-온 (65);

1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노에탄-1-온 (68); 2-(tert-부틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (69); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(이소프로필아미노)에탄-1-온 (70); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-메톡시에틸)아미노) 에탄-1-온 (71); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(프로필아미노)에탄-1-온 (72); 2-(이소프로필(메틸)아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (73); 1-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (74); N-시클로프로필-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세트아미드 (75); N-에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (76); (S)-1-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (77); N-시클로부틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (78); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에탄-1-온 (79); N,N-디에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (80); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-프로필아세트아미드 (81); (R)-1-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (82); (S)-1-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (83); (R)-1-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (84); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)에탄-1-온 (85); 1-(아제티딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (86); N-이소프로필-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트아미드 (87); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-모르폴리노에탄-1-온 (88); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (89); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (90); 1-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (91); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3-메틸옥세탄-3-일)아세트아미드 (92); N-시클로프로필-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (93); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(트리데코메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (117); 6-(3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (158); 6-(3-(2,2-디플루오로에틸)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (161); 6-(5-(1-이소헵틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (165); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (166); 4-((2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)술포닐)모르폴린 (167); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-술포아미드 (168); 2-시아노-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (169); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판니트릴 (170); 1-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸) 시클로프로판-1-카르보니트릴 (171-172); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(페닐술포닐)에틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (173); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-술포아미드 (174); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-술포아미드 (175); N-(2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에틸)메탄술포아미드 (176); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (177); 6-(3-이소프

로필-5-(1-(3-(메틸술폰닐)프로필)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (178);

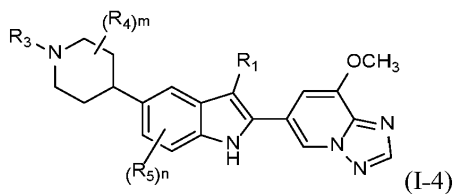
1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)에탄-1-온 (179); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르보닐)-1-메틸피롤리딘-2-온 (243); 2-(4-(3-에틸-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (337); 2-(4-(3-에틸-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (338); 6-(3-에틸-5-(1-(2-(메틸술폰닐) 에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (339); 2-(4-(3-에틸-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (340); 6-(3-에틸-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (341); 1-(4-(3-에틸-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (342); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (343); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (344); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(트리듀테로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (357); 6-(5-(1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (385); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (386); 6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메톡시피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (387); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-올 (388); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-5-일) 메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (389); 3-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 메틸)-1,2,4-옥사디아졸 (390); 3-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-올 (391); 6-(3-이소프로필-5-(1-((4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (392); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (393); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (394); 3-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드 (395); 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리미딘-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (396); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 부탄-1-올 (397); 6-(5-(1-(2,6-디플루오로벤질)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (398); 6-(5-(1-((3,5-디메틸-1H2-피라졸-4-일)메틸) 피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (399); (3,5-디플루오로-4-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)페닐)메탄올 (400); 3,5-디플루오로-4-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조니트릴 (401); 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리미딘-5-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (402); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)시클로헥산-1-올 (403); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (404); 6-(5-(1-((1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (405); 4-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)티아졸 (406); 4-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메틸)-5-메틸티아졸 (407); 2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)티아졸 (408); 6-(3-이소프로필-5-(1-(3-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (409); 6-(5-(1-((1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (410); 4-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1,2,3-티아디아졸 (411); 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리다진-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (412); (2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)피리미딘-5-일)메탄올 (413); 6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메틸피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-

[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (414); 6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메틸피리미딘-4-일)메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (415); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-메틸시클로펜탄-1-카르보니트릴 (416-417); 6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(6-메틸피리다진-3-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (418); 6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (419); 6-(5-(1-(1-(1H-피라졸-5-일)에틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (420); 6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(피리미딘-2-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (421); 6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(메틸술포닐)프로판-2-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (422); 3-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)부탄니트릴 (423); 6-(3-이소프로필-5-(1-(5-메틸피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (424); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (425); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(1H-테트라졸-5-일)에탄-1-온 (426); N,N-디에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-술포아미드 (427); 6-(5-(1-(1-(부틸술포닐)프로판-2-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (428); 6-(3-이소프로필-5-(1-(피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (429); 4-((2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로필)술포닐)모르폴린 (430); 6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(피페리딘-1-일)술포닐)프로판-2-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (431); 3-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)펜탄-1,5-디올 (432); 6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메틸-2H-테트라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (433); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (434); 3-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-5-메틸이속사졸 (435); 5-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)티아졸 (436); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (437); 6-(5-(1-((4,6-디메톡시피리미딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (438); 5-시클로프로필-2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)옥사졸 (439); 2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 메틸)옥사졸 (440); 6-(3-이소프로필-5-(1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (537); tert-부틸 (3-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)시클로부틸)카르바메이트 (538); 에틸 3-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)시클로부탄-1-카르복실레이트 (539); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (540-541); 6-(3-에틸-5-(1-(옥세탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (596); 6-(3-(2,2-디플루오로에틸)-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (597); 2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (602); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피라진-2-일)에탄-1-온 (603); (4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(1-(피라진-2-일)시클로프로필)메탄 (604); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)에탄-1-온 (605); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸술포닐)에탄-1-온 (606); N-(2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)메탄술포아미드 (607); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(메틸술포닐)프로판-1-온 (608); 6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (620); (4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(2,2,3,3-테트라메틸시클로프로필)메탄 (621); ((2S,4R)-

4-히드록시피롤리딘-2-일)(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메타논 (622); ((2S,3R)-3-히드록시피롤리딘-2-일)(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메타논 (623); ((2S,4S)-4-히드록시피롤리딘-2-일)(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메타논 (624); ((2R,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-일)(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메타논 (625); (4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)((2S,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-일)메타논 (626); ((2S,4R)-4-플루오로피롤리딘-2-일)(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메타논 (627); 1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (628); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-에틸-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (703); 1-(4-(3-에틸-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (704); (R)-1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (705); 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (706); (S)-1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (707); 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (712); 2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (714); 2-(시클로프로필(2-히드록시에틸)아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (715); 2-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (716); 2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (717); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-((1-메틸시클로프로필)아미노)에탄-1-온 (768); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (769); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (770); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(2-옥사-6-아자스피로 [3.3]헵탄-6-일)에탄-1-온 (771); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)에탄-1-온 (772); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)에탄-1-온 (773); (S)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (774); (S)-2-(3-히드록시피페리딘-1-일)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (775); (R)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (776); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-1-(3-(메틸술포닐) 아세트아미드)-1-일)에탄-1-온 (782); 1-(1,1-디옥시도티아졸리딘-3-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (783-784); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-(2-(메틸티오)에틸)아세트아미드 (785); 1-((2R,4R)-2-(히드록시메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (786); N-(2-히드록시에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (787); N-에틸-N-(2-히드록시에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트아미드 (788); N-(2-히드록시에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-프로필아세트아미드 (789); (R)-1-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (790); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세트아미드 (791); N-(3-히드록시프로필)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (792); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-메틸-N-(테트라히드로푸란-3-일)아세트

아미드 (793); N-(2-(1-히드록시시클로펜틸)에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (794); (R)-1-(3-(히드록시메틸) 모르폴리노)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (795); N-(2-히드록시-2-메틸프로필)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (796); (S)-1-(3-(히드록시메틸)모르폴리노)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (797); (S)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸-N-(테트라히드로푸란-3-일)아세트아미드 (798); 1-((2R,4R)-2-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (799); N-(2-히드록시에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-메틸부틸)아세트아미드 (800); N-시클로프로필-N-(2-히드록시에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (801); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온 (882); 3-(시클로프로필(2-히드록시에틸)(메틸)-14-아자네일)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (883); 3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (884); 또는 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복시이미드아미드 (994)이다.

[0107] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I-4)의 구조를 갖고



[0108]

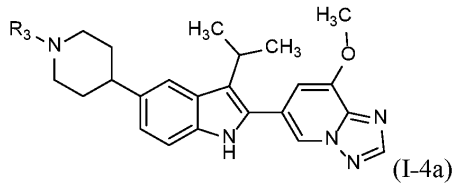
[0109] R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_1 은 $-\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_3 은 H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, 또는 $-\text{L}_1\text{-A}$ 이고; L_1 은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, 또는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 이고; A는 각각 $-\text{L}_2\text{-R}_a$ 및 0 내지 1개의 R_b 로 치환된 아제티딘, 시클로부틸, 디옥사닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 피페라지노닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 테트라히드로피라닐이고; L_2 는 결합이고; R_a 는 H, F, C_{1-2} 알킬, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 이고; R_b 는 F 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고; m 은 0이고, n 은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0110] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (5); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트니트릴 (21); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (22); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (23); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (24); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (25); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (44); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로

[1,5-a]피리딘 (45); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노) 에탄-1-온 (62); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시에탄-1-온 (63); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (67); 6-(3-(2,2-디플루오로에틸)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (156); 6-(3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (157); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (263); 6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(메틸술포닐)프로판-2-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (264); 6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(메틸술포닐)프로판-2-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (265); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (266); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (329); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (330); 2-(4-(3-에틸-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (331); 6-(3-에틸-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (332); 2-(4-(3-에틸-2-(8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트아미드 (333); 1-(4-(3-에틸-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (334); 2-(4-(3-에틸-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (335); 6-(3-에틸-5-(1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (336); 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (349); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (561); 6-(5-(1-(2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (562-564); (R)-3-((4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 메틸)모르폴린 (565); 6-(3-이소프로필-5-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (566); 3-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)시클로부탄-1-카르보니트릴 (567); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (568-569); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민 (570); 6-(3-(2,2-디플루오로에틸)-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (598); 6-(3-에틸-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (600); (4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) (테트라히드로푸란-2-일)메타논 (663); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온 (664); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄-1-술포아미드 (665); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 에탄-1-온 (666); 3-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (667); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(메틸술포닐)에탄-1-온 (668); 3-히드록시-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-메틸부탄-1-온 (669); (S)-1-(2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르보닐)피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (670); 1-(3-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필) 피롤리딘-2-온 (671); (4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)(1-메틸피롤리딘-3-일)메타논 (672); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노에탄-1-온 (673); ((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-일)(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메타논 (674); (4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)((2S,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-일)메타논 (675); (4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-

[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(1-메틸피롤리딘-3-일) 메타논 (676); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르보닐)-1-메틸피롤리딘-2-온 (677); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르보닐)-1-메틸피롤리딘-2-온 (678); 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(1-메틸피롤리딘-3-일)메타논 (679); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-에틸-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (701); 1-(4-(3-에틸-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (702); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-메톡시에틸)아미노)에탄-1-온 (780); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3-메틸옥세탄-3-일)아미노)에탄-1-온 (781); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-(3-메틸옥세탄-3-일) 아세트아미드 (854); tert-부틸 3-(2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미도) 아제티딘-1-카르복실레이트 (855); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(4-메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)아세트아미드 (856); N-(2-히드록시-2-메틸프로필)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세트아미드 (857); 1-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (858); N-에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (859); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(1-메틸시클로부틸)아세트아미드 (860); N-((3-에틸옥세탄-3-일)메틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트아미드 (861); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아세트아미드 (862); (R)-1-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (863); 1-(3-플루오로아제티딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (864); 1-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (865); 4-(2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세틸)피페라진-2-온 (866); 1-(3-히드록시아제티딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (867); (R)-1-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (868); 1-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (869); 1-(아제티딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (870); (R)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(3-메틸모르폴리노)에탄-1-온 (871); 1-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (872); 1-(2,5-디메틸피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (873); (S)-1-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (874); (S)-1-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (875); 2-(4-(4-플루오로-3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (991); 6-(4-플루오로-5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (992); 또는 6-(5-(1-(2,2-디메틸-1,3-디옥산-5-일) 피페리딘-4-일)-4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (993)이다.

[0111] 한 실시양태는 화학식 (I-4)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R₁은 -CH(CH₃)₂이고; m은 0이고; n은 0 이고, R₃은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (I-4a)의 구조를 갖는다.



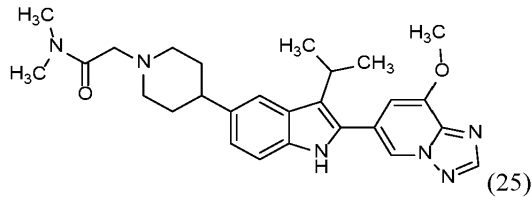
[0112]

[0113]

R_3 은 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_yR_y$ 이며 여기서 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고; 각각의 R_y 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_3 은 $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, 또는 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ 인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0114]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은



[0115]

[0116]

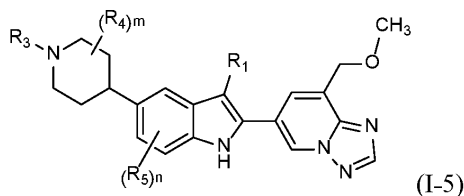
이다.

[0117]

2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (25)가 이러한 실시양태에 포함된다. 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드의 1종 이상의 염이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0118]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I-5)의 구조를 갖고



[0119]

[0120]

R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_3 은 H, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_2CN)$, $-CH_2C(O)NH(CH_2CH_2CF_3)$, $-CH_2C(O)NH(CH(CH_3)_2)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_2CN$, $-CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2S(O)_2NH_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2C(O)NHCH(CH_2CH_2OH)$ (시클로프로필), 또는 $-L_1-A$ 이고; L_1 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)N(CH_3)-$, 또는 $-CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_2-$ 이고; A는 각각 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 1개의 R_b 로 치환된 아제티디닐, 디옥시도티아디아지나닐, 디옥소이소티아졸리디닐, 디옥소티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고; L_2 는 결합이고; R_a 는 H, F, $-CH_3$, $-CN$, $-CH_2OH$, 또는 $-S(O)_2CH_3$ 이고; R_b 는 F, $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-OCH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 이고; m 은 0이고, n 은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0121]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(메톡시메틸)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (6); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (198); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (199); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술폰닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (200); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로

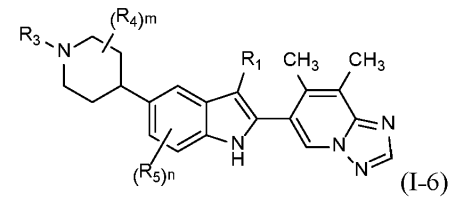
[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트니트릴 (201); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (202); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-술폰아미드 (203); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (470); 6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메틸피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(메톡시메틸)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (471); 6-(3-이소프로필-5-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (472); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (473); 2-(2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)이소티아졸리딘 1,1-디옥시드 (474); N-(2-시아노에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (811); (S)-1-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (812); 1-(1,1-디옥시도-1,2,4-티아디아지난-4-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (813); N-(3-히드록시프로필)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (814); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세트아미드 (815); N-에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (816); N,N-디에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (817); N-(2-히드록시에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (818); N-에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (819); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아세트아미드 (820); N-이소프로필-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (821); 1-((2R,4R)-2-(히드록시메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (822); (S)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸-N-(테트라히드로푸란-3-일)아세트아미드 (823); 1-((2R,4R)-2-(히드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (824); N-에틸-N-(2-히드록시에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (825); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(3-(메틸술폰)아제티딘-1-일)에탄-1-온 (826); 1-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (827); N-(2-히드록시-2-메틸프로필)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (828); (R)-1-(3-(히드록시메틸)모르폴리노)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (829); 1-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (830); 1-(3,3-디메틸아제티딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (831); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)아세트아미드 (832); 1-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (833); N-(1-시클로프로필-3-히드록시프로필)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (834); (R)-1-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (835); N-(2-(1H-피라졸-4-일) 에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (836); 1-((2R,4R)-2-(히드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (837); 1-(2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메

톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트일) 아제티딘-3-카르보닐트릴 (838); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸-N-(테트라히드로푸란-3-일)아세트아미드 (839); 1-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (840); 1-((2S,4S)-2-(히드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (841); 또는 N-(2-시아노에틸)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (842)이다.

[0122]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I-6)의 구조를 갖고

[0123]



[0124]

R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_3 은 H, C_{1-5} 알킬, C_{1-2} 시아노알킬, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 또는 $-\text{L}_1-\text{A}$ 이고; L_1 은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CN})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 이고; A는 각각 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 및 0 내지 1개의 R_b 로 치환된 아제파닐, 아제티디닐, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필, 디옥소이소티아졸리디닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오모르폴리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-b]피리디닐, 옥사-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 옥세타닐, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디노닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 트리아졸로닐, 또는 트리아졸릴; 아제티디닐, 시클로부틸, 디옥사닐, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 피페라지노닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 테트라히드로피라닐이고; L_2 는 결합이고; R_a 는 H, F, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, 또는 피리디닐이고; R_b 는 F 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 은

-CH(CH₃)₂이고; m은 0이고, n은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0125]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (4); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (13); 3-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판아미드 (14); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세트아미드 (15); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (16); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (17); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술폰에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (18); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-술폰아미드 (19); 4-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (20); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (38); 6-(5-(1-((1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸) 피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (39); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (40); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (41); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (42); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (43); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (66); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (110); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (124); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (125); N-(2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸) 메탄술폰아미드 (204); N-(2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)-N-메틸메탄술폰아미드 (205); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-술폰아미드 (206); 2-(2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)이소티아졸리딘 1,1-디옥시드 (475); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(3-메틸옥세탄-3-일)아세트아미드 (476); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-모르폴리노에탄-1-온 (477); 6-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (478); 6-(5-(1-이소헥실피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (479); 6-(5-(1-에틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (480); 6-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (481); 6-(5-(1-에틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (482); 5-((4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-2,4-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온 (483); 6-(3-이소프로필-5-(1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘(484); 6-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (485); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (486); tert-부틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카복실레이트 (609); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온 (610); 2-(비스(2-메톡시에틸)아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (718); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (719); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디메틸모르폴리노)에탄-1-온 (720); 1-(1-(2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-일)-2-에틸부탄-1-온 (721); (S)-1-(4-(2-

(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(2-(메톡시메틸) 피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (722); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(이소부틸(메틸)아미노)에탄-1-온 (723); 1-(2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-카르복사미드 (724); 4-(2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-2-온 (725); 3-((2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)프로판니트릴 (726); 2-(시클로펜틸아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (727); 2-(시클로헥실아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (728); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((4-히드록시시클로헥실)아미노)에탄-1-온 (729); 2-((시클로헥실메틸)아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (730); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((테트라히드رو푸란-2-일)메틸)아미노)에탄-1-온 (731); 2-(tert-부틸아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (732); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(네오펜틸아미노)에탄-1-온 (733); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(프로필아미노)에탄-1-온 (734); (R)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (735); (S)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (736); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(이소프로필아미노)에탄-1-온 (737); (S)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (738); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-((2-플루오로에틸)아미노)에탄-1-온 (739); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(에틸아미노)에탄-1-온 (740); 2-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (741); 2-(시클로프로필아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (742); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-메톡시에틸)아미노)에탄-1-온 (743); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피페리딘-1-일)에탄-1-온 (744); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (745); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(이소부틸아미노)에탄-1-온 (746); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)에탄-1-온 (747); 2-((2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)아세트아미드 (748); (S)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (749); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)에탄-1-온 (750); 2-(시클로헥실(메틸)아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (751); 2-((2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)아세트니트릴 (752); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (753); 2-(아제판-1-일)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (754); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-히드록시피페리딘-1-일)에탄-1-온 (755); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)에탄-1-온 (756); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시에틸) 아미노)에탄-1-온 (757); 2-((시클로프로필메틸)아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-

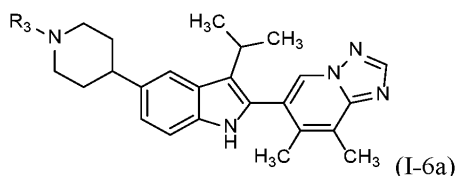
[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (758); 2-((2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드 (759); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)에탄-1-온 (760); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에탄-1-온 (761); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸 (프로필)아미노)에탄-1-온 (762); 2-(디에틸아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (763); 2-(시클로부틸아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (764); 2-(아제티딘-1-일)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (765); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(에틸(메틸)아미노)에탄-1-온 (766); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(이소프로필(메틸)아미노)에탄-1-온 (767); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-모르폴리노에탄-1-온 (843); 1-(아제티딘-1-일)-2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (844); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-1-(3-(메틸술포닐)아제티딘-1-일)에탄-1-온 (845); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3-메틸옥세탄-3-일)아세트아미드 (846); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에탄-1-온 (847); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸아세트아미드 (848); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(2-옥사-6-아자스피로 [3.3]헵탄-6-일)에탄-1-온 (849); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-3-((4-히드록시시클로헥실)아미노)프로판-1-온 (886); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-3-(((테트라히드로푸란-2-일)메틸)아미노)프로판-1-온 (887); (R)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (888); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-((2-히드록시에틸)아미노)프로판-1-온 (889); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(프로필아미노)프로판-1-온 (890); 2-((3-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)아미노)아세트아미드 (891); 3-((시클로프로필메틸)아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (892); 3-(아제티딘-1-일)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일) 프로판-1-온 (893); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(에틸(메틸)아미노)프로판-1-온 (894); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(메틸(프로필)아미노)프로판-1-온 (895); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(이소프로필(메틸)아미노)프로판-1-온 (896); 2-((3-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)(메틸)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드 (897); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)프로판-1-온 (898); (R)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (899); 3-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 프로판-1-온 (900); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-((2-메톡시에틸)아미노)프로판-1-온 (901); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-1-온 (902); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(에틸아미노)프로판-1-온 (903); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(피페리딘-1-일)프로판-1-온 (904); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트

리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(메틸아미노)프로판-1-온 (905); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(2,6-디메틸모르폴리노)프로판-1-온 (906); 1-(3-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (907); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)프로판-1-온 (908); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(4-히드록시피페리딘-1-일)프로판-1-온 (909); 3-(아제판-1-일)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (910); (S)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (911); 1-(3-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-4-카르복사미드 (912); 4-(3-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로필)피페라진-2-온 (913); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-((2-히드록시메틸)(메틸)아미노)프로판-1-온 (914); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(4-메톡시피페리딘-1-일)프로판-1-온 (915); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (916); (S)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (917); 3-(시클로부틸아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (918); 3-(시클로펜틸아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (919); 3-(시클로헥실아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (920); (S)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(3-플루오로피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (921); (S)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (922); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(3-히드록시피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (923); 3-(시클로헥실(메틸)아미노)-1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (924); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-((2-플루오로에틸)아미노)프로판-1-온 (925); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(네오펜틸아미노)프로판-1-온 (926); 아제티딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (927); 2-아미노에틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (928); (R)-피롤리딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (929); 피페리딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (930); (S)-피롤리딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (931); 피페리딘-3-일메틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (932); (S)-피롤리딘-2-일메틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (933); 3-아미노프로필 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (934); 피페리딘-4-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (935); 피페리딘-4-일메틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (936); 피롤리딘-2-일메틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (937-938); (R)-피롤리딘-3-일메틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (939); 피롤리딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (940); 아제티딘-3-일메틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (941); (S)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (942); 2-(디메

틸아미노)에틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (943); 2-(1H-이미다졸-1-일)에틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (944); 1-이소프로필피롤리딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (945); 2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (946); 2-(피페리딘-1-일)에틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (947); 2-(피롤리딘-1-일)에틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (948); 2-(디에틸아미노)에틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (949); (1-(2-메톡시에틸)피롤리딘-3-일)메틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (950); 2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (951); 2-모르폴리노에틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (952); (R)-(1-메틸피롤리딘-2-일)메틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (953); 1-메틸피롤리딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (954); 1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (955); 1-프로필아제티딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (956); (4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논 (957); (4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메타논 (958); N-(3-아미노프로필)-4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복스아미드 (959); (4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)메타논 ((960); (R)-4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)피페리딘-1-카르복스아미드 (961); N-(2-아미노에틸)-4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복스아미드 (962); 4-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르보닐)-1-메틸피페라진-2-온 (963); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(피페리딘-3-일)피페리딘-1-카르복스아미드 (964); (4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(4-프로필피페라진-1-일)메타논 (965); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(피페리딘-2-일메틸) 피페리딘-1-카르복스아미드 (966); (3-아미노아제티딘-1-일)(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메타논 (967); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(피롤리딘-3-일) 피페리딘-1-카르복스아미드 (968); (4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메타논 (969); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(피페리딘-4-일메틸)피페리딘-1-카르복스아미드 (970); (S)-4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(피롤리딘-3-일)피페리딘-1-카르복스아미드 (971); N-(2-아미노에틸)-4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-메틸피페리딘-1-카르복스아미드 (972); (4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(4-이소프로필피페라진-1-일) 메타논 (973); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-1-카르복스아미드 (974); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-((1-(2-메톡시에틸) 피롤리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복스아미드 (975); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸) 피페리딘-1-카르복스아미드 (976); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복스아미드 (977); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(2-(디에틸아미노)에틸)피페리딘-1-카르복스아미드 (978); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(2-모르폴리노에틸)피페리딘-1-카르복스아미드 (979); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(2-(피페리딘-1-일)에

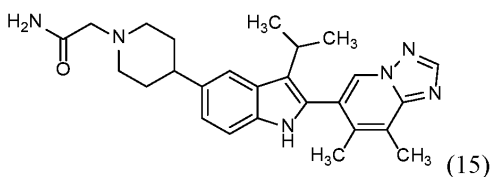
틸)피페리딘-1-카르복스아미드 (980); 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (986); 1-(6-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-N,N-디메틸메탄아민 (987); 1-(2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)피리딘-4-일)-N,N-디메틸메탄아민 (988); 또는 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (989)이다.

[0126] 한 실시양태는 화학식 (I-6)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고; m 은 0이고; n 은 0이고, R_3 은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (I-6a)의 구조를 갖는다.



[0127] R_3 은 $-(\text{CR}_x\text{R}_y)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_y$ 이며 여기서 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; 각각의 R_y 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_3 은 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, 또는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

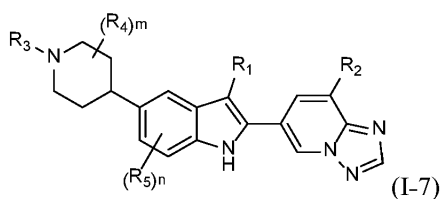
[0129] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은



[0130]로부터 선택된다.

[0132] 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세트아미드 (15)가 이러한 실시양태에 포함된다. 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세트아미드 (15)의 1종 이상의 염이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0133] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I-7)의 구조를 갖는다.



[0134] 여기서 R_2 는 F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, C_{1-3} 히드록시알킬, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2$ (페닐), $-\text{NHS}(\text{O})_2$ (시클로프로필), 시클로프로필, 모르폴리닐, 메틸-피페라지닐, 또는 디옥소티오모르폴리닐이고; R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_3 은 H, C_{3-4} 알킬, C_{1-2} 시아노알킬, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

$-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 또는 $-L_1-A$ 이고; L_1 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2-$, $-C(O)CH_2N(CH_3)-$, $-CH_2C(O)-$ 이고; A는 각각 $-L_2-R_a$ 로 치환된 시클로프로필, 디옥소이소티아졸리딘, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 피페리딘, 피라지닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고; L_2 는 결합이고; R_a 는 H, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-OCH_3$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 이고; m은 0이고, n은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0136]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 8-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (94); 8-이소프로필-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (95); 8-(에톡시메틸)-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (99); 2-(6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)프로판-2-올 (100); 1-(6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)에탄-1-올 (103); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-카르보니트릴 (111); 8-플루오로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘(112); (6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (113); 2-((6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)옥시)에탄-1-올 (114); 2-(6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-8-일)에탄-1-올 (115); 2-((6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)옥시)에틸 아세테이트 (116); 8-클로로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (118); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (128); 8-에톡시-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (132); 8-이소부톡시-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (136); 4-(6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일) 모르폴린 (143); N-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-8-아민 (144); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-아민 (145); 1-((6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올 (146); N-(6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일) 시클로프로판술폰아미드 (147); 4-(6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)티오모르폴린 1,1-디옥사이드 (148); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(4-메틸피페라진-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (149); 8-시클로프로필-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (151); N-벤질-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-8-아민 (159); 8-(디플루오로메톡시)-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (160); 2-(4-(2-(8-(에톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (163); 2-(4-(2-(8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (193); 8-플루오로-6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술폰)에틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (194); 2-(4-(2-(8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트니트릴 (195); 2-(4-(2-(8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트아미드 (196); 2-(4-(2-(8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (197); 3-(4-(2-(8-(2-히드록시프로판-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)프로판니트릴 (211); 2-(4-(2-(8-(2-히드록시프로판-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트니트릴 (212); 2-(4-(2-(8-(2-히드록시프로판-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트아미드 (213); 2-(6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술폰)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)프로판-2-올 (214); N-(2-(4-(2-(8-(2-히드록시프로판-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)메탄술폰아미드 (215); 2-(4-(2-(8-(2-히드록시프로판-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (216); 2-(4-(2-(8-(2-히드록시프로판-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드

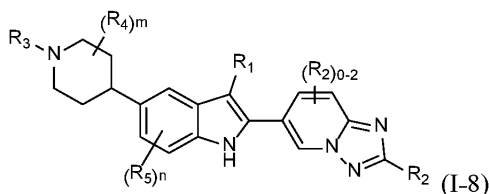
(217); 2-(4-(2-(8-(2-히드록시프로판-2-일)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-술폰아미드 (218); N-(2-(4-(2-(8-시아노-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)메탄술폰아미드 (220); 6-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필) 피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-카르보니트릴 (221); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술폰닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-카르보니트릴 (222); 6-(5-(1-(시아노메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-카르보니트릴 (223); 2-(4-(2-(8-시아노-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (224); 2-(4-(2-(8-(1-히드록시에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (225); 2-(4-(2-(8-(시아노메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (228); 2-(4-(2-(8-(1-히드록시에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트니트릴 (229); 2-(4-(2-(8-(히드록시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (231); 2-(4-(2-(8-(히드록시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트니트릴 (232); (6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술폰닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일) 메탄올 (233); 2-(4-(2-(8-(히드록시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (234); 3-(4-(2-(8-(히드록시메틸)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)옥세탄-3-카르보니트릴 (235); 2-(4-(2-(8-(2-히드록시에톡시)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (236); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (250); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (251); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (252); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세트니트릴 (253); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술폰닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (254); 2-(4-(2-(8-에톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (268); 2-(4-(2-(8-에톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (269); 1-(4-(2-(8-에톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (270); 2-(4-(2-(8-이소부톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (278); 2-(4-(2-(8-이소부톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (279); 2-(4-(2-(8-클로로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (280); 2-(4-(2-(8-클로로-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (281); 1-(4-(2-(8-클로로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (282); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-모르폴리노-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (291); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-모르폴리노-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (292); 2-(4-(2-(8-에틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (293); 2-(4-(2-(8-에틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (294); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-이소프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (295); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-이소프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (296); 2-(4-(2-(8-(에틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (297); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (298); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (299); 2-(4-(2-(8-((2-히드록시-2-메틸프로필) 아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (300); 2-(4-(2-(8-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (301); 2-(4-(2-(8-(시클로프로판술폰아미도)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로

필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (307); 2-(4-(2-(8-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (308); 2-(4-(2-(8-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (309); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(4-메틸피페라진-1-일)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (310); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(4-메틸피페라진-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (311); 2-(4-(2-(8-시클로프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (319); 2-(4-(2-(8-시클로프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (320); 8-시클로프로필-6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (321); 1-(4-(2-(8-시클로프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (322); 2-(4-(2-(8-(디플루오로메톡시)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (347); 2-(4-(2-(8-(벤질아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (348); 8-플루오로-6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (468); 8-플루오로-6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (469); 2-(6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)프로판-2-올 (490); 2-(6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)프로판-2-올 (491); 2-(6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)프로판-2-올 (492); 2-(6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)프로판-2-올 (493); 2-(6-(3-이소프로필-5-(1-(피리미딘-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)프로판-2-올 (494); 2-(6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)프로판-2-올 (495); 4-(4-(2-(8-(2-히드록시프로판-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (496); 2-(6-(5-(1-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)프로판-2-올 (497); 2-(2-(4-(2-(8-(2-히드록시프로판-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)이소티아졸리딘 1,1-디옥시드 (498); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-카르보니트릴 (500); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-8-카르보니트릴 (501); 1-(6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일) 메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)에탄-1-올 (502); 1-(6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-8-일)에탄-1-올 (503); 2-(6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)아세토니트릴 (506); (6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (510); (6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (511); (6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (512); (6-(5-(1-(1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (513); 4-(4-(2-(8-(히드록시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (514); (6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메톡시피리미딘-5-일)메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (515); (6-(3-이소프로필-5-(1-(1-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (516); (6-(3-이소프로필-5-(1-(피리미딘-5-일메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (517); (6-(5-(1-(1,2,3-티아디아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (518); (6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸피리미딘-4-일)메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (519); (6-(3-이소프로필-5-(1-(피리미딘-2-일메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-8-일)메탄올 (520); (6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (521); (6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸-2H-테트라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아

졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (522); (6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (523); (6-(3-이소프로필-5-(1-((5-메틸피라진-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (524); 2-(6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)에탄-1-올 (525); 2-(6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메틸피리미딘-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)에탄-1-올 (526); 2-(6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)에탄-1-올 (527); 2-((6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)옥시)에틸 아세테이트 (528); 2-((6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)옥시)에탄-1-올 (529-530); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (549); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (550); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (551); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (552); 6-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (553); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (554); 6-(3-이소프로필-5-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (555); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (556-557); 8-에톡시-6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (571); 8-에톡시-6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (572); 4-(4-(2-(8-에톡시-1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (573); 4-(6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)모르폴린 (581); 8-에틸-6-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (582); 8-에틸-6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (583); 6-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-이소프로필-1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (584); 8-이소프로필-6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (585); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-아민 (586); N-(6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)시클로프로판술폰아미드 (590); 4-(6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)티오모르폴린 1,1-디옥시드 (591); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(4-메틸피페라진-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (592); 8-시클로프로필-6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (593); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(2-(8-플루오로-1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (640); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (641); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (642); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시에탄-1-온 (643); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(피페리딘-1-일)프로판-1-온 (644); (4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(테트라히드로푸란-2-일)메타논 (645); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온 (646); 3-히드록시-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (647); 3,3,3-트리플루오로-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (648); 3-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (649); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(2-메틸티아졸-4-일)에탄-1-온 (650); 3-히드록시-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아

아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-메틸부탄-1-온 (651); 2-히드록시-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (652); (4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필) 메탄올 (653); (4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(옥세탄-3-일)메탄올 (654); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노에탄-1-온 (655); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(2-(8-에톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (680); 1-(4-(2-(8-에톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (681); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(2-(8-이소부톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (684); (S)-1-(4-(2-(8-클로로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (685); 1-(4-(2-(8-클로로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (686); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-모르폴리노-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (690); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(2-(8-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (691); 1-(4-(2-(8-시클로프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (696); 1-(4-(2-(8-시클로프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (697); 2-(이소프로필(메틸)아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (777); 2-(에틸(메틸)아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (778); 2-(시클로프로필(메틸)아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (779); 2-(4-(2-(8-(2-히드록시프로판-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-모르폴리노에탄-1-온 (850); 및 2-(4-(2-(8-아미노-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (990)로부터 선택된다.

[0137] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I-8)의 구조를 갖는다.



[0138]

[0139] 여기서 각각의 R₂는 독립적으로 F, Cl, -NH₂, C₁₋₂ 알킬, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, 시클로프로필, 또는 모르폴리닐이고; R₁, R₃, R₄, R₅, m, 및 n은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R₁은 -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, 또는 -CH₂CHF₂인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R₃은 H, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, 또는 -L₁-A이고; L₁은 -CH₂-, -C(O)-, 또는 -CH₂C(O)-이고; A는 각각 -L₂-R_a 및 0 내지 1개의 R_b로 치환된 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오모르폴리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥세타닐, 피라졸릴, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 테트라히드로피라닐이고; L₂는 결합이고; R_a는 H, -OH, -CH₃, 또는 -C(O)OC(CH₃)₃이고; R_b는 -OH인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R₁은 -CH(CH₃)₂이고; m은 0이고, n은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0140] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 8-클로로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (96); 8-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (97); 6-(3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-아민 (109); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인

톨-2-일)-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (120); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (122); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,8-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (124); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,7-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (125); 8-플루오로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (126); 7-플루오로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (127); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (133); 8-(디플루오로메톡시)-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (134); 8-에톡시-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (135); 8-클로로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,7-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (138); 8-시클로프로필-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (141); 6-(3-(2,2-디플루오로에틸)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (142); 4-(6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-8-일) 모르폴린 (150); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (153); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (154); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,5-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (155); 6-(3-(2,2-디플루오로에틸)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,8-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘 (162); 2-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (237); 2-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-[1,2,4] 트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (238); 1-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (239); 2-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (244); 2-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (245); 1-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (246); 2-(4-(2-(2,7-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (247); 2-(4-(2-(2,7-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (248); 1-(4-(2-(2,7-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (249); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (255); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (256); 2-(4-(2-(2,5-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (257); 2-(4-(2-(2,5-디메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (258); 2-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-8-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아azol로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (259); 2-(4-(2-(8-클로로-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (260); 2-(4-(2-(8-클로로-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (261); 1-(4-(2-(8-클로로-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (262); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (271); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (272); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (273); 2-(4-(2-(8-(디플루오로메톡시)-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (274); 2-(4-(2-(8-(디플루오로메톡시)-2-메틸-[1,2,4] 트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (275); 2-(4-(2-(8-에톡시-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (276); 2-(4-(2-(8-에톡시-2-메틸-[1,2,4] 트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (277); 2-(4-(2-(8-에틸-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (283); 1-(4-(2-(8-에틸-2-메틸-[1,2,4]트리아azol로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로

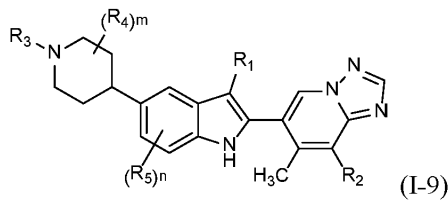
관-2-올 (284); 2-(4-(2-(8-에틸-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (285); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (312); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (313); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (314); 2-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-8-모르폴리노-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (315); 2-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-8-모르폴리노-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (316); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (317); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (318); 2-(4-(2-(8-시클로프로필-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (323); 1-(4-(2-(8-시클로프로필-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (324); 2-(4-(2-(8-시클로프로필-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (325); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (345); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (346); 2-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민 (531); 6-(3-이소프로필-5-(1-((2-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (532); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (533); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (534); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (535); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (542); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (543); 6-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (544); 4-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (545); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (546); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (547); 4-(4-(2-(2,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (548); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (558); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (559); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (560); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (574); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (575-576); 8-에틸-6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (577); 8-에틸-6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (578); 8-시클로프로필-6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (594); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (599); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (612); (R)-3-히드록시-1-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 (613); 3-히드록시-1-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-메틸부탄-1-온 (614); ((2S,3R)-3-히드록시피롤리딘-2-일)(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메탄올 (615); ((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-일)(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인

돌-5-일)피페리딘-1-일)메타논 (616); (S)-3-히드록시-1-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)부탄-1-온 (617); 1-(4-(3-이소프로필-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (618); 1-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (629);

1-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (630); (S)-1-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (631); 1-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시-3-메틸부탄-1-온 (632); (R)-1-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (633); tert-부틸 (2S,3R)-2-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-카르복실레이트 (634); (4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)((2S,3R)-3-히드록시피롤리딘-2-일)메타논 (635); (4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-일)메타논 (636); (S)-1-(4-(2-(2,7-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (637); 1-(4-(2-(2,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (638); 1-(4-(2-(2,7-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (639); 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (656);

(R)-1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (657); 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시-3-메틸부탄-1-온 (658); 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (659); 1-(4-(2-(2,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (660); 1-(4-(2-(2,5-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (661); 1-(4-(2-(8-클로로-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (662); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (682); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노) 에탄-1-온 (683); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(2-(8-에틸-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (687); 1-(4-(2-(8-에틸-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (688); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (692); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (693); (4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) (1-메틸피페리딘-4-일)메타논 (694); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (695); 1-(4-(2-(8-시클로프로필-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (698); 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (708); (S)-1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (709); 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시-3-메틸부탄-1-온 (710); 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (711); 2-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (851); 2-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-모르폴리노에탄-1-온 (852); 및 2-(4-(2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에탄-1-온 (853)으로부터 선택된다.

[0141] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I-9)의 구조를 갖는다.



[0142]

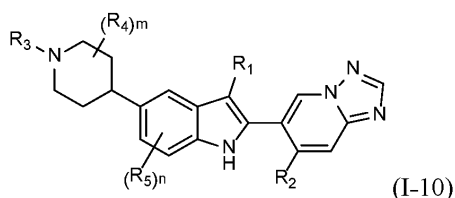
[0143] 여기서 R₂는 F, Cl, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, 또는 시클로프로필이고; R₁, R₃, R₄, R₅, m, 및 n은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R₁은 -CH(CH₃)₂인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R₃은 H, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NH(CH₃), -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂NH(CH₃), -C(O)CH₂N(CH₃)₂, 또는 -L₁-A이고; L₁은 -CH₂-, -CH₂C(O)NHCH₂-, 또는 -CH₂C(O)-이고; A는 각각 -L₂-R_a로 치환된 아세티디닐, 디옥소티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고; L₂는 결합이고; R_a는 H 또는 -CH₃인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R₁은 -CH(CH₃)₂이고; m은 0이고, n은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0144]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 tert-부틸 4-(2-(8-에틸-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카복실레이트 (98); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(메톡시메틸)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (101); 8-플루오로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (102); (6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (104); 8-플루오로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (106); 8-플루오로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (107); 8-클로로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (119); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (140); 8-시클로프로필-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (152); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-(메톡시메틸)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (219); 2-(4-(2-(8-(히드록시메틸)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (226); 2-(4-(2-(8-(히드록시메틸)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세트오니트릴 (227); 2-(4-(2-(8-클로로-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (286); 1-(4-(2-(8-클로로-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (287); 2-(4-(2-(8-클로로-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (288); 2-(4-(2-(8-클로로-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (289); 8-클로로-6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (290); 2-(4-(2-(8-에틸-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (302); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (303); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (304); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (305); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (306); 2-(4-(2-(8-시클로프로필-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (326); 2-(4-(2-(8-시클로프로필-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (327); 1-(4-(2-(8-시클로프로필-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (328); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(메톡시메틸)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (499); (6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-

[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (504); (6-(5-(1-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올 (505); 8-플루오로-6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (507); 8-클로로-6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (579); 8-클로로-6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (580); 8-에틸-6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (587); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (588); 6-(3-이소프로필-5-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (589); 8-시클로프로필-6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (595); 1-(4-(2-(8-클로로-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (689); 1-(4-(2-(8-시클로프로필-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (699); 1-(4-(2-(8-시클로프로필-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (700); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아세트아미드 (876); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3-메틸옥세탄-3-일) 아세트아미드 (877); 1-(아제티딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (878); N-에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (879); 1-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (880); 및 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-모르폴리노에탄-1-온 (881)으로부터 선택된다.

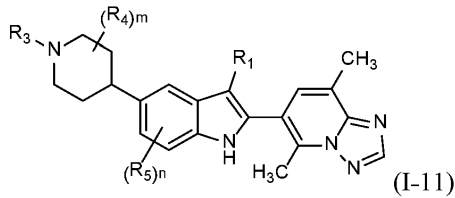
[0145] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I-10)의 구조를 갖는다.



[0146] 여기서 R₂는 -CH₃, -OCH₃, 또는 -CH₂OH이고; R₁, R₃, R₄, R₅, m, 및 n은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R₁은 -CH(CH₃)₂인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R₃은 H, -CH₂CN, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂(트리아졸릴), 또는 옥세탈린인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R₁은 -CH(CH₃)₂이고; m은 0이고; n은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0148] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 (6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-7-일)메탄올 (108); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (131); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (192); 2-(4-(2-(7-(히드록시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (230); 2-(4-(3-이소프로필-2-(7-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (267); (6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일)메탄올 (508); 및 (6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일)메탄올 (509)로부터 선택된다.

[0149] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 화학식 (I-11)의 구조를 갖는다.



[0150]

[0151]

여기서 R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면 또는 제2 측면에 정의되어 있다. R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_3 은 $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ (메틸트리아졸릴), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 옥세타닐, 또는 테트라히드로피라닐인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. R_5 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고; m 은 0이고, n 은 0인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.

[0152]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 2-(4-(2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (207); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-5,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (208); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (209); 2-(4-(2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트니트릴 (210); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-5,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (487); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (488); 4-(4-(2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (489); 및 1-(4-(2-(5,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (611)으로부터 선택된다.

[0153]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 2-(6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)아세트니트릴 (105); 및 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (123)으로부터 선택된다.

[0154]

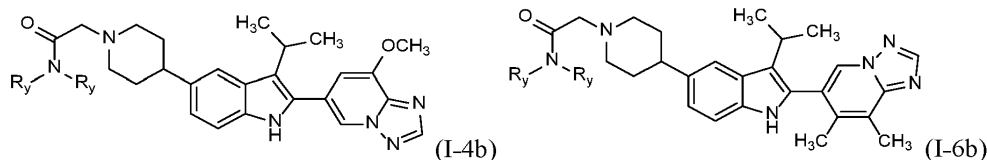
한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4] 트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (1); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 히드로클로라이드 (2); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (3); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (4); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (5); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (6); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (7); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트니트릴 (8); 3-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 프로판니트릴 (9); 6-(5-(1-부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (10); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (11); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (12); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트니트릴 (13); 3-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판니트릴 (14); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세트아미드 (15); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (16); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (17); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (18); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-술포아미드 (19); 4-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (20); 2-(4-(3-

이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세트니트릴 (21); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트아미드 (22); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (23); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (24); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (25); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (26); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (27); 6-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (28); 6-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (29); 6-(5-(1-((1H-피라졸-5-일)메틸) 피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (30); 4-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메틸)옥사졸 (31); 6-(5-(1-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (32); 6-(5-(1-((4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (33); 6-(5-(1-((1H-테트라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (34); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (35); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (36); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (37); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (38); 6-(5-(1-((1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (39); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (40); 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (41); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (42); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (43); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (44); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (45); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (46); 1-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (47); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (48); 3-(4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴 (49); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (50); 1-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (51); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시에탄-1-온 (52); (S)-1-(4-(2-([1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (53); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴 (54); (4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(1-메틸시클로프로필)메타논 (55); (S)-아제티딘-2-일(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메타논 (56); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (57); (S)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)프로판-1-온 (58); (R)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)프로판-1-온 (59); (S)-3-히드록시-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)부탄-1-온 (60); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온 (61); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-

5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노) 에탄-1-온 (62); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시에탄-1-온 (63); (4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(3-메틸옥세탄-3-일)메타논 (64); 2-에틸-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 (65); 1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (66); 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (67); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노에탄-1-온 (68); 2-(tert-부틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (69); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(이소프로필아미노)에탄-1-온 (70); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-메톡시에틸)아미노)에탄-1-온 (71); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(프로필아미노)에탄-1-온 (72); 2-(이소프로필(메틸)아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (73); 1-(1,1-디옥시도-1,2,4-티아디아지난-4-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (74); N-시클로프로필-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (75); N-에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (76); (S)-1-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (77); N-시클로부틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (78); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-1-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에탄-1-온 (79); N,N-디에틸-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (80); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-프로필아세트아미드 (81); (R)-1-(3-히드록시피페리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (82); (S)-1-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (83); (R)-1-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (84); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-1-(4-(2-메톡시에틸) 피페라진-1-일)에탄-1-온 (85); 1-(아제티딘-1-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (86); N-이소프로필-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트아미드 (87); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-모르폴리노에탄-1-온 (88); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-1-(피페리딘-1-일)에탄-1-온 (89); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (90); 1-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (91); 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3-메틸옥세탄-3-일) 아세트아미드 (92); 및 N-시클로프로필-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (93)로부터 선택된다.

[0155]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고; 각각의 R_2 는 독립적으로 $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{OCH}_3$ 이고; R_3 은 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 이고; m 은 0이고, n 은 0이고, p 는 1 또는 2이고; 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; 각각의 R_y 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이다. R_3 은 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다. 화학식 (I-4b) 또는 화학식 (I-6b)의 구조를 가지며 각각의 R_y 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 또한 이러한 실시양태에 포함된다.



[0156]

[0157]

[0158]

[0159]

[0160]

[0161]

[0162]

[0163]

[0164]

[0165]

[0166]

[0167]



[0168]

[0169]

[0170]

[0171]

[0172]

[0173]

[0174]

추가적으로, R_3 은 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.

본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 실시양태의 각각의 개별 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하도록 의도되는 것으로 또한 이해된다.

정의

본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 보다 용이하게 이해될 수 있다. 명확성을 위해, 상기 및 하기에 별개의 실시양태의 문맥에서 기재된 본 발명의 특정 특색은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성을 위해, 단일 실시양태의 문맥에서 기재된 본 발명의 다양한 특색은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시인 것으로 의도되고, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수로의 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

본원에 사용된 어구 "화합물"은 적어도 1종의 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 2종 이상의 화합물을 포함한다.

달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

본원에 제시된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개에 제시된 정의보다 우선한다.

본 발명을 기재하는 데 사용된 다양한 용어의 정의가 하기 열거된다. 이들 정의는 이들이 명세서 전반에 걸쳐 (이들이 구체적 경우에 달리 제한되지 않는 한) 개별적으로 또는 보다 큰 군의 일부로서 사용되는 바와 같은 용어에 적용된다.

명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

관련 기술분야에 사용된 규정에 따라,

는 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하는 데 사용된다.

본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br 및 I를 지칭한다.

용어 "시아노"는 기 $-\text{CN}$ 을 지칭한다.

용어 "아미노"는 기 $-\text{NH}_2$ 를 지칭한다.

용어 "옥소"는 기 $=\text{O}$ 를 지칭한다.

본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸, 및 4-

메틸펜틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우에, 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.

[0175] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₄ 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 -CF₃, 및 -CH₂CF₃을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0176] 본원에 사용된 용어 "클로로알킬"은 1개 이상의 염소 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₄ 할로알킬"은 1개 이상의 염소 원자로 치환된 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 -CCl₃ 및 -CH₂CCl₃을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0177] 용어 "시아노알킬"은 1개 이상의 시아노 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "시아노알킬"은 -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, 및 C₁₋₄ 시아노알킬을 포함한다.

[0178] 용어 "아미노알킬"은 1개 이상의 아민 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "아미노알킬"은 -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, 및 C₁₋₄ 아미노알킬을 포함한다.

[0179] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시알킬"은 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, 및 C₁₋₄ 히드록시알킬을 포함한다.

[0180] 용어 "히드록시-플루오로알킬"은 1개 이상의 히드록실 기 및 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시-플루오로알킬"은 -CHFCH₂OH, -CH₂CHF(CH₃)₂OH, 및 C₁₋₄ 히드록시-플루오로알킬을 포함한다.

[0181] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유래된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우에, 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C₃₋₆ 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.

[0182] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 (-OCH₃)를 지칭한다. 예를 들어, "C₁₋₃ 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.

[0183] 용어 "플루오로알콕시" 및 "-O(플루오로알킬)"은 산소 연결기 (-O-)를 통해 부착된 상기 정의된 바와 같은 플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C₁₋₄ 플루오로알콕시"는 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 플루오로알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0184] 본원에 사용된 용어 "알콕시알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된, 제2 알콕시 기 내의 탄소 원자에 그의 산소 원자를 통해 부착된 알콕시 기, 예를 들어 메톡시메톡시 기 (-OCH₂OCH₃)를 지칭한다. 예를 들어, "C₂₋₄ 알콕시알콕시"는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알콕시 기, 예컨대 -OCH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂OCH₂CH₃, 및 -OCH₂CH₂OCH₂CH₃을 나타낸다.

[0185] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0186] 화학식 (I)의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조는 화학식 (I)의 화합물을 무정형 고체로서 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0187] 화학식 (I)의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 화학식 (I)의 화합물과, 유기이든지 무기이든지 간에 1종 이상의 용매 분자의

물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세토니트릴 용매화물, 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0188] 다양한 형태의 전구약물이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 하기 문헌에 기재되어 있다:

[0189] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);

[0190] b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0191] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); 및

[0192] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

[0193] 또한, 화학식 (I)의 화합물을, 그의 제조에 후속하여 단리 및 정제하여 중량 기준 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있으며, 이는 이어서 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 (I)의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0194] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하는 것으로 의도된다.

[0195] "치료 유효량"은 TLR7/8/9에 억제제로서 작용하기에 효과적이거나 또는 자가면역 및/또는 염증성 질환 상태, 예컨대 SLE, IBD, 다발성 경화증 (MS), 및 쇼그렌 증후군, 및 류마티스 관절염을 치료 또는 예방하기에 효과적인 본 발명의 화합물 단독의 양 또는 청구된 화합물들의 조합물의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0196] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포괄하고, (a) 포유동물에서, 특히 이러한 포유동물이 질환-상태에 대한 소인이 있지만 아직 그것을 갖는 것으로 진단되지는 않은 경우에 질환-상태가 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발생을 정지시키는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0197] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 이들 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 메틸 ($-\text{CH}_3$)은 또한 중수소화 메틸 기 예컨대 $-\text{CD}_3$ 을 포함한다.

[0198] 유용성

[0199] 인간 면역계는 감염, 질환 또는 사망을 유발할 수 있는 미생물, 바이러스 및 기생충으로부터 신체를 방어하기 위해 진화해 왔다. 복잡한 조절 메커니즘은 면역계의 다양한 세포 성분이 개체에 대한 영구적 또는 중요한 손상을 유발하지 않으면서 외래 물질 또는 유기체를 표적화하는 것을 보장한다. 개시 사건은 현재 잘 이해되지는 않지만, 자가면역 질환 상태에서 면역계는 앓는 개체에서 표적 기관에 대해 그의 염증 반응을 지시한다. 상이한 자가면역 질환은 전형적으로 이화된 우세 또는 초기 표적 기관 또는 조직; 예컨대 류마티스 관절염의 경우에 관절, 하시모토 갑상선염의 경우에 갑상선, 다발성 경화증의 경우에 중추 신경계, 제I형 당뇨병의 경우에 췌장, 및 염증성 장 질환의 경우에 장에 의해 특징화된다.

[0200] 본 발명의 화합물은 톨-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달을 억제한다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 중 1종 이상을 통한 신호전달의 억제와 연관된 상태를 치료하는 데 유용성을 갖는다. 이러한 상태는 시토카인 수준이 세포내 신호전달의 결과로서 조정되

는 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 수용체 연관 질환을 포함한다.

[0201] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환 상태의 치료를 포괄하고, (a) 포유동물에서, 특히 이러한 포유동물이 질환 상태에 대한 소인이 있지만 아직 그것을 갖는 것으로 진단되지는 않은 경우에 질환 상태의 발생을 예방하거나 지연시키는 것; (b) 질환 상태를 억제하는 것, 즉 그의 발생을 정지시키는 것; 및/또는 (c) 증상 또는 질환 상태의 완전 또는 부분 감소를 달성하는 것, 및/또는 질환 또는 장애 및/또는 그의 증상을 완화시키거나, 호전시키거나, 감소시키거나, 또는 치유하는 것을 포함한다.

[0202] TLR7, TLR8, 또는 TLR9의 선택적 억제제로서의 그의 활성을 고려하여, 화학식 (I)의 화합물은 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 패밀리를 수용체 연관 질환, 비제한적으로, 염증성 질환 예컨대 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성 폐 질환; 자가면역 질환 예컨대 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부 루푸스, 건선; 자가-염증성 질환 예컨대 크리오피린-연관 주기성 증후군 (CAPS), TNF 수용체 연관 주기성 증후군 (TRAPS), 가족성 지중해열 (FMF), 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염; 대사 질환 예컨대 제2형 당뇨병, 아테롬성동맥경화증, 심근경색; 파괴성 골 장애 예컨대 골 흡수 질환, 골관절염, 골다공증, 다발성 골수종-관련 골 장애; 증식성 장애 예컨대 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애 예컨대 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종; 감염성 질환 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 신경변성 질환 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈, 또는 외상성 손상, 종양성 및 바이러스성 질환에 의해 유발된 신경변성 질환 예컨대 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 및 HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS 각각을 치료하는 데 유용하다.

[0203] 보다 특히, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 구체적 상태 또는 질환은, 비제한적으로, 췌장염 (급성 또는 만성), 천식, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 건선, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유발된 염증성 반응, 결핵, 아테롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 통풍, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장 β-세포 질환; 광범성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염 및 다른 관절염, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 골 흡수 질환, 동종이식편 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 감염에 대해 속발성인 악액질, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 궤양성 결장염, 발열, 인플루엔자, 골다공증, 골관절염, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈, 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종; 바이러스성 질환 예컨대 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS, ARC 또는 악성종양, 및 포진; 졸중, 심근 허혈, 졸중 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재관류 손상, 혈전증, 심장 비대, 트롬빈-유발 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도퍼옥시다제 신다제-2와 연관된 상태, 및 심상성 천포창을 포함한다. 상태가 루푸스 예컨대 루푸스 신염 및 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 크론병, 궤양성 결장염, 동종이식편 거부, 류마티스 관절염, 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 심상성 천포창으로부터 선택되는 치료 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상태가 허혈 재관류 손상 예컨대 졸중으로부터 발생하는 뇌 허혈 재관류 손상 및 심근경색으로부터 발생하는 심장 허혈 재관류 손상으로부터 선택되는 치료 방법이 또한 포함된다. 또 다른 치료 방법은 상태가 다발성 골수종인 것이다.

[0204] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 피부 미만성 대 B 세포 림프종 및 원발성 CNS 림프종을 포함한 암을 치료하는 데 유용하다.

[0205] 또한, 본 발명의 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 억제제는 유도성 염증유발 단백질 예컨대 프로스타글란딘 엔도퍼옥시다제-2 (PGHS-2) (또한 시클로옥시게나제-2 (COX-2)로도 지칭됨), IL1, IL-6, IL-18, 케모카인의 발현을 억제한다. 따라서, 추가의 TLR7/8/9 연관 상태는 부종, 무통각, 열 및 통증, 예컨대 신경근육 통증, 두통, 암에 의해 유발된 통증, 치통 및 관절염 통증을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 수의학적 바이러스 감염, 예컨대 렌티바이러스 감염, 예컨대, 비제한적으로 말 감염성 빈혈 바이러스; 또는 레트로바이러스 감염, 예컨대 고양이 면역결핍 바이러스, 소 면역결핍 바이러스, 및 개 면역결핍 바이러스를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0206] 본 발명은 따라서 이러한 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 이러한 상태를 치료하는 방법을 제공한다. "치료 유효량"은 자

가면역 질환 또는 만성 염증성 질환을 억제하기 위해 단독으로 또는 조합하여 투여되는 경우에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

- [0207] TLR7, TLR8, 또는 TLR9 연관 상태를 치료하는 방법은 화학식 (I)의 화합물을 단독으로 또는 서로 및/또는 이러한 상태를 치료하는 데 유용한 다른 적합한 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, "치료 유효량"은 또한 TLR7, TLR8, 또는 TLR9를 억제하고/거나 TLR7, TLR8, 또는 TLR9와 연관된 질환을 치료하는 데 효과적인 청구된 화합물의 조합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0208] 예시적인 이러한 다른 치료제는 코르티코스테로이드, 물리프람, 칼포스틴, 시토카인 억제성 항염증 약물 (CSAID), 인터류킨-10, 글루코코르티코이드, 살리실레이트, 산화질소, 및 다른 면역억제제; 핵 전위 억제제, 예컨대 데옥시스페르구알린 (DSG); 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID) 예컨대 이부프로펜, 셀레콕시브 및 로페콕시브; 스테로이드 예컨대 프레드니손 또는 텍사메타손; 항바이러스제 예컨대 아바카비르; 항증식제 예컨대 메토트렉세이트, 레플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그래프(PROGRAF)®); 항말라리아제 예컨대 히드록시클로로퀸; 세포독성 약물 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; TNF- α 억제제 예컨대 테나답, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 및 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파문(RAPAMUNE)®) 또는 그의 유도체를 포함한다.
- [0209] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우에, 예를 들어, 의사 처방 참고집 (PDR)에 제시된 그러한 양으로 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 달리 결정된 바와 같이 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물의 투여 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 IL-1 패밀리 수용체 매개 질환을 포함한 TLR7/8/9 수용체-연관 상태를 치료할 수 있는 제약 조성물을 제공한다.
- [0210] 본 발명의 조성물은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들어, 기술 예컨대 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 것들에 따라 통상적인 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 목적하는 투여 방식에 적절한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용함으로써 제제화될 수 있다.
- [0211] 따라서, 본 발명은 추가로 1종 이상의 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0212] "제약상 허용되는 담체"는 생물학적 활성제의 동물, 특히, 포유동물로의 전달을 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 충분히 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및, 표적화될 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 설명은 용이하게 이용가능한 다양한 출처 예컨대, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)]에서 발견되며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0213] 화학식 (I)에 따른 화합물은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요 또는 전달될 화학식 (I) 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.
- [0214] 또한 본 발명 내에는, 화학식 (I)의 화합물 및 1종 이상의 비-독성 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트 (집합적으로 본원에서 "담체" 물질로 지칭됨) 및, 원하는 경우에, 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 부류가 포괄된다. 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 또는 비경구로 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 및 흉골내로, 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 붕해제 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.
- [0215] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액, 또는 액체 형태일 수 있다. 제

약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 및 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위의 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0216] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도되는 제약 조성물을 제조하는 것에 대한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맛우수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 항산화제, 및 보존제로부터 선택되는 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0217] 정제는, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대, 예를 들어, 미세 결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대, 예를 들어, 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대, 예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 비코팅되거나, 또는 불쾌한 맛이 나는 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 또는 위장관에서의 활성 성분의 붕해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 보다 긴 기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 및 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0218] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대, 예를 들어, 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0219] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대, 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0220] 수성 현탁액은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는 예를 들어 현탁화제, 예컨대, 예를 들어, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 자연 발생 포스파티드, 예를 들어, 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대, 예를 들어, 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 슈크로스, 사카린, 및 아스파르탐을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 함유할 수 있다.

[0221] 유성 현탁액은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어, 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일; 또는 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어, 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대, 예를 들어, 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 맛우수한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 적어도 1종의 감미제 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어 항산화제, 예컨대, 예를 들어, 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0222] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제,

습윤제, 및 현탁화제는 상기에 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는, 예를 들어 항산화제, 예를 들어 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 분산성 분말 및 과립은 또한, 예를 들어 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 부형제를 함유할 수 있다.

[0223] 그의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물의 에멀전은, 예를 들어 수중유 에멀전으로서 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 또한 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들)를 갖거나 갖지 않는 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제, 보존제, 및/또는 항산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스펀(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

[0224] 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어 또한 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대, 예를 들어, 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀전; 및 수성 또는 유질 현탁액을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0225] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하기 위한 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라가칸트 검, 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식이 제약 기술분야에 널리 및 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 포함한 적합한 담체, 또는 시클로텍스트린 (즉, 캡티솔(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0226] 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0227] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀전은, 예를 들어 1) 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 유성 상, 예컨대, 예를 들어 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 (I) 함유 오일 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 합하고; 3) 조합물을 가공하여 마이크로에멀전을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0228] 멸균 수성 또는 유질 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 현탁액은 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대, 예를 들어, 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 현탁액은 멸균 비-독성 허용되는 용매 또는 현탁 매질, 예컨대, 예를 들어, 멸균 고정 오일, 예를 들어, 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대, 예를 들어, 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.

[0229] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS) 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제 예컨대 트윈, 폴리에톡실화 피마자 오일 예컨대 크레모포르 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는

전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 시클로텍스트린 예컨대 알파-, 베타-, 및 감마-시클로텍스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체 예컨대 히드록시알킬시클로텍스트린 (2- 및 3-히드록시프로필-시클로텍스트린 포함), 또는 다른 가용화된 유도체가 또한 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는 데 유리하게 사용될 수 있다.

[0230] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하기 위해 통상적인 약학 방법에 따라 가공될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제, 및 퍼프제를 포함할 수 있다.

[0231] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다. 따라서, 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 상용적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 및 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한다.

[0232] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 표시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액으로 제공될 수 있는 바와 같이, 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.

[0233] 본 발명의 제약 조성물은 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클로부터 선택되는 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함한다.

[0234] 본 발명은 또한 제조 물품을 포괄한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함하는, 제1 용기 내에 위치하는 제약 조성물; 및 (c) (상기 정의된 바와 같이) 제약 조성물이 심혈관 및/또는 염증성 장애의 치료에 사용될 수 있다는 것을 언급한 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 심혈관 및/또는 염증성 장애를 치료하기 위해 제약 조성물을 제2 치료제와 조합하여 사용될 수 있다 (이전에 정의된 바와 같음)는 것을 언급한다. 제조 물품은 추가로 (d) 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기의 내부에 위치하고, 성분 (c)는 제2 용기의 내부 또는 외부에 위치한다. 제1 및 제2 용기 내에 위치한다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.

[0235] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하는 데 사용되는 리셉터클이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0236] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는 데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 또는 제1 용기에 대한 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 위치한다. 제2 용기의 외부에 위치하는 경우에, 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는

접촉되어 있을 수 있다.

[0237] 패키지 삽입물이 제1 용기 내에 위치하는 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 열거된 정보는 통상적으로 제조 물품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 한 실시양태에서, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인되었다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 예를 들어, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착성-이면 종이 또는 플라스틱 등)이다.

[0238] 제조 방법

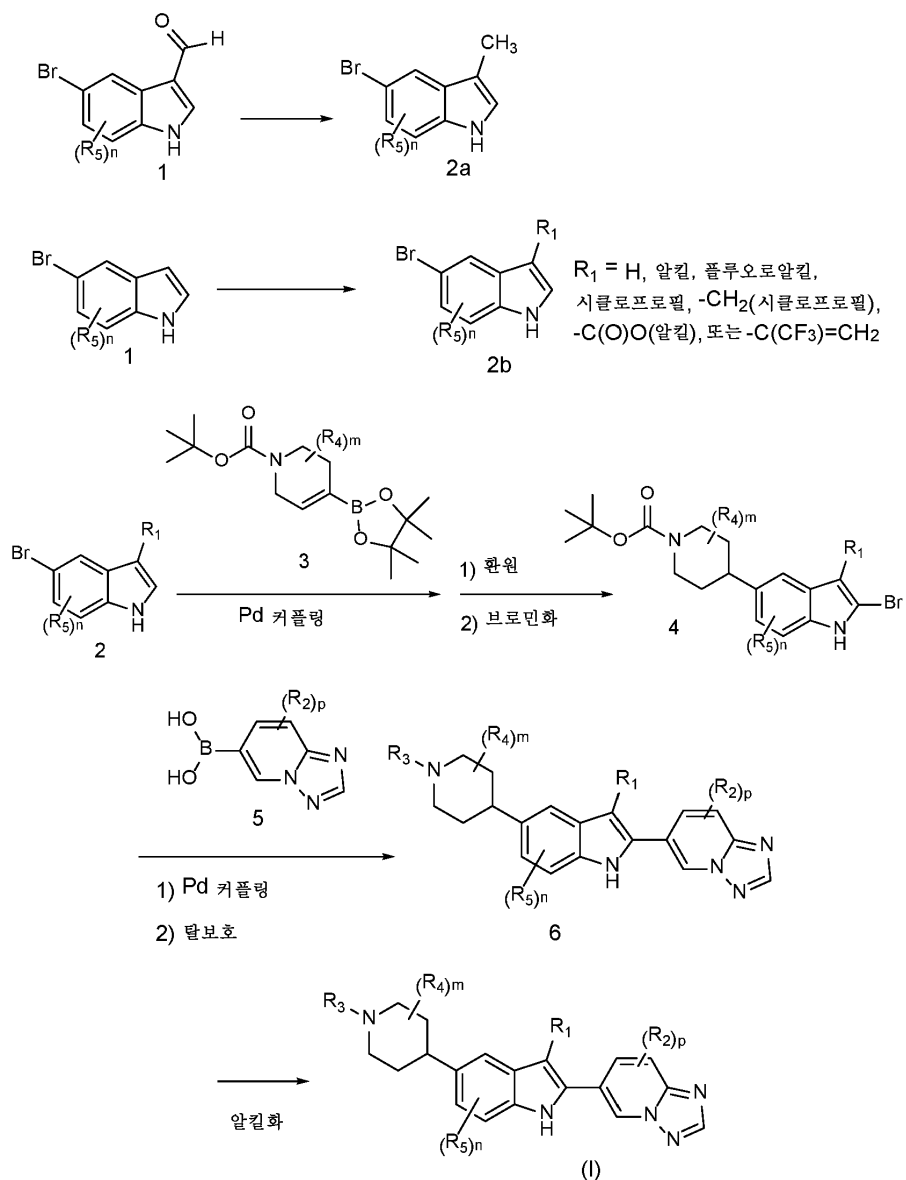
[0239] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0240] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용된 시약 및 물질에 적절하고 변환이 실시되기에 적합한 용매 중에서 수행된다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응을 위한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인식되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 따라서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해, 합성 단계의 순서를 변형하거나 또는 또 다른 것보다 하나의 특정한 방법 반응식을 선택하기 위한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 이러한 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인식될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 기재하고 있는 권위있는 설명은 [Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999)]이다.

[0241] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식에 예시된 방법을 참조하여 제조될 수 있다. 그에 제시된 바와 같이, 최종 생성물은 화학식 (I)과 동일한 구조 화학식을 갖는 화합물이다. 화학식 (I)의 임의의 화합물은 적절한 치환을 갖는 시약의 적합한 선택에 의해 반응식에 의해 제조될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 용매, 온도, 압력, 및 다른 반응 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조된다. 화합물의 구성성분은 여기에 또는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같다.

[0242] 반응식 1에 제시된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물은 치환된 5-브로모인돌 (2)에서 출발하여 제조될 수 있다. 2는 (환원을 통해) 3-포르밀 인돌로부터 또는 알킬화를 통해 3-H 인돌로부터 제조될 수 있다. 2 및 보로네이트 3의 전이 금속 촉매된 교차 커플링에 이은 올레핀 환원 및 Boc 탈보호는 4를 제공하며, 이는 이어서 피리딜 보론산과 커플링되고 탈보호되어 6을 제공할 수 있다. 6의 알킬화는 화학식 I의 화합물의 제조로 이어진다.

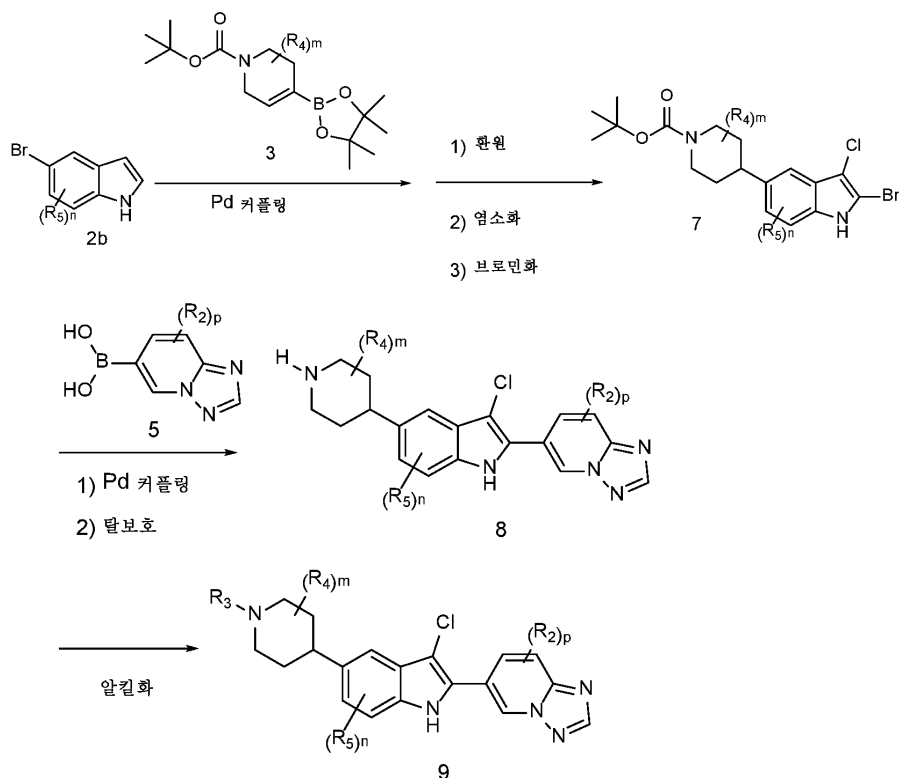
[0243] 반응식 1



[0244]

[0245] 대안적 제조에서, 브로모인돌 2b는 먼저 보로네이트 3과 커플링되고 환원될 수 있다. 염소화는 3-위치 상에서 선택적으로 진행되고, 브로민화됨으로써 디-할로젠화 화합물 7을 제공한다.

[0246] 반응식 2



[0247]

[0248] 실시예

[0249] 화학식 (I)의 화합물, 및 화학식 (I)의 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 제조는 하기 실시예에 제시된 절차 및 관련 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 이들 실시예에 사용된 방법 및 조건, 및 이들 실시예에서 제조된 실제 화합물은 제한하는 것으로 의도되지 않지만, 화학식 (I)의 화합물이 어떻게 제조될 수 있는지 입증하기 위해 의도된다. 이들 실시예에 사용된 출발 물질 및 시약은, 본원에 기재된 절차에 의해 제조되지 않는 경우에, 일반적으로 상업적으로 입수가능하거나, 또는 화학 문헌에 보고되어 있거나, 또는 화학 문헌에 기재된 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0250] 약어

[0251]	Ac	아세틸
[0252]	AcOH	아세트산
[0253]	ACN	아세토니트릴
[0254]	AIBN	2,2-아조비스이소부티로니트릴
[0255]	anhyd.	무수
[0256]	aq.	수성
[0257]	BH ₃ DMS	붕소 디메틸술퍼드
[0258]	Bn	벤질
[0259]	Bu	부틸
[0260]	Boc	tert-부톡시카르보닐
[0261]	CV	칼럼 부피
[0262]	DBU	1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
[0263]	DCE	디클로로에탄

[0264]	DCM	디클로로메탄
[0265]	DEA	디에틸아민
[0266]	DIPEA	디이소프로필에틸아민
[0267]	DMF	디메틸포름아미드
[0268]	DMAP	디메틸아미노피리딘
[0269]	DMF-DMA	N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈
[0270]	DMSO	디메틸설폭시드
[0271]	Et ₃ N	트리에틸아민
[0272]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0273]	Et	에틸
[0274]	EtOH	에탄올
[0275]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[0276]	H 또는 H ₂	수소
[0277]	h, hr 또는 hrs	시간
[0278]	HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0279]	hex	헥산
[0280]	i	이소
[0281]	IPA	이소프로필 알콜
[0282]	HOAc	아세트산
[0283]	HCl	염산
[0284]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0285]	LAH	수소화알루미늄리튬
[0286]	LC	액체 크로마토그래피
[0287]	LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광분석법
[0288]	M	몰
[0289]	mM	밀리몰
[0290]	Me	메틸
[0291]	MeOH	메탄올
[0292]	MHz	메가헤르츠
[0293]	min.	분
[0294]	mins	분
[0295]	M ⁺¹	(M+H) ⁺
[0296]	MOM-Cl	클로로메틸 메틸 에테르
[0297]	MS	질량 분광측정법
[0298]	n 또는 N	노르말

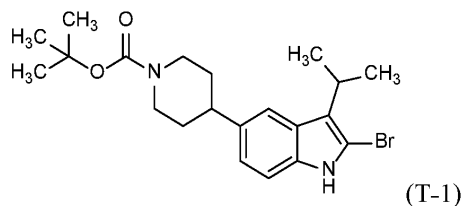
[0299]	NBS	n-브로모숙신이미드
[0300]	NIS	N-아이오도숙신이미드
[0301]	nm	나노미터
[0302]	nM	나노몰
[0303]	NMP	N-메틸피롤리딘
[0304]	Pd/C	탄소 상 팔라듐
[0305]	PdCl ₂ (dppf)	[1,1']-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
[0306]	Pd ₂ (dba) ₃	트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐
[0307]	Pd(OAc) ₂	아세트산팔라듐
[0308]	Pet 에테르	석유 에테르
[0309]	Ph	페닐
[0310]	Ret 시간	체류 시간
[0311]	sat.	포화
[0312]	TEA	트리에틸아민
[0313]	TFA	트리플루오로아세트산
[0314]	THF	테트라히드로푸란
[0315]	TsCl	4-톨루엔설포닐 클로라이드
[0316]	제2 세대 Xphos 전축매:	
[0317]	(클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)	
[0318]	분석용 및 정제용 HPLC 조건:	
[0319]	방법 QC-ACN-AA-XB: 칼럼: 워터스 액유티(Waters Acquity) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.	
[0320]	QC 방법:	
[0321]	방법 QC-ACN-TFA-XB: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.	
[0322]	방법 A1: L3 액유티: 칼럼: (LCMS) BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상: (A) 물; (B) 아세트니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0에서 1분까지) 98%B (1.5분까지) 98%-2% B (1.6분까지); 구배 시간: 1.6분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 254 nm에서의 UV; 검출기 2: MS (ESI ⁺).	
[0323]	방법 B1: L2 액유티(4); 칼럼: (LCMS) BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상: (A) 물; (B) 아세트니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0에서 1분까지) 98%B (1.5분까지) 98%-2% B (1.5분까지); 구배 시간: 1.8분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 254 nm에서의 UV; 검출기 2: MS (ESI ⁺).	
[0324]	방법 C1 SCP: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유. 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.	

- [0325] 방법 D1 SCP: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0326] 방법 E1 iPAC: 칼럼: 워터스 엑스브리지(Waters Xbridge) C18 4.6 x 50 mm 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유. 온도: 50℃; 구배: 1분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 4 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0327] 방법 F1 iPAC: 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH C18 2.1x50 mm 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 2.20분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 0.800 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0328] (A): 칼럼-아센티스 익스프레스(Ascentis Express) C18 (50X2.1 mm 2.7 μ m) M상 A: 물 중 10 mM NH_4COOH :ACN (98:02); M상 B: 물 중 10 mM NH_4COOH :ACN (02:98), 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 유량 = 1 mL/분.
- [0329] (B): 워터스 액퀴티 BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μ m; 완충제: HCOOH 를 사용하여 pH 5로 조정된 5 mM 아세트산암모늄, 용매 A:완충제:ACN (95:5), 용매 B:완충제:ACN (5:95), 방법:%B: 0분-5%:1.1분-95%: 1.7분-95%, 유량: 0.8 mL/분.
- [0330] (C): 칼럼-아센티스 익스프레스 C18 (50X2.1 mm 2.7 μ m) 이동상 A: 물 중 0.1% HCOOH ; 이동상 B: ACN. 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.0 mL/분.
- [0331] (D): 키네텍스(Kinetex) XB-C18 (75x3 mm) 2.6 μ m; 용매 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄:아세트니트릴 (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄:아세트니트릴 (02:98); 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0332] (E): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50x2.1)mm, 2.7 μ m; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM NH_4OAc 함유, 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM NH_4OAc 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분.
- [0333] (F): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18(50x2.1)mm, 2.7 μ m; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 함유, 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100%B; 유량: 1.1 mL/분.
- [0334] (G): 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 μ m; 용매 A = 100% 물, 0.05% TFA 함유; 용매 B = 100% 아세트니트릴, 0.05% TFA 함유; 구배 = 1분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0335] (H): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50X2.1 mm) 1.7 μ m, 아센티스 C8 NH_4COOH 5분 M, 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: ACN (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: ACN (2:98), 유량: 1 mL/분.
- [0336] (I) 칼럼: 선파이어(Sunfire) C18 (4.6x150) mm, 3.5 μ m; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.05% TFA 함유; 온도: 50℃; 구배: 12분에 걸쳐 10-100%B; 유량: 1 mL/분.
- [0337] (J) 칼럼: 선파이어 C18 (4.6x150)mm, 3.5 μ m; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.05% TFA 함유; 온도: 50℃; 구배: 25분에 걸쳐 10-100%B; 유량: 1 mL/분.
- [0338] (K): 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18, 3.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 방법: %B:0분-20%:1.1분-90%:1.7분-90%; 유량: 0.7 mL/분.
- [0339] (L): 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (75X3 mm-2.6 μ m), 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: ACN (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: ACN (2:98), 유량: 1 mL/분.
- [0340] (M): 칼럼: 액퀴티 BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μ m, 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: ACN 중 0.1% TFA, %B: 0분-20%: 1.0분-90%: 1.6분 90%, 유량: 0.7 mL/분.
- [0341] (N) 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50x2.1)mm, 2.5 μ m; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100%

B, 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

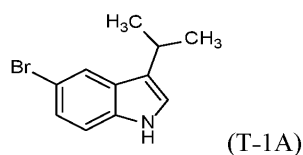
[0342] 중간체

[0343] 중간체 T-1: tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0344]

[0345] 중간체 T-1A: 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌



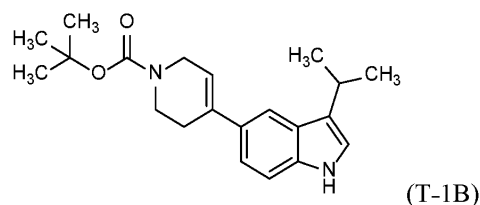
[0346]

[0347] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 트리에틸실란 (8.90 g, 77 mmol), 트리클로로아세트산 (6.25 g, 38.3 mmol) 및 톨루엔 (50 mL)을 채웠다. 용액을 70℃로 가열한 다음, 톨루엔 (30 mL) 중 5-브로모-1H-인돌 (5.0 g, 25.5 mmol) 및 아세톤 (2.247 mL, 30.6 mmol)의 용액을 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 70℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 용액을 10℃로 냉각시키고, 10% 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 디에틸 에테르로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (5.5 g, 23.10 mmol 95% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[0348] LC 체류 시간 1.42분 [D].

[0349] MS (E^-) m/z: 238.2 (M+H).

[0350] 중간체 T-1B: tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



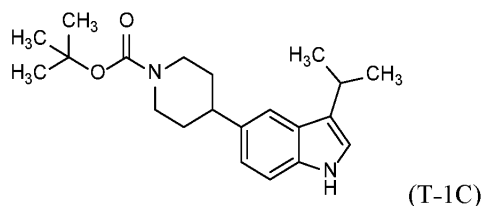
[0351]

[0352] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 들은 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (5.5 g, 23.10 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (7.50 g, 24.25 mmol)의 혼합물에 THF (50 mL)에 이어서 이염기성 인산칼륨의 수용액 (12.07 g, 69.3 mmol, 20 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 기체로 10분 동안 탈기시킨 다음, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.472 g, 0.577 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 다시 5분 동안 탈기시켰다. 생성된 반응 혼합물을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기에 붓고, 물 (2 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여, 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (6.5 g, 83% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[0353] LCMS 체류 시간 1.21분 [B].

[0354] MS (E^-) m/z: 339 (M-H).

[0355] 중간체 T-1C: tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0356]

[0357] 질소 분위기 하에 에틸 아세테이트 (150 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (7.9 g, 23.20 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐 (0.617 g, 0.580 mmol)을 첨가하였다. 용기를 질소 기체로 3회 펌핑/퍼징한 다음, 배기시켰다. 수소 기체를 풍선을 통해 도입하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. 합한 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.5 g, 82% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0358] LCMS 체류 시간 2.48분 [C].

[0359] MS (E^-) m/z: 341 (M-H).

[0360] 중간체 T-1:

[0361] DCE (60 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.3 g, 18.40 mmol)의 용액에 DCE (50 mL) 중에 용해된 NBS (3.27 g, 18.40 mmol)를 첨가 갈때기를 통해 0℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 아황산나트륨 용액 (15 mL)으로 켄칭하였다. 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 DCM (50 mL) 중에 녹이고, 수성 층을 분리하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (6.4 g, 83% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0362] LCMS 체류 시간 2.58분 [H].

[0363] MS (E^-) m/z: 367.2 (M-H).

[0364] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.84 (br. s., 1H), 7.49 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.27 (br. s., 2H), 3.23 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 2.84 (br. s., 3H), 1.88 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.43 (d, J=7.2 Hz, 6H), 1.24 (s, 2H).

[0365] 중간체 T-1의 대안적 제조

[0366] 중간체 T-1A:

[0367] 5-리터 4구 둥근 바닥 플라스크에 트리에틸실란 (489 mL, 3061 mmol), 트리클로로아세트산 (250 g, 1530 mmol) 및 톨루엔 (500 mL)을 채웠다. 용액을 70℃로 가열하였다. 다음에, 아세톤 (150 mL, 2040 mmol) 및 톨루엔 (700 mL) 중에 용해된 5-브로모-1H-인돌 (200 g, 1020 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 생성된 용액을 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서, pH가 염기성이 될 때까지 10% $NaHCO_3$ 용액 (~2.5 리터)을 0-10℃에서 적가함으로써 반응물을 켄칭하였다. 유기 층 및 수성 층을 분리하고, 수성 층을 MTBE (2 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 잔류물을 750 g 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE:EtOAc (9:1)로 용리시키면서 정제하였다. 생성물을 석유 에테르 중 8% EtOAc로 용리시키고, 수집하고, 진공 하에 50℃에서 농축시켰다. 담갈색 점착성 액체를 수득하고, 헥산 (100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, -40℃ 내지 -50℃로 냉각시켰다. 10분 후, 고체가 형성되었으며, 이를 여과하고, 최소량의 차가운 헥산으로 세척하였다. 화합물을 진공 하에 건조시켜 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (215 g, 890 mmol, 87% 수율)을 회백색 고체로서 수득

하였다.

[0368] LCMS MH^+ : 237.5;

[0369] HPLC 체류 시간 3.75분. 방법 D.

[0370] 중간체 T-1B:

[0371] 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (90 g, 378 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (140 g, 454 mmol)를 2 L 둥근 바닥 플라스크에서 THF (1200 mL) 중에 용해시켰다. 인산삼칼륨 (241 g, 1134 mmol)을 물 (300 mL) 중에 용해시켰다. 수용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 퍼징하였다. 이어서, $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (7.72 g, 9.45 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 다시 퍼징하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 농축시켜 용매를 제거하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 30% EtOAc:PE로 용리시킴으로써 수집하여 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (125 g, 367 mmol)를 수득하였다.

[0372] LCMS MH^+ : 341.2; HPLC 체류 시간 2.90분; 방법: 칼럼: 조르박스(Zorbax) SB-18 (50 x 4.6 mm- 5.0 μm); M. 상 A: H_2O 중 10 mM $NH_4COOH:ACN$ (98:2); M. 상 B: H_2O 중 10 mM $NH_4COOH:ACN$ (2:98); 유량: 1.5/분; 구배: 4분에 걸쳐 30%B-100%B. UV 220 nm.

[0373] 중간체 T-1C:

[0374] 2 L 둥근 바닥 플라스크에서, tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (125 g, 367 mmol)를 에틸 아세테이트 (1200 mL) 중에 용해시켰다. Pd/C (15.63 g, 14.69 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 하에 탈기시켰다. 반응 혼합물을 H_2 하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 대략 80% 출발 물질이 생성물로 전환되었다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 20% EtOAc:PE로 용리시킴으로써 수집하여 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (105 g, 307 mmol, 84% 수율)를 수득하였다.

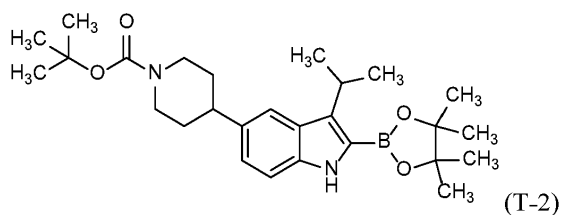
[0375] LCMS MH^+ : 343.4; HPLC 체류 시간 2.61분; 방법: 칼럼: 조르박스 SB-18 (50 x 4.6 mm- 5.0 μm); M. 상 A: H_2O 중 10mM $NH_4COOH:ACN$ (98:2); M. 상 B: H_2O 중 10mM $NH_4COOH:ACN$ (2:98); 유량: 1.5/분; 구배: 4분에 걸쳐 30%B-100%B; UV 220 nm.

[0376] 중간체 T-1:

[0377] 2 L 둥근 바닥 플라스크에서, tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (100 g, 292 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (1200 mL) 중에 용해시켰다. 1,2-디클로로에탄 (400 mL) 및 THF (800 mL) 중 NBS (52.0 g, 292 mmol) 용액을 0℃에서 적가하였다. NBS 용액을 첨가한 후, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 10% 티오황산나트륨 용액으로 켄칭하고, DCM으로 희석하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 10% EtOAc:PE로 용리시킴으로써 수집하였다. 디브로모 생성물이 관찰되었다 (대략 5-10%). 물질을 냉각된 헥산으로 세척하여 디브로모 생성물을 제거하고 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (87 g, 206 mmol, 70.7% 수율)를 수득하였다.

[0378] LCMS MH^+ -56: 365.0; HPLC 체류 시간 4.21분; 방법: 칼럼: 키네틱스 XB-C18 (75 x 3mm-2.6 μm); M. 상 A: H_2O 중 10 mM $NH_4COOH:ACN$ (98:02); M. 상 B: H_2O 중 10 mM $NH_4COOH:ACN$ (02:98); 유량: 1.0/분; 구배: 4분에 걸쳐 20%B-100%B. UV 220 nm.

[0379] 중간체 T-2: tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0380]

[0381]

50 mL 반응관에 들은 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g, 2.373 mmol), 2-디클로로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (0.117 g, 0.285 mmol), 및 비스(벤조니트릴)염화 팔라듐(II) (0.027 g, 0.071 mmol)의 혼합물에 디옥산 (10 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 10분 동안 탈기시킨 다음, 피나콜보란 (0.456 g, 3.56 mmol)을 첨가하고, 이어서 TEA (0.992 mL, 7.12 mmol)를 적가하였다. 용액을 다시 5분 동안 탈기시켰다. 생성된 반응 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 분리 깔때기에 붓고, 물 (2 x 250 mL)로 완전히 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 DCM (3 mL) 중에 녹였다. 조 물질을 콤비플래쉬 시스템에 의해 12% EtOAc/석유 에테르로 용리시킴으로써 정제하였다. 분획을 농축시킨 후, 생성물을 백색 점착성 생성물 (0.75 g, 67.5% 수율)로서 단리하였다.

[0382]

LCMS 체류 시간 4.27분 [H].

[0383]

MS (E⁻) m/z: 467.3(M-H).

[0384]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.35-8.12 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 2H), 3.80-3.63 (m, 1H), 2.99-2.67 (m, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 9H), 1.49-1.45 (m, 6H), 1.39-1.35 (m, 12H).

[0385]

중간체 T-2의 대안적 제조:

[0386]

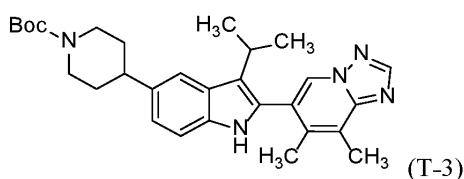
1 L 둥근 바닥 플라스크에서, tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (85 g, 202 mmol)를 디옥산 (850 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (9.11 g, 22.19 mmol) 및 비스(벤조니트릴) 염화팔라듐 (3.87 g, 10.09 mmol)을 첨가하였다. 피나콜보란 (387 g, 3026 mmol)을 첨가하고, 이어서 TEA (84 mL, 605 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 15-20분 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 반응물을 염수 용액으로 켄칭하였다. 발포가 관찰되었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 건조시키고 (황산나트륨), 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 10% EtOAc:PE로 용리시킴으로써 수집하여 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (62.5 g, 133 mmol, 66.1% 수율)를 수득하였다.

[0387]

LCMS MH⁺: 469.4. HPLC 체류 시간 3.04분; 방법: 칼럼: 조르박스 SB-18 (50 x 4.6 mm- 5.0 μm); M. 상 A: H₂O 중 10 mM NH₄COOH:ACN (98:2); M. 상 B: H₂O 중 10 mM NH₄COOH:ACN (2:98); 유량: 1.5/분; 구배: 4분에 걸쳐 30%B-100%B; UV 220 nm.

[0388]

중간체 T-3: tert-부틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트



[0389]

[0390]

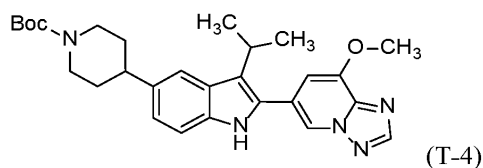
실온에서 N₂ 하에 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (60 g, 142 mmol), 비스(벤조니트릴)염화팔라듐 (ii) (1.639 g, 4.27 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (3.51 g, 8.54 mmol) 및 무수 디옥산 (407 mL)의 혼합물에 피나콜보란 (62.0 mL, 427 mmol) 및 트리에틸아

민 (59.5 mL, 427 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 5분 동안 가열하였다. 출발 물질이 소모되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 (냉각을 가속화하기 위해 물 빙조가 사용됨), 2 mL의 2 M K₃PO₄ 용액을 첨가하였다. 버블의 생성이 감소된 후, 2 M 삼염기성 인산칼륨 용액의 나머지 (214 mL, 427 mmol)를 첨가하고, 이어서 6-브로모-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (29.9 g, 132 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂부가물 (4.07 g, 4.98 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응이 완료되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 유기 층 (현탁액) 및 수성 층을 분리하였다. 상부 유기 층은 현탁액이었다. 그것을 농축시키고, DCM (1.5 L) 중에 용해시켜 암색 DCM 용액 및 상부에 수성 층을 수득하였다. 물을 제거하고, DCM 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, DCM으로 세척하고, 농축시켜 150 g 조 습윤 머드를 수득하였다. 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 실리카 40 g 골드 칼럼을 사용하여 정제하였다. 칼럼을 DCM 및 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 생성물을 50% 에틸 아세테이트:DCM으로 용리시키면서 수집하여 tert-부틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (56.9 g, 117.0 mmol, 82% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0391] LCMS MH⁺: 488.5. HPLC 체류 시간 1.13분. 방법 G.

[0392] ¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 8.45-8.41 (m, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.39-4.26 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.72-2.65 (m, 3H), 2.27-2.21 (m, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 9H), 1.42-1.38 (m, 6H).

[0393] 중간체 T-4: tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트

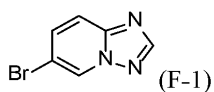


[0394]

[0395] 실온에서 N₂ 하에 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (40 g, 95 mmol), 비스(벤조트릴)염화팔라듐 (ii) (1.092 g, 2.85 mmol), 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시비페닐 (2.338 g, 5.70 mmol) 및 무수 디옥산 (271 mL)의 혼합물에 피나콜보란 (41.3 mL, 285 mmol) 및 트리에틸아민 (39.7 mL, 285 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 10분 동안 가열하였다. 출발 물질이 소모되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 2-5 mL의 2 M K₃PO₄ 수용액을 첨가하였다. 버블링을 늦춘 후, 2 M 삼염기성 인산칼륨 용액의 나머지 (142 mL, 285 mmol)를 첨가하고, 이어서 6-브로모-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (20 g, 88 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (3.10 g, 3.80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 농축 후의 조 생성물 81 g을 실리카 겔 크로마토그래피 (3 kg 골드 칼럼)에 의해 DCM 및 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. 생성물을 35% 에틸 아세테이트:DCM으로 수집하여 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (52.6 g, 107 mmol, 113% 수율)를 수득하였다.

[0396] LCMS MH⁺: 490.1. HPLC 체류 시간 1.08분. 방법 G.

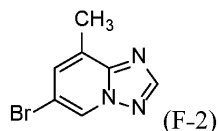
[0397] 중간체 F-1: 6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0398]

[0399] 상업적으로 입수가 가능한 시약: CAS No 356560-80-0

[0400] 중간체 F-2: 6-브로모-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



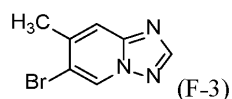
[0401]

[0402] N,N-디메틸포름아미드 (13.04 mL, 168 mmol) 중 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민 (1.75 g, 9.36 mmol)의 교반 용액에 DMF-DMA (12.53 mL, 94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 갈색 오일을 수득하였다. 메탄올 (100 mL) 및 피리딘 (15 mL) 중 조생성물의 냉각된 교반 용액에 히드록실아민-O-술폰산 (1.587 g, 14.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 수성 중탄산나트륨 용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (10 mL) 및 포화 수성 염수 용액 (10 mL)으로 순차적으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 6-브로모-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (1.98 g)을 수득하였다.

[0403] LC-MS: M+1 = 212/214.

[0404] Rt = 0.80분, [A1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 2.55 (s, 3H).

[0405] 중간체 F-3: 6-브로모-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘

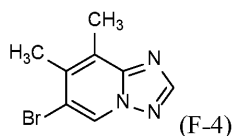


[0406]

[0407] 압력 완화 격막을 갖는 40 mL 바이알에 5-브로모-4-메틸피리딘-2-아민 (5.00 g, 26.7 mmol), DMF (10 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (11.99 mL, 90 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 130℃로 6시간 동안 가열하였다. 바이알을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 생성된 오일을 MeOH (5 mL) 및 피리딘 (3.24 mL, 40.1 mmol) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 히드록실아민-O-술폰산 (4.53 g, 40.1 mmol)을 15분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 용액을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 백색 고체를 EtOAc와 포화 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 중탄산염 층을 EtOAc (2 x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-브로모-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘을 백색 고체 (4.5 g, 21.22 mmol, 79% 수율)로서 수득하였다.

[0408] LC-MS: M+1= 212/214, rt = 0.70분, [A1].

[0409] 중간체 F-4: 6-브로모-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0410]

[0411] 압력 완화 격막을 갖는 40 mL 바이알에 5-브로모-3,4-디메틸피리딘-2-아민 (5.00 g, 24.87 mmol), DMF (10 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (11.15 mL, 83 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 바이알을 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 생성된 오일을 MeOH (5 mL) 및 피리딘 (3.02 mL, 37.3 mmol) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 히드록실아민-O-술폰산 (4.22 g, 37.3 mmol)을 15분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 용액을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 백색 고체를 EtOAc와 1.5 M 인산칼륨 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM 및 MeOH 중에 용해시키고, 80G 실리카 겔 칼럼에 채웠으며, 이를 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 6-브로모-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (5.2 g, 23.00 mmol, 92% 수율)을 백색빛 고체로서 수집하였다.

[0412] LC-MS: M+1= 226/228, rt = 0.75분, [A1]; ^1H NMR: ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

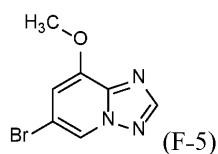
[0413] 중간체 F-4의 대안적 제조:

[0414] DMF (50 mL) 중 5-브로모-3,4-디메틸피리딘-2-아민 (10 g, 49.7 mmol)의 현탁액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (15.32 mL, 114 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 110°C에서 12시간 동안 교반하였다. 모든 출발 물질 아민이 12시간 후에 중간체 이민 (M+1, 256)으로 전환되었다. 반응 혼합물을 농축시켜 고진공 회전증발기 하에 휘발성 물질을 제거하였다. 용매 DMF는 여전히 흑색 반응 혼합물 중에 남아있었다. 생성된 잔류물을 MeOH (50mL) 및 피리딘 (6.03 mL, 74.6 mmol)으로 희석하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 히드록실아민-O-술폰산 (8.88 g, 74.6 mmol)을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간에 걸쳐 교반하였다. 반응이 완료되었고 목적 생성물이 19시간 후에 발견되었다. 조 반응 혼합물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 생성된 황색 고체를 200 mL EtOAc 중에 용해시키고, 중탄산나트륨의 첨가 동안 생성된 기체와 함께 포화 NaHCO_3 용액 (200 mL)으로 천천히 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O (30 mL), 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 EtOAc 및 헥산으로 용리시키면서 정제하여 6-브로모-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (8 g, 35.4 mmol, 71.1% 수율)을 수득하였다.

[0415] LCMS MH^+ : 226.08. HPLC 체류 시간 0.71분. 방법 G.

[0416] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.79-8.63 (m, 1H), 8.39-8.10 (m, 1H), 2.81-2.61 (m, 3H), 2.57-2.48 (m, 3H).

[0417] 중간체 F-5: 6-브로모-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘

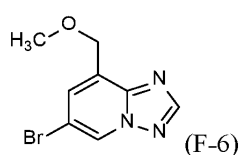


[0418]

[0419] DMF (15 mL) 중 5-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민 (7.5 g, 36.9 mmol)의 교반 용액에 DMF-DMA (15 mL, 112 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 130°C로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 갈색 오일을 수득하였다. 메탄올 (150 mL) 및 피리딘 (20 mL) 중 갈색 오일의 빙냉된 교반 용액에 히드록실아민-O-술폰산 (6.27 g, 55.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 수성 중탄산나트륨 용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (10 mL) 및 포화 수성 염수 용액 (10 mL)으로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 DCM (3 mL) 중에 녹였다. 조 물질을 콤비플래쉬 3% MeOH: 97% CHCl_3 에 의해 정제하였다. 분획을 농축시킨 후, 6-브로모-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (5.0 g, 21.93 mmol, 59.4% 수율)을 황색 고체로서 수집하였다.

[0420] LCMS : M^{+1} = 228.5, R_t = 1.06분, 칼럼: 조르박스 SB C18 (50 X4.6 mm, 5.0 μM) 방법: 물 중 10 mM NH_4COOH +ACN; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.01 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.95(s, 1H).

[0421] 중간체 F-6: 6-브로모-8-(메톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0422]

[0423] 40 mL 반응 바이알에 6-브로모-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (2.000 g, 9.43 mmol), AIBN (0.155

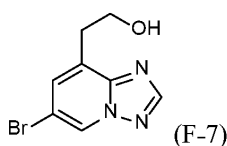
g, 0.943 mmol), NBS (1.679 g, 9.43 mmol), 및 CCl_4 (15 mL)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 75°C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0424] 40 mL 바이알에 상기 잔류물, THF (15 mL), MeOH (10 mL), 및 수성 NaOH (28.3 mL, 28.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 마개를 막고 75°C로 1시간 동안 가열하였다. LC-MS는 생성물로의 완전한 전환을 보여주었다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 회백색 고체를 수득하였다.

[0425] LC-MS: $M+1 = 242$, $r_t = 1.31$ 분, [A1].

[0426] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41-9.28 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.78-7.65 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 2H), 3.42 (s, 3H).

[0427] 중간체 F-7: 6- 2-(2-아미노-5-브로모-1,2-디히드로피리딘-3-일)에탄올



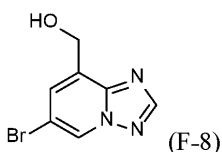
[0428]

[0429] 100 mL 2구 둥근 바닥 플라스크에 질소 분위기 하에 2-(2-아미노피리딘-3-일)아세트산 (0.250 g, 1.622 mmol) 및 THF (8 mL)를 첨가하였다. 5°C에서, LAH를 용액에 조금씩 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 16시간 후, 용매가 증발되었다. 디에틸 에테르를 첨가하였다. 냉각 이후, 반응 혼합물을 빙조에 넣었다. LAH를 MeOH에 이어서 물로 킨칭하였다. 황산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하였다. 여과물을 농축시킨 다음, DCM (5 mL) 중에 용해시키고, 5°C로 냉각시켰다. 다음에, DCM (2 mL) 중 NBS (0.289 g, 1.622 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응물을 2 mL의 10% 아황산나트륨 용액으로 킨칭하였다. DCM (20 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가하고, 내용물을 분리 깔때기에 첨가하였다. 층을 분리하였다. 유기부를 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다.

[0430] LC-MS: $M^{+1} = 219$, $R_t = 0.49$ 분, [A1]. 이 물질을 F-2에 대한 일반적 절차에서와 유사하게 사용하여 (6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)에탄올 (0.065 g, 73%)을 수득하였다.

[0431] LC-MS: $M^{+1} = 242/244$, $R_t = 0.65$ 분, [A1].

[0432] 중간체 F-8: (6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올

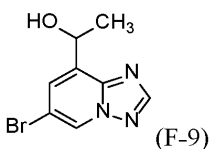


[0433]

[0434] 중간체 F-8을 F-6에 대한 일반적 절차에 따라 6-브로모-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘으로부터 출발하여 및 제2 단계에서 메탄올 없이 제조하였다.

[0435] LC-MS: $M^{+1} = 228/230$, $R_t = 0.60$ 분, [A1].

[0436] 중간체 F-9: rac-1-(6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)에탄-1-올

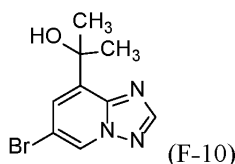


[0437]

[0438] 40 mL 반응 바이알에 2-아미노-5-브로모니코틴알데히드 (0.750 g, 3.73 mmol) 및 질소 기체 하에, THF (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, Et₂O 중 3 M 메틸마그네슘 클로라이드 (4.97 mL, 14.92 mmol)를 시린지를 통해 20분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, 포화 염화암모늄으로 천천히 켄칭하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수집된 유기부를 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 rac-1-(2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)에탄올을 수득하였다. 이 물질을 F-1에 대한 일반적 절차에서와 유사하게 사용하여 rac-1-(6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-8-일)에탄-1-올 (0.53 g, 58%)을 수득하였다.

[0439] LC-MS: M⁺ = 242/244, R_t = 0.58분, [A1].

[0440] 중간체 F-10: 2-(6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)프로판-2-올



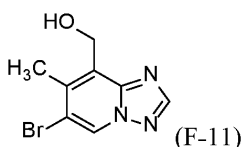
[0441]

[0442] 40 mL 반응 바이알에 메틸 2-아미노-5-브로모니코티네이트 (1.240 g, 5.37 mmol) 및 질소 분위기 하에, THF (10.73 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, Et₂O 중 3 M 메틸마그네슘 클로라이드 (7.16 mL, 21.47 mmol)를 시린지를 통해 20분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, 반응물을 포화 염화암모늄의 첨가에 의해 천천히 켄칭하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 층을 분리하였다. 수집된 유기부를 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 2-(2-아미노-5-브로모피리딘-3-일) 프로판-2-올을 수득하였다.

[0443] LC-MS: M⁺ = 231.3/233.0, R_t = 0.49분, [A1]. 이 물질을 F-1에 대한 일반적 절차에서와 유사하게 사용하여 2-(6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)프로판-2-올 (0.65 g, 59%)을 수득하였다.

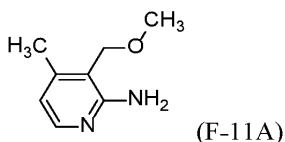
[0444] LC-MS: M⁺ = 255.6/257.8, R_t = 0.85분, [D1].

[0445] 중간체 F-11: (6-브로모-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올



[0446]

[0447] 중간체 F-11A: (2-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메탄올



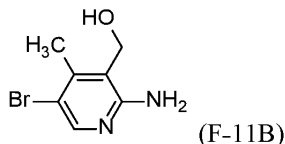
[0448]

[0449] 100 mL 술텁크 플라스크 (열선층으로 건조됨)에 N-(4-메틸피리딘-2-일) 피발아미드 (0.300 g, 1.560 mmol)를 첨가하였다. 디에틸 에테르 (5.20 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 다음에, 펜탄 중 1.7 M tert-부틸리튬 (2.019 mL, 3.43 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 클로로메틸 메틸 에테르 (0.142 mL, 1.872 mmol)를 도입하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 에틸 아세테이트를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 층을 분리하였다. 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 오일을 실리카 겔 상에서 0-50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 정제하였다. 분획을 농축시킨 후, N-(3-(메톡시메틸)-4-메틸피리딘-2-일)피발아미드를 황갈색 오일로서 수집하였다. 이 물질을 4 M 수성 HCl

중에 현탁시키고, 110℃로 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르로 희석하고, 내용물을 분리 깔때기에 부었다. 층을 분리하고, 유기 층을 버렸다. 수성 층을 1.5 M 이염기성 인산 칼륨 용액으로 염기성화시키고, 현탁액을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3회 추출함). 합한 유기부를 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메탄올 (0.1 g, 46%)을 수득하였다.

[0450] LC-MS: (M^{+1}) 기기 상에서 관찰되지 않음, R_t = 0.39분, 오직 UV에 의함, [A1].

[0451] 중간체 F-11B: (2-아미노-5-브로모-4-메틸피리딘-3-일)메탄올



[0452]

[0453] 40 mL 반응 바이알에 5 mL의 DCM 중 현탁액으로서의 (2-아미노-4-메틸피리딘-3-일)메탄올 (0.200 g, 1.448 mmol), DCM, 및 NBS (0.258 g, 1.448 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 (1 mL)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 물 및 DCM으로 희석하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 층을 분리하고, 유기부를 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2-아미노-5-브로모-4-메틸피리딘-3-일)메탄올 (0.08 g, 26%)을 수득하였다.

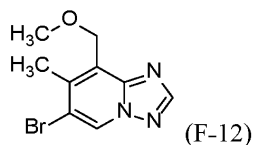
[0454] LC-MS: M^{+1} = 217/219, R_t = 0.45분, [A1].

[0455] 중간체 F-11:

[0456] 중간체 F-11을 중간체 F-11B로부터 F-2에 대한 일반적 절차에 따라 제조하여 (6-브로모-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)메탄올을 수득하였다.

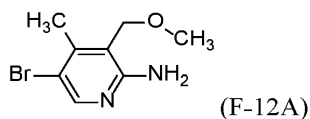
[0457] LC-MS: M^{+1} = 242/244, R_t = 0.60분, [A1].

[0458] 중간체 F-12: 6-브로모-8-(메톡시메틸)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0459]

[0460] 중간체 F-12A: 6-브로모-8-(메톡시메틸)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0461]

[0462] 40 mL 반응 바이알에 N-(3-(메톡시메틸)-4-메틸피리딘-2-일) 피발아미드 (0.100 g, 0.423 mmol) 및 6 N 수성 HCl (2.116 mL, 2.116 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 80℃로 밤새 가열하였다. 혼합물을 1.5 M 이염기성 인산칼륨 용액으로 염기성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-(메톡시메틸)-4-메틸피리딘-2-아민을 수득하였다 (R_t = 0.44분) [A1]. 이 물질을 DCM (4 mL) 중에 현탁시켰다. NBS (0.075 g, 0.423 mmol)를 1 mL의 DCM 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 피펫을 통해 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 1 mL의 10% 아황산나트륨 용액의 첨가에 의해 켄칭하였다. 유기 층을 피펫으로 뽑아내고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 0-10% MeOH/DCM을 사용하여 정제하였다. 분획을 농축시킨 후, 5-브로모-3-(메톡시메틸)-4-메틸피리딘-2-아민을 황갈색 오일로서 수집하였다.

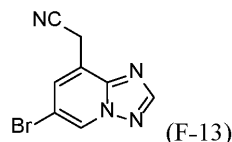
[0463] LC-MS: M^{+1} = 231/233, R_t = 0.53분0.60분, [D1].

[0464] 중간체 F-12:

[0465] 중간체 F-12를 중간체 F-12A로부터 F-1에 대한 일반적 절차에 따라 제조하여 6-브로모-8-(메톡시메틸)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (0.03 g, 30%)을 수득하였다.

[0466] LC-MS: $M^{+1} = 256/258$, $R_t = 1.07$ 분0.60분, [A1].

[0467] 중간체 F-13: 2-(6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)아세트니트릴

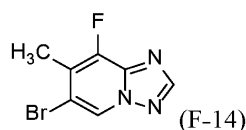


[0468]

[0469] 40 mL 반응 바이알에 (6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일) 메탄올 (0.500 g, 2.193 mmol)을 첨가하고, 이어서 SOCl_2 (1.600 mL, 21.93 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 진공 하에 두어 잉여량의 티오닐 클로라이드를 제거하였다. 다음에, 아세트니트릴, 물 및 물 (1 mL) 중 KCN (0.714 g, 10.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 50℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 1.5 M 이염기성 인산칼륨 용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 층을 분리하였다. 유기부를 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(6-브로모-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)아세트니트릴을 황갈색 고체 (0.21 g, 40%)로 수득하였다.

[0470] LC-MS: $M^{+1} = 236/238$, $R_t = 0.60$ 분, [A1].

[0471] 중간체 F-14: 6-브로모-8-플루오로-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘

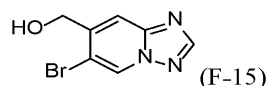


[0472]

[0473] 40 mL 반응 바이알에 DCM (5 mL) 중 3-플루오로-4-메틸피리딘-2-아민 (0.250 g, 1.982 mmol)을 첨가하였다. 여기에 DCM (2 mL) 중 NBS (0.353 g, 1.982 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 5 mL의 10% 아황산나트륨 용액의 첨가에 의해 퀀칭하였다. DCM 및 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 분리 깔때기에 부었다. 층을 분리하였다. 수집된 유기부를 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5-브로모-3-플루오로-4-메틸피리딘-2-아민을 수득하였다. 이 물질을 F-2에 대한 일반적 절차에서와 유사하게 사용하여 6-브로모-8-플루오로-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (0.45 g, 49%)을 수득하였다.

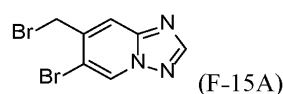
[0474] LC-MS: $M^{+1} = 230/232$, $R_t = 0.71$ 분0.60분, [A1].

[0475] 중간체 F-15: (6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일)메탄올



[0476]

[0477] 중간체 F-15A: 6-브로모-7-(브로모메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0478]

[0479] 40 mL 반응 바이알에 6-브로모-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.670 g, 3.16 mmol), 사염화탄소 (6.32 mL), NBS (0.562 g, 3.16 mmol) 및 AIBN (0.052 g, 0.316 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 마개를

막고, 75℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 침전물을 CCl_4 로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 6-브로모-7-(브로모메틸)-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘을 담황색 잔류물 (0.72 g, 78%)로서 수득하였다.

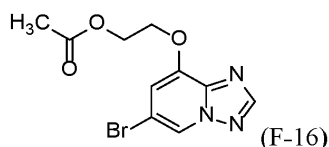
[0480] LC-MS: $M^{+1} = 290/292/294$, $R_t = 0.75$ 분, [A1].

[0481] 중간체 F-15:

[0482] 40 mL 바이알에 6-브로모-7-(브로모메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.000 g, 3.44 mmol), 아세톤 (11 mL), 아이오딘화나트륨 (0.515 g, 3.44 mmol) 및 아세트산칼륨 (0.675 g, 6.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마개를 막고, 55℃로 17시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 질소 기체의 스트림 하에 제거하고, 잔류물에 THF (10 mL), 1 mL의 물, 및 수산화나트륨 (2.58 mL, 10.31 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 65℃에서 8시간 동안 가열하였다. 혼합물을 1 N HCl을 사용하여 대략 pH 7로 처리하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기부를 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일)메탄올을 백색빛 고체 (0.35 g, 44%)로서 수득하였다.

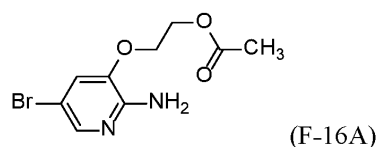
[0483] LC-MS: $M^{+1} = 228/230$, $R_t = 0.54$ 분, [A1].

[0484] 중간체 F-16: 2-((6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)옥시)에틸 아세테이트



[0485]

[0486] 중간체 F-16A: 2-((2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)옥시)에틸 아세테이트



[0487]

[0488] 40 mL 반응 바이알에 질소 기체 하에 2-아미노-5-브로모피리딘-3-올 (0.320 g, 1.693 mmol) 및 DMF (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 5℃로 냉각시키고, NaH (0.102 g, 2.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에, 2-브로모에틸 아세테이트 (0.283 mL, 2.54 mmol)를 시린지를 통해 순수하게 도입하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 교반하고, 실온으로 밤새 천천히 가온하였다. 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 물로 조심스럽게 희석하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 분리 깔때기로 옮겼다. 층을 분리하고, 유기부를 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-((2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)옥시)에틸 아세테이트를 황갈색 오일 (0.45 g, 97%)로서 수득하였다.

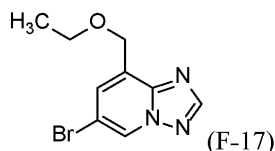
[0489] LC-MS: $M^{+1} = 275/277$, $rt = 0.52$ 분, [A1].

[0490] 중간체 F-16:

[0491] 중간체 F-16A를 F-1에 대한 일반적 절차와 유사하게 사용하여 2-((6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)옥시)에틸 아세테이트를 황갈색 고체로서 수득하였다.

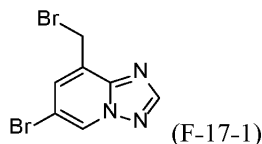
[0492] LC-MS: $M^{+1} = 300/302$, $R_t = 0.69$ 분, [A1].

[0493] 중간체 F-17: 6-브로모-8-(에톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0494]

[0495] 중간체 F-17A: 6-브로모-8-(브로모메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘



[0496]

[0497] 40 mL 반응 바이알에 6-브로모-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (2.000 g, 9.43 mmol), AIBN (0.155 g, 0.943 mmol), NBS (1.679 g, 9.43 mmol), 및 CCl₄ (15 mL)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 75℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 침전물을 CCl₄로 세척하였다. 여과물을 농축 건조시켜 6-브로모-8-(브로모메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘을 담황색 잔류물 (1.9 g, 69%)로서 수득하였다.

[0498] LC-MS: $M^{+1} = 290/292/294$, $R_t = 0.73$ 분, [A1].

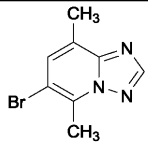
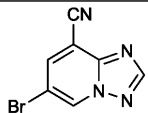
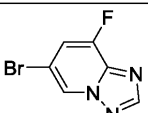
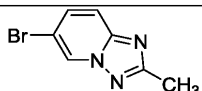
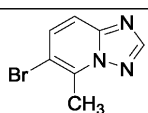
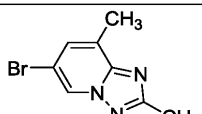
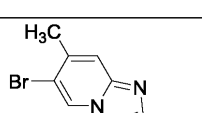
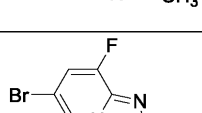
[0499] 중간체 F-17:

[0500] 40 mL 반응 바이알에 6-브로모-8-(브로모메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (0.300 g, 1.031 mmol), 에탄올 (3.44 mL), 아이오딘화나트륨 (0.015 g, 0.103 mmol) 및 아세트산칼륨 (0.051 g, 0.516 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 마개를 막고, 55℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시켰다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 분리 깔때기로 옮겼다. 층을 분리하고, 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-브로모-8-(에톡시메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.2 g, 72%)을 수득하였다.

[0501] LC-MS: $M^{+1} = 256/258$, $R_t = 0.79$ 분, [A1].

[0502] 하기 단편을 상기 기재된 합성 방법과 유사한 방식으로 제조하였다.

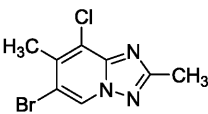
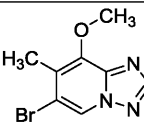
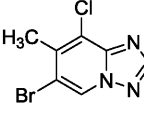
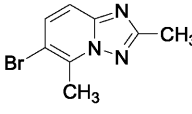
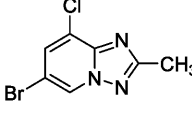
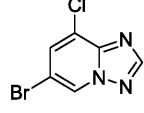
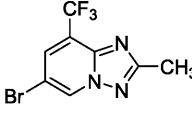
[0503] 표 1

중 간 제 No.	출 발 물 질	구 조	LCMS MH ⁺	체 류 시 간	HPLC 방 법
F-18	5-브로모-3,6-디메 틸피리딘-2-아민		226/228	0.77	[TS1]
F-19	2-아미노-5-브로모 니코티노니트릴		222.9	0.60	[TS1]
F-20	5-브로모-3-플루오 로피리딘-2-아민		216/218	0.62	[A1]
F-21	5-브로모-4-메틸 피리딘-2-아민		212/214	1.40	D
F-22	5-브로모-6-메틸 피리딘-2-아민		212/214	1.47	D
F-23	5-브로모-3-메틸 피리딘-2-아민		226/228	1.46	D
F-24	5-브로모-4-메틸피 리딘-2-아민		226/228	1.45	D
F-25	5-브로모-3-플루오 로피리딘-2-아민		230/232	1.22	D

[0504]

중간체 No.	출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	체류 시간	HPLC 방법
F-26	5-브로모-4-플루오로피리딘-2-아민		230/232	1.12	D
F-27	5-브로모-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민		266/268	1.73	D
F-28	5-브로모-4-메톡시피리딘-2-아민		228/230	1.39	D
F-29	5-브로모-3-에톡시피리딘-2-아민		242/244	0.99	D
F-30	5-브로모-3-에톡시-2-메틸피리딘-2-아민		256/258	1.93	D
F-31	5-브로모-3-메톡시-2-메틸피리딘-2-아민		242/244	1.55	D
F-32	5-브로모-3-(디플루오로메톡시)피리딘-2-아민		278/280	2.06	D
F-33	5-브로모-4-이소부톡시피리딘아민		270/272	2.06	D

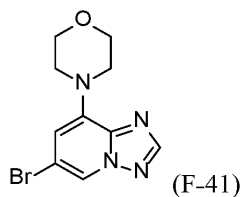
[0505]

중간체 No.	출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	체류 시간	HPLC 방법
F-34	5-브로모-3-클로 로-4-메틸피리딘-2 -아민		260/262	1.41	B
F-35	3,5-디브로모-4-메 틸피리딘-2-아민		242/244	1.1	B
F-36	5-브로모-3-클로 로-4-메틸피리딘-2 -아민		246/248	9.9	A
F-37	5-브로모-6-메틸 피리딘-2-아민		226/228	0.55	A
F-38	5-브로모-3-클로 로피리딘-2-아민		246/248	0.55	A
F-39	5-브로모-3-클로 로피리딘-2-아민		232/234	0.48	A
F-40	5-브로모-4-(트리 플루오로메틸)피 리딘-2-아민		280/282	0.67	K

[0506]

[0507]

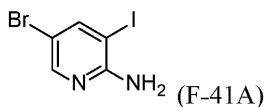
중간체 F-41: 4-(6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)모르폴린



[0508]

[0509]

중간체 F-41A: 5-브로모-3-아이오도피리딘-2-아민



[0510]

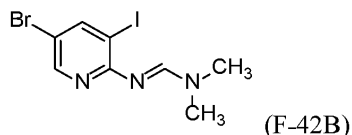
[0511]

0℃에서 DMF (100 mL) 중 5-브로모피리딘-2-아민 (4.0 g, 23.12 mmol), TFA (2.316 mL, 30.1 mmol)의 교반 용액에 NIS (6.76 g, 30.1 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수 및 티오황산나트륨 용액 (3:1)으로 킨칭하고, 생성물을 포화 NaHCO₃ 용액을 첨가함으로써 (pH-8로 조정) 침전시키고, 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 고체 화합물을 여과에 의해 수집하여 5-브로모-3-아이오도피리딘-2-아민 (5.1 g, 17.06 mmol, 73.8% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0512]

MS (E⁺) m/z: 298.9(M). 체류 시간: 1.16분 [K].

[0513] 중간체 F-42B: (E)-N'-(5-브로모-3-아이오도피리딘-2-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드

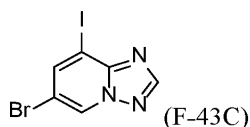


[0514]

[0515] DMF (20.0 mL) 중 DMF-DMA (11.42 mL, 85 mmol) 및 5-브로모-3-아이오도피리딘-2-아민 (5.1 g, 17.06 mmol)의 용액을 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 증발시켰다. 혼합물을 고진공 하에 건조시켜 (E)-N'-(5-브로모-3-아이오도피리딘-2-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드 (6.2 g, 17.51 mmol, 103% 수율)를 갈색 반고체로서 수득하였다.

[0516] MS (E^+) m/z: 355.8 (M+2H). 체류 시간: 1.51분 [K].

[0517] 중간체 F-43C: 6-브로모-8-아이오도-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0518]

[0519] 0℃에서 MeOH (80.0 mL) 중 (E)-N'-(5-브로모-3-아이오도피리딘-2-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드 (6.1 g, 17.23 mmol) 및 피리딘 (6.97 mL, 86 mmol)의 교반 용액에 히드록실아민-O-술폰산 (3.89 g, 34.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수로 채팅하고, 휘발성 물질을 증발시켰다. 혼합물을 고진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO₃ 용액 중에 용해시키고, 클로로포름 (2 X200 mL)으로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 65% 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 용리시켜 6-브로모-8-아이오도-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.8 g, 5.56 mmol, 32.2% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0520] MS (E^+) m/z: 325.8, 체류 시간: 1.577분 [L].

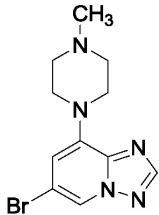
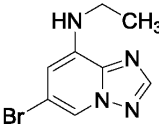
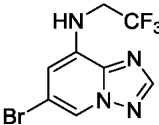
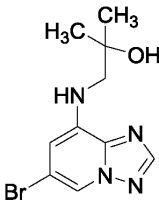
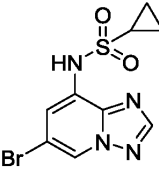
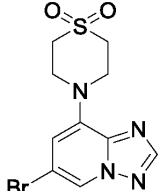
[0521] 중간체 F-43:

[0522] DMF (10.0 mL) 중 6-브로모-8-아이오도-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.300 g, 0.926 mmol), 모르폴린 (0.403 g, 4.63 mmol), 및 Cs₂CO₃ (0.905 g, 2.78 mmol)의 교반 혼합물을 5분 동안 탈기시켰다. 다음에, Pd₂(dba)₃ (0.085 g, 0.093 mmol) 및 Xantphos (0.054 g, 0.093 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 시스템에서 120℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 24 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 35% 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 용리시켜 4-(6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)모르폴린 (0.180 g, 0.636 mmol, 68.6% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

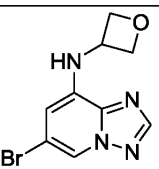
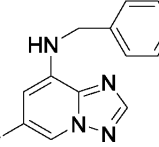
[0523] MS (E^+) m/z: 285.0, R_t: 1.60분 [L].

[0524] 하기 실시예를 중간체 F-43에 대해 상기 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0525] 표 2

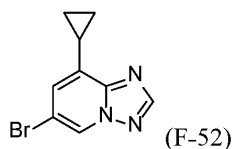
중 간 체 No.	구조	LCMS [M+2H]	R _t (분)	HPLC 방법
F-44		298.0	0.78	K
F-45		243.0	1.05	K
F-46		297.0	1.06	K
F-47		287.0	0.90	K
F-48		319.0	0.76	K
F-49		333.0	0.75	K

[0526]

중 간 체 No.	구조	LCMS [M+2H]	R _t (분)	HPLC 방법
F-50		271.0	0.79	K
F-51		305.8	1.350	K

[0527]

[0528] 중간체 F-52: 6-브로모-8-시클로프로필-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a] 피리딘

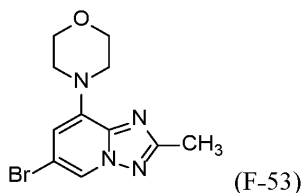


[0529]

[0530] 톨루엔 (10.0 mL) 및 물 (2.0 mL)의 혼합물 중 6-브로모-8-아이오도-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.400 g, 1.235 mmol) 및 시클로프로필보론산 (0.318 g, 3.70 mmol)의 용액을 5분 동안 탈기시켰다. 다음에, 트리스클로헥실포스핀 (0.069 g, 0.247 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.028 g, 0.123 mmol) 및 Na_2CO_3 (1.852 mL, 3.70 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 35% 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 용리시켜 6-브로모-8-시클로프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.240 g, 1.008 mmol, 82% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

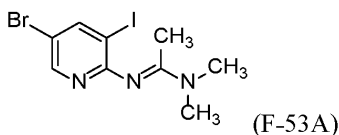
[0531] MS (E^+) m/z: 240.0, R_t : 1.05분 [M].

[0532] 중간체 F-53: 4-(6-브로모-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)모르폴린



[0533]

[0534] 중간체 F-53A: (E)-N'-(5-브로모-3-아이오도피리딘-2-일)-N,N-디메틸아세트아미드

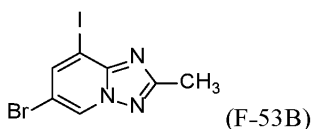


[0535]

[0536] DMF (20.0 mL) 중 1,1-디메톡시-N,N-디메틸프로판-2-아민 (24.63 g, 167 mmol) 및 5-브로모-3-아이오도피리딘-2-아민 (5.0 g, 16.73 mmol)의 용액을 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 증발시키고, 이 물질을 고진공 하에 건조시켜 (E)-N'-(5-브로모-3-아이오도피리딘-2-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (5.8 g, 15.76 mmol, 94% 수율)를 갈색 반고체로서 수득하였다.

[0537] MS (E^+) m/z: 370.0, R_t : 0.68분 [M].

[0538] 중간체 F-53B: 6-브로모-8-아이오도-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0539]

[0540] 0℃에서 메탄올 (80.0 mL) 중 (E)-N'-(5-브로모-3-아이오도피리딘-2-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (4.5 g, 12.23 mmol) 및 피리딘 (4.94 mL, 61.1 mmol)의 교반 용액에 히드록실아민-O-술폰산 (2.76 g, 24.46 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 쿨링하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 생성된 물질을 고진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO_3 용액 중에 용해시키고, 클로로포름 (2X 200 mL)으로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 50% 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 용리시켜 6-브로모-8-아이오도-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (2.2 g, 6.51 mmol,

53.2% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

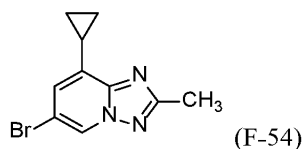
[0541] MS (E^+) m/z: 337.9 (M), R_t : 1.04분 [L].

[0542] 중간체 F-53:

[0543] DMF (10.0 mL) 중 6-브로모-8-아이오도-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.300 g, 0.888 mmol), 모르폴린 (0.232 g, 2.66 mmol), 및 Cs_2CO_3 (0.723 g, 2.219 mmol)의 교반 혼합물을 5분 동안 탈기시켰다. 다음에, Xantphos (0.051 g, 0.089 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.081 g, 0.089 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 시스템에서 120℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 80% 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 용리시켜 4-(6-브로모-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-8-일)모르폴린 (0.180 g, 0.606 mmol, 68.2% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0544] MS (E^+) m/z: 298.8, R_t : 1.08분 [K].

[0545] 중간체 F-54: 6-브로모-8-시클로프로필-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘

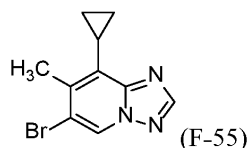


[0546]

[0547] 톨루엔 (10.0 mL) 및 물 (2.0 mL)의 혼합물 중 6-브로모-8-아이오도-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.400 g, 1.184 mmol) 및 시클로프로필보론산 (0.305 g, 3.55 mmol)의 용액을 5분 동안 탈기시켰다. 다음에, 트리스클로헥실포스핀 (0.066 g, 0.237 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.027 g, 0.118 mmol) 및 Na_2CO_3 (1.775 mL, 3.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 35% 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 용리시켜 6-브로모-8-시클로프로필-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (0.220 g, 0.873 mmol, 73.7% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

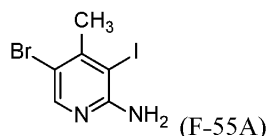
[0548] MS (E^+) m/z: 254.0, R_t : 1.12분 [K].

[0549] 중간체 F-55: 6-브로모-8-시클로프로필-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0550]

[0551] 중간체 F-55A: 5-브로모-3-아이오도-4-메틸피리딘-2-아민



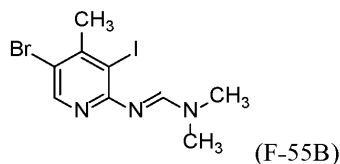
[0552]

[0553] 0℃에서 DMF (100 mL) 중 5-브로모-4-메틸피리딘-2-아민 (5.0 g, 26.7 mmol), TFA (2.471 mL, 32.1 mmol)의 교반 용액에 NIS (9.02 g, 40.1 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수 및 티오황산나트륨 용액 (3:1)으로 킨칭하였다. 생성물을 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하고 (pH-8로 조정) 0℃에서 10분 동안 교반함으로써 침전시켰다. 고체 화합물을 여과에 의해 수집하여 5-브로모-3-아이

오도-4-메틸피리딘-2-아민 (8 g, 25.6 mmol, 96% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0554] MS (E^+) m/z: 314.9, R_t : 0.92분 [M].

[0555] 중간체 F-55B: (E)-N'-(5-브로모-3-아이오도-4-메틸피리딘-2-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드

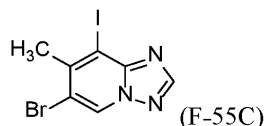


[0556]

[0557] DMF (15.0 mL) 중 DMF-DMA (10.70 mL, 80 mmol) 및 5-브로모-3-아이오도-4-메틸피리딘-2-아민 (2.5 g, 7.99 mmol)의 용액을 130°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 증발시켰다. 물질을 고진공 하에 건조시켜 조 (E)-N'-(5-브로모-3-아이오도-4-메틸피리딘-2-일)-N,N-디메틸포름이미드아미드 (2.8 g, 7.61 mmol, 95% 수율)를 갈색 반고체로서 수득하였다.

[0558] MS (E^+) m/z: 370.1, R_t : 1.59분 [K].

[0559] 중간체 F-55C: 6-브로모-8-아이오도-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0560]

[0561] 0°C에서 메탄올 (60.0 mL) 중 (E)-N'-(5-브로모-3-아이오도-4-메틸피리딘-2-일)-N,N-디메틸 포름이미드아미드 (2.8 g, 7.61 mmol) 및 피리딘 (3.08 mL, 38.0 mmol)의 교반 용액에 히드록실아민-O-술폰산 (1.290 g, 11.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 냉각하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 혼합물을 고진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO_3 용액 중에 용해시키고, 클로로포름 (2 X 150 mL)으로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 65% 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 용리시켜 6-브로모-8-아이오도-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.5 g, 4.44 mmol, 58.3% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

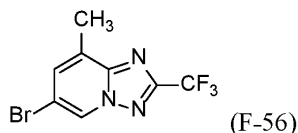
[0562] MS (E^+) m/z: 338.2 (M), 체류 시간: 1.11분 [K].

[0563] 중간체 F-55:

[0564] 톨루엔 (15.0 mL) 및 물 (3.0 mL)의 혼합물 중 6-브로모-8-아이오도-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.400 g, 1.184 mmol) 및 시클로프로필보론산 (0.305 g, 3.55 mmol)의 용액을 5분 동안 탈기시켰다. 다음에, 트리스클로헥실포스핀 (0.066 g, 0.237 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.027 g, 0.118 mmol) 및 Na_2CO_3 (1.775 mL, 3.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100°C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 35% 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 용리시켜 6-브로모-8-시클로프로필-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.280 g, 1.111 mmol, 94% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

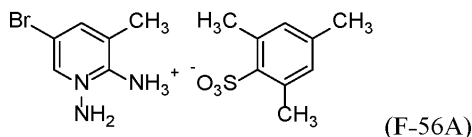
[0565] MS (E^+) m/z: 254.0, R_t : 2.11분 [L]

[0566] 중간체 F-56: 6-브로모-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0567]

[0568] 중간체 F-56A: 5-브로모-3-메틸-1λ⁴-피리딘-1,2-디아민 2,4,6-트리메틸벤젠설포네이트



[0569]

[0570] 0℃로 냉각시킨 디옥산 (20 mL) 중 에틸 o-메틸설포닐아세토히드록사메이트 (3.05 g, 10.69 mmol)의 교반 용액에 과염소산 (1.074 g, 10.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 켄칭하고, 디클로로메탄 (100 mL)으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 1-아미노-5-브로모-3-메틸-1λ⁴-피리딘-2-아미늄 2,4,6-트리메틸벤젠설포네이트를 수득하였다. DCM (10 mL) 중 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민 (2 g, 10.69 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 1-아미노-5-브로모-3-메틸-1λ⁴-피리딘-2-아미늄 2,4,6-트리메틸벤젠설포네이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, DCM (2 X 100 mL)으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1,2-디아미노-5-브로모-3-메틸피리딘-1-염, 2,4,6-트리메틸벤젠설포네이트를 백색 고체 (2.1 g, 93%)로서 수득하였다.

[0571] ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ = 7.91 (br. s., 1H), 7.63 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.81-2.47 (m, 6H), 2.36-2.02 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.0 Hz, 2H).

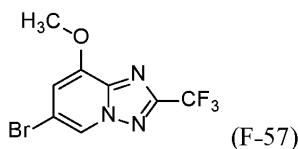
[0572] 중간체 F-56:

[0573] 0℃에서 MeOH (25 mL) 중 1,2-디아미노-5-브로모-3-메틸피리딘-1-염, 2,4,6-트리메틸벤젠설포네이트 (1 g, 2.141 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (0.351 mL, 2.486 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 다음에, Et₃N (0.346 mL, 2.486 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 반응물을 물 (25 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 X 100 mL)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 6-브로모-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 헥산 중 40% EtOAc로 용리시켜 6-브로모-8-메틸-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (500 mg, 71.8%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0574] LC 체류 시간 = 1.28분 [K].

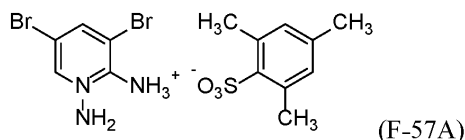
[0575] MS (E⁻) m/z: 280.0 (M+H).

[0576] 중간체 F-57: 6-브로모-8-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0577]

[0578] 중간체 F-57A: 3,5-디브로모-1 λ^4 -피리딘-1,2-디아민 2,4,6-트리메틸벤젠설포네이트

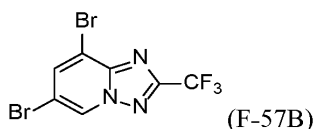


[0579]

[0580] 0℃로 냉각시킨 디옥산 (20 mL) 중 에틸 o-메틸설포닐아세토히드록사메이트 (2.266 g, 7.94 mmol)의 교반 용액에 과염소산 (1.074 g, 10.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 쿨링하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 1-아미노-3,5-디브로모-1 λ^4 -피리딘-2-아미늄 2,4,6-트리메틸벤젠설포네이트를 수득하였다. DCM (10 mL) 중 3,5-디브로모피리딘-2-아민 (2 g, 7.94 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 1-아미노-3,5-디브로모-1 λ^4 -피리딘-2-아미늄 2,4,6-트리메틸벤젠설포네이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, DCM (2 X 100 mL)으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1,2-디아미노-3,5-디브로모피리딘-1-염, 2,4,6-트리메틸벤젠설포네이트를 백색 고체 (2.1 g, 93.5%)로서 수득하였다.

[0581] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.88 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.70 (s, 4H), 3.56 (s, 1H), 2.10 (s, 6H).

[0582] 중간체 F-57B: 6,8-디브로모-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0583]

[0584] 0℃로 냉각시킨 MeOH (25 mL) 중 1,2-디아미노-3,5-디브로모피리딘-1-염, 2,4,6-트리메틸벤젠설포네이트 (1 g, 2.141 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (0.351 mL, 2.486 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. Et₃N (0.346 mL, 2.486 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (25 mL)로 쿨링하고, EtOAc (2 X 100 mL)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 6,8-디브로모-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 핵산 중 40% EtOAc로 용리시키면서 정제하여 6,8-디브로모-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (650 mg, 73.8%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0585] LC 체류 시간 = 1.37분 [K].

[0586] MS (E^-) m/z: 344.0 (M+H).

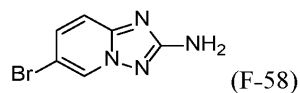
[0587] 중간체 F-57:

[0588] 아세토니트릴 (15 mL) 중 6,8-디브로모-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (350 mg, 1.015 mmol)의 용액에 소듐 메톡사이드 (54.8 mg, 1.015 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 쿨링하고, EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 6-브로모-8-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 핵산 중 50% EtOAc로 용리시켜 6-브로모-8-메톡시-2-(트리플루오로메틸)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (160 mg, 53.5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0589] LC 체류 시간 = 1.26분 [K].

[0590] MS (E^-) m/z: 294.0 (M-H).

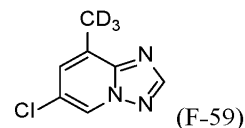
[0591] 중간체 F-58: 6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-아민



[0592]

[0593] 상업적으로 입수가 가능한 시약: CAS No 356560-80-0.

[0594] 중간체 F-59: 6-클로로-8-트리듀테로메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0595]

[0596] 8-브로모-6-클로로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘을 F-2에 대한 일반적 절차에 따라 3-브로모-5-클로로피리딘-2-아민으로부터 출발하여 제조하였다.

[0597] LC 체류 시간 0.67분 [TS1].

[0598] MS (ES^+) m/z : 233.9 (M+H).

[0599] THF (5.0 mL) 중 8-브로모-6-클로로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (150 mg, 0.645 mmol)의 용액을 질소 기체로 5분 동안 탈기시켰다. 철(III) 아세틸아세토네이트 (22.79 mg, 0.065 mmol)를 첨가하였다. 담황색 용액이 적색이 되었고, 이를 탈기시킨 다음, 배기시키고, 질소 기체로 3회 재충전하였다. 트리듀테로메틸마그네슘 아이오다이드 (0.97 mL, 0.97 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL), 염화암모늄 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 헥산/에틸 아세테이트 0-70%로 용리시키면서 정제하여 6-클로로-8-트리듀테로메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (41 mg, 0.240 mmol, 37.2% 수율)을 수득하였다.

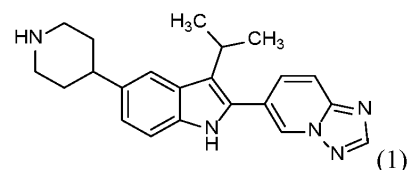
[0600] LC 체류 시간 0.64분 [TS1].

[0601] MS (ES^+) m/z : 171.08 (M+H).

[0602] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.29 (d, J=2.0 Hz, 1H).

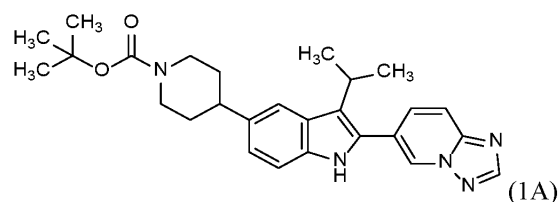
[0603] 실시예 1

[0604] 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0605]

[0606] 중간체 1A: tert-부틸 4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0607]

[0608] 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.107 mmol), 6-브로모-[1,2,4]트리아졸로

[1,5-a]피리딘 (31.7 mg, 0.160 mmol)의 교반 용액에 삼염기성 인산칼륨 (68.0 mg, 0.320 mmol)을 첨가하였다. 용액을 질소로 10분 동안 탈기시켰다. 다음에, PdCl₂(dppf) (7.81 mg, 10.67 μmol)를 첨가하고, 용액을 다시 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 75℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.109 mmol)를 수득하였다. 물질을 추가 정제 없이 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0609] 실시예 1:

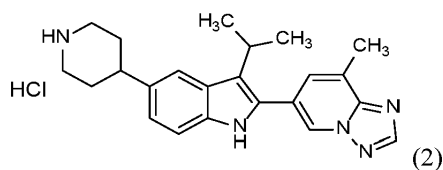
[0610] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.109 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산 (4N HCl) (0.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 C18, 19x150 mm, 5 μm; 가드 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19x10 mm, 5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1%TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1%TFA 함유; 구배: 25분에 걸쳐 2-20% B에 이어서 20% B에서 10분 유지 및 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백(Genevac) 원심 증발기를 사용하여 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.4 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18(50x2.1)mm, 2.7 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM NH₄OAc 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM NH₄OAc 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분. 주입 2 조건: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18(50x2.1)mm, 2.7 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95: 5 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100%B; 유량: 1.1 mL/분.

[0611] LCMS MH⁺ = 360 체류 시간 = 0.66분 [A1]; 양성자 NMR은 중수소화 DMSO에서 획득되었다.

[0612] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.24 (s, 1H), 9.01 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.66-8.55 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.79 (dd, J=9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 3.41 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 6H).

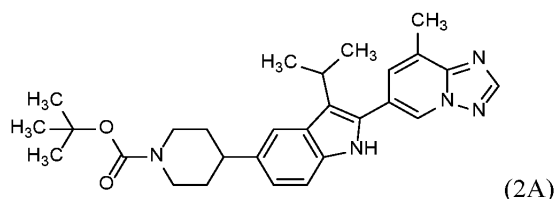
[0613] 실시예 2

[0614] 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 히드로클로라이드



[0615]

[0616] 중간체 2A: tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0617]

[0618] 제조를 2개의 배치에서 수행하고, 후처리를 위해 합하였다.

[0619] 배치 #1: 질소 하에 디옥산 (80 mL) 중 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 23.73 mmol), 비스(벤조트리틸)염화팔라듐 (II) (0.182 g, 0.475 mmol), 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시비페닐 (0.390 g, 0.949 mmol)의 혼합물에 피나콜보란 (8.61 mL, 59.3 mmol) 및 트리에틸아민 (6.62 mL, 47.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 5분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 2 M

삼염기성 인산칼륨 용액 (35.6 mL, 71.2 mmol)을 천천히 첨가하였다. 다음에, 6-브로모-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (4.53 g, 21.36 mmol)을 첨가하고, 이어서 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.775 g, 0.949 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 30분 동안 교반하였다.

[0620] 배치 #2: 1 L 둥근 바닥 플라스크에서, 피나콜보란 (25.8 mL, 178 mmol) 및 트리에틸아민 (19.85 mL, 142 mmol)을 디옥산 (240 mL) 중 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (30 g, 71.2 mmol), 비스(벤조니트릴) 염화팔라듐 (II) (0.546 g, 1.424 mmol), 및 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시비페닐 (1.169 g, 2.85 mmol)의 혼합물에 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서 5분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 2 M 삼염기성 인산칼륨 용액 (107 mL, 214 mmol)을 먼저 처음 10 mL는 매우 천천히 첨가하였다. 더 이상 버블이 없을 때, K_3PO_4 용액의 나머지를 급속하게 첨가하고, 이어서 6-브로모-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (13.59 g, 64.1 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (2.326 g, 2.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다.

[0621] 후처리를 위해 2개의 배치를 합하였다. 수성 층을 제거하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축시켜 암색 오일 (87 g)을 수득하였다. 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (용리액으로서 헥산/ 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 생성물 29 g을 수득하였다.

[0622] $\text{LCMS MH}^+ = 430.1$ 체류 시간 = 0.63분 [C1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.80 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=8.4$, 1.5 Hz, 1H), 4.19-4.04 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.96-2.70 (m, 3H), 2.63 (s, 6H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.80 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 1.56 (qd, $J=12.4$, 4.0 Hz, 2H), 1.47-1.38 (m, 12H).

[0623] 중간체 2A의 대안적 제조:

[0624] 500 mL 둥근 병 플라스크에 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (11 g, 26.1 mmol), 비스(벤조니트릴)염화팔라듐 (II) (0.200 g, 0.522 mmol), 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시비페닐 (0.429 g, 1.044 mmol) 및 디옥산 (87 mL)을 첨가하였다. 질소를 반응 혼합물을 통해 5분 동안 버블링하였다. 다음에, 피나콜보란 (9.47 mL, 65.3 mmol) 및 트리에틸아민 (9.10 mL, 65.3 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 트리에틸아민을 처음 1/3은 천천히 조금씩 첨가한 다음, 나머지 2/3은 신속하게 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 N_2 하에 10분 동안 가열하였다. 반응 온도가 100°C에 도달하였다. 반응 혼합물을 빙수조를 사용하여 실온으로 냉각시켰다. 다음에, 2 M 삼염기성 인산칼륨 용액 (39.2 mL, 78 mmol)을 첨가하였다. 먼저 1/10을 천천히 첨가하였다. 더 이상 버블이 없을 때, K_3PO_4 용액의 나머지를 첨가하고, 이어서 디옥산 (10 mL)으로 세척된 6-브로모-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (4.98 g, 23.49 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.853 g, 1.044 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 N_2 하에 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 유기 층 및 수성 층을 분리하였다. EtOAc를 사용하여 전달 동안 플라스크를 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축시켜 44.4 g 조 오일을 수득하였다. 그것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 1.5 kg 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 칼럼을 헥산 및 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 생성물을 60% 에틸 아세테이트:헥산으로 용리시켜 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (9.27 g, 19.58 mmol, 75% 수율)를 밝게 착색된 발포체로서 수득하였다.

[0625] $\text{LCMS MH}^+ : 474.3$; HPLC 체류 시간 1.15분. 방법 G.

[0626] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.61-8.54 (m, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.53 (m, 12H), 1.52-1.49 (s, 3H).

[0627] 실시예 2:

[0628] DCM (102 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (29 g, 61.2 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 4 M HCl (77 mL, 306 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 온도는 몇도 증가한 것으로 관찰되었다. 용액은 첨가 동안 현탁액으로, 이어서 투명한

용액으로, 이어서 다시 탁한 현탁액으로 변화였다. MeOH (306 mL)를 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. LCMS는 반응이 실온에서 2.5시간 후에 거의 완료된 것을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하에 수조 (T=45℃)에서 농축시킨 다음, 디에틸 에테르 (200 mL)로 희석하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하여 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 디히드로클로라이드를 수득하였다.

[0629] LC-MS: M+1= 374, rt = 0.80분, [A1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.80 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.09 (q, J=5.3 Hz, 1H), 3.38-3.23 (m, 6H), 3.18 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.06 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.74-2.59 (m, 4H), 1.75 (d, J=10.0 Hz, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 6H).

[0630] 실시예 2의 대안적 제조:

[0631] DCM (40 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (7.45 g, 15.73 mmol)의 교반 용액에 실온에서 디옥산 중 4 M HCl (35.4 mL, 142 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 용액은 첨가 동안 현탁액으로, 이어서 투명한 용액으로, 이어서 다시 탁한 현탁액으로 변화였다. MeOH (100 mL)를 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 반응은 2시간 후에 완료되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 디에틸 에테르 (200 mL)로 희석하였다. 목적 생성물 HCl 염을 여과에 의해 수집하여 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 디히드로클로라이드 (6.4 g, 15.64 mmol, 99.4% 수율)를 황색으로서 수득하였다.

[0632] LCMS MH⁺: 374.1; HPLC 체류 시간 0.64분. 방법 G.

[0633] 하기 실시예를 실시예 1 및 2에 개시된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

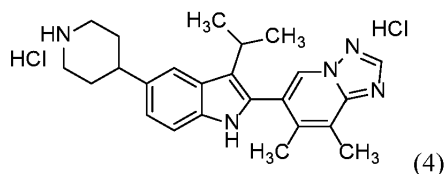
[0634] 표 3

Ex. No.	구조	중 간 체	LCMS [M+H]	Rt (분)	방법
3		F-3	374.3	1.07	QC-ACN-TFA-XB
4		F-4	388.3	1.26	QC-ACN-AA-XB
5		F-5	390.3	1.02	방법 E
6		F-6	404.3	1.21	QC-ACN-AA-XB

[0635]

[0636] 실시예 4

[0637] 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 디히드로클로라이드



[0638]

[0639]

DCM (97 ml) 및 MeOH (291 ml) 중 tert-부틸 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (37.8 g, 78 mmol)의 교반 현탁액에 실온에서 디옥산 중 4 M HCl (97 mL, 388 mmol)을 첨가하여 투명한 용액을 수득하였다. 몇시간 후, 반응 혼합물은 백색 현탁액이 되었다. 반응은 4시간 후에 완료되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 디에틸 에테르 (250 mL)로 희석하였다. 생성물 비스-HCl 염을 여과에 의해 수집하여 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘, 2 HCl (34.66 g, 75 mmol, 97% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0640]

LCMS MH^+ : 388.3; HPLC 체류 시간 1.26분. 방법 QC-ACN-AA-XB.

[0641]

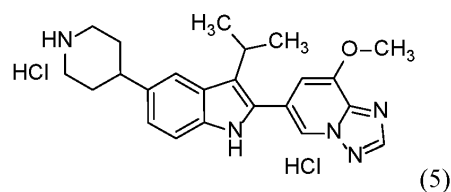
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08-10.95 (m, 1H), 8.77-8.67 (m, 1H), 8.55-8.41 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 1H), 7.39-7.27 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 3H), 2.03-1.83 (m, 4H), 1.39-1.26 (m, 6H).

[0642]

실시예 5

[0643]

6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 디히드로클로라이드



[0644]

[0645]

DCM (47.5 mL) 및 MeOH (190 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (46.5 g, 95 mmol)의 교반 현탁액에 실온에서 디옥산 중 4M HCl (119 mL, 475 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 투명한 용액은 백색 현탁액이 되었다. MeOH (50 mL)를 첨가하고, 현탁액을 또 다른 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 디에틸 에테르 (300 mL)로 희석하였다. 목적 생성물 HCl 염을 여과에 의해 수집하고, 2일 동안 건조시켜 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 디히드로클로라이드 (33.6 g, 72.7 mmol, 76% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0646]

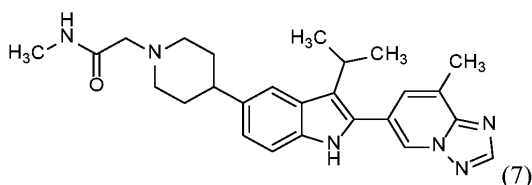
LCMS MH^+ : 390.1. HPLC 체류 시간 0.64분. 방법 G.

[0647]

실시예 7

[0648]

2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드



[0649]

[0650]

트리에틸아민 (9.70 mL, 69.6 mmol) 및 2-클로로-N-메틸아세트아미드 (2.246 g, 20.88 mmol)를 THF (50 mL) 중 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (2.6 g, 6.96 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키

고, 수득된 잔류물을 150 mL 빙냉수로 켄칭하여 침전물을 형성하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 공기 건조시켰다. 수집된 고체를 추가로 진공 하에 15시간 동안 건조시켜 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (1.5 g)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0651] ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42 (d, J = 7.20 Hz, 6H), 1.69-1.72 (m, 4H), 1.75-1.81 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 6H), 2.85-2.88 (m, 4H), 3.25-3.31 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 1.60, 8.40 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 10.00 Hz, 2H), 7.72-7.73 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).

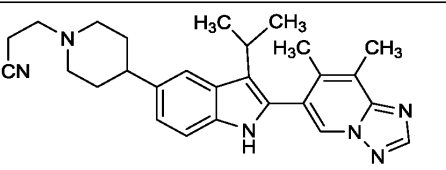
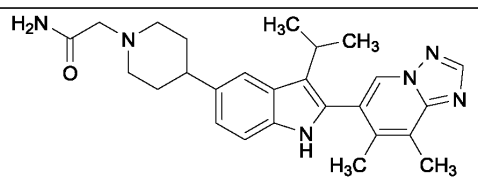
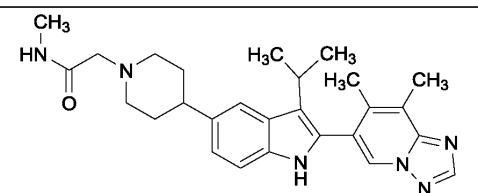
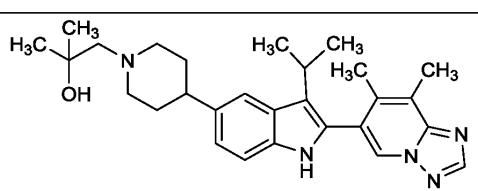
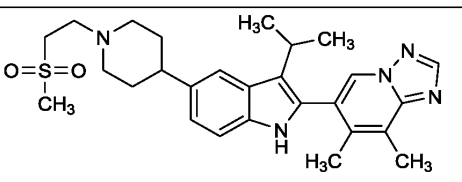
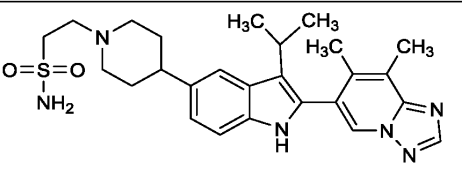
[0652] 분자식 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 LCMS는 444.264; 실측치 445 (M^+)였다. 워터스 엑스브리지 C18, 19x150 mm, 5 μm ; 가드 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19x10 mm, 5 μm ; 이동상 A:5:95 아세트니트릴:물, 10 mM NH_4OAc 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM NH_4OAc 함유; 구배:25분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 50% B에서 10분 유지 및 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분. RT 분: 1.91, 파장: 220 nm. HPLC: 엑스브리지 페닐(XBridge Phenyl) (4.6X150)mm, 3.5 μm SC/749 완충제: 물 중 0.05% TFA pH 2.5 이동상 A:완충제: ACN (95:5) 이동상 B:ACN: 완충제 (95:5) 유량:1 mL/분 시간 B% 0 10,12 100,15 100. 체류 시간: 6.19분.

[0653] 하기 실시예를 실시예 7에 개시된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

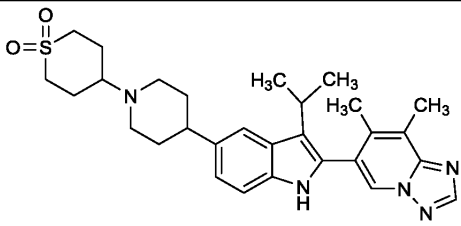
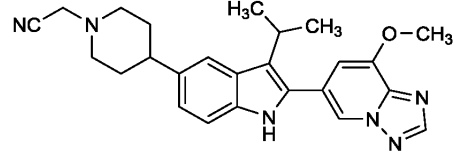
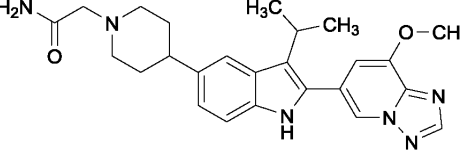
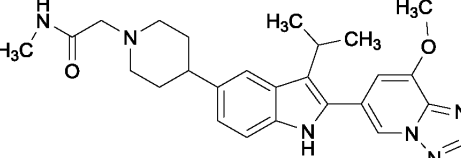
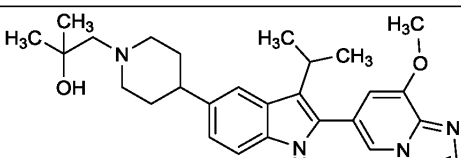
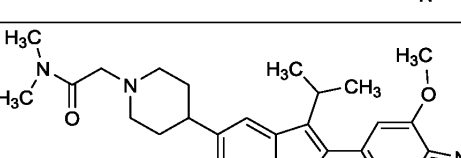
[0654] 표 4

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
8		413.3	1.28	QC- ACN- TFA- XB
9		427.2	1.82	QC- ACN- AA- XB
10		430	1.57	QC- ACN- AA- XB
11		431.4	1.24	QC- ACN- AA- XB
12		446.3	1.707	방법 E
13		427.3	1.46	QC- ACN- TFA- XB

[0655]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
14		441.3	1.27	QC- ACN- TFA- XB
15		445	1.19	QC- ACN- TFA- XB
16		459.5	1.71	QC- ACN- AA- XB
17		460	1.7	QC- ACN- AA- XB
18		494.3	1.71	QC- ACN- AA- XB
19		495.2	1.62	QC- ACN- AA- XB

[0656]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
20		520.5	1.31	QC-ACN-TFA-XB
21		429.2	1.94	방법 E
22		447.2	1.64	방법 E
23		461.2	1.73	방법 E
24		462.4	1.40	방법 E
25		475.4	1.37	방법 E

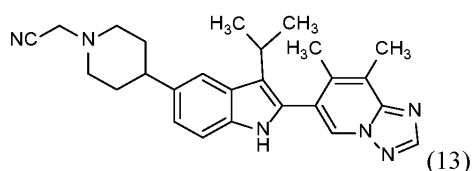
[0657]

[0658]

실시예 13

[0659]

2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트나이트릴



[0660]

[0661]

1 드램 바이알에 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 히드로클로라이드 (0.050 g, 0.118 mmol), NMP, 및 DBU (0.025 ml, 0.164 mmol)를 첨가하였다. 이 물질은 용액이 되었으며, 여기에 2-브로모아세트나이트릴 (0.014 g, 0.118 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 샘플을 용매 (90:10:0.1 CH₃CN:물:TFA)로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼

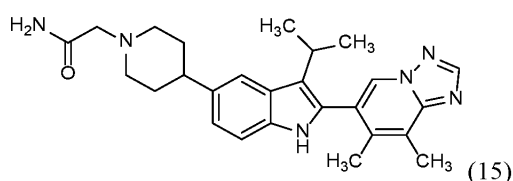
럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트니트릴 (16.8 mg, 0.039 mmol, 32.7% 수율)을 수득하였다.

[0662] LCMS MH^+ : 427.1. HPLC 체류 시간 1.30분. 방법 QC-ACN-TFA-XB.

[0663] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77-8.69 (m, 1H), 8.50-8.35 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 7.08-6.93 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 3H), 1.90-1.69 (m, 4H), 1.37-1.26 (m, 6H).

[0664] 실시예 15

[0665] 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트아미드



[0666]

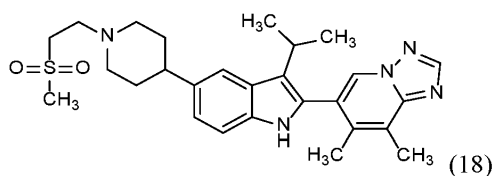
[0667] 반응 플라스크에 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 2 HCl (47.66 g, 104 mmol), DCE (220 mL), DBU (62.4 mL, 414 mmol), 및 2-브로모아세트아미드 (17.14 g, 124 mmol)를 첨가하였다. 반응 플라스크를 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 희석하고, 30분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 고체를 에탄올을 사용하여 재결정화하여 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (42.3 g, 93 mmol, 90% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0668] LCMS MH^+ : 445. HPLC 체류 시간 1.20분. 방법 QC-ACN-TFA-XB.

[0669] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97-10.86 (m, 1H), 8.78-8.69 (m, 1H), 8.54-8.40 (m, 1H), 7.64-7.49 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.06-6.93 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 5H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 5H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.37-1.29 (m, 6H).

[0670] 실시예 18

[0671] 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0672]

[0673] 제조예 1:

[0674] 40 mL 바이알에 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.800 g, 2.064 mmol), DCM (5 mL) 및 DBU (0.622 mL, 4.13 mmol)를 첨가하였다. 이 물질은 용액이 되었으며, 여기에 2-브로모아세트아미드 (0.299 g, 2.168 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기부를 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM 중에 용해시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 0-10% MeOH/DCM으로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 농축시킨 후, 생성물을 백색 고체 (0.6 g)로서 수집하였다. 여기에 40 mL의 10% MeOH/에틸 아세테이트 용액을 첨가하고, 현탁액을 비등시켰

다. 고체를 여과하고, 뜨거운 MeOH/에틸 아세테이트 (1:10)로 행구었다. 여과물을 재가열하고 마개를 막아 재결정화하였다. 3일 후, 백색 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트에 이어서 에테르로 세척하고, 밤새 진공 펌프 상에서 건조시켜 2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (480 mg, 1.07 mmol, 51.8% 수율)를 수득하였다.

[0675] MS (M^{+1}) m/z: 445.3 (MH^{+}). LC 체류 시간 0.69분 [G].

[0676] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00-10.85 (m, 1H), 8.79-8.69 (m, 1H), 8.53-8.43 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 5H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 5H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.40-1.24 (m, 6H).

[0677] 제조예 2:

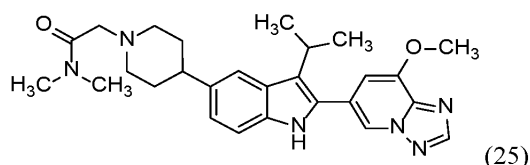
[0678] 반응 바이알에 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 2 HCl (40 g, 87 mmol), DCE (280 mL), 및 DBU (45.8 mL, 304 mmol)를 첨가하였다. 이 물질은 용액이 되었으며, 여기에 1-브로모-2-(메틸술포닐) 에탄 (18.46 g, 99 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 샘플을 농축시키고, 물로 희석하고, 30분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 고체를 EtOH를 사용하여 재결정화하여 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (40 g, 81 mmol, 93% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0679] LCMS MH^{+} : 494.3; HPLC 체류 시간 1.70분. 방법 QC-ACN-AA-XB.

[0680] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 8.45-8.38 (m, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 5H), 3.02-2.92 (m, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 3H), 2.07-1.79 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 6H).

[0681] 실시예 25

[0682] 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[0683]

[0684] 제조예 1:

[0685] THF (2 mL) 및 DMF (1 mL) 용매 혼합물 중 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.05 g, 0.128 mmol)의 용액에 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (0.023 g, 0.193 mmol) 및 TEA (0.179 mL, 1.284 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 고체 물질에 물 (5 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 메탄올; 구배: 30분에 걸쳐 10-50% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (14.2 mg, 0.03 mmol, 23.31% 수율)를 수득하였다.

[0686] MS (M^{+1}) m/z: 475.4 (MH^{+}). LC 체류 시간 1.38분 [A].

[0687] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (s, 1H), 8.83-8.75 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.43 (d, J=5.9 Hz, 3H), 3.34 (s,

4H), 3.22 (d, J=11.0 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.79 (d, J=1.7 Hz, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.15 (s, 5H), 2.08-1.95 (m, 4H), 1.72 (d, J=7.1 Hz, 6H).

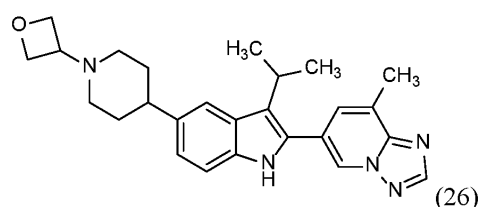
[0688] 제조예 2:

[0689] DMF (700 mL) 용매 혼합물 중 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, HCl (30.6 g, 71.8 mmol)의 용액에 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (9.62 mL, 93 mmol) 및 TEA (50.1 mL, 359 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 생성물로 전환되었다. 다음에, 물 (2 L)을 상기 용액에 첨가하고, 상부 층 및 하부 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층의 조합물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 에탄올로부터의 재결정화에 의해 정제하여 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (28.3 g, 59.3 mmol, 83% 수율)를 수득하였다.

[0690] LCMS MH⁺: 475.2. HPLC 체류 시간 0.66분. 방법 G. C: 68.28%, H: 7.19%, N: 17.63%.

[0691] 실시예 26

[0692] 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0693]

[0694] DCM (610 mL) 중 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 히드로클로라이드 (24.5 g, 59.8 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (24.19 g, 239 mmol), 옥세탄-3-온 (17.23 g, 239 mmol), 아세트산 (7.18 g, 120 mmol), 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (50.7 g, 239 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 교반하였다. 5분 후, LCMS는 20% 전환율을 보여주었고; 하룻밤 후, HPLC는 출발 물질이 없음을 보여주었다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 500 mL 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 (4 X 300 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOH/물(20/80)의 혼합물로부터의 재결정화에 의해 정제하고, 건조시켜 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (24.6 g, 57.0 mmol, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0695] LCMS MH⁺ = 430.1 체류 시간 = 0.63분; 칼럼: BEH C18 2.1x50 mm 1.7 μm 바이알:3:1; HPLC 체류 시간 7.86분. 워터스 엑스셀렉트(Waters XSelect) CSH C18 2.5 μM 4.6 μM x 7.5 mm. 용매 A: H₂O w/0.1%TFA. 용매 B ACN w/0.1% TFA. 구배 복합체 출발 %B 10% 16분 45% B 20분 90% 24분 90% 25분 10% 정지 시간 25분 유량 1.5 mL/분.

[0696] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.56 (d, J=16.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.64-4.33 (m, 4H), 4.72-4.27 (m, 4H), 3.65 (br. s., 2H), 3.47-3.12 (m, 2H), 2.79 (d, J=10.4 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.99-1.59 (m, 7H), 1.41 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[0697] 실시예 26의 대안적 제조:

[0698] DCM (610 mL) 중 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 히드로클로라이드 (24.5 g, 59.8 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (24.19 g, 239 mmol), 옥세탄-3-온 (17.23 g, 239 mmol), 아세트산 (7.18 g, 120 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (50.7 g, 239 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 교반하였으며, 5분 후 반응은 20% 진행되었다. 반응은 밤새 완료되었다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 500 mL 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 (300mL x 4)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제하여 하기 기재된 처리에서 Pd를 제거하고, EtOH/물 (20/80)의 혼합물로부터 재결정화하고, 건조시켜 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (24.6 g, 57.0 mmol,

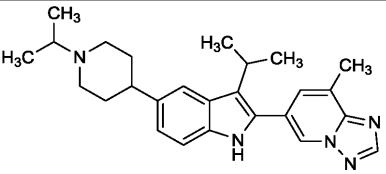
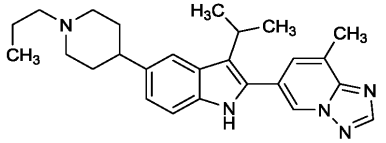
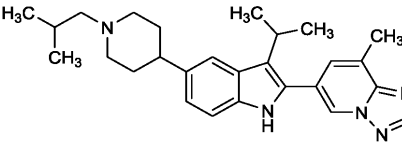
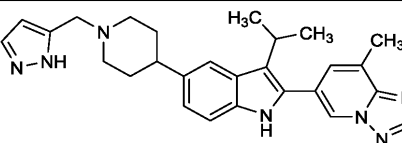
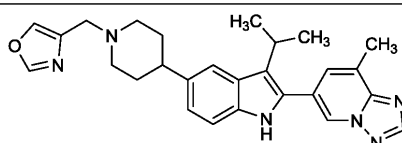
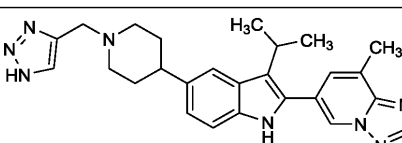
95% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0699] LCMS MH^+ : 430.1; HPLC 체류 시간 0.63분. 방법 G; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.18-11.05 (m, 1H), 8.88-8.76 (m, 1H), 8.58-8.47 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.09-6.96 (m, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 4.51-4.42 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 1.96-1.68 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H).

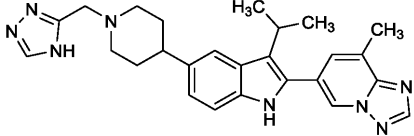
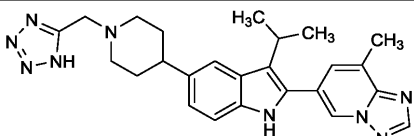
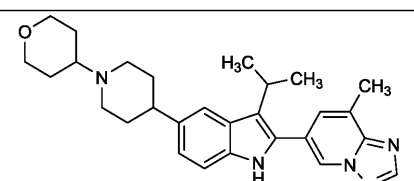
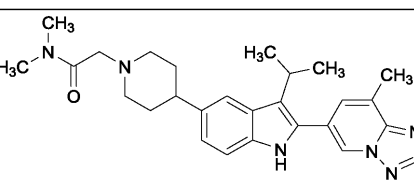
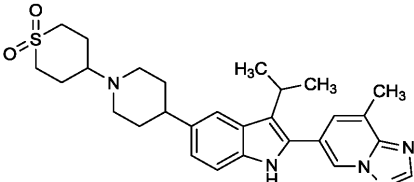
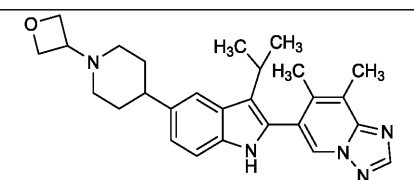
[0700] Pd 제거 절차: 샘플을 하기 단계를 사용하여 Pd가 제거되도록 처리하였다: 1. 조 샘플을 500 mL THF 중에 용해시키고, 실리아메트에스(SiliaMetS)@DMT (40 g, 실리사이클(SiliCycle)로부터의 것)로 처리하였다. 용액을 N_2 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 2. 여과한 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 AcOEt 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, 건조시켰다. 3. 농축시킨 후, 잔류물을 EtOH-물 (20/80)로부터 재결정화하여 생성물을 수득하였다.

[0701] 하기 실시예를 실시예 26의 일반적 절차에 따라 제조하였다.

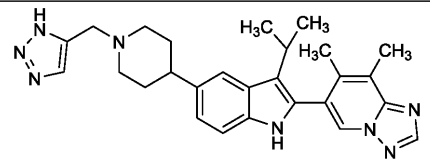
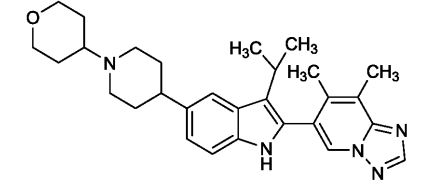
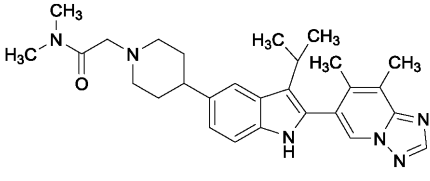
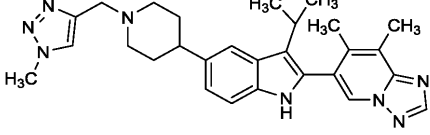
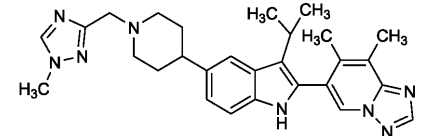
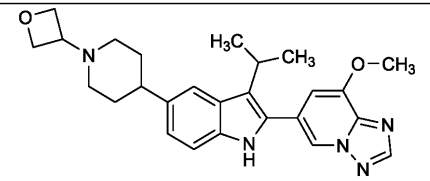
[0702] 표 5

Ex. No.	구조	LCMS MH^+	R_t (분)	방법
27		416.4	2.39	방법 F
28		416	1.43	QC-ACN-AA-XB
29		430.1	1.7	QC-ACN-AA-XB
30		454.2	1.29	QC-ACN-TFA-XB
31		455.3	1.54	QC-ACN-AA-XB
32		455.2	1.22	QC-ACN-TFA-XB

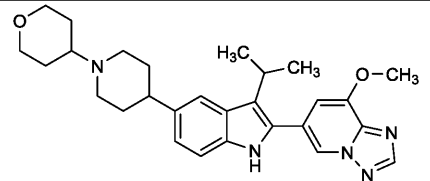
[0703]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
33		455.4	1.11	QC- ACN- TFA- XB
34		455.9	1.13	QC- ACN- AA- XB
35		458.4	1.33	QC- ACN- AA- XB
36		459.3	1.37	방법 A
37		506.3	1.43	QC- ACN- AA- XB
38		444.3	1.24	QC- ACN- TFA- XB

[0704]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
39		469.2	1.46	QC- ACN- AA- XB
40		471.9	1.47	QC- ACN- AA- XB
41		473.4	1.41	QC- ACN- AA- XB
42		483	1.52	QC- ACN- AA- XB
43		483	1.68	QC- ACN- AA- XB
44		446.2	1.91	방법 E

[0705]

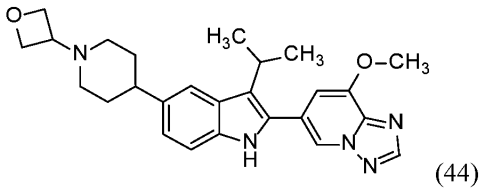
Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
45		474.4	1.31	방법 E

[0706]

[0707]

[0708]

실시예 44
6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0709]

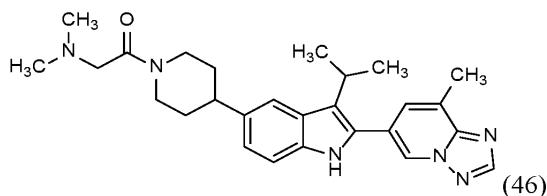
[0710] DCM (859 ml) 중 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 디히드로클로라이드 (39.7 g, 86 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (34.8 g, 343 mmol), 옥세탄-3-온 (24.75 g, 343 mmol), 아세트산 (10.31 g, 172 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (72.8 g, 343 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 교반하였다. 9시간 후, 출발 물질이 더 이상 검출되지 않았다. 용매를 회전증발기에 의해 제거하였다. 잔류물을 1500 mL 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 (500mL x 4)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 EtOH/물(60/40)의 혼합물로부터의 2회 재결정화에 의해 정제하고, 건조시켜 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (32.3 g, 72.2 mmol, 84% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0711] LCMS MH⁺: 446.1. HPLC 체류 시간 0.63분. 방법 G.

[0712] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.42-8.31 (m, 2H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.80-4.63 (m, 4H), 4.12-4.03 (m, 3H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.42-3.25 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 6H), 1.55-1.44 (m, 6H).

[0713] 실시예 46

[0714] 2-(디메틸아미노)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온



[0715]

[0716] DMF (1 mL) 중 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (75 mg, 0.201 mmol)의 용액에 TEA (0.140 mL, 1.004 mmol), 2-(디메틸아미노)아세트산 (20.71 mg, 0.201 mmol), 및 HATU (76 mg, 0.201 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올 (2 mL)로 희석하고, 시린지 패드를 통과시켜 무기물을 여과해 낸 다음, 역상 정제용 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 30분에 걸쳐 20-60% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11.7 mg이고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%이었다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18(50x2.1)mm, 2.7 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM NH₄OAc 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM NH₄OAc 함유; 온도: 50℃; 구배:3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분. 주입 2 조건: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50x2.1) mm, 2.7 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 온도: 50℃; 구배:3분에 걸쳐 0-100%B; 유량:1.1 mL/분.

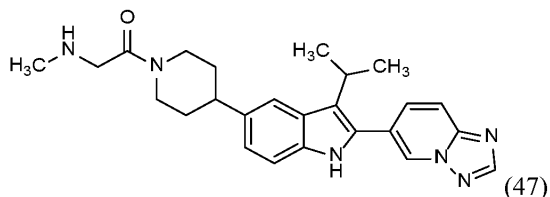
[0717] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (d, J = 6.00 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.80 Hz, 6H), 1.69-1.72 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 2.32-2.34 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.62-2.71 (m, 4H), 2.80-2.94 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.60 (d, J = 11.20 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 1.20, 8.40 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).

[0718] 분자식 C₂₆H₃₂N₆O에 대한 LCMS는 444.264, 실측치 445 (M⁺)였다. 워터스 엑스브리지 C18, 19x150 mm, 5 μm; 가드 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19x10 mm, 5 μm; 이동상 A:5:95 아세토니트릴:물, 10 mM NH₄OAc 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM NH₄OAc 함유; 구배:25분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 50% B에서 10분 유지 및

100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분. R_t 분: 1.91, 파장: 220 nm.

[0719] 실시예 47

[0720] 1-(4-(2-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온



[0721]

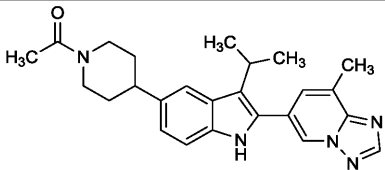
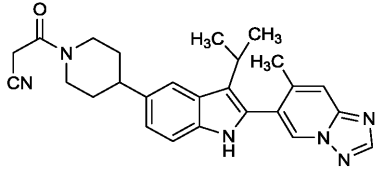
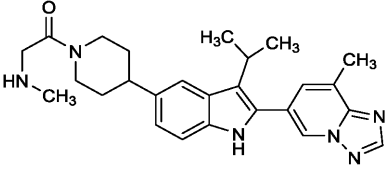
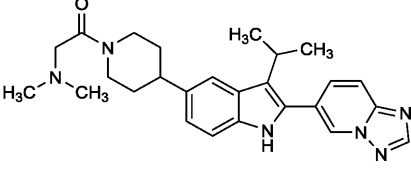
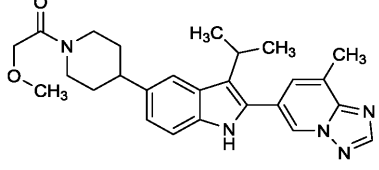
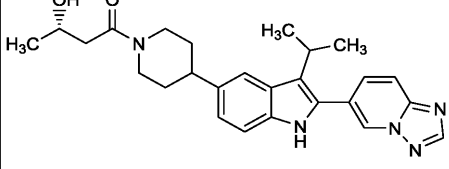
[0722] 1 드램 바이알에 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.035 g, 0.091 mmol), CH_3CN , TEA (0.038 mL, 0.273 mmol), 및 HATU (0.036 g, 0.091 mmol)를 첨가하였다. 이 물질은 용액이 되었으며, 여기에 2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)아세트산 (0.034 g, 0.182 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 마개를 막고, 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 18시간 후, LC-MS는 생성물이 형성된 것을 보여주었다. 샘플을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 여기에 1 mL의 DCM 및 1 mL의 디옥산 중 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 농축시키고, 용매 B (90:10:0.1 CH_3CN :물:TFA)로 희석하고, 여과하고, 정제용 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.4 mg이고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%이었다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 양성자 NMR은 중수소화 DMSO에서 획득되었다.

[0723] LC-MS: $M+1 = 431$, $r_t = 1.127$ 분, [D1]. 양성자 NMR은 중수소화 DMSO에서 획득되었다.

[0724] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.19 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.88 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.38 (s, 5H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.43 (d, $J=7.0$ Hz, 6H).

[0725] 하기 실시예를 실시예 46 또는 47에 개시된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

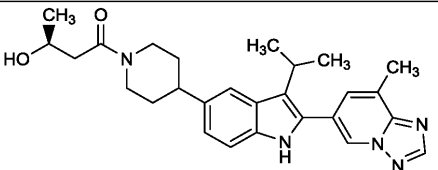
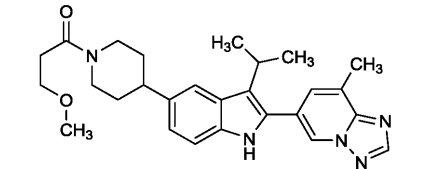
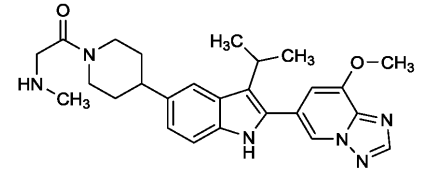
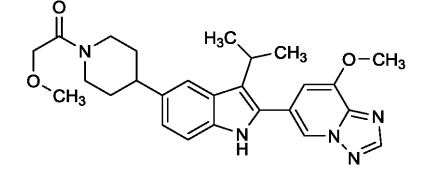
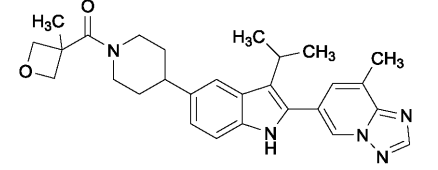
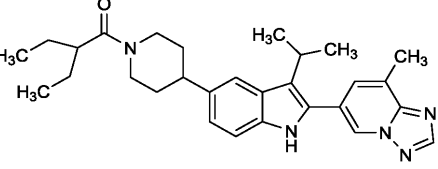
[0726] 표 6

Ex. No.	구조	LCMS MH^+	R_t (분)	방법
48		415.9	1.62	QC- ACN- AA- XB
49		441.3	1.46	QC- ACN- TFA- XB
50		445.3	1.47	방법 A
51		445.1	1.21	QC- ACN- AA- XB
52		446.4	1.57	방법 E
53		446.2	1.70	방법 E

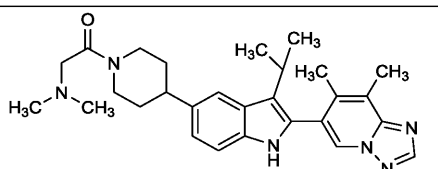
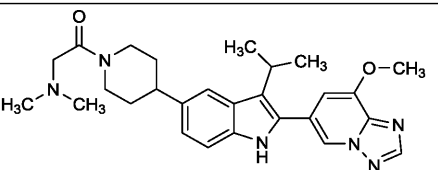
[0727]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
54		455.3	1.74	QC- ACN- AA- XB
55		456.4	1.85	방법 E
56		457.4	1.27	방법 F
57		459.5	1.16	QC- ACN- TFA- XB
58		459.4	1.29	방법 F
59		459.4	1.29	방법 F

[0728]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
60		460.3	1.79	A
61		460.4	1.66	방법 F
62		461.3	1.43	방법 E
63		462.3	1.52	방법 E
64		472.4	1.56	방법 E
65		472.4	2.12	방법 E

[0729]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
66		473	1.65	QC-ACN-AA-XB
67		475.3	1.50	방법 E

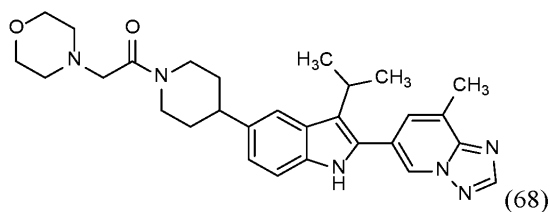
[0730]

[0731]

실시예 68

[0732]

1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-모르폴리노에탄-1-온



[0733]

[0734]

6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 히드로클로라이드 (0.250 g, 0.610 mmol)를 NMP (5 mL) 중에 용해시켰다. Et₃N (0.255 mL, 1.829 mmol) 및 2-클로로아세틸 클로라이드 (0.073 mL, 0.915 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 1.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 NMP로 희석하고, 후속 단계에 용액으로서 사용하였다.

[0735]

2-클로로-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄올 (0.035 g, 0.078 mmol)을 NMP (1 mL) 중에 용해시켰다. DBU (0.059 mL, 0.389 mmol) 및 모르폴린 (0.020 mL, 0.233 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 용매 (90:10 ACN: 물, 0.1% TFA)로 희석하고, 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트ونی트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트ونی트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 30분에 걸쳐 10-50% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[0736]

생성물의 수율은 37.9 mg이고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트ونی트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트ونی트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트ونی트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세트ونی트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0737]

LC-MS: M+1 = 501, rt = 1.157분, [D1]. 양성자 NMR은 중수소화 DMSO에서 획득되었다.

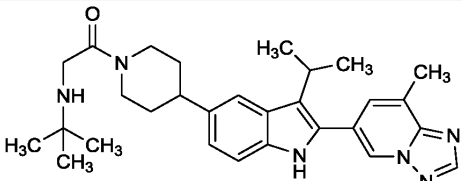
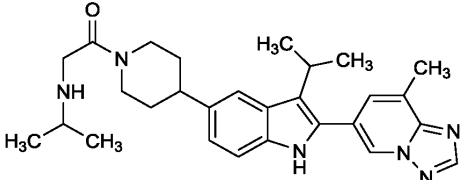
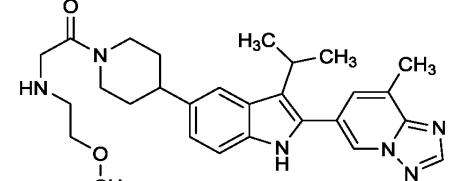
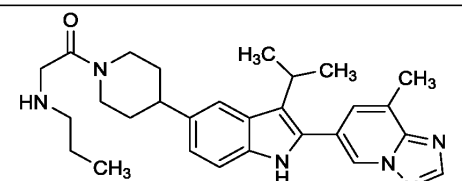
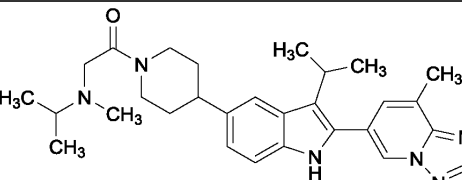
[0738]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.12 (s, 1H), 8.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.59 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.88-4.82 (m, 2 H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 2 H), 4.09-4.04 (m, 1 H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.19-3.02 (m, 6H), 2.85-2.76 (m, 1 H), 2.68-2.59 (m, 2 H), 2.58 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 2 H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

[0739]

하기 실시예를 실시예 68에 개시된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

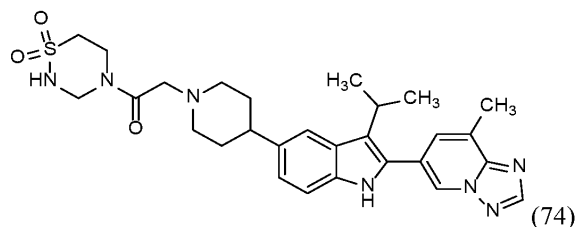
[0740] 표 7

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
69		487.4	1.28	방법 F
70		473.4	1.35	방법 E
71		489.4	1.40	방법 E
72		473.4	1.39	방법 E
73		487.4	1.25	방법 F

[0741]

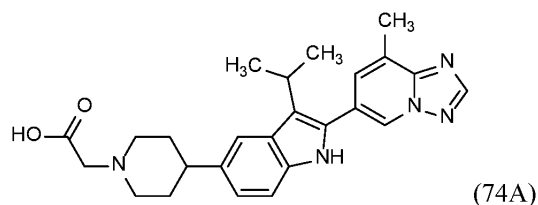
[0742] 실시예 74

[0743] 1-(1,1-디옥시도-1,2,4-티아다지난-4-일)-2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온



[0744]

[0745] 중간체 74A: 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트산



[0746]

[0747]

유리 바이알에서, 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.580 g, 1.233 mmol)을 CH₂Cl₂ (8.22 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.074 mL, 6.16 mmol) 중에 용해시켰다. 메틸 2-브로모아세테이트 (0.141 mL, 1.479 mmol)를 바이알에 첨가하여 투명한, 밝은 황색 용액을 생성하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 잉여량의 용매를 질소 스트림 하에 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 및 에틸 아세테이트 (0%-100% 에틸 아세테이트 구배)를 사용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 증발 건조시켰다. 물질을 2 mL THF 및 2 mL MeOH 중에 용해시키고, 2 mL의 4 M NaOH로 처리하였다. 다음에, 1 mL의 물을 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 1 N HCl을 사용하여 pH=5로 산성화시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 층을 분리하였다. 합한 유기부를 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트산을 수득하였다.

[0748]

실시예 74:

[0749]

2 드램 바이알에 2-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트산 (0.025 g, 0.058 mmol), CH₃CN 및 TEA (0.024 mL, 0.174 mmol)를 첨가하였다. 샘플은 용액이 되었으며, 여기에 HATU (0.033 g, 0.087 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 마개를 막고, 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 샘플을 용매 (90:10:0.1 CH₃CN:물: TFA)로 희석하고, 여과한 다음, 정제용 역상 HPLC에 의해 정제하였다.

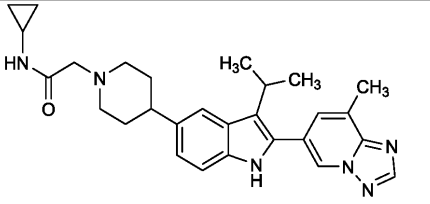
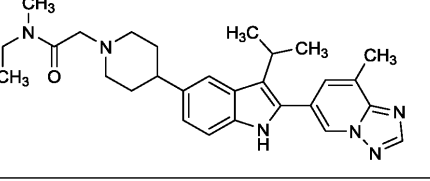
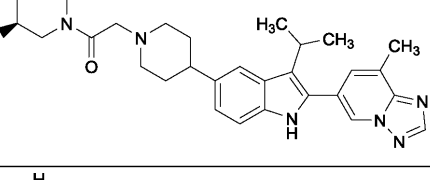
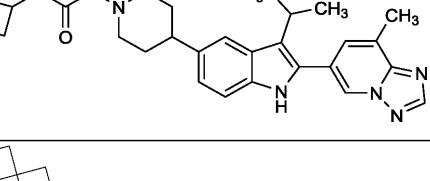
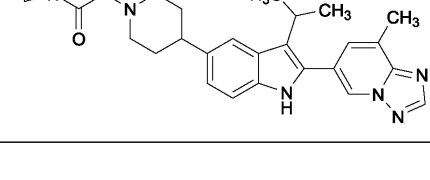
[0750]

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 페닐, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 0.8 mg이고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 양성자 NMR은 중수소화 DMSO에서 획득되었다.

[0751]

하기 실시예를 실시예 74에 기재된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

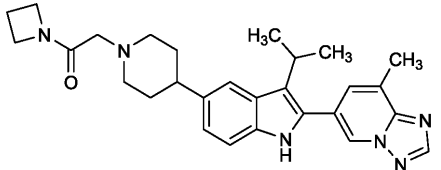
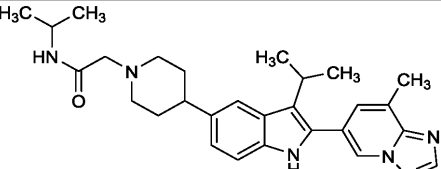
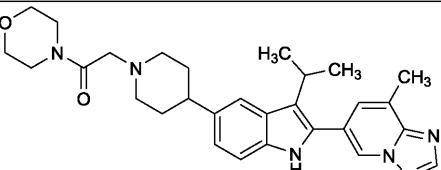
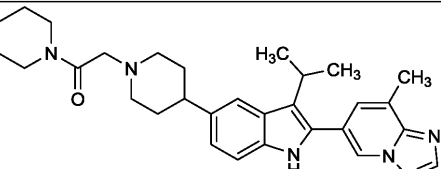
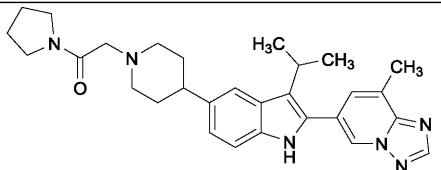
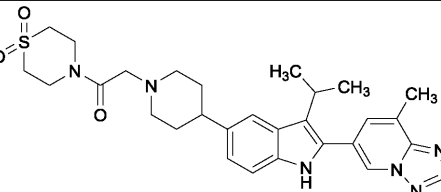
[0752] 표 8

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
75		471.4	1.72	방법 E
76		473.4	1.56	방법 E
77		515.4	1.40	방법 E
78		485.4	1.25	방법 F
79		513.4	1.08	방법 F

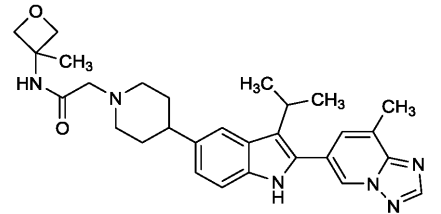
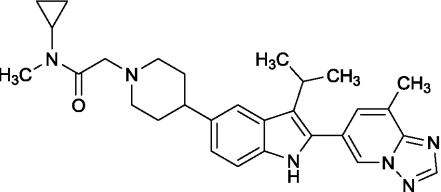
[0753]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
80		487.4	1.29	방법 F
81		473.4	1.83	방법 E
82		515.4	1.10	방법 F
83		501.4	1.06	방법 F
84		501.4	1.05	방법 F
85		558.5	0.96	방법 F

[0754]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
86		471.4	1.13	방법 F
87		473.4	1.23	방법 F
88		501.4	1.11	방법 F
89		499.4	1.3	방법 F
90		485.4	1.59	방법 E
91		549.4	1.52	방법 E

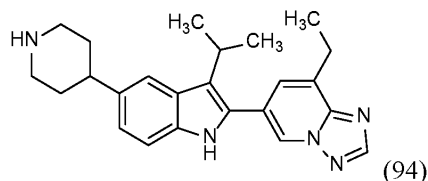
[0755]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	방법
92		501.4	1.66	방법 E
93		485.4	1.58	방법 E

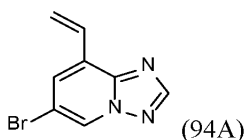
[0756]

[0757] 실시예 94

[0758] 8-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0759] 중간체 94A: 6-브로모-8-아이오도-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘

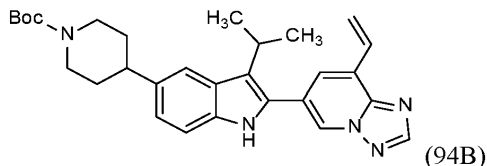


[0762] EtOH (20 mL) 중 6-브로모-8-아이오도-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (100 mg, 0.309 mmol)의 교반 용액에 비닐보론산 피나콜 에스테르 (62.0 mg, 0.463 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂를 사용하여 10분 동안 탈기시켰다. 다음에, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12.61 mg, 0.015 mmol) 및 Et₃N (0.129 mL, 0.926 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 유기 층을 농축시켜 6-브로모-8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (70 mg, 95%)을 수득하였다.

[0763] LC 체류 시간 1.0.4분 [K].

[0764] MS (E⁻) m/z: 226 (M+H).

[0765] 중간체 94B: tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트

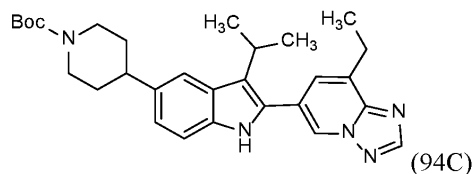


[0767] 디옥산 (15 mL) 및 물 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.640 mmol), 및 6-브로모-8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (215 mg, 0.961 mmol)의 교반 용액에 삼염기성 인산칼륨 (408 mg, 1.921 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 10분 동안 탈기시켰다. 다음에, PdCl₂(dppf) (46.9 mg, 0.064 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 16시간 동안 80℃ 가열하였다. 반응물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (230 mg, 74%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0768] LC 체류 시간 1.74분 [K].

[0769] MS (E⁻) m/z: 486 (M+H).

[0770] 중간체 94C: tert-부틸 4-(2-(8-에틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0771]

[0772]

에틸 아세테이트 (15 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.371 mmol)의 용액을 질소 (N₂)로 퍼징하였다. 탄소 상 팔라듐 (39.4 mg, 0.371 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N₂로 3회 퍼징하였다. 수소 기체 (H₂)를 풍선을 통해 혼합물에 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 수집하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(8-에틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (150 mg, 83% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0773]

LCMS 체류 시간 1.70분 [K].

[0774]

MS (E⁻) m/z: 488 (M+H).

[0775]

실시예 94:

[0776]

DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(8-에틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.287 mmol)의 용액에 주위 온도에서 디옥산 중 4 M HCl (3.05 μ l, 0.100 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LCMS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 C18, 19x150 mm, 5 μ m; 가드 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19x10 mm, 5 μ m; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 10 mM NH₄OAc 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM NH₄OAc 함유; 구배: 25분에 걸쳐 15-65% B에 이어서 65% B에서 10분 유지 및 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 8-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (5.4 mg, 8.5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0777]

LC 체류 시간 = 1.38분 [E].

[0778]

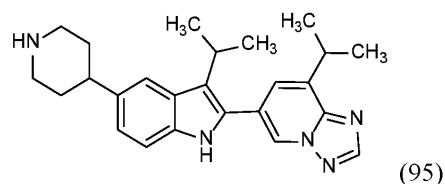
MS (E⁻) m/z: 388 (M+H).

[0779]

실시예 95

[0780]

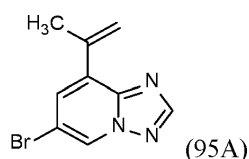
8-이소프로필-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0781]

[0782]

중간체 95A: 6-브로모-8-(프로프-1-엔-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0783]

[0784]

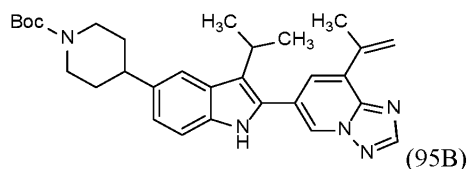
디옥산 (10 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 6-브로모-8-아이오도-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (300 mg, 0.926 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (202 mg, 1.204 mmol)의 교반 용액에 삼염기성 인산칼륨 (590 mg, 2.78 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 10분 동안 탈기시켰다. 다음에,

PdCl₂(dppf) (67.8 mg, 0.093 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 80℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 60% EtOAc- 헥산을 사용하여 정제하여 (6-브로모-8-(프로프-1-엔-2-일)-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (200 mg, 0.840 mmol, 91% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0785] LC 체류 시간 1.19분 [K].

[0786] MS (E⁻) m/z: 240 (M+H).

[0787] 중간체 95B: tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-(프로프-1-엔-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



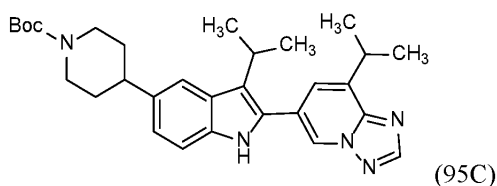
[0788]

[0789] 디옥산 (15 mL) 및 물 (2 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.640 mmol), 6-브로모-8-(프로프-1-엔-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (229 mg, 0.961 mmol)의 교반 용액에 삼염기성 인산칼륨 (408 mg, 1.921 mmol)을 첨가하고, N₂로 10분 동안 탈기시킨 다음, PdCl₂(dppf) (46.9 mg, 0.064 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 100℃ 가열하였다. 반응물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 이 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-(프로프-1-엔-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (260 mg, 81% 수율)를 갈색 액체로서 수득하였다.

[0790] LC 체류 시간 1.87분 [K].

[0791] MS (E⁻) m/z: 500 (M+H).

[0792] 중간체 95C: tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-이소프로필-1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0793]

[0794] 에틸 아세테이트 (15 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-(프로프-1-엔-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.360 mmol)의 용액을 질소 (N₂)로 퍼징하였다. 다음에, 탄소 상 팔라듐 (38.3 mg, 0.360 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N₂로 3회 퍼징하였다. 수소 기체 (H₂)를 풍선을 통해 혼합물에 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 수집하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-이소프로필-1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (160 mg, 89% 수율)를 수득하였다.

[0795] LCMS 체류 시간 1.81분 [K].

[0796] MS (E⁻) m/z: 502 (M+H).

[0797] 실시예 95:

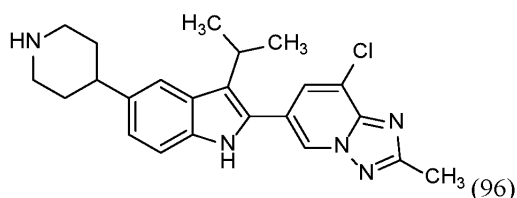
[0798] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(8-이소프로필-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.279 mmol)의 용액에 주위 온도에서 디옥산 중 4 M HCl (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 샘플을 정제용 LCMS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 C18, 19x150 mm, 5 μ m; 가드 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19x10 mm, 5 μ m; 이동상 A:5:95 메탄올:물, 10 mM NH₄OAc 함유; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 10 mM NH₄OAc 함유; 구배:25분에 걸쳐 15-65% B에 이어서 65% B에서 10분 유지 및 100% B에서 5분 유지; 유량:15 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 8-이소프로필-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.5 mg, 1.3%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0799] LC 체류 시간 = 1.49분 [E].

[0800] MS (E^-) m/z: 402 (M+H).

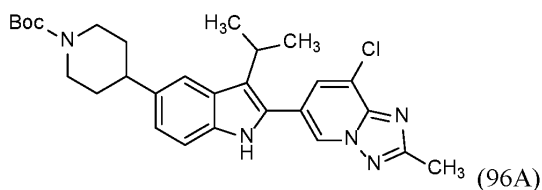
[0801] 실시예 96

[0802] 8-클로로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘



[0803]

[0804] 중간체 96A: tert-부틸 4-(2-(8-클로로-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0805]

[0806] 디옥산 (60 mL) 및 물 (4 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.0 g, 4.27 mmol), 6-브로모-8-클로로-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.158 g, 4.70 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (2.231 g, 12.81 mmol)의 용액을 N₂로 10분 동안 탈기시켰다. 다음에, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.174 g, 0.213 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 탈기시켰다. 생성된 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 잔류물을 DCM (1 mL) 중에 녹이고, 석유 에테르 (3X10 mL)로 재결정화하였다. 형성된 갈색 고체를 여과하고, 건조시켜 tert-부틸 4-(2-(8-클로로-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.4 g, 2.76 mmol, 64.5%)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0807] LCMS 체류 시간 3.74분 [D].

[0808] MS (E^-) m/z: 508.3(M+H).

[0809] 실시예 96:

[0810] CH₂Cl₂ (2 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(8-클로로-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.492 mmol)의 교반 용액에 실온에서 TFA (0.2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다.

조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 0.1% 트리플루오로아세트산; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 10-35% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-클로로-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.200 g, 99% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

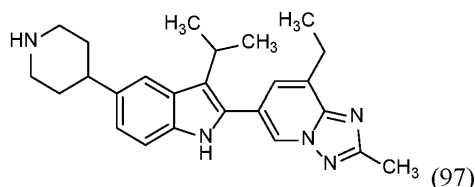
[0811] LC 체류 시간 = 2.31분 [E].

[0812] MS (E^-) m/z: 409.4 (M+H).

[0813] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32-1.52 (m, 7 H) 1.80-1.96 (m, 3 H) 2.07 (s, 1 H) 2.28-2.40 (m, 1 H) 2.61-2.72 (m, 1 H) 2.88-3.04 (m, 2 H) 3.17 (d, J=5.02 Hz, 2 H) 3.21-3.28 (m, 2 H) 4.10 (q, J=5.02 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H), 8.02 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.77-8.94 (m, 1 H) 11.24 (s, 1 H).

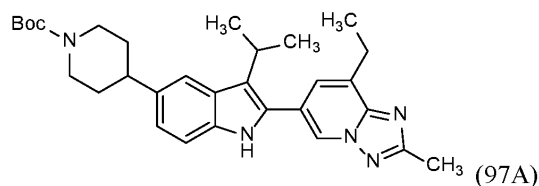
[0814] 실시예 97

[0815] 8-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘



[0816]

[0817] 중간체 97A: tert-부틸 4-(2-(8-에틸-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0818]

[0819] 톨루엔 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(8-클로로-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.1 mg, 0.197 μ mol), 에틸보론산 (0.015 mg, 0.197 μ mol), 및 이염기성 인산칼륨 (0.086 mg, 0.492 μ mol)의 용액을 N_2 로 10분 동안 탈기시켰다. 다음에, Pd(OAc) $_2$ (4.42 μ g, 0.020 μ mol) 및 트리시클로헥실포스핀 (2.76 μ g, 0.0098 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(8-에틸-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (80 mg, 1.59 mmol, 81%)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0820] LCMS 체류 시간 3.93분 [D].

[0821] MS (E^-) m/z: 502.3 (M+H).

[0822] 실시예 97:

[0823] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(8-에틸-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.08 g, 0.159 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (0.399 mL, 1.595 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 8-38% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.0013 g, 2% 수

을)을 연한색 고체로서 수득하였다.

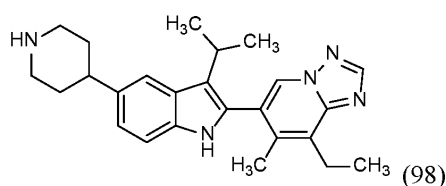
[0824] LC 체류 시간 = 1.369분 [D1].

[0825] MS (E^-) m/z: 402 (M+H).

[0826] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.54 (d, J=18.6 Hz, 2H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.19-3.16 (m, 5H), (3.08-2.95 (m, 8H), 2.08 (s, 1H), 1.99 (d, J=13.2 Hz, 6H), 1.87 (d, J=12.2 Hz, 7H), 1.45 (d, J=7.1 Hz, 9H), 1.40-1.34 (m, 3H).

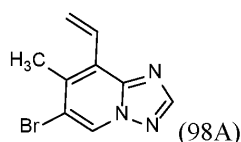
[0827] 실시예 98

[0828] tert-부틸 4-(2-(8-에틸-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0829]

[0830] 중간체 98A: 6-브로모-7-메틸-8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



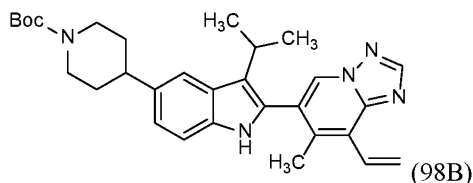
[0831]

[0832] 에탄올 (5 mL) 중 6-브로모-8-아이오도-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.25 g, 0.740 mmol) 및 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (0.099 g, 0.740 mmol)의 용액을 N_2 로 10분 동안 탈기시켰다. 다음에, $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (0.030 g, 0.037 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 탈기시키고, 이어서 TEA (0.412 mL, 2.96 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 85°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 6-브로모-7-메틸-8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.25 g, 0.473 mmol, 63.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0833] LCMS 체류 시간 1.42분 [H].

[0834] MS (E^-) m/z: 240.3(M+2H).

[0835] 중간체 98B: tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0836]

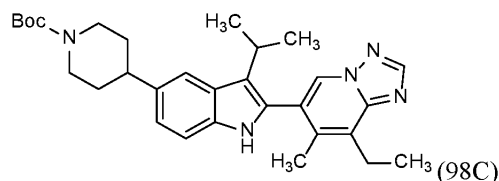
[0837] 디옥산 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.4 g, 0.854 mmol), 6-브로모-7-메틸-8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.224 g, 0.939 mmol), 및 삼염기성 인산칼륨 (0.446 g, 2.56 mmol)의 용액을 N_2 로 10분 동안 탈기시켰다. 다음에, $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (0.035 g, 0.043 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 5분 동안 탈기시켰다. 생성된 반응 혼합물을 90°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고,

농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 잔류물을 DCM (1 mL) 중에 녹이고, 석유 에테르 (3X10 mL)로 재결정화하였다. 조 물질을 콤비플래쉬 5% MeOH/CHCl₃에 의해 정제하였다. 분획을 농축시켜 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.35 g, 0.700 mmol, 82%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0838] LCMS 체류 시간 3.11분 [D].

[0839] MS (E⁻) m/z: 500.3 (M+H).

[0840] 중간체 98C: tert-부틸 4-(2-(8-에틸-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0841]

[0842] 메탄올 (10 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(7-메틸-8-비닐-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.35 g, 0.700 mmol)의 용액을 질소 (N₂)로 퍼징하였다. 다음에, Pd/C (0.019 g, 0.018 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N₂로 3회 퍼징하였다. 수소 기체 (H₂)를 풍선을 통해 혼합물에 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 여과물을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(8-에틸-7-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.498 mmol, 72%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0843] LCMS 체류 시간 4.45분 [H].

[0844] MS (E⁻) m/z: 502.3 (M+H).

[0845] 실시예 98:

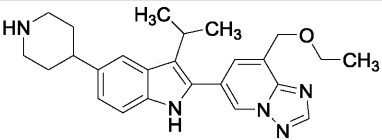
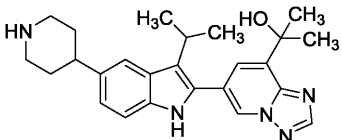
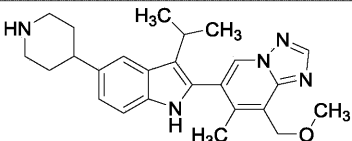
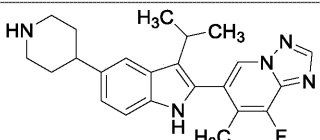
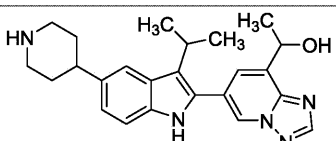
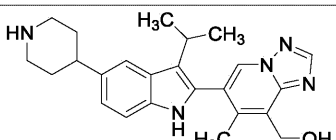
[0846] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(8-에틸-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.25 g, 0.498 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (0.249 mL, 0.997 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 메탄올; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (180 mg, 90%)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[0847] LCMS 체류 시간 1.368분 [E].

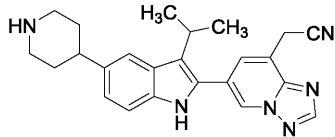
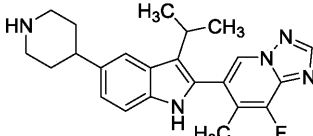
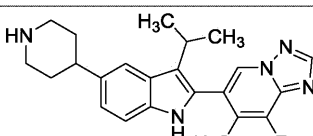
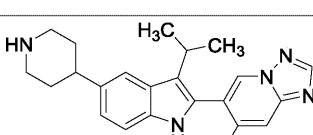
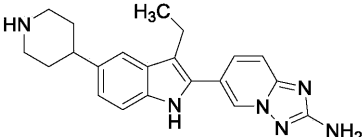
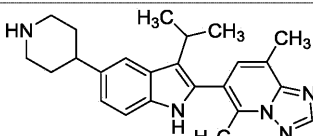
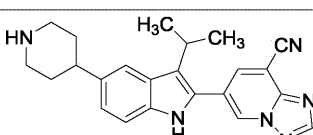
[0848] MS (E⁻) m/z: 402.2 (M+H).

[0849] 하기 실시예를 실시예 1 및 2에 개시된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

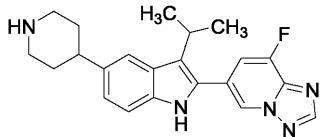
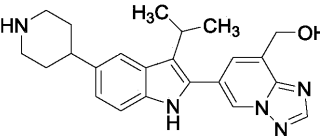
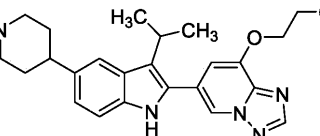
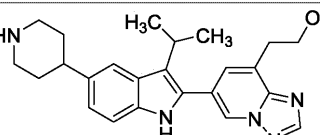
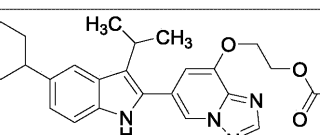
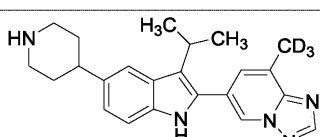
[0850] 표 9

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
99	F-17		418.2	1.33	QC-AC N-AA- XB
100	F-10		417.9	1.18	QC-AC N-AA- XB
101	F-12		418.0	0.65	A1
102	F-14		392.0	1.2	QC-AC N-AA- XB
103	F-9		403.9	1.14	QC-AC N-TFA- XB
104	F-11		404.2	0.99	QC-AC N-AA- XB

[0851]

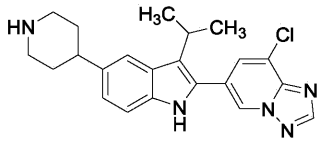
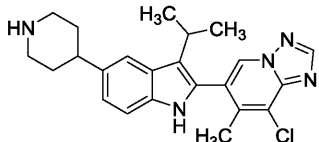
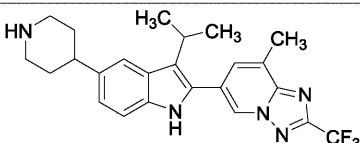
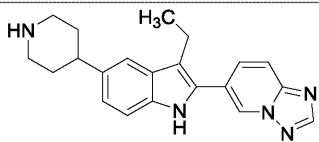
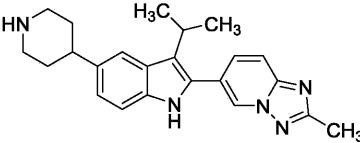
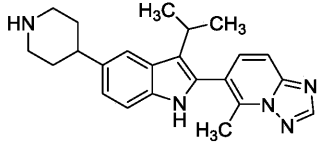
Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
105	F-13		399.1	1.21	QC-AC N-AA- XB
106	F-14		392.0	1.2	QC-AC N-TFA- XB
107	F-14		392.0	1.42	QC-AC N-AA- XB
108	F-8		389.9	0.88	QC-AC N-AA- XB
109	F-58		361.3	0.71	QC-AC N-AA- XB
110	F-18		388.2	1.25	QC-AC N-TFA- XB
111	F-19		385.2	1.19	QC-AC N-TFA- XB

[0852]

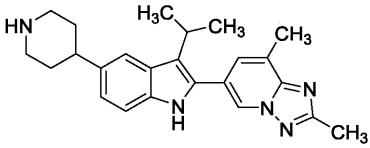
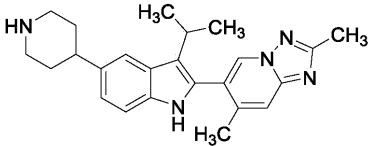
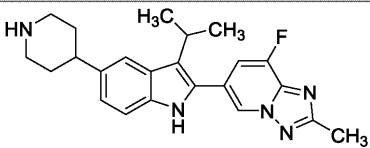
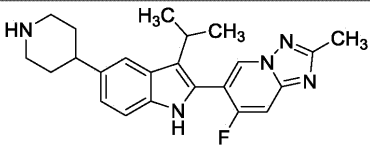
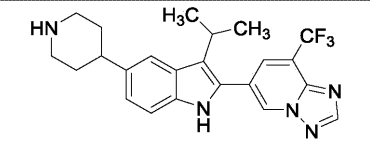
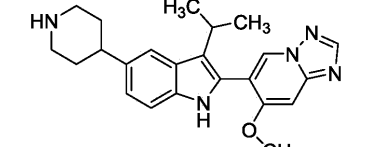
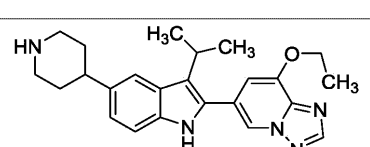
Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
112	F-20		378.0	1.148	QC-AC N-AA XB
113	F-8		390.2	0.61	A1
114	F16		420.2	0.61	A1
115	F-7		---	0.63	A1
116	F-16		462.2	0.67	A1
117	F-59		377.2	0.66	TS1

[0853]

[0854] 표 10

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
118	F-39		395.3	2.01	E
119	F-36		409.1	1.37	E
120	F-40		443.2	1.78	E
121	F-1		346.6	0.81	E
122	F-21		375.3	1.06	E
123	F-22		375.2	1.28	E

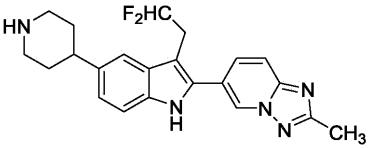
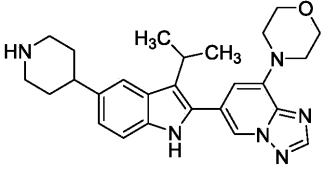
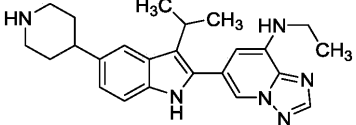
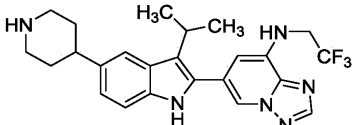
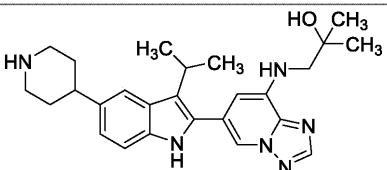
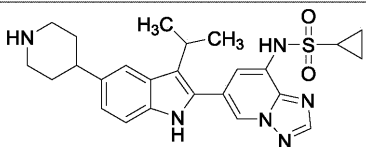
[0855]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
124	F-23		389.3	1.22	F
125	F-24		389.2	1.30	F
126	F-25		392.3	1.39	F
127	F-26		391.3	1.13	E
128	F-27		428.2	1.46	F
131	F-28		391.3	0.95	E
132	F-29		405.3	1.16	E

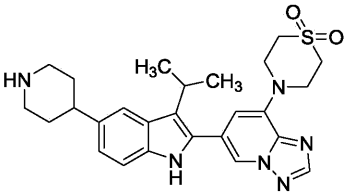
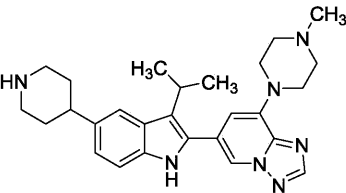
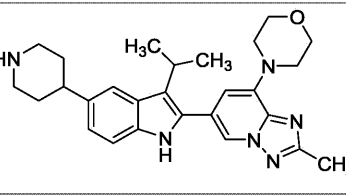
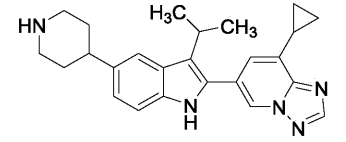
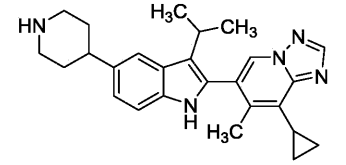
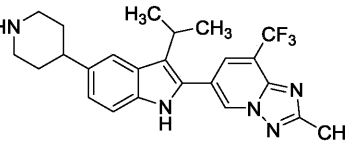
[0856]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
133	F-31		405.2	1.37	E
134	F-32		441.2	1.43	E
135	F-30		419.3	1.39	E
136	F-33		433.4	1.41	E
138	F-34		423.2	1.42	E
140	F-35		405.2	1.36	E
141	F-54		415.1	1.40	F

[0857]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
142	F-21		396.3	0.88	E
143	F-41		446.3	1.37	E
144	F-45		404.2	1.43	F
145	F-46		458.2	1.49	F
146	F-47		448.3	1.32	F
147	F-48		480.2	1.28	F

[0858]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
148	F-49		493.2	1.28	F
149	F-44		459.3	1.07	F
150	F-41		460.3	1.42	F
151	F-52		401.3	1.21	F
152	F-55		414.2	1.36	F
153	F-40		443.2	1.33	E

[0859]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
154	F-57		459.2	1.68	E
155	F-37		389.2	1.15	F
156	F-5		412.2	0.92	E
157	F-5		376.4	1.34	D
158	F-2		360.2	1.40	D
159	F-51		465.3	1.54	N
160			426.2	1.35	N

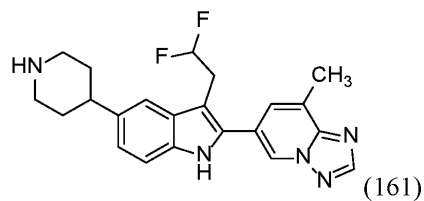
[0860]

[0861]

실시예 161

[0862]

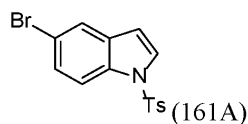
6-(3-(2,2-디플루오로에틸)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘



[0863]

[0864]

중간체 161A: 5-브로모-1-토실-1H-인돌



[0865]

[0866]

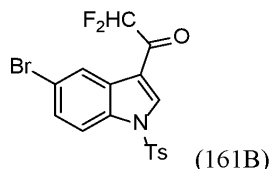
톨루엔 (100 mL) 중 5-브로모-1H-인돌 (5.0 g, 25.5 mmol), TsCl (6.03 g, 31.6 mmol), 및 테트라부틸암모늄

히드로젠 술페이트 (0.63 g, 1.855 mmol)의 교반 용액에 NaOH (물 중 50% 용액, 10.20 g, 255 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 킨칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 헥산 중 4% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-1-토실-1H-인돌 (7.1 g, 20.27 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0867] LC 체류 시간 = 2.230분 [A].

[0868] MS (E⁻) m/z: 393.3 (M-H).

[0869] 중간체 161B: 1-(5-브로모-1-토실-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄-1-온



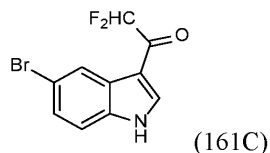
[0870]

[0871] DCM (50 mL) 중 AlCl₃ (6.85 g, 51.4 mmol)의 현탁액에 디플루오로아세트산 무수물 (4.47 g, 25.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, DCM (30 mL) 중 5-브로모-1-토실-1H-인돌 (3 g, 8.57 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수로 킨칭하였다. 혼합물을 DCM (2 X 50 mL)으로 추출하고, 합한 추출물을 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 헥산 중 10% EtOAc로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 1-(5-브로모-1-토실-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄-1-온 (2.21 g, 4.1 mmol)을 결정질 고체로서 수득하였다.

[0872] LC 체류 시간 = 2.732분 [A].

[0873] MS (E⁻) m/z: 428.0 (M+H).

[0874] 중간체 161C: 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄-1-온



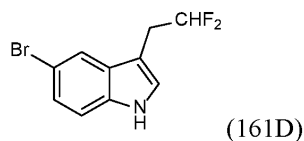
[0875]

[0876] THF (4 mL) 및 MeOH (4.00 mL) 용매 혼합물 중 1-(5-브로모-1-토실-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄-1-온 (0.2 g, 0.467 mmol)의 용액에 실온에서 Cs₂CO₃ (0.45 g, 1.381 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 최소량의 물로 희석하고, 미용해 고체를 여과하고, 진공하에 건조시켜 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄-1-온 (105 mg, 0.244 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0877] LC 체류 시간 = 2.233분 [A].

[0878] MS (E⁻) m/z: 276 (M+2H).

[0879] 중간체 161D: 5-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌



[0880]

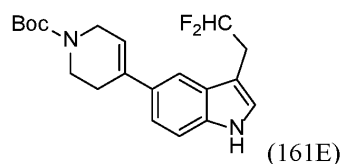
[0881] THF (10 mL) 중 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄-1-온 (0.25 g, 0.912 mmol)의 교반 용액에 질소하에 0°C에서 BH₃DMS (1.368 mL, 2.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 20시간 동안 교반하였다.

반응물을 0℃에서 물 (2 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 중탄산나트륨 (2 x 25 mL) 및 물 (2 x 25 mL)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 상에서 정제하고, 화합물을 8% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하고, 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌 (120 mg, 0.438 mmol)을 오일로서 수득하였다.

[0882] LC 체류 시간 = 2.802분 [D].

[0883] MS (E^-) m/z: 260 (M+H).

[0884] 중간체 161E: tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



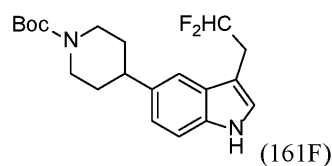
[0885]

[0886] tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 중간체 T-1B에 기재된 일반적 절차에 따라 5-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌을 출발 중간체 (0.14 g, 80% 수율)로서 사용하여 제조하였다.

[0887] LC 체류 시간 3.075분 [D].

[0888] MS (E^-) m/z: 361.2 (M-H).

[0889] 중간체 161F: tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



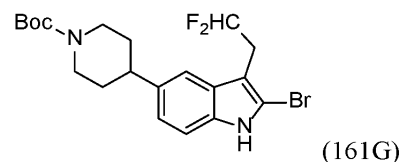
[0890]

[0891] tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 중간체 T-1C에 기재된 일반적 절차에 따라 tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 출발 중간체 (0.9 g, 88% 수율)로서 사용하여 제조하였다.

[0892] LC 체류 시간 3.282분 [D].

[0893] MS (E^-) m/z: 265.0 (M+H-Boc).

[0894] 중간체 161G: tert-부틸 4-(2-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



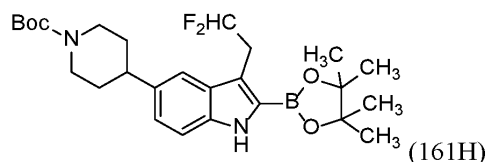
[0895]

[0896] tert-부틸 4-(2-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 중간체 194D에 기재된 일반적 절차에 따라 tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 출발 중간체 (0.3 g, 52% 수율)로서 사용하여 제조하였다.

[0897] LC 체류 시간 1.10분 [G].

[0898] MS (E^-) m/z: 389.0 (M+2H-tBu).

[0899] 중간체 161H: tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0900]

[0901]

디옥산 (20 mL) 중 피나콜보란 (1.444 g, 11.28 mmol), tert-부틸 4-(2-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g, 2.256 mmol), 비스(벤조니트릴) 염화팔라듐 (II) (0.086 g, 0.226 mmol), TEA (0.683 g, 6.77 mmol), 및 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시비페닐 (0.092 g, 0.226 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 쿨링하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.650 g, 1.325 mmol, 58.8% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0902]

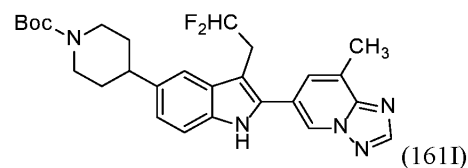
LC 체류 시간 3.282분 [D].

[0903]

MS (E^-) m/z: 435.4 (M+H-tBu).

[0904]

중간체 161I: tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트.



[0905]

[0906]

디옥산 (20 mL) 및 물 (2.5 mL)의 용매 혼합물 중 tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.300 g, 0.612 mmol), 6-브로모-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.156 g, 0.734 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.050 g, 0.061 mmol), 및 인산삼칼륨 (0.390 g, 1.835 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기시켰다. 다음에, 생성된 슬러리를 밀봉된 튜브에서 95℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하고, 화합물을 85% 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 용리시켜 tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.210 g, 0.424 mmol, 69.3% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0907]

LC 체류 시간 1.42분 [G].

[0908]

MS (E^-) m/z: 496.4 (M+H).

[0909]

실시예 161:

[0910]

디옥산 (5.0 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.210 g, 0.424 mmol)의 용액에 실온에서 디옥산 중 4 M HCl (1.059 mL, 4.24 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 진공 하에 건조시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 디에틸 에테르로 연화처리하고, 진공 하에 건조시켜 6-(3-(2,2-디플루오로에틸)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.165 g, 0.417 mmol, 98% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

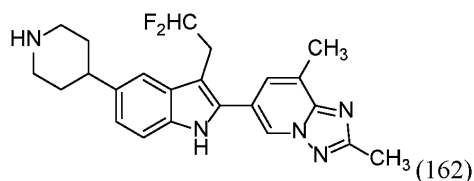
[0911]

LCMS 체류 시간 1.021분 [E].

[0912] MS (E^-) m/z: 396.2 (M+H).

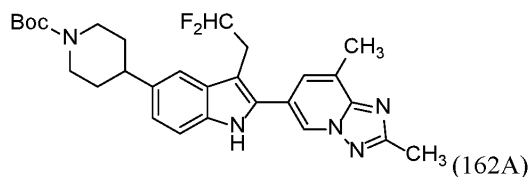
[0913] 실시예 162

[0914] 6-(3-(2,2-디플루오로에틸)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘



[0915]

[0916] 중간체 162A: tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0917]

[0918] tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 중간체 161I에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.250 g, 0.510 mmol)를 사용하여 제조하였다.

[0919] LC 체류 시간 3.102분 [D].

[0920] MS (E^-) m/z: 510.2 (M+H).

[0921] 실시예 162:

[0922] 6-(3-(2,2-디플루오로에틸)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘을 실시예 161에 기재된 일반적 절차에 따라 tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.200 g, 0.392 mmol)를 사용하여 제조하였다.

[0923] LC 체류 시간 1.831분 [D].

[0924] MS (E^-) m/z: 410.2 (M+H).

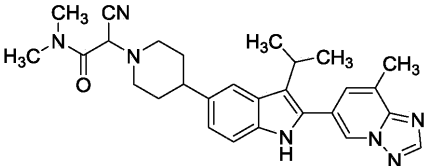
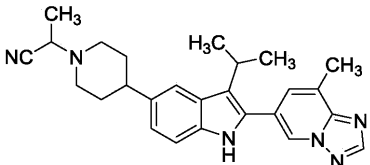
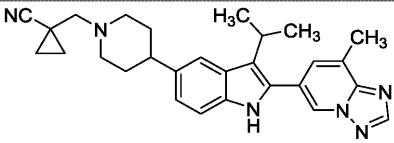
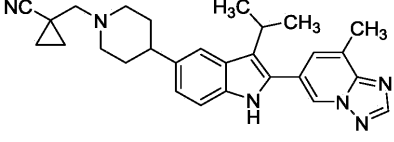
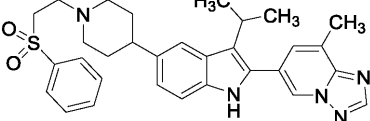
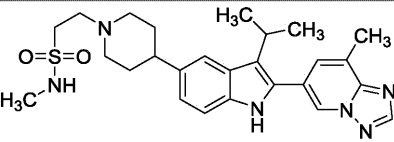
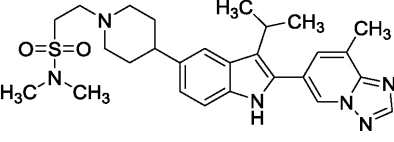
[0925] 하기 실시예를 실시예 7에 개시된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0926]

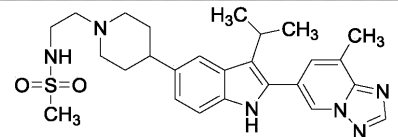
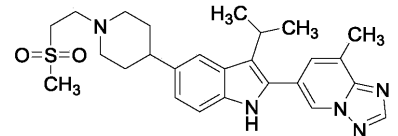
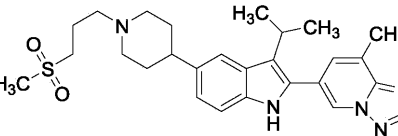
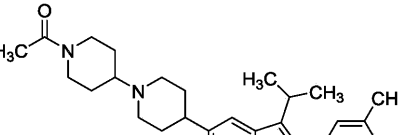
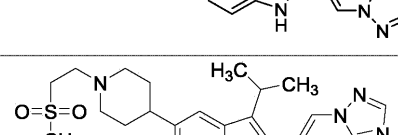
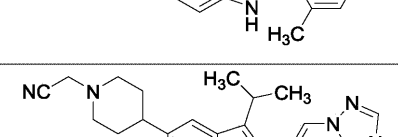
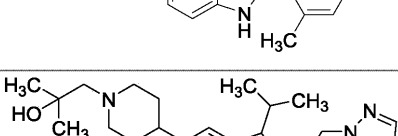
11

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
163	EX-99		503.2	1.31	QC-ACN-TFA-XB
164	EX-1		445.4	1.31	QC-ACN-AA-XB
165	EX-2		444.4	1.7	QC-ACN-AA-XB
166	EX-2		431.9	1.33	QC-ACN-TFA-XB
167	EX-2		550.9	1.75	QC-ACN-AA-XB
168	EX-2		481.2	1.48	QC-ACN-AA-XB

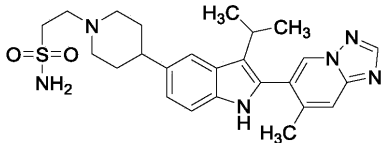
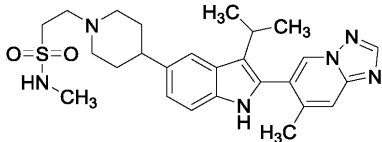
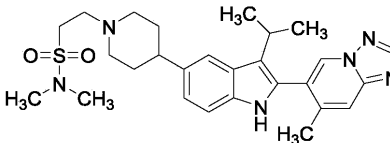
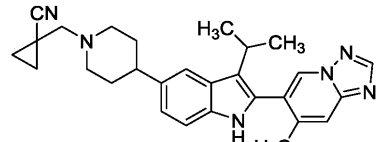
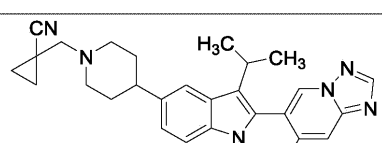
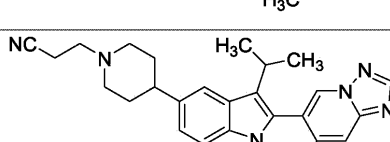
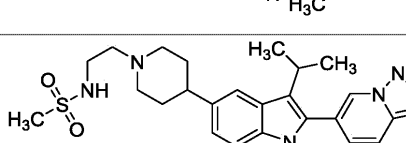
[0927]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
169	EX-2		484.0	1.85	QC-ACN-AA-XB
170	EX-2		427.1	1.17	QC-ACN-TFA-XB
171	EX-2		453.0	1.97	QC-ACN-AA-XB
172	EX-2		453.0	2.09	QC-ACN-AA-XB
173	EX-2		542.0	2.16	QC-ACN-AA-XB
174	EX-2		495.1	1.58	QC-ACN-AA-XB
175	EX-2		509.0	1.76	QC-ACN-AA-XB

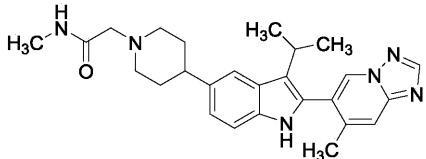
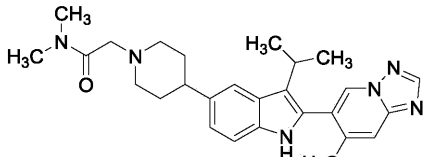
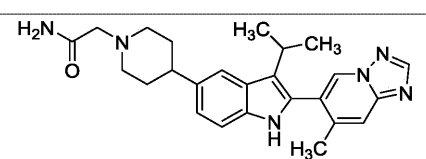
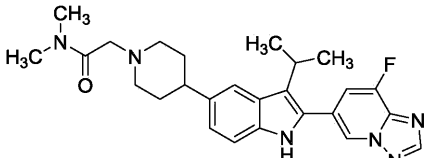
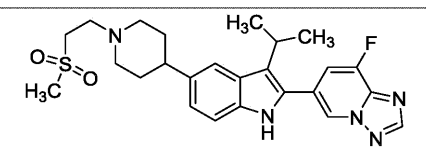
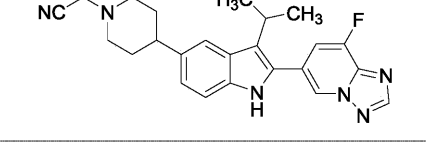
[0928]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
176	EX-2		495.0	1.34	QC-ACN-TFA-XB
177	EX-2		480.1	1.08	QC-ACN-TFA-XB
178	EX-2		495.1	1.25	QC-ACN-AA-XB
179	EX-2		499.4	1.23	QC-ACN-AA-XB
180	EX-3		480.1	1.56	QC-ACN-AA-XB
181	EX-3		412.9	1.84	QC-ACN-AA-XB
182	EX-3		446.0	1.41	QC-ACN-AA-XB

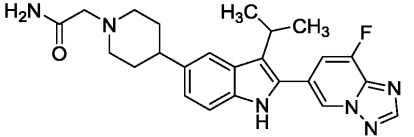
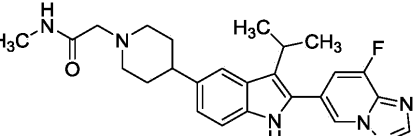
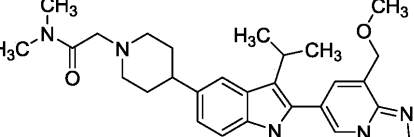
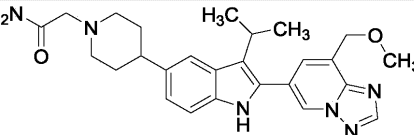
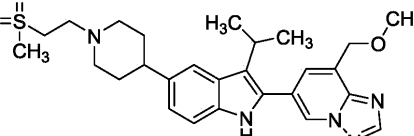
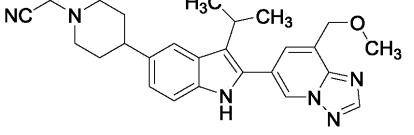
[0929]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
183	EX-3		481.0	0.98	QC-ACN-TFA-XB
184	EX-3		495.0	1.47	QC-ACN-AA-XB
185	EX-3		509.1	1.71	QC-ACN-AA-XB
186	EX-3		453.0	2.19	QC-ACN-AA-XB
187	EX-3		453.3	1.32	QC-ACN-TFA-XB
188	EX-3		427.0	1.73	QC-ACN-AA-XB
189	EX-3		494.9	1.42	QC-ACN-AA-XB

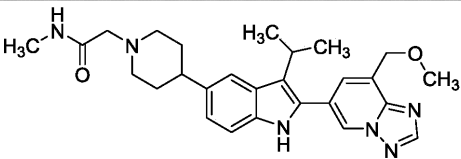
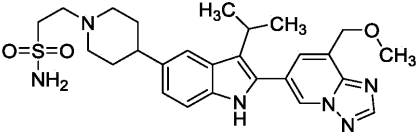
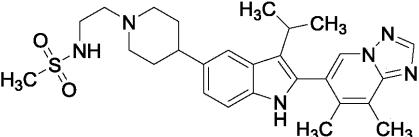
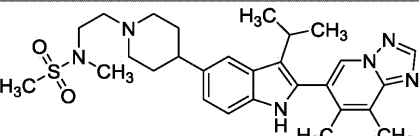
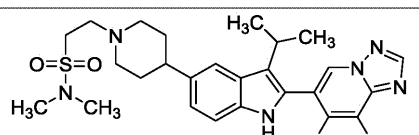
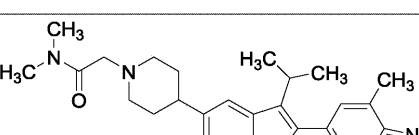
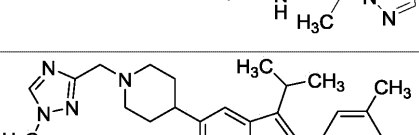
[0930]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
190	EX-3		445.4	1.05	QC-ACN-TFA-XB
191	EX-3		459.4	1.33	QC-ACN-AA-XB
192	EX-3		431.1	1.35	QC-ACN-AA-XB
193	EX-112		463.3	1.27	QC-ACN-TFA-XB
194	EX-112		484.0	1.71	QC-ACN-AA-XB
195	EX-112		417.2	1.88	QC-ACN-AA-XB

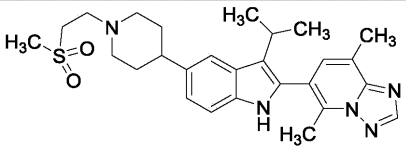
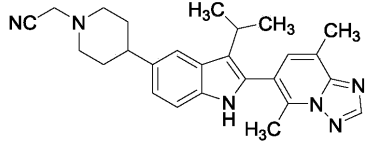
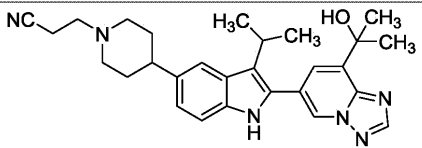
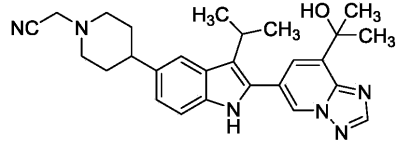
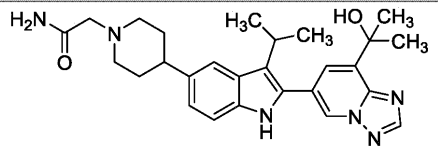
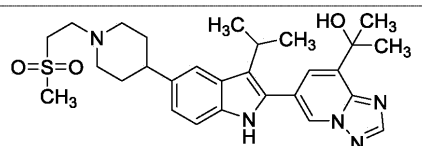
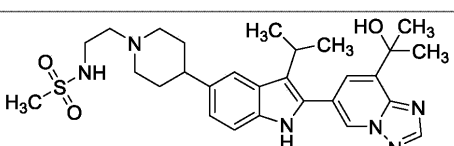
[0931]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
196	EX-112		435.1	1.42	QC-ACN-AA-XB
197	EX-112		449.2	1.40	QC-ACN-AA-XB
198	EX-6		489.4	1.44	QC-ACN-AA-XB
199	EX-6		461.1	1.38	QC-ACN-AA-XB
200	EX-6		510.2	1.25	QC-ACN-TFA-XB
201	EX-6		443.0	1.84	QC-ACN-AA-XB

[0932]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
202	EX-6		475.0	1.25	QC-ACN-TFA-XB
203	EX-6		511.3	1.54	QC-ACN-AA-XB
204	EX-4		509.2	1.47	QC-ACN-AA-XB
205	EX-4		523.0	1.73	QC-ACN-AA-XB
206	EX-4		523.0	1.37	QC-ACN-TFA-XB
207	EX-110		473.0	1.35	QC-ACN-TFA-XB
208	EX-110		483.4	1.46	QC-ACN-AA-XB

[0933]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
209	EX-110		494.3	1.65	QC-ACN-AA-XB
210	EX-110		427.35, 427.35		QC-ACN-TFA-XB
211	EX-100		470.9	1.32	QC-ACN-TFA-XB
212	EX-100		457.3	1.33	QC-ACN-TFA-XB
213	EX-100		475.1	1.47	QC-ACN-AA-XB
214	EX-100		524.3	1.63	QC-ACN-AA-XB
215	EX-100		539.0	1.63	QC-ACN-AA-XB

[0934]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
216EX-100			489.4	1.52	QC-ACN-AA-XB
217EX-100			503.1	1.3	QC-ACN-TFA-XB
218EX-100			525.1	1.15	QC-ACN-TFA-XB
219EX-101			503.2	1.22	QC-ACN-TFA-XB
220EX-111			506.2	1.24	QC-ACN-AA-XB
221EX-111			457.0	1.31	QC-ACN-TFA-XB
222EX-111			491.2	1.66	QC-ACN-AA-XB

[0935]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
223EX-111			424.3	1.93	QC-ACN-AA-XB
224EX-111			470.0	1.27	QC-ACN-TFA-XB
225EX-102			489.4	1.1	QC-ACN-TFA-XB
226EX-104			489.0	1.18	QC-ACN-AA-XB
227EX-104			442.9	1.21	QC-ACN-TFA-XB
228EX-105			484.3	1.43	QC-ACN-AA-XB

[0936]

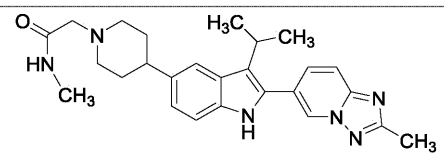
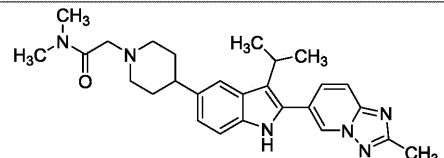
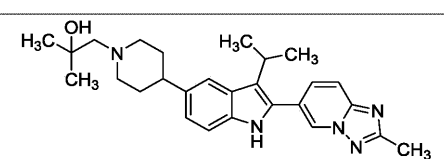
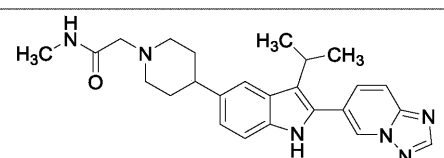
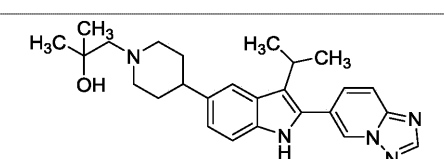
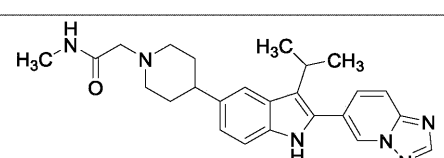
Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
229EX-103			443.0	1.27	QC-ACN-TFA-XB
230EX-108			429.1	1.16	QC-ACN-TFA-XB
231EX-113			475.1	1.0	QC-ACN-TFA-XB
232EX-113			429.2	1.53	QC-ACN-AA-XB
233EX-113			496.0	1.12	QC-ACN-TFA-XB
234EX-113			461.3	0.97	QC-ACN-TFA-XB

[0937]

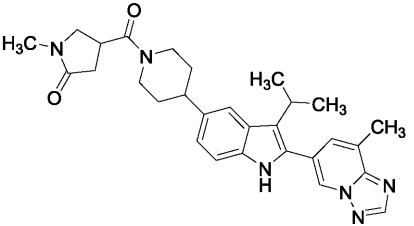
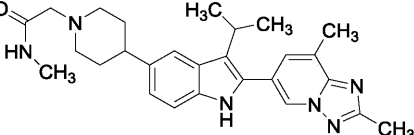
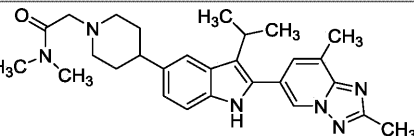
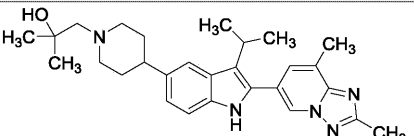
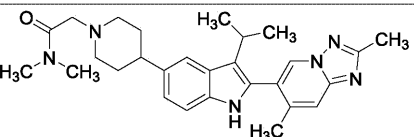
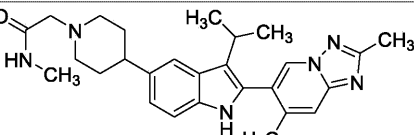
Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
235EX-113			471.1	1.63	QC-ACN-TFA-XB
236EX-114			505.2	1.19	QC-ACN-AA-XB

[0938]

[0939] 표 12

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
237	EX-122		445.3	1.76	E
238	EX-122		459.3	1.62	E
239	EX-122		446.3	1.59	E
240	EX-1		431.2	1.71	E
241	EX-1		432.3	1.51	E
242	EX-1		431.2	1.75	E

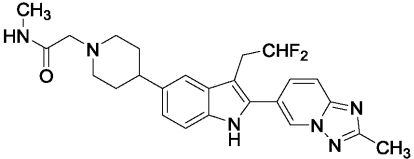
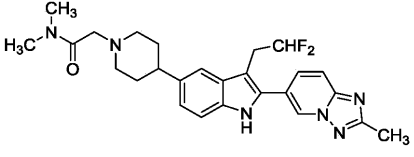
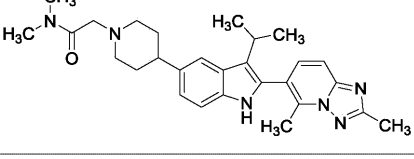
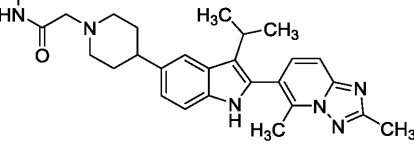
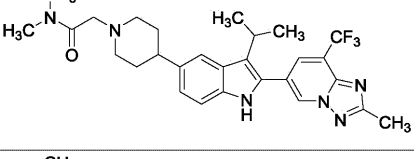
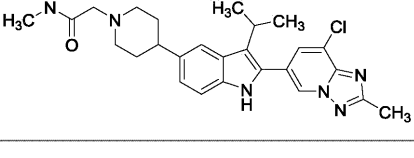
[0940]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
243	EX-2		499.3	2.1	D
244	EX-124		459.3	1.74	E
245	EX-124		473.3	2.09	D
246	EX-124		460	1.74	E
247	EX-125		473.3	1.56	E
248	EX-125		459.2	1.72	E

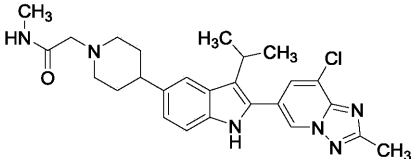
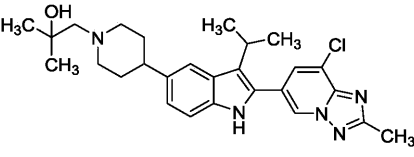
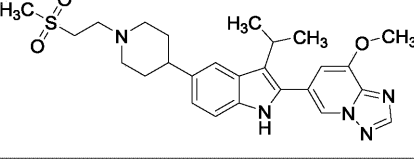
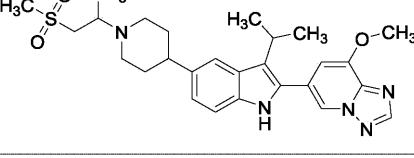
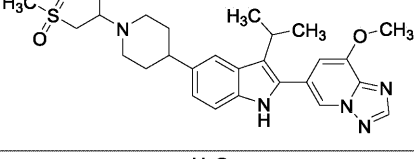
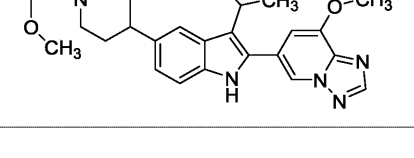
[0941]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
249	EX-125		460	1.66	E
250	EX-128		499.3	2.08	E
251	EX-128		513	1.65	E
252	EX-128		500	1.74	E
253	EX-128		467.2	2.26	E
254	EX-128		534.1	2.07	E

[0942]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
255	EX-142		467.2	1.41	E
256	EX-142		481.2	1.26	E
257	EX-155		473	1.65	E
258	EX-155		459	1.83	E
259	EX-153		527.3	1.91	E
260	EX-96		493	1.73	E

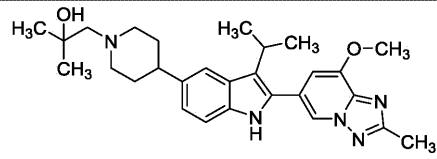
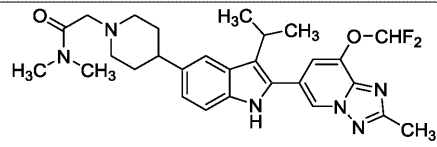
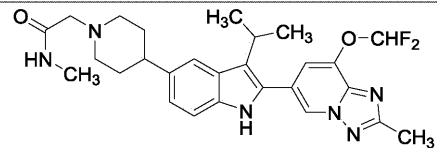
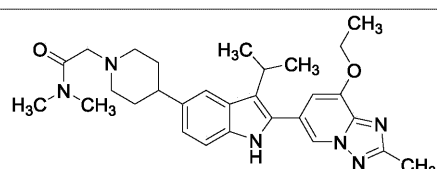
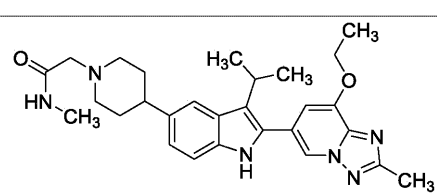
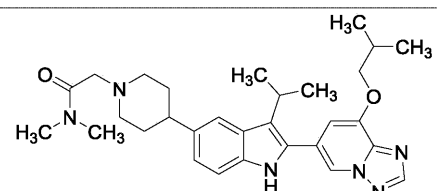
[0943]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
261	EX-96		479	1.94	E
262	EX-96		480.3	1.61	E
263	EX-5		496.2	1.81	E
264	EX-5		510.2	5.65	I
265	EX-5		510.1	5.63	I
266	EX-5		448.2	1.87	E

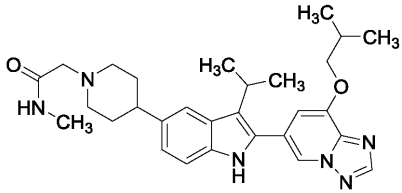
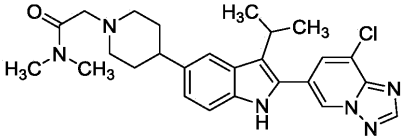
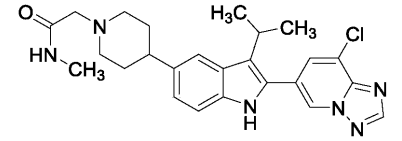
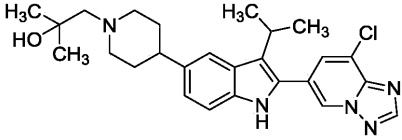
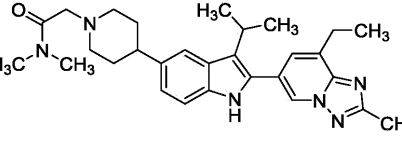
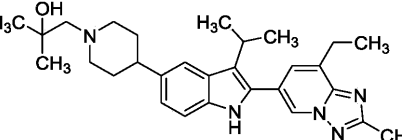
[0944]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
267	EX-131		475.3	1.58	E
268	EX-132		489	1.55	E
269	EX-132		475.3	1.95	E
270	EX-132		476.2	1.76	E
271	EX-133		489.3	1.71	E
272	EX-133		475.3	1.84	E

[0945]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
273	EX-133		476.3	1.7	E
274	EX-134		525.3	1.93	E
275	EX-134		511.3	1.98	E
276	EX-135		503.3	1.84	E
277	EX-135		489.3	2.09	E
278	EX-136		517.2	2.02	E

[0946]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
279	EX-136		503.4	1.93	E
280	EX-118		479	1.68	E
281	EX-118		465	1.85	E
282	EX-118		466	1.74	E
283	EX-137		487.2	1.81	E
284	EX-137		474.1	1.95	E

[0947]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
285	EX-137		473.2	1.98	E
286	EX-119		493.1	1.75	E
287	EX-119		480.1	1.47	E
288	EX-119		479.1	1.91	E
289	EX-119		479.2	1.91	E
290	EX-119		514.2	1.97	E

[0948]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
291	EX-143		516.3	1.88	E
292	EX-143		530.3	1.69	E
293	EX-94		473.3	1.75	E
294	EX-94		459.2	1.95	E
295	EX-95		487.3	1.91	E
296	EX-95		473.3	2.1	E
297	EX-144		474.3	1.97	E

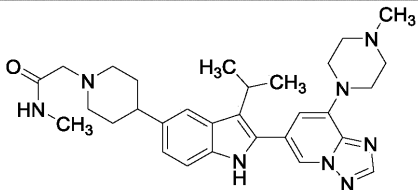
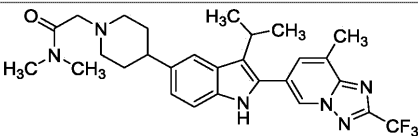
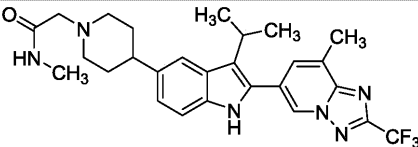
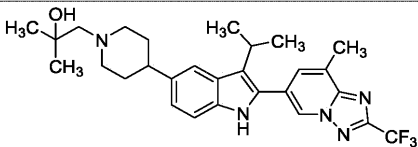
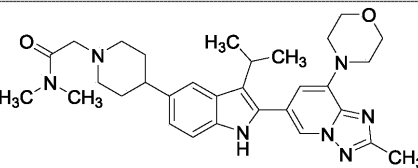
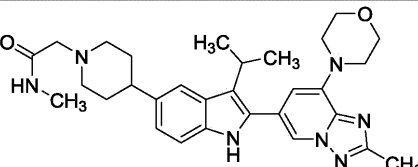
[0949]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
298	EX-145		542.3	1.83	E
299	EX-145		528.3	2.01	E
300	EX-146		532.3	1.62	E
301	EX-146		518.3	1.79	E
302	EX-98		487.3	1.76	E
303	EX-140		475.3	1.9	E
304	EX-140		489.3	1.69	E

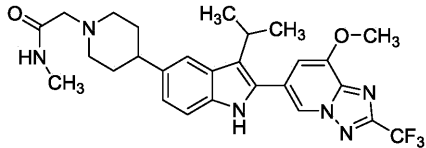
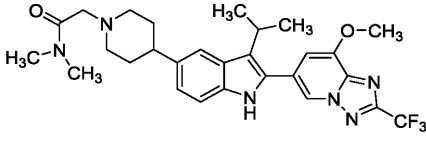
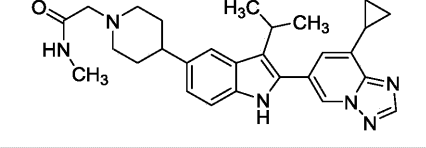
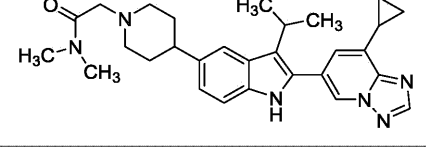
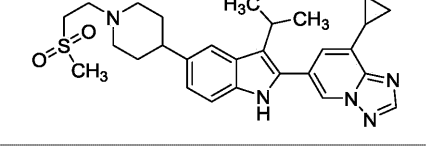
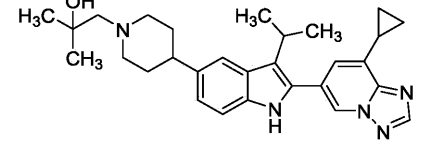
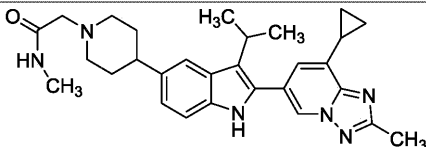
[0950]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
305	EX-140		476.3	1.72	E
306	EX-140		510.3	1.72	E
307	EX-147		550.3	1.32	F
308	EX-148		564.3	1.73	E
309	EX-148		578.3	1.56	E
310	EX-149		564.3	1.71	E

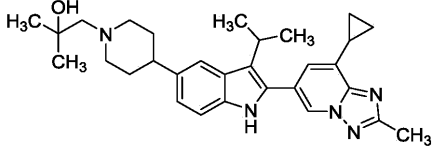
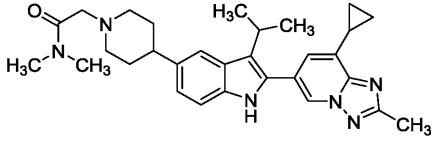
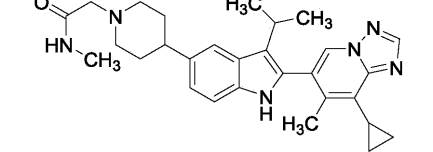
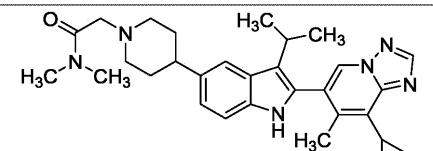
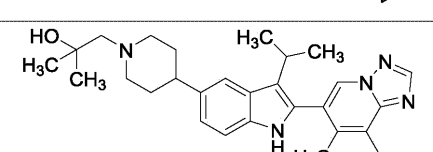
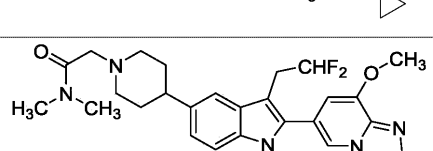
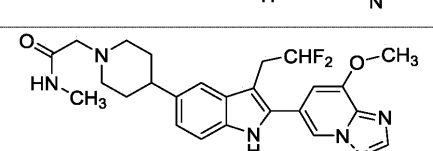
[0951]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
311	EX-149		529.3	1.64	E
312	EX-120		527.3	2.17	E
313	EX-120		513.2	2.38	E
314	EX-120		514.2	2.26	E
315	EX-150		544.3	1.72	E
316	EX-150		530.3	1.91	E

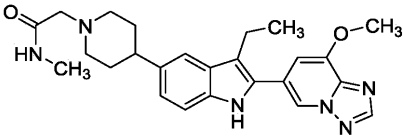
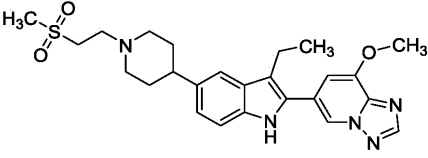
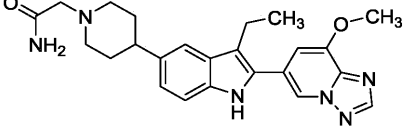
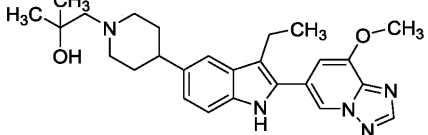
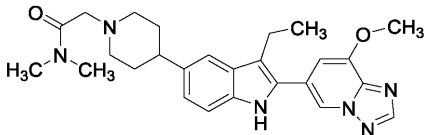
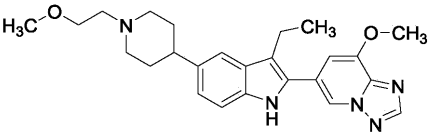
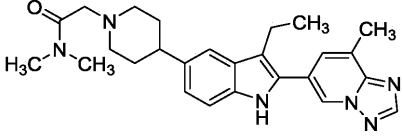
[0952]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
317	EX-154		529.2	2.25	E
318	EX-154		543.2	2.08	E
319	EX-151		471.3	1.75	E
320	EX-151		485.3	1.27	F
321	EX-151		506.1	2.03	E
322	EX-151		472.2	1.86	E
323	EX-141		485.2	2.02	E

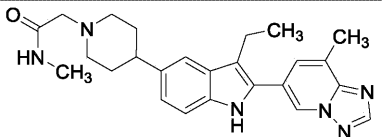
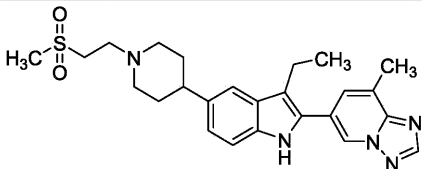
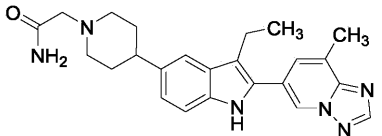
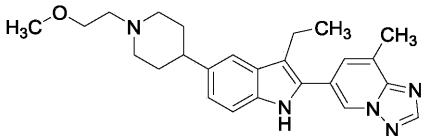
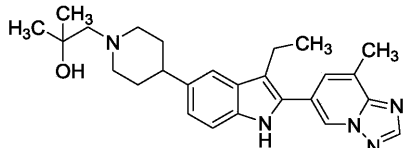
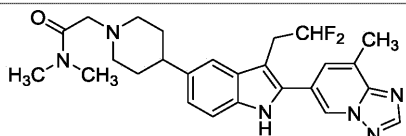
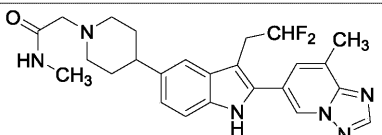
[0953]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
324	EX-141		486.2	1.89	E
325	EX-141		499.2	1.81	E
326	EX-152		485.1	2.05	E
327	EX-152		499.2	1.86	E
328	EX-152		486.2	1.92	E
329	EX-156		497.3	1.4	E
330	EX-156		483.2	1.55	E

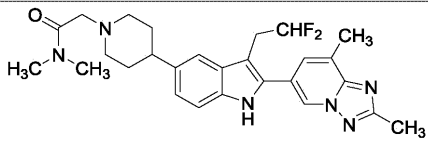
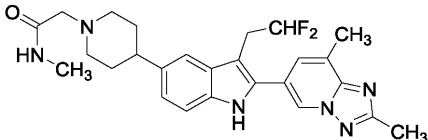
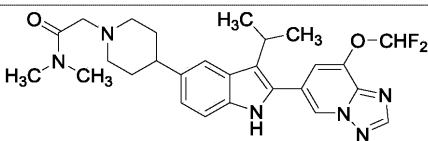
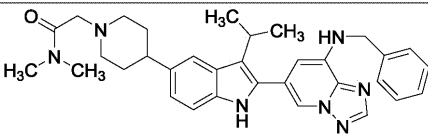
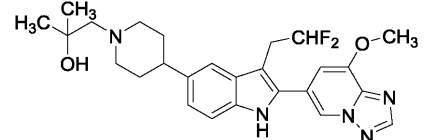
[0954]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
331	EX-157		447.3	1.38	E
332	EX-157		482.3	1.44	E
333	EX-157		433.3	1.28	E
334	EX-157		448.3	1.26	E
335	EX-157		461.3	1.24	E
336	EX-157		434.3	1.22	E
337	EX-158		445.3	1.04	F

[0955]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
338	EX-158		431.3	1.44	E
339	EX-158		466.3	1.5	E
340	EX-158		417.3	1.33	E
341	EX-158		418.3	1.26	E
342	EX-158		432.3	1.31	E
343	EX-161		481.3	1.45	E
344	EX-161		467.2	1.58	E

[0956]

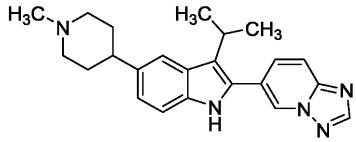
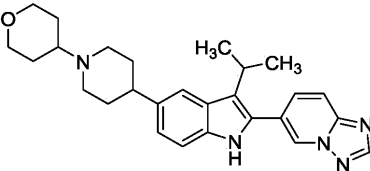
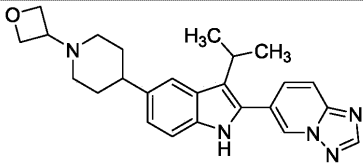
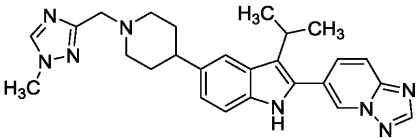
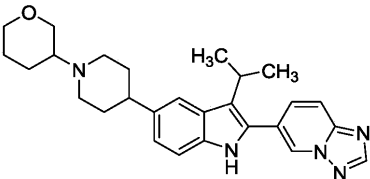
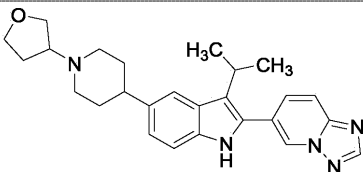
Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
345	EX-162		495.2	1.53	E
346	EX-162		481.2	1.68	E
347	EX-160		511.3	1.17	E
348	EX-159		550.3	1.97	E
349	EX-156		484.2	1.42	E

[0957]

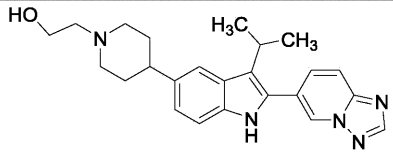
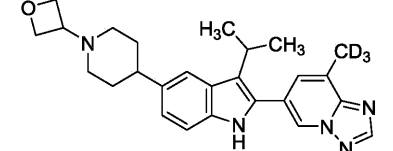
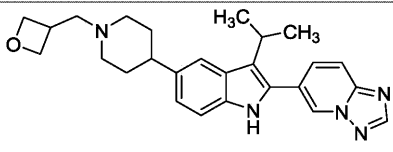
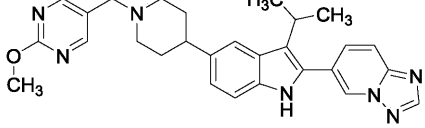
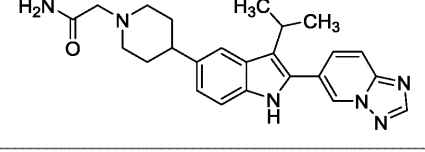
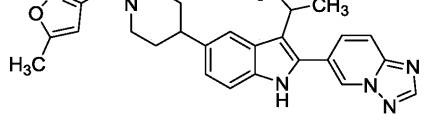
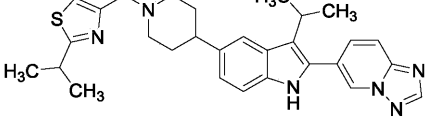
[0958]

하기 실시예를 실시예 26의 일반적 절차에 따라 제조하였다.

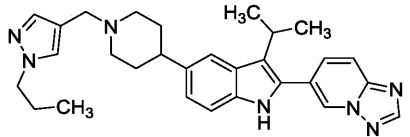
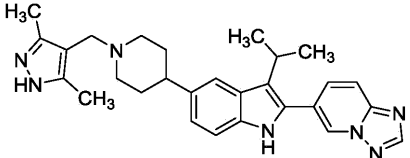
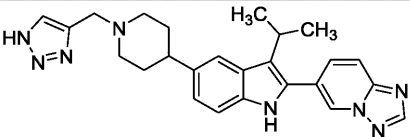
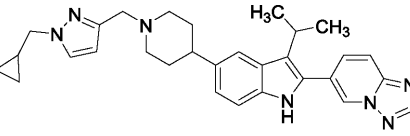
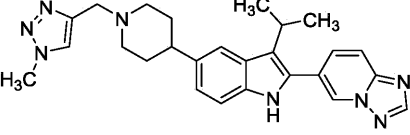
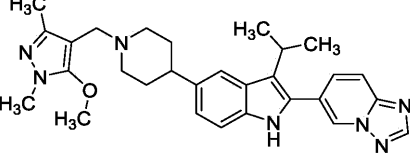
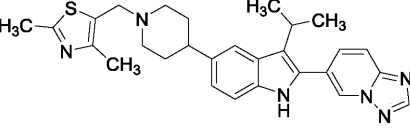
[0959] 표 13

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
350	EX-1		374.0	1.05	QC-AC N-TFA- XB
351	EX-1		444.4	1.53	QC-AC N-AA- XB
352	EX-1		416.4	1.02	QC-AC N-TFA- XB
353	EX-1		455.2	1.06	QC-AC N-TFA- XB
354	EX-1		444.4	1.17	QC-AC N-TFA- XB
355	EX-1		430.4	1.24	QC-AC N-AA- XB

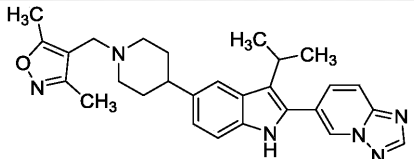
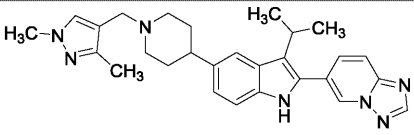
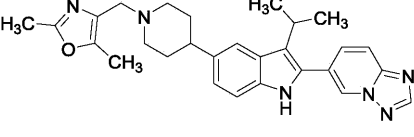
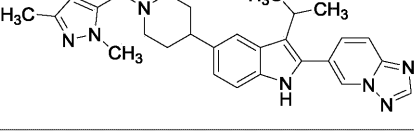
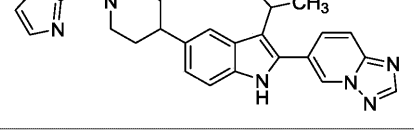
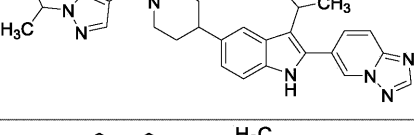
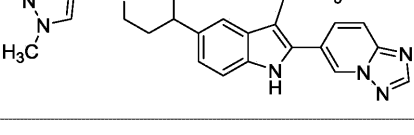
[0960]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
356	EX-1		404.4	1.09	QC-AC N-AA- XB
357	EX-117		433.2	0.66	TS1
358	EX-1		430.4	1.13	QC-AC N-TFA- XB
359	EX-1		481.9	1.79	QC-AC N-AA- XB
360	EX-1		417.04, 416.86	0.92	QC-AC N-TFA- XB
361	EX-1		455.2	1.89	QC-AC N-AA- XB
362	EX-1		499.2	1.96	QC-AC N-AA- XB

[0961]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
363	EX-1		482.4	1.44	QC-AC N-AA- XB
364	EX-1		468.4	1.15	QC-AC N-TFA- XB
365	EX-1		441.3	1.09	QC-AC N-TFA- XB
366	EX-1		494.2	1.45	QC-AC N-TFA- XB
367	EX-1		455.0	1.31	QC-AC N-AA- XB
368	EX-1		498.4	1.41	QC-AC N-AA- XB
369	EX-1		485.2	1.96	QC-AC N-AA- XB

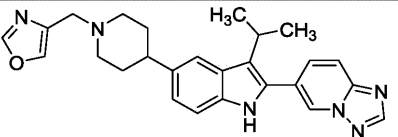
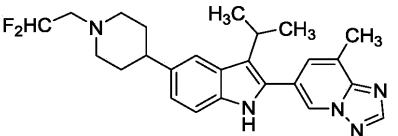
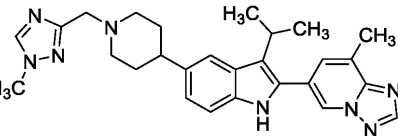
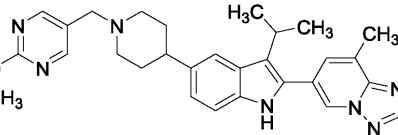
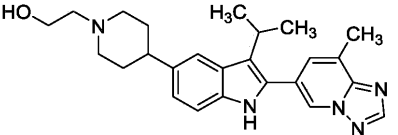
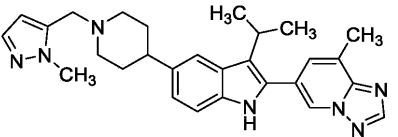
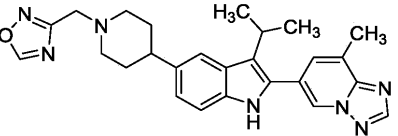
[0962]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
370	EX-1		469.3	1.85	QC-AC N-AA- XB
371	EX-1		468.4	1.21	QC-AC N-TFA- XB
372	EX-1		469.0	1.54	QC-AC N-AA- XB
373	EX-1		468.0	1.87	QC-AC N-AA- XB
374	EX-1		456.9	1.96	QC-AC N-AA- XB
375	EX-1		482.4	1.42	QC-AC N-AA- XB
376	EX-1		454.0	1.25	QC-AC N-AA- XB

[0963]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
377	EX-1		457.2	1.16	QC-AC N-TFA- XB
378	EX-1		455.4	1.25	QC-AC N-TFA- XB
379	EX-1		440.2	1.14	QC-AC N-TFA- XB
380	EX-1		454.3	1.19	QC-AC N-AA- XB
381	EX-1		454.4	1.32	QC-AC N-AA- XB
382	EX-1		468.4	1.33	QC-AC N-AA- XB
383	EX-1		471.3	2.04	QC-AC N-AA- XB

[0964]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
384	EX-1		221.2	1.45	QC-AC N-AA- XB
385	EX-2		438.2	1.21	QC-AC N-TFA- XB
386	EX-2		469.4	1.2	QC-AC N-TFA- XB
387	EX-2		496.1	1.79	QC-AC N-AA- XB
388	EX-2		418.0	1.16	QC-AC N-AA- XB
389	EX-2		468.2	1.9	QC-AC N-AA- XB
390	EX-2		456.4	1.86	QC-AC N-AA- XB

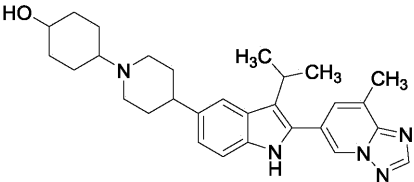
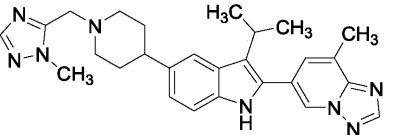
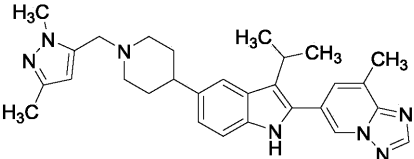
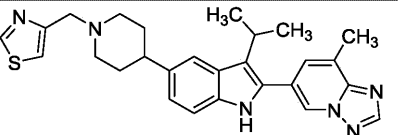
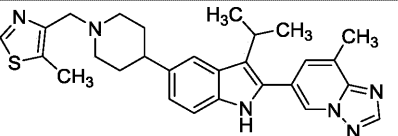
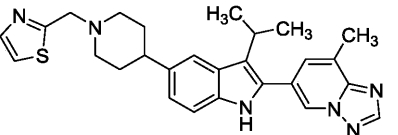
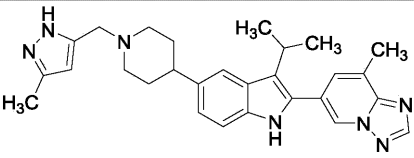
[0965]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
391	EX-2		432.4	1.19	QC-AC N-AA- XB
392	EX-2		469.2	1.52	QC-AC N-AA- XB
393	EX-2		444.0	1.58	QC-AC N-AA- XB
394	EX-2		458.0	1.58	QC-AC N-AA- XB
395	EX-2		492.1	1.63	QC-AC N-AA- XB
396	EX-2		466.0	1.5	QC-AC N-AA- XB

[0966]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
397	EX-2		446.0	1.1	QC-AC N-TFA- XB
398	EX-2		500.0	2.37	QC-AC N-AA- XB
399	EX-2		482.0	1.31	QC-AC N-AA- XB
400	EX-2		530.0	1.92	QC-AC N-AA- XB
401	EX-2		525.1	2.35	QC-AC N-AA- XB
402	EX-2		466.4	1.72	QC-AC N-AA- XB

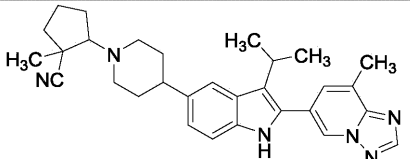
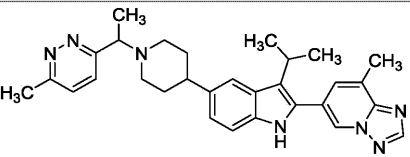
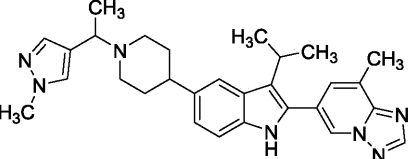
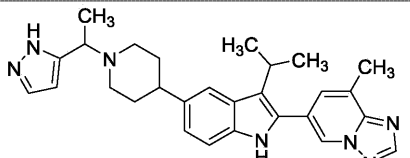
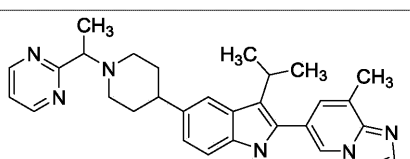
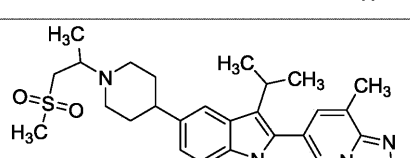
[0967]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
403	EX-2		472.4	1.24	QC-AC N-AA- XB
404	EX-2		469.0	1.77	QC-AC N-AA- XB
405	EX-2		482.0	1.96	QC-AC N-AA- XB
406	EX-2		471.0	1.6	QC-AC N-AA- XB
407	EX-2		485.3	1.99	QC-AC N-AA- XB
408	EX-2		471.0	2.18	QC-AC N-AA- XB
409	EX-2		468.0	1.4	QC-AC N-AA- XB

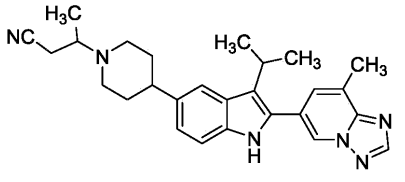
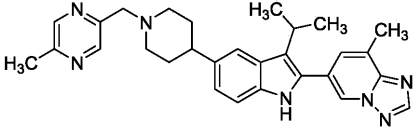
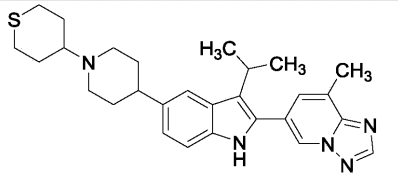
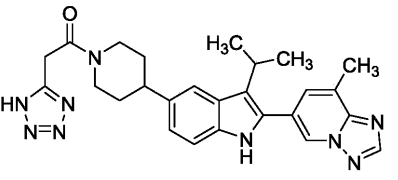
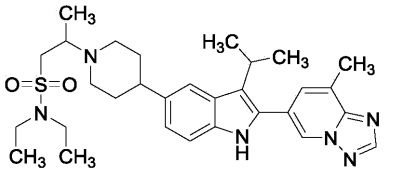
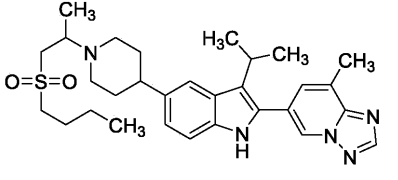
[0968]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
410	EX-2		482.2	1.52	QC-AC N-AA- XB
411	EX-2		472.1	1.36	QC-AC N-TFA- XB
412	EX-2		466.4	1.28	QC-AC N-TFA- XB
413	EX-2		496.4	1.38	QC-AC N-AA- XB
414	EX-2		480.0	1.76	QC-AC N-AA- XB
415	EX-2		480.2	1.77	QC-AC N-AA- XB
416	EX-2		481.0	1.32	QC-AC N-TFA- XB

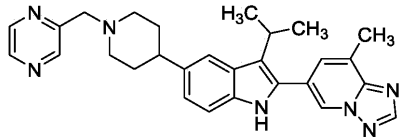
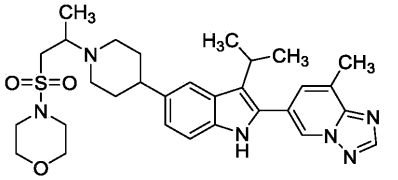
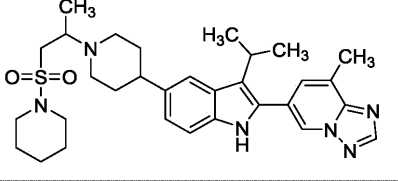
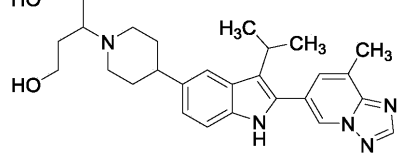
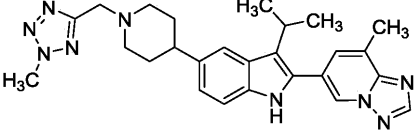
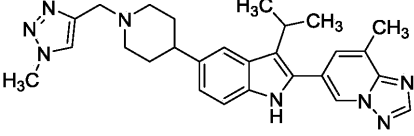
[0969]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
417	EX-2		481.0	1.32	QC-AC N-TFA- XB
418	EX-2		493.9	1.69	QC-AC N-AA- XB
419	EX-2		482.4	1.26	QC-AC N-AA- XB
420	EX-2		468.2	1.22	QC-AC N-TFA- XB
421	EX-2		480.5	1.47	QC-AC N-AA- XB
422	EX-2		494.1	1.87	QC-AC N-AA- XB

[0970]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
423	EX-2		441.0	1.36	QC-AC N-TFA- XB
424	EX-2		480.0	1.83	QC-AC N-AA- XB
425	EX-2		474.1	1.67	QC-AC N-AA- XB
426	EX-2		484.1	1.15	QC-AC N-AA- XB
427	EX-2		551.1	2.25	QC-AC N-AA- XB
428	EX-2		536.5	1.53	QC-AC N-TFA- XB

[0971]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
429	EX-2		466.3	1.25	QC-AC N-TFA- XB
430	EX-2		565.4	1.89	QC-AC N-AA- XB
431	EX-2		563.4	2.17	QC-AC N-AA- XB
432	EX-2		476.3	1.25	QC-AC N-AA- XB
433	EX-2		470.3	1.92	QC-AC N-AA- XB
434	EX-2		469.2	1.27	QC-AC N-TFA- XB

[0972]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
435	EX-2		469.2	1.9	QC-AC N-AA- XB
436	EX-2		471.1	1.93	QC-AC N-AA- XB
437	EX-2		468.2	1.49	QC-AC N-AA- XB
438	EX-2		526.2	1.54	QC-AC N-TFA- XB
439	EX-2		496.2	1.34	QC-AC N-TFA- XB
440	EX-2		455.2	1.28	QC-AC N-TFA- XB
441	EX-3		430.4	1.66	QC-AC N-AA- XB

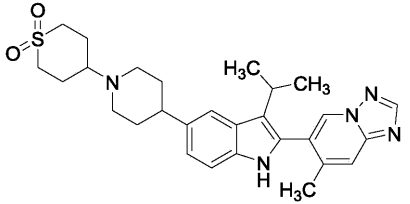
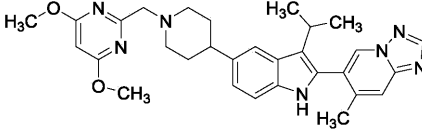
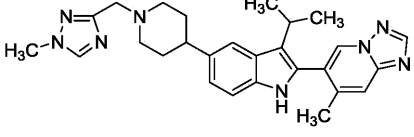
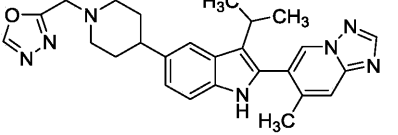
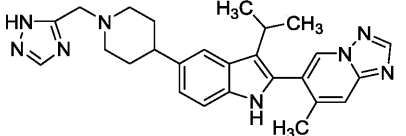
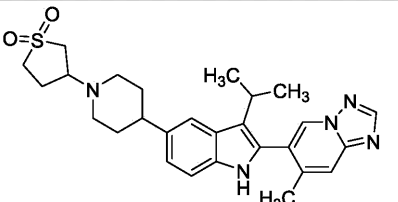
[0973]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
442	EX-3		496.2	1.08	QC-AC N-TFA- XB
443	EX-3		458.2	1.05	QC-AC N-TFA- XB
444	EX-3		468.4	1.81	QC-AC N-AA- XB
445	EX-3		468.3	1.1	QC-AC N-TFA- XB
446	EX-3		455.4	1.78	QC-AC N-AA- XB
447	EX-3		469.3	0.98	QC-AC N-TFA- XB

[0974]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
448	EX-3		454.0	1.3	QC-AC N-AA- XB
449	EX-3		469.4	1.33	QC-AC N-AA- XB
450	EX-3		471.0	1.79	QC-AC N-AA- XB
451	EX-3		455.0	1.5	QC-AC N-AA- XB
452	EX-3		465.9	1.69	QC-AC N-AA- XB
453	EX-3		469.0	1.95	QC-AC N-AA- XB
454	EX-3		466.2	1.46	QC-AC N-AA- XB

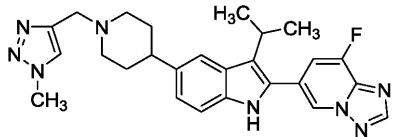
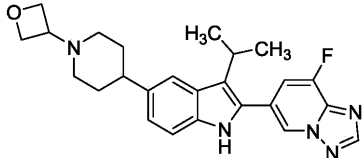
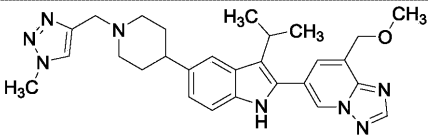
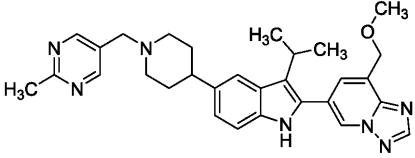
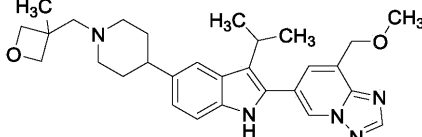
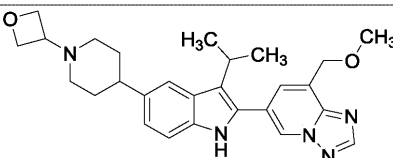
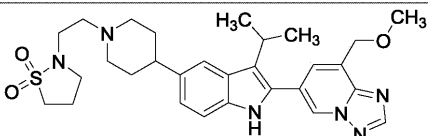
[0975]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
455	EX-3		506.0	1.69	QC-AC N-AA- XB
456	EX-3		526.0	2.05	QC-AC N-AA- XB
457	EX-3		469.1	1.42	QC-AC N-AA- XB
458	EX-3		456.2	1.77	QC-AC N-AA- XB
459	EX-3		455.4	1.05	QC-AC N-TFA- XB
460	EX-3		492.4	1.21	QC-AC N-TFA- XB

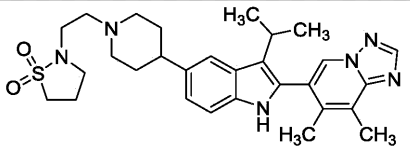
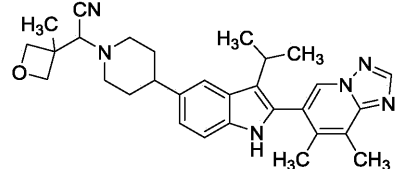
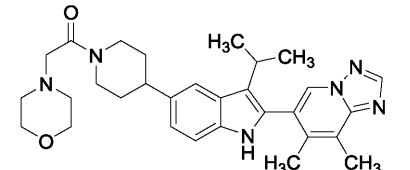
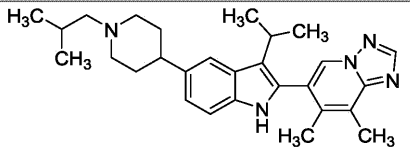
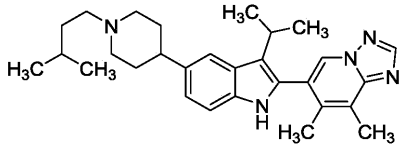
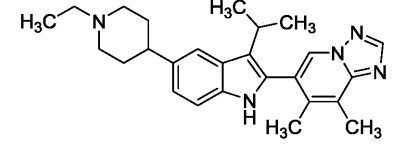
[0976]

Ex. No.	주행 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
461	EX-3		466.1	1	QC-AC N-TFA- XB
462	EX-3		441.0	1.84	QC-AC N-AA- XB
463	EX-3		480.1	1.05	QC-AC N-TFA- XB
464	EX-3		494.1	1.73	QC-AC N-AA- XB
465	EX-3		480.4	1.71	QC-AC N-AA- XB
466	EX-3		480.0	1.33	QC-AC N-TFA- XB
467	EX-3		466.0	1.85	QC-AC N-AA- XB

[0977]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
468	EX-112		473.0	1.31	QC-AC N-TFA- XB
469	EX-112		434.1	1.18	QC-AC N-TFA- XB
470	EX-6		499.1	1.37	QC-AC N-AA- XB
471	EX-6		510.1	1.75	QC-AC N-AA- XB
472	EX-6		488.1	1.74	QC-AC N-AA- XB
473	EX-6		460.1	1.65	QC-AC N-AA- XB
474	EX-6		551.0	1.69	QC-AC N-AA- XB

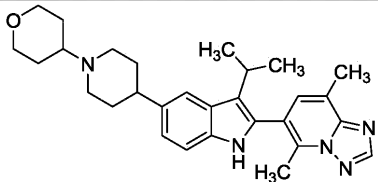
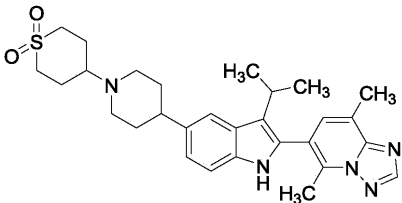
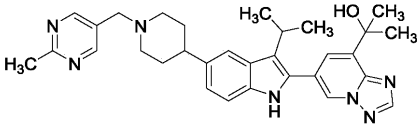
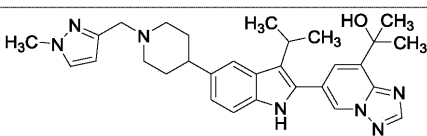
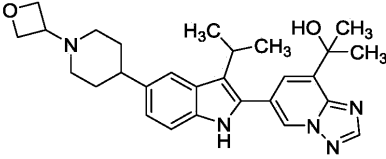
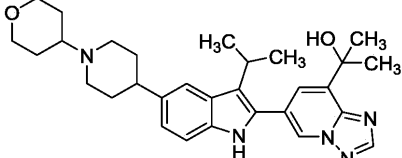
[0978]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
475	EX-4		535.4	1.43	QC-AC N-AA- XB
476	EX-4		497.4	1.94	QC-AC N-TFA- XB
477	EX-4		515.0	1.29	QC-AC N-TFA- XB
478	EX-4		444.1	1.74	QC-AC N-AA- XB
479	EX-4		458.4	1.58	QC-AC N-TFA- XB
480	EX-4		416.1	1.32	QC-AC N-AA- XB

[0979]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
481	EX-4		430.0	1.62	QC-AC N-AA- XB
482	EX-4		416.1	1.54	QC-AC N-TFA- XB
483	EX-4		485.2	1.44	QC-AC N-AA- XB
484	EX-4		484.3	2.29	QC-AC N-AA- XB
485	EX-4		402.2	1.29	QC-AC N-AA- XB
486	EX-4		446.2	1.38	QC-AC N-AA- XB
487	EX-110		444.3	1.77	QC-AC N-AA- XB

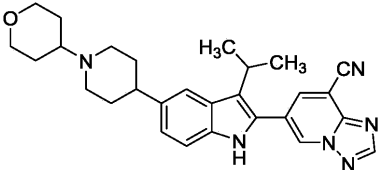
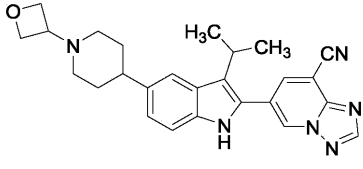
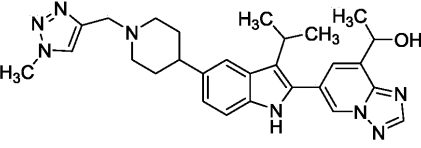
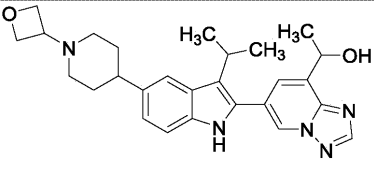
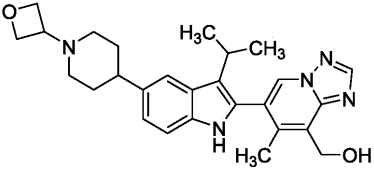
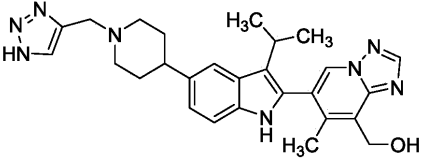
[0980]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
488	EX-110		471.9	1.28	QC-AC N-AA- XB
489	EX-110		520.4	1.23	QC-AC N-TFA- XB
490	EX-100		524.2	1.8	QC-AC N-AA- XB
491	EX-100		512.2	1.53	QC-AC N-AA- XB
492	EX-100		474.4	1.15	QC-AC N-TFA- XB
493	EX-100		502.1	1.35	QC-AC N-AA- XB

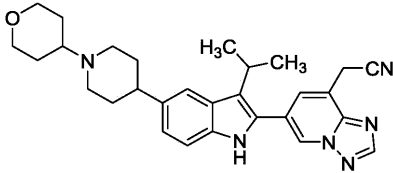
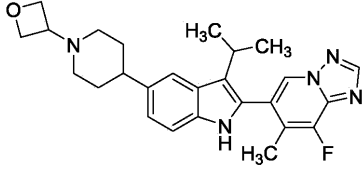
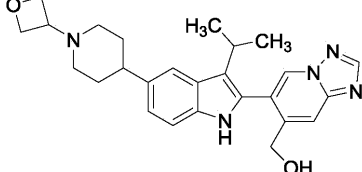
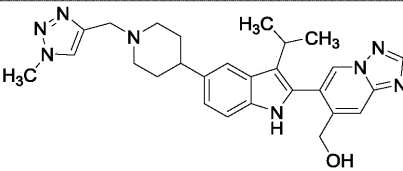
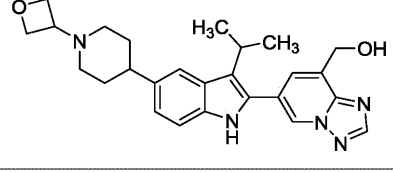
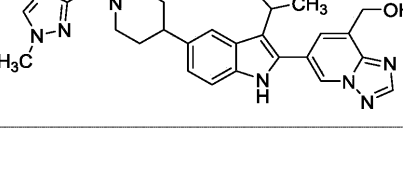
[0981]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
494	EX-100		510.4	1.22	QC-AC N-TFA- XB
495	EX-100		513.4	1.15	QC-AC N-TFA- XB
496	EX-100		550.1	1.46	QC-AC N-AA- XB
497	EX-100		499.1	1.38	QC-AC N-AA- XB
498	EX-100		565.3	1.38	QC-AC N-AA- XB
499	EX-101		474.1	1.09	QC-AC N-TFA- XB

[0982]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
500	EX-111		469.2	1.42	QC-AC N-AA- XB
501	EX-111		441.2	1.18	QC-AC N-TFA- XB
502	EX-102		499.3	1.08	QC-AC N-TFA- XB
503	EX-102		460.3	1.06	QC-AC N-TFA- XB
504	EX-104		460.2	1.49	QC-AC N-AA- XB
505	EX-104		485.3	0.97	QC-AC N-TFA- XB

[0983]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
506	EX-105		483.2	1.26	QC-AC N-TFA- XB
507	EX-107		447.9	1.35	QC-AC N-AA- XB
508	EX-108		446.3	1.53	QC-AC N-AA- XB
509	EX-108		485.1	0.92	QC-AC N-TFA- XB
510	EX-113		446.0	1.39	QC-AC N-AA- XB
511	EX-113		485.3	1.16	QC-AC N-AA- XB

[0984]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
512	EX-113		496.4	1.04	QC-AC N-TFA- XB
513	EX-113		471.1	1	QC-AC N-TFA- XB
514	EX-113		522.4	1.34	QC-AC N-AA- XB
515	EX-113		512.4	1.56	QC-AC N-AA- XB
516	EX-113		484.1	1.27	QC-AC N-AA- XB
517	EX-113		482.1	1.45	QC-AC N-AA- XB
518	EX-113		488.0	1.26	QC-AC N-TFA- XB

[0985]

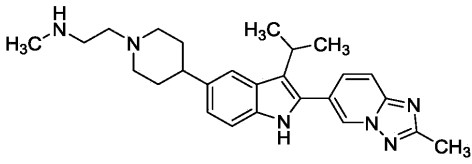
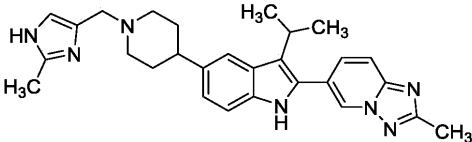
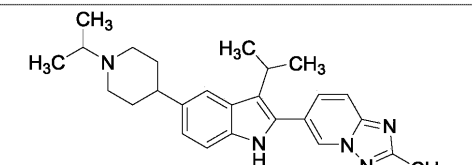
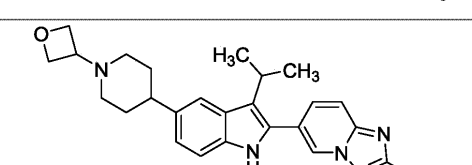
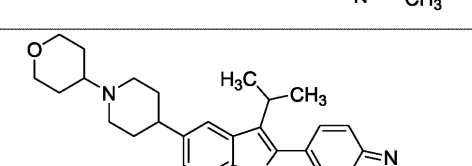
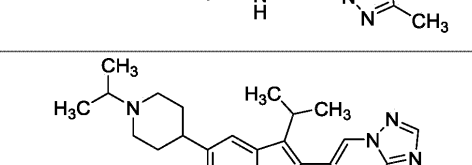
Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
519	EX-113		496.4	1.55	QC-AC N-AA- XB
520	EX-113		482.1	1.31	QC-AC N-AA- XB
521	EX-113		474.3	1.03	QC-AC N-TFA- XB
522	EX-113		486.1	1.46	QC-AC N-AA- XB
523	EX-113		485.2	1.01	QC-AC N-TFA- XB
524	EX-113		496.0	1.39	QC-AC N-AA- XB
525	EX-114		460.3	1.44	QC-AC N-AA- XB

[0986]

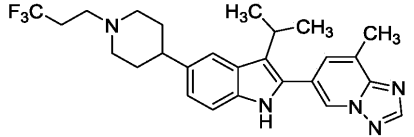
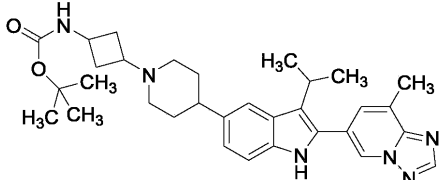
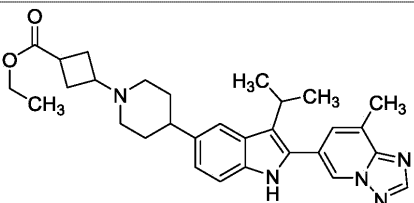
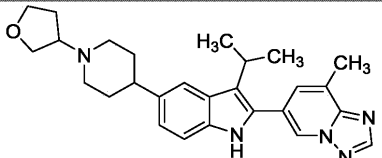
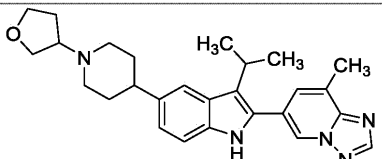
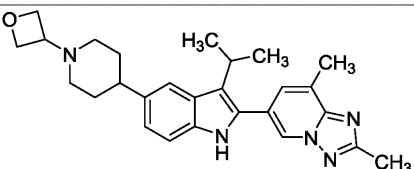
Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
526	EX-114		510.0	1.48	QC-AC N-AA- XB
527	EX-114		499.3	1.02	QC-AC N-TFA- XB
528	EX-116		518.0	1.71	QC-AC N-AA- XB
529	EX-116		475.9	1.11	QC-AC N-TFA- XB
530	EX-116		476.0	1.3	QC-AC N-AA- XB

[0987]

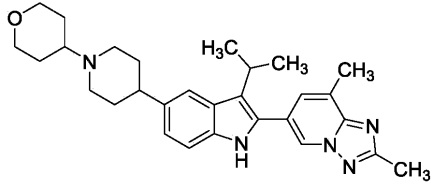
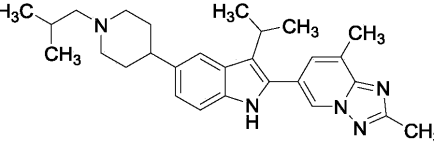
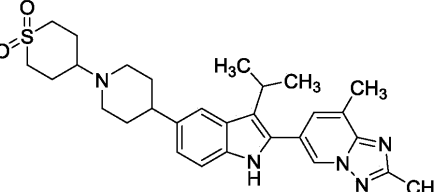
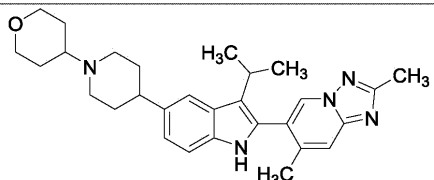
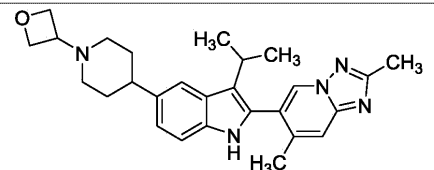
[0988] 표 14

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
531	EX-122		431.3	0.93	E
532	EX-122		467.3	1.56	E
533	EX-122		416.3	1.48	E
534	EX-122		430.3	1.8	E
535	EX-122		458.3	1.45	E
536	EX-1		402.3	1.47	E

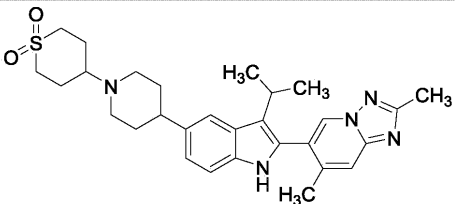
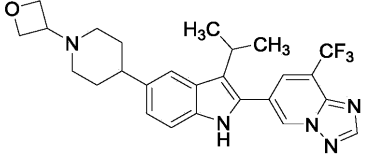
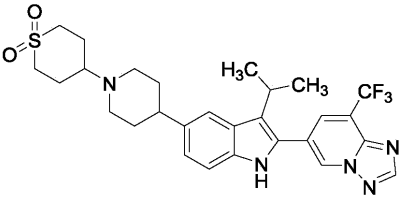
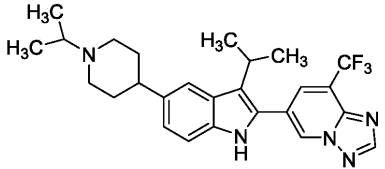
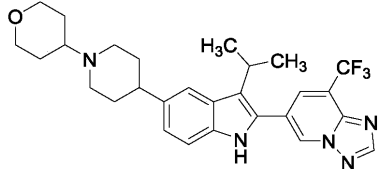
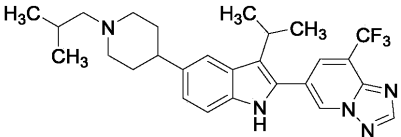
[0989]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
537	EX-2		470.2	2.5	E
538	EX-2		543	2.12	E
539	EX-2		500	2.11	E
540	EX-2		444.2	1.71	E
541	EX-2		444.2	1.72	E
542	EX-124		444.3	1.74	E

[0990]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
543	EX-124		473.3	1.71	E
544	EX-124		444	1.82	E
545	EX-124		520.3	1.93	E
546	EX-125		472.3	1.56	E
547	EX-125		444.4	1.69	E

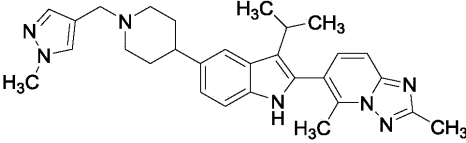
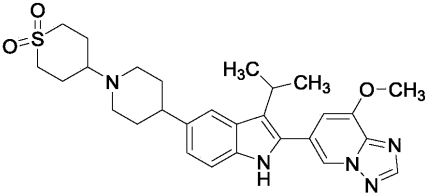
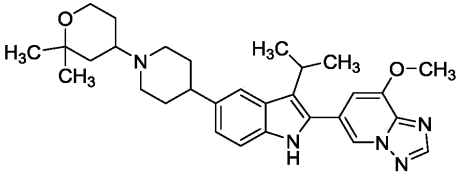
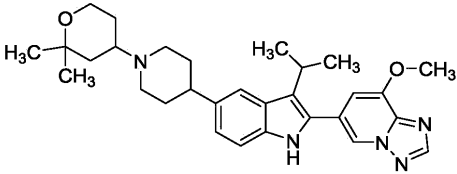
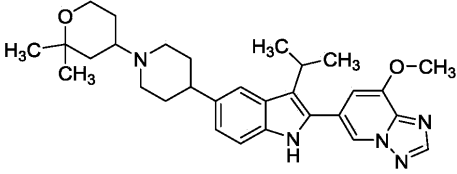
[0991]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
548	EX-125		520	1.58	E
549	EX-128		484	2.03	E
550	EX-128		560	1.88	E
551	EX-128		470	1.56	E
552	EX-128		512	2.5	D
553	EX-128		484.2	2.24	E

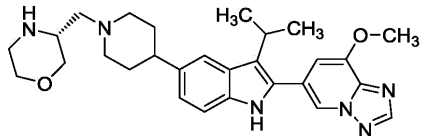
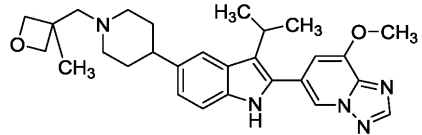
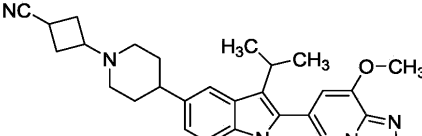
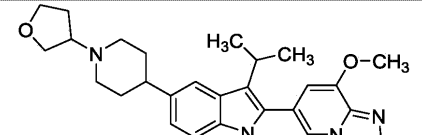
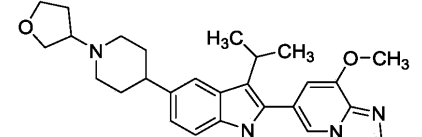
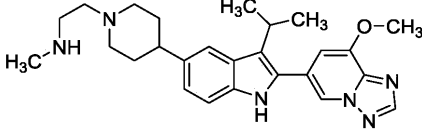
[0992]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
554	EX-128		512.1	2.13	E
555	EX-128		512.3	2.15	E
556	EX-128		498.2	1.51	F
557	EX-128		498.2	2.03	E
558	EX-155		444.3	1.65	E
559	EX-155		430.3	1.53	E

[0993]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
560	EX-155		482.3	1.5	E
561	EX-5		522.4	1.51	E
562	EX-5		502.3	1.71	E
563	EX-5		502.2	6.03	I
564	EX-5		502.4	6.06	I

[0994]

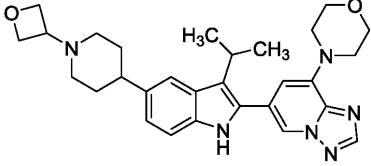
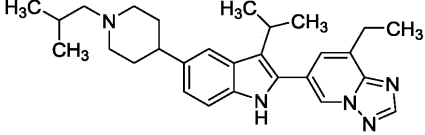
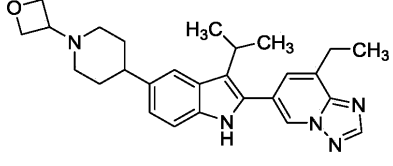
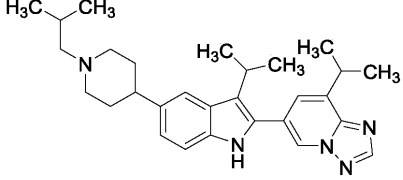
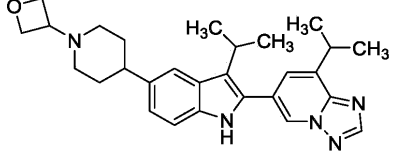
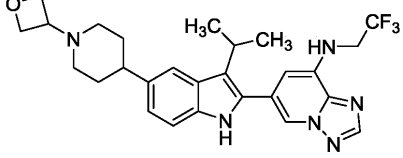
Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
565	EX-5		489.3	1.55	E
566	EX-5		474.3	1.86	E
567	EX-5		469.2	1.89	E
568	EX-5		460.2	1.87	D
569	EX-5		460.1	1.73	E
570	EX-5		447.1	1.44	E

[0995]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
571	EX-132		488	1.66	E
572	EX-132		460.1	1.34	F
573	EX-132		536	1.9	E
574	EX-133		460.2	1.94	E
575	EX-133		474.2	1.92	D

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
576	EX-133		474.2	1.94	D
577	EX-137		486.2	1.8	E
578	EX-137		458.3	1.96	E
579	EX-119		492.2	1.7	E
580	EX-119		464.2	2.1	E

[0997]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
581	EX-143		501.3	2.01	E
582	EX-94		444.3	2.07	E
583	EX-94		444.3	2.08	E
584	EX-95		458.3	2.25	E
585	EX-95		458.2	2.24	E
586	EX-145		513.2	2.15	E

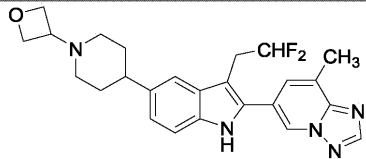
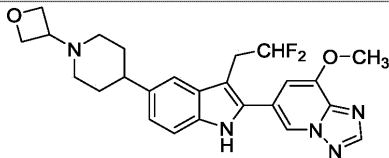
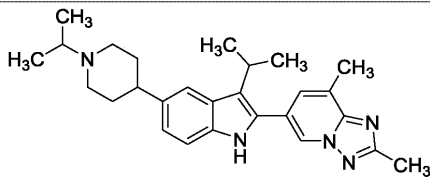
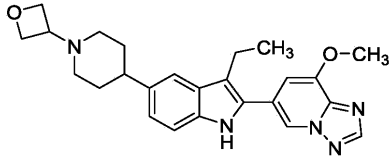
[0998]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
587	EX-98		458.3	2.11	E
588	EX-140		460.2	2.04	E
589	EX-140		488.3	2.05	E
590	EX-147		535.2	1.32	F
591	EX-148		549.2	1.87	E

[0999]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
592	EX-149		514.3	1.76	E
593	EX-151		456.3	1.88	E
594	EX-141		470.3	1.92	E
595	EX-152		470.1	2.21	E
596	EX-158		416.3	1.54	E

[1000]

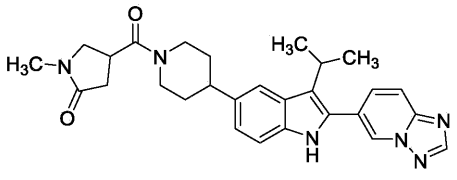
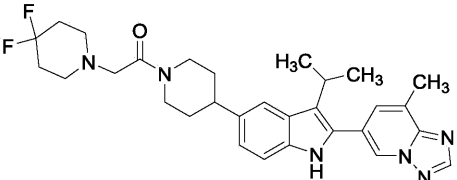
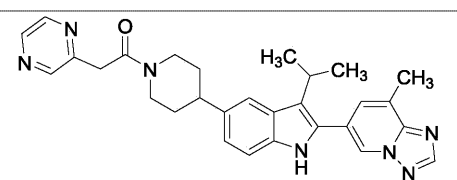
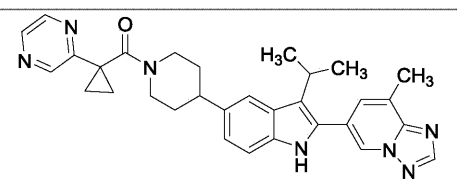
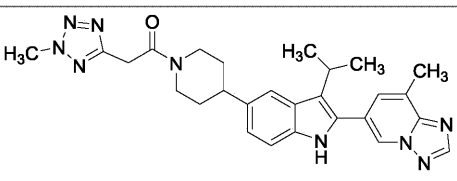
Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
597	EX-161		452.2	1.67	E
598	EX-156		468.2	1.67	E
599	EX-124		430.3	1.49	E
600	EX-157		432.3	1.49	E

[1001]

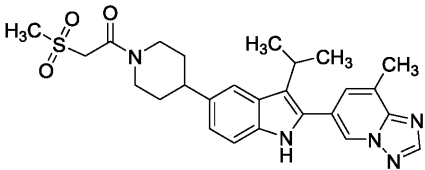
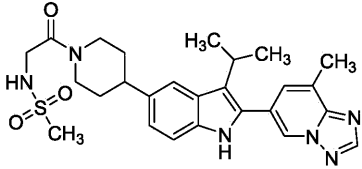
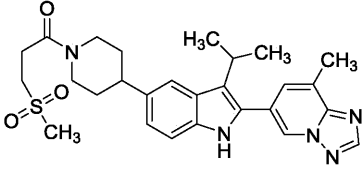
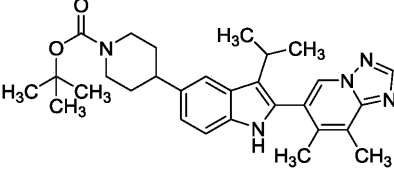
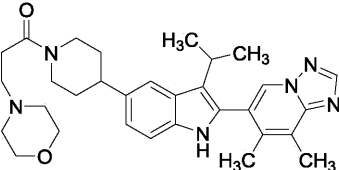
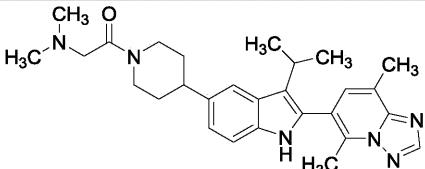
[1002]

하기 실시예를 실시예 46 및 47에 개시된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

[1003] 표 15

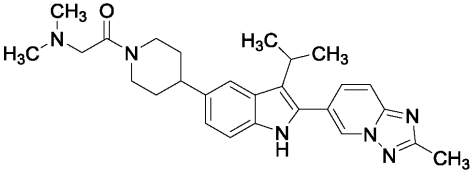
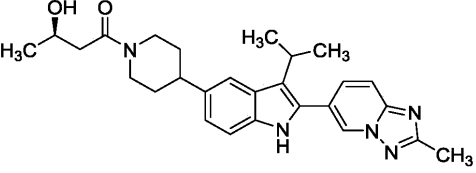
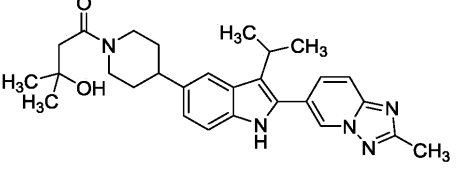
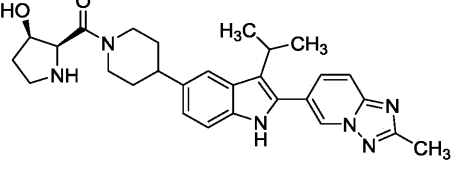
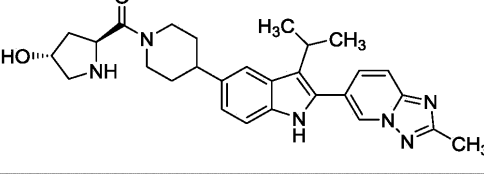
Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
601	EX-1		484.9	1.43	QC-ACN-AA-XB
602	EX-2		535.2	1.95	QC-ACN-AA-XB
603	EX-2		494.2	1.65	QC-ACN-AA-XB
604	EX-2		520.3	1.78	QC-ACN-TFA-XB
605	EX-2		498.0	1.63	QC-ACN-TFA-XB

[1004]

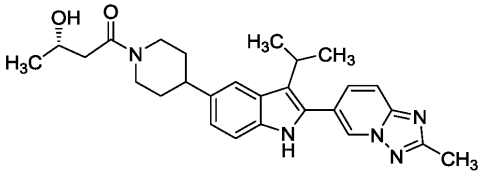
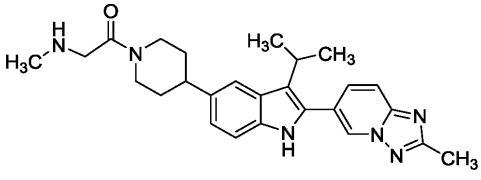
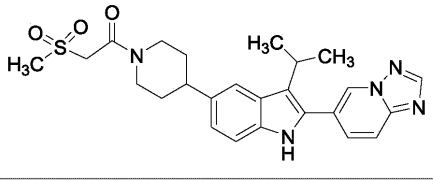
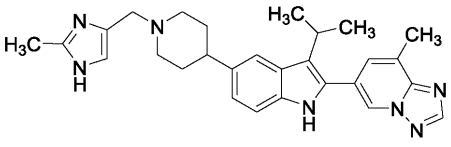
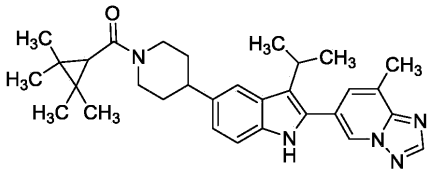
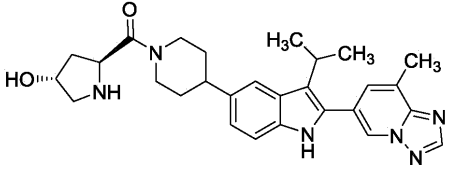
Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
606	EX-2		494.2	1.68	QC-ACN-AA- XB
607	EX-2		509.4	1.66	QC-ACN-AA- XB
608	EX-2		508.2	1.64	QC-ACN-AA- XB
609	EX-4		488.0	2.39	QC-ACN-AA- XB
610	EX-4		529.4	1.63	QC-ACN-AA- XB
611	EX-110		473.4	1.37	QC-ACN-AA- XB

[1005]

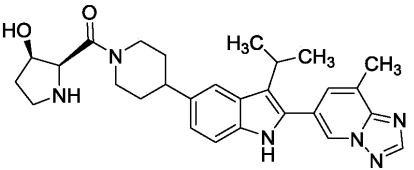
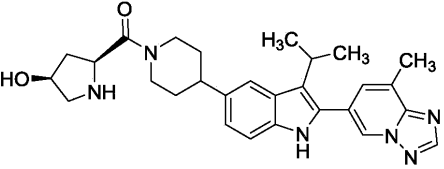
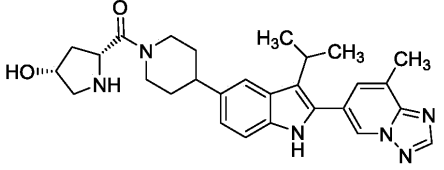
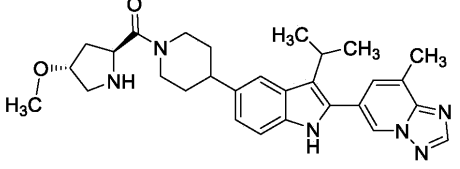
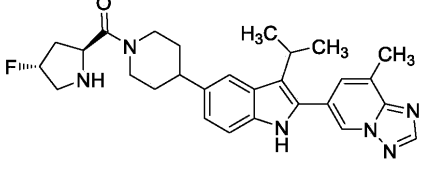
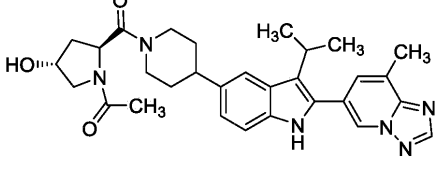
[1006] 표 16

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
612	EX-122		459.3	2.76	D
613	EX-122		460.3	1.64	E
614	EX-122		474.3	1.83	E
615	EX-122		487.3	1.36	E
616	EX-122		487.3	1.3	E

[1007]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
617	EX-122		460.3	1.67	E
618	EX-122		445.2	1.38	E
619	EX-1		480.2	1.67	E
620	EX-2		468.3	1.23	F
621	EX-2		498.5	2.29	E
622	EX-2		487.3	1.42	F

[1008]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
623	EX-2		487.3	1.4	E
624	EX-2		487.3	1.3	F
625	EX-2		487	1.4	E
626	EX-2		501.2	1.46	F
627	EX-2		489.1	1.74	E
628	EX-2		529.3	1.5	E

[1009]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
629	EX-124		459.3	1.95	D
630	EX-124		473.3	2.35	D
631	EX-124		474.3	1.85	E
632	EX-124		488.3	1.96	E
633	EX-124		474.3	1.82	E

[1010]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
634	EX-124		601	1.92	E
635	EX-124		501.3	1.36	E
636	EX-124		501.3	1.88	D
637	EX-125		474.3	1.71	E
638	EX-125		473	1.54	E

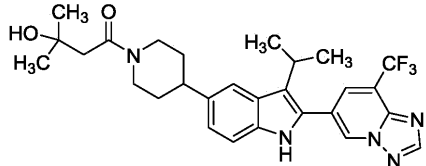
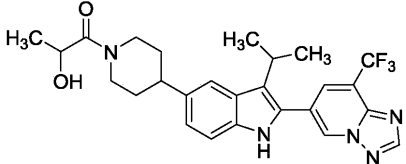
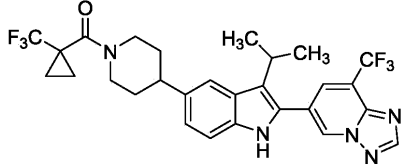
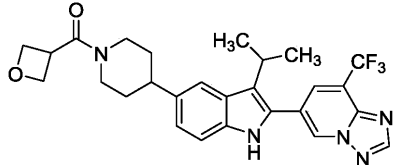
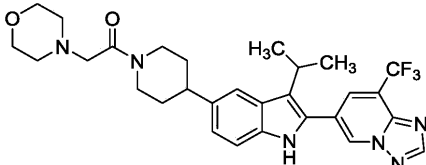
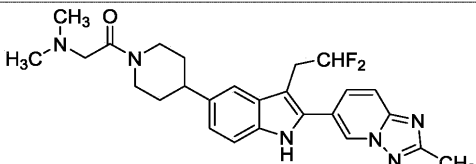
[1011]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
639	EX-125		459	1.21	E
640	EX-112		463.4	1.06	F
641	EX-128		499.3	1.59	E
642	EX-128		513.3	1.75	E
643	EX-128		500.3	1.83	E
644	EX-128		567.4	1.7	E

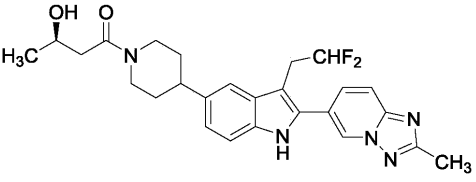
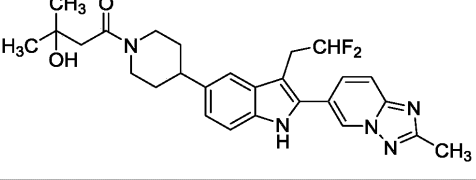
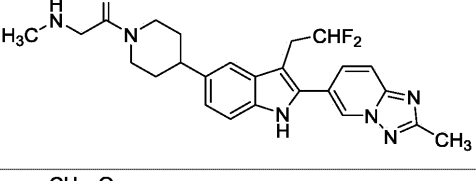
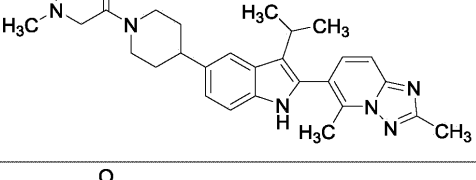
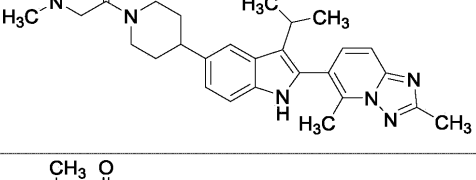
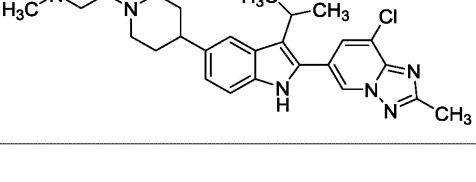
[1012]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
645	EX-128		526.4	1.9	E
646	EX-128		514.4	1.88	E
647	EX-128		500.3	1.64	E
648	EX-128		538.3	2.07	E
649	EX-128		527.4	1.48	E
650	EX-128		567.3	1.95	E

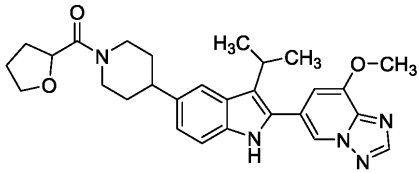
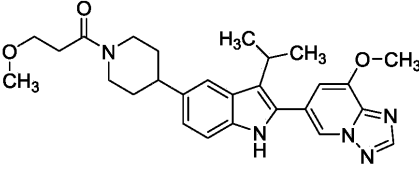
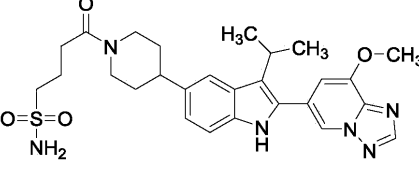
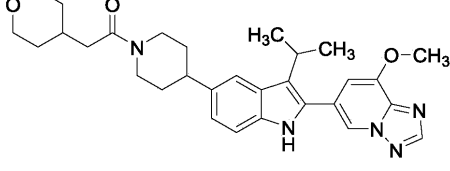
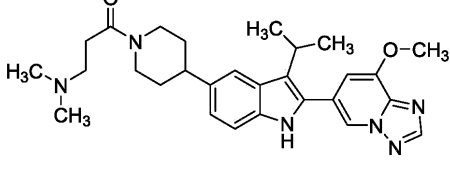
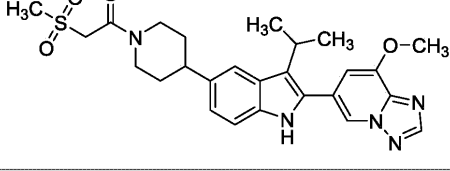
[1013]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
651	EX-128		528.2	1.92	E
652	EX-128		500.2	1.77	E
653	EX-128		564.3	2.22	E
654	EX-128		512.3	1.68	E
655	EX-128		555.4	1.82	E
656	EX-142		481.3	1.49	E

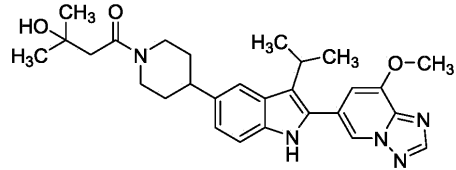
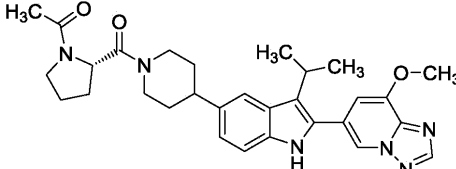
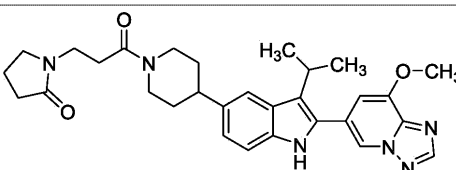
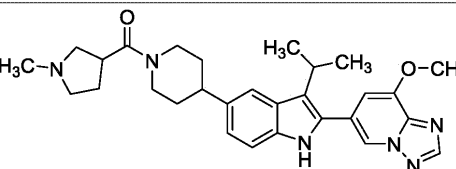
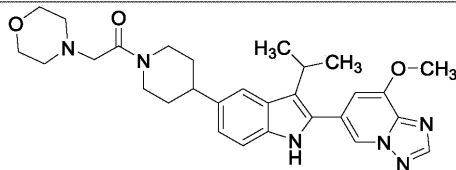
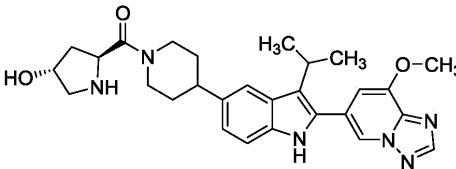
[1014]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
657	EX-142		482.2	1.7	E
658	EX-142		496.2	1.72	E
659	EX-142		467.3	1.4	E
660	EX-155		473	1.6	E
661	EX-155		459	1.49	E
662	EX-96		493.3	1.46	E

[1015]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
663	EX-5		488.4	1.62	E
664	EX-5		476.4	1.59	E
665	EX-5		539.4	1.38	E
666	EX-5		516.4	1.69	E
667	EX-5		489.4	1.32	E
668	EX-5		510.3	1.43	E

[1016]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
669	EX-5		490.4	1.64	E
670	EX-5		529.4	1.46	E
671	EX-5		529.3	1.46	E
672	EX-5		501.1	1.16	E
673	EX-5		517.4	1.55	E
674	EX-5		503.1	1.37	E

[1017]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
675	EX-5		517.3	1.56	E
676	EX-5		501.3	1.43	E
677	EX-5		515.2	7.94	I
678	EX-5		515.2	7.95	I
679	EX-5		501.3	1.43	E
680	EX-132		489.1	1.62	E

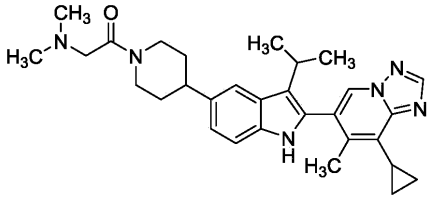
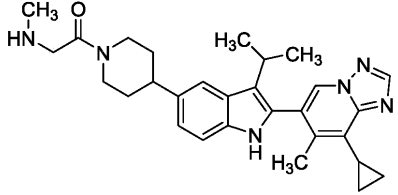
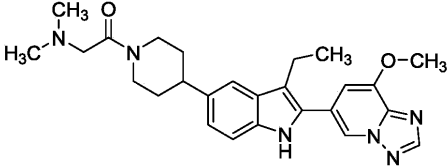
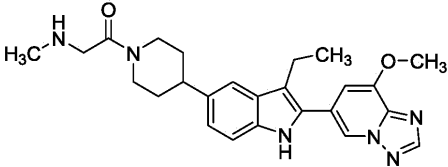
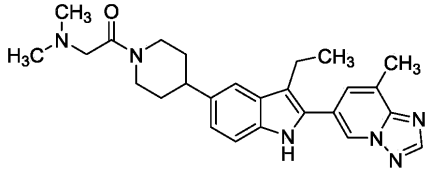
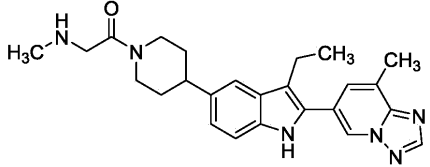
[1018]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
681	EX-132		475.1	1.48	E
682	EX-133		489.3	1.6	E
683	EX-133		475.3	1.42	E
684	EX-136		517.4	1.65	E
685	EX-118		480.2	1.02	E
686	EX-118		479.2	1.6	E

[1019]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
687	EX-137		487.4	1.64	E
688	EX-137		473.3	1.59	E
689	EX-119		493.1	1.68	E
690	EX-143		530.4	1.4	E
691	EX-148		578.3	1.52	E
692	EX-120		527.3	2.08	E

[1020]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
699	EX-152		499.2	1.77	E
700	EX-152		485.2	1.62	E
701	EX-157		461.3	1.19	E
702	EX-157		447.3	1.08	E
703	EX-158		445.3	1.24	E
704	EX-158		431.3	1.12	E

[1022]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
705	EX-161		482.2	1.57	E
706	EX-161		467.2	1.27	E
707	EX-161		482.2	1.58	E
708	EX-161		495.2	1.48	E
709	EX-161		496.2	1.68	E
710	EX-161		510.3	1.82	E

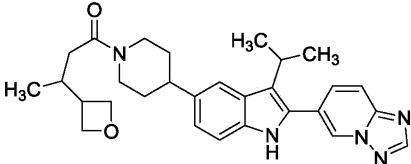
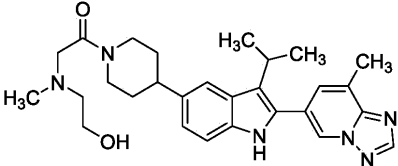
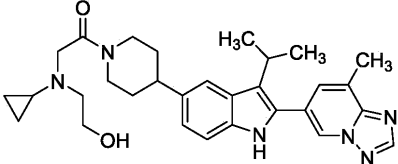
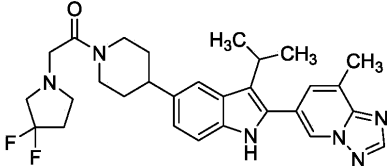
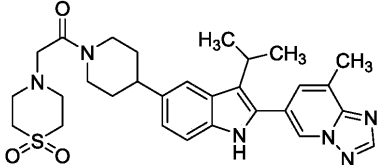
[1023]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
711	EX-161		481.3	1.37	E
712	EX-161		481.2	1.41	E

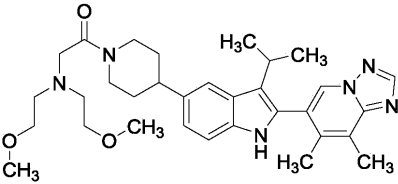
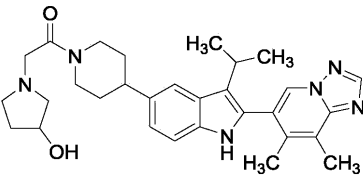
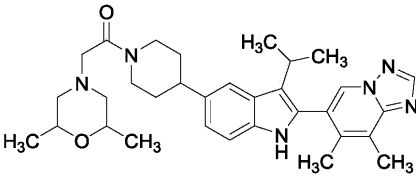
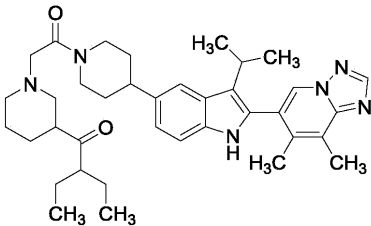
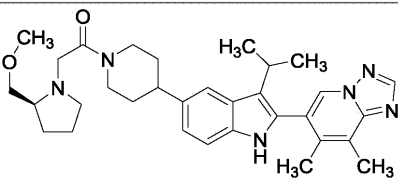
[1024]

[1025] 하기 실시예를 실시예 68에 개시된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

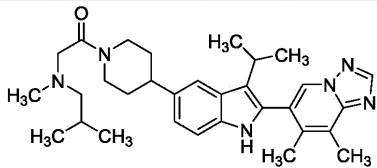
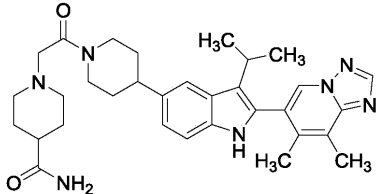
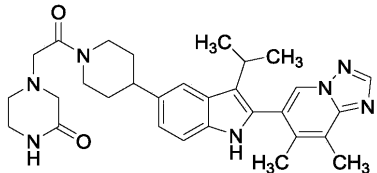
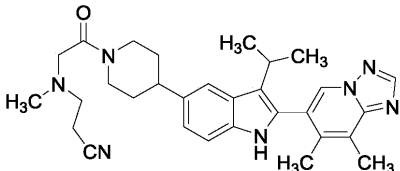
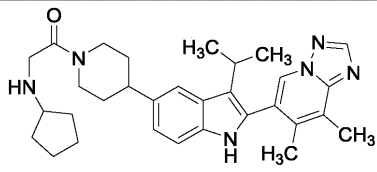
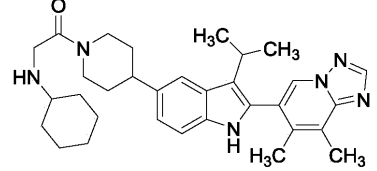
[1026] 표 17

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
713	EX-1		487.2	1.17	QC-AC N-TFA- XB
714	EX-2		489.1	1.26	QC-AC N-TFA- XB
715	EX-2		515.2	2.36	QC-AC N-AA- XB
716	EX-2		520.9	2.55	QC-AC N-AA- XB
717	EX-2		549.1	2.08	QC-AC N-AA- XB

[1027]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
718	EX-4		561.4	1.46	QC-AC N-TFA- XB
719	EX-4		258.1	1.22	QC-AC N-TFA- XB
720	EX-4		543.1	1.97	QC-AC N-AA- XB
721	EX-4		612.2	1.83	QC-AC N-AA- XB
722	EX-4		543.3	1.78	QC-AC N-AA- XB

[1028]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
723	EX-4		258.4	1.44	QC-AC N-TFA- XB
724	EX-4		556.3	1.2	QC-AC N-TFA- XB
725	EX-4		528.2	1.68	QC-AC N-AA- XB
726	EX-4		512.1	1.87	QC-AC N-AA- XB
727	EX-4		513.2	1.53	QC-AC N-TFA- XB
728	EX-4		527.2	1.77	QC-AC N-AA- XB

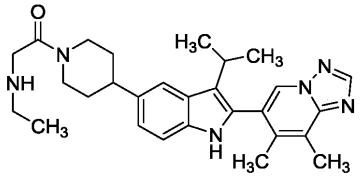
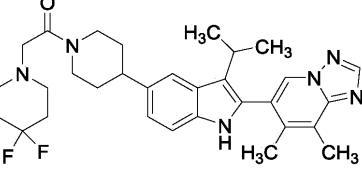
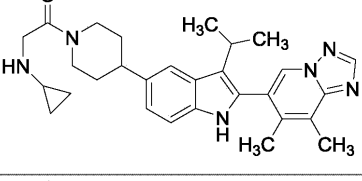
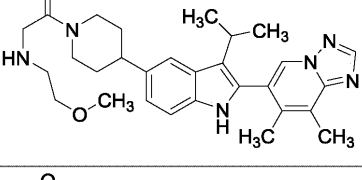
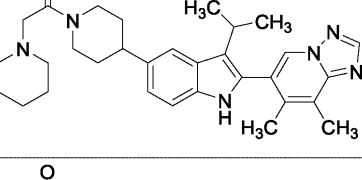
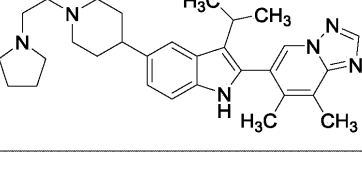
[1029]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
729	EX-4		543.3	1.39	QC-AC N-AA- XB
730	EX-4		271.4	1.59	QC-AC N-TFA- XB
731	EX-4		529.3	1.6	QC-AC N-AA- XB
732	EX-4		501.2	1.49	QC-AC N-AA- XB
733	EX-4		515.3	1.84	QC-AC N-AA- XB

[1030]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
734	EX-4		244.2	1.33	QC-AC N-TFA- XB
735	EX-4		515.1	1.41	QC-AC N-TFA- XB
736	EX-4		515.1	1.54	QC-AC N-AA- XB
737	EX-4		487.1	1.54	QC-AC N-AA- XB
738	EX-4		259.4	1.29	QC-AC N-TFA- XB
739	EX-4		246.4	1.24	QC-AC N-TFA- XB

[1031]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
740	EX-4		473.2	1.37	QC-AC N-AA- XB
741	EX-4		549.0	2.01	QC-AC N-AA- XB
742	EX-4		485.1	1.76	QC-AC N-AA- XB
743	EX-4		503.0	1.57	QC-AC N-AA- XB
744	EX-4		513.4	1.73	QC-AC N-AA- XB
745	EX-4		250.3	1.3	QC-AC N-TFA- XB

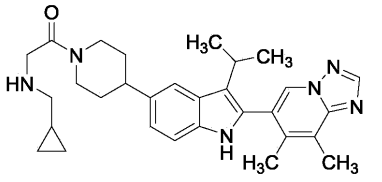
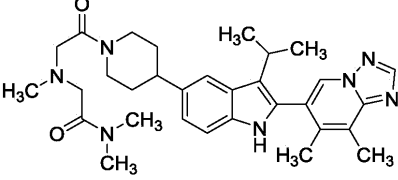
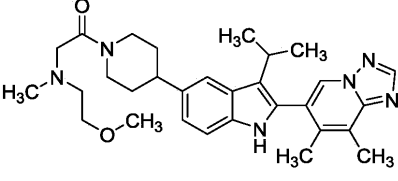
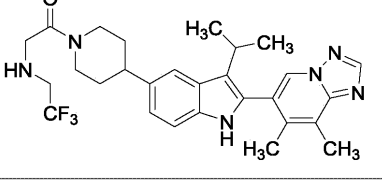
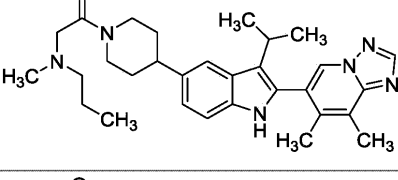
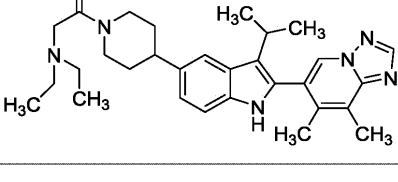
[1032]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
746	EX-4		501.4	1.41	QC-AC N-TFA- XB
747	EX-4		541.1	2.28	QC-AC N-AA- XB
748	EX-4		502.4	1.37	QC-AC N-TFA- XB
749	EX-4		529.0	1.34	QC-AC N-TFA- XB
750	EX-4		543.1	1.76	QC-AC N-AA- XB
751	EX-4		541.14 541.14		QC-AC N-TFA- XB

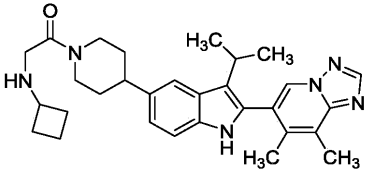
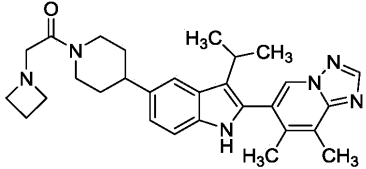
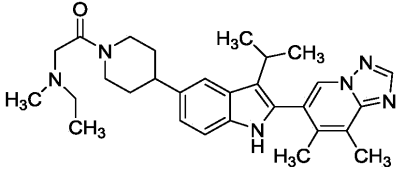
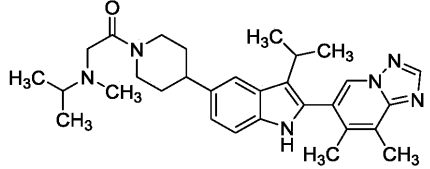
[1033]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
752	EX-4		484.4	1.47	QC-AC N-TFA- XB
753	EX-4		459.0	1.4	QC-AC N-AA- XB
754	EX-4		264.4	1.41	QC-AC N-TFA- XB
755	EX-4		529.3	1.46	QC-AC N-AA- XB
756	EX-4		252.3	1.22	QC-AC N-TFA- XB
757	EX-4		489.2	1.28	QC-AC N-AA- XB

[1034]

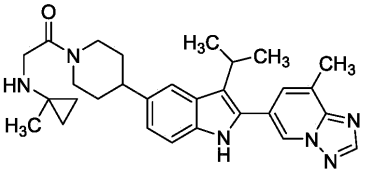
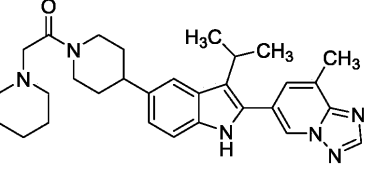
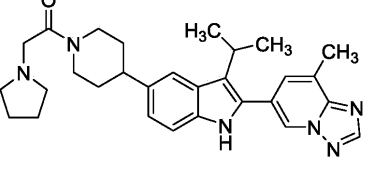
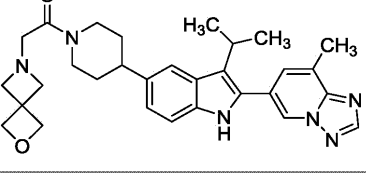
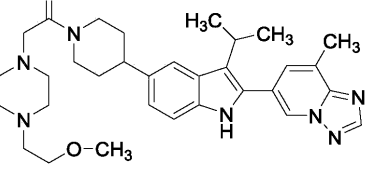
Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
758	EX-4		250.3	1.35	QC-AC N-TFA- XB
759	EX-4		544.1	1.64	QC-AC N-AA- XB
760	EX-4		517.5	1.32	QC-AC N-TFA- XB
761	EX-4		527.2	1.86	QC-AC N-AA- XB
762	EX-4		501.1	1.74	QC-AC N-AA- XB
763	EX-4		501.2	1.58	QC-AC N-AA- XB

[1035]

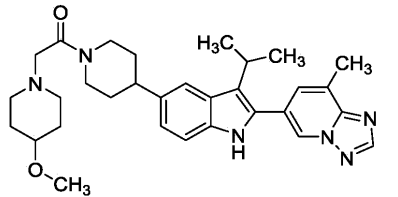
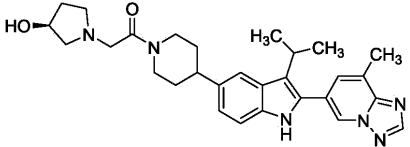
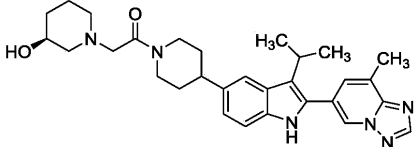
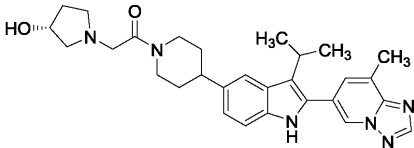
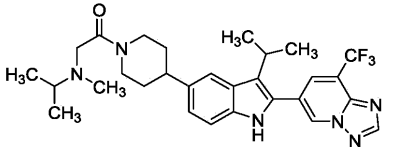
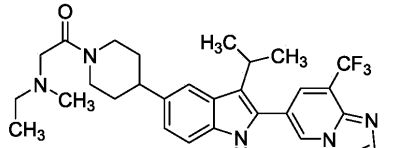
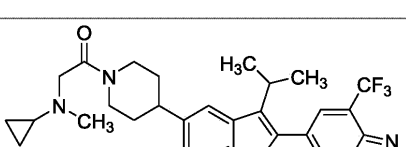
Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
764	EX-4		499.5	1.37	QC-AC N-TFA- XB
765	EX-4		485.4	1.35	QC-AC N-AA- XB
766	EX-4		487.5	1.32	QC-AC N-TFA- XB
767	EX-4		501.4	1.37	QC-AC N-TFA- XB

[1036]

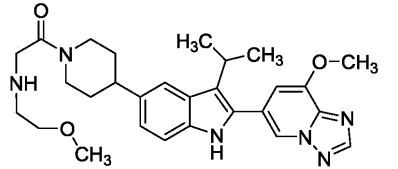
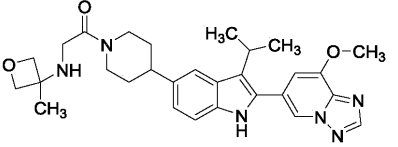
[1037] 표 18

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
768	EX-2		485.4	1.72	E
769	EX-2		499.4	1.62	E
770	EX-2		485.4	1.35	E
771	EX-2		513.4	1.37	E
772	EX-2		558.5	1.53	E

[1038]

773	EX-2		529.4	1.65	E
774	EX-2		501.4	1.29	E
775	EX-2		515.4	1.47	E
776	EX-2		501.4	1.29	E
777	EX-128		541.4	1.51	F
778	EX-128		527.4	1.44	F
779	EX-128		539.4	2.14	E

[1039]

780	EX-5		505.3	1.55	E
781	EX-5		517.3	1.69	E

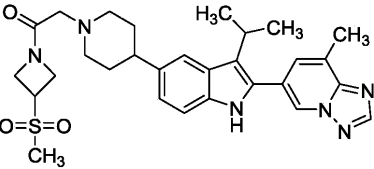
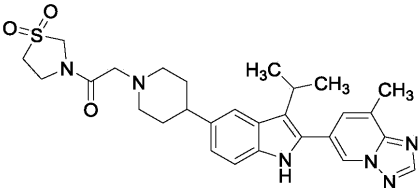
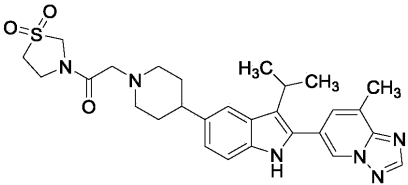
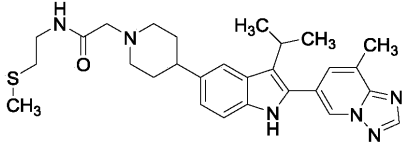
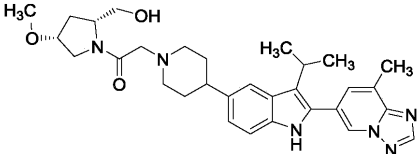
[1040]

[1041]

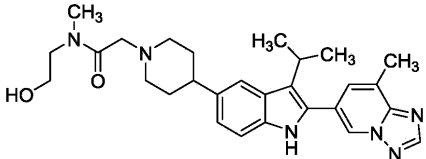
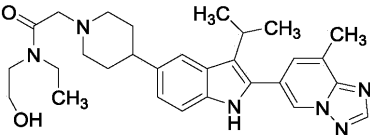
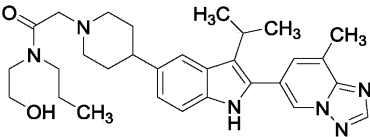
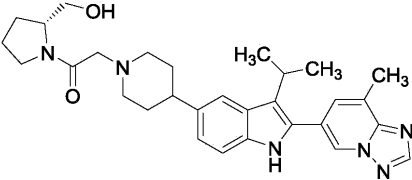
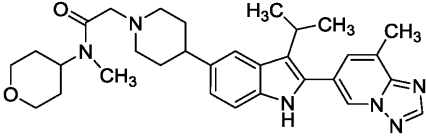
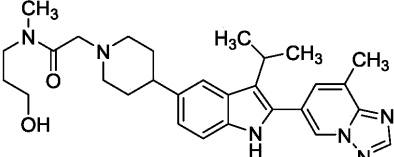
하기 실시예를 실시예 74에 기재된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

[1042]

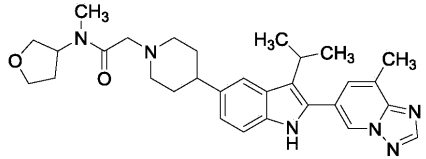
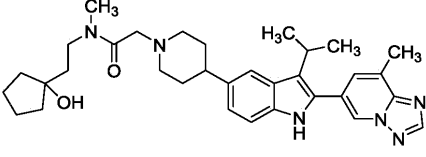
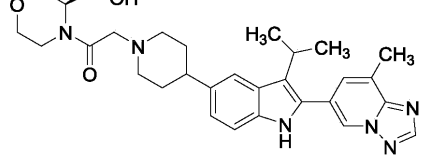
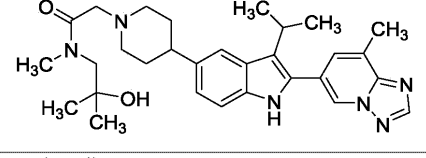
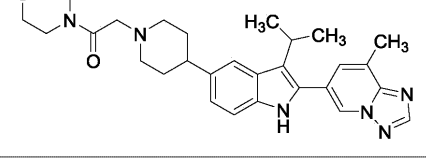
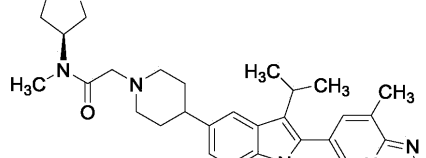
⋮ 19

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
782	EX-2		549.2	1.29	QC-AC N-TFA- XB
783	EX-2		535.4	1.31	QC-AC N-TFA- XB
784	EX-2		535.32	1.64	QC-AC N-AA- XB
785	EX-2		505.1	1.77	QC-AC N-AA- XB
786	EX-2		545.2	1.55	QC-AC N-AA- XB

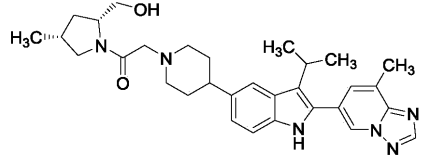
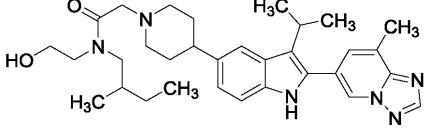
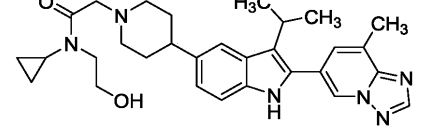
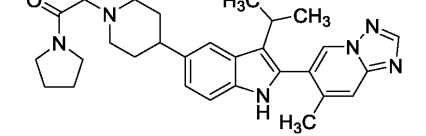
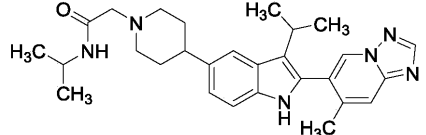
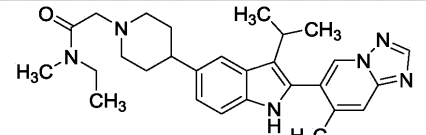
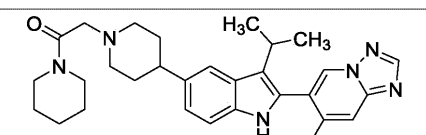
[1043]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
787	EX-2		511.1	1.21	QC-AC N-TFA- XB
788	EX-2		503.2	1.26	QC-AC N-TFA- XB
789	EX-2		517.4	1.35	QC-AC N-TFA- XB
790	EX-2		515.2	1.54	QC-AC N-AA- XB
791	EX-2		529.4	1.58	QC-AC N-AA- XB
792	EX-2		503.2	1.49	QC-AC N-AA- XB

[1044]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
793	EX-2		515.2	1.33	QC-AC N-TFA- XB
794	EX-2		579.2	1.44	QC-AC N-TFA- XB
795	EX-2		531.2	1.22	QC-AC N-TFA- XB
796	EX-2		517.2	1.6	QC-AC N-AA- XB
797	EX-2		531.2	1.25	QC-AC N-TFA- XB
798	EX-2		515.2	1.63	QC-AC N-AA- XB

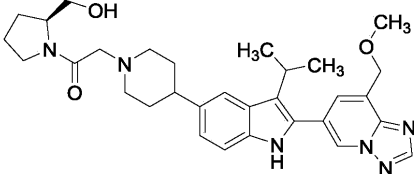
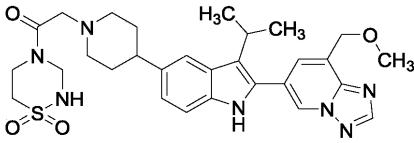
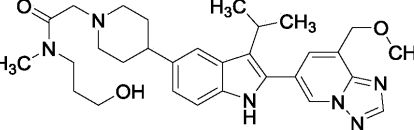
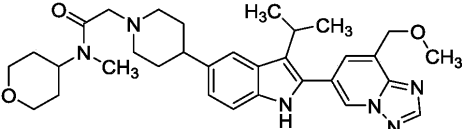
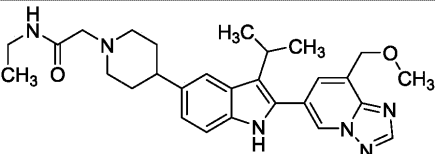
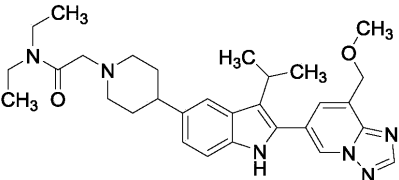
[1045]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
799	EX-2		529.3	1.7	QC-AC N-AA- XB
800	EX-2		545.2	1.56	QC-AC N-TFA- XB
801	EX-2		515.4	1.24	QC-AC N-TFA- XB
802	EX-3		485.0	1.33	QC-AC N-TFA- XB
803	EX-3		473.1	1.76	QC-AC N-AA- XB
804	EX-3		473.0	1.63	QC-AC N-AA- XB
805	EX-3		499.2	1.42	QC-AC N-TFA- XB

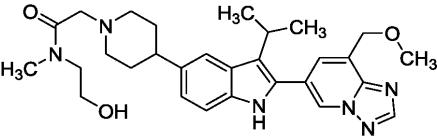
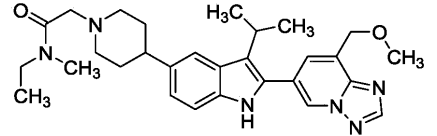
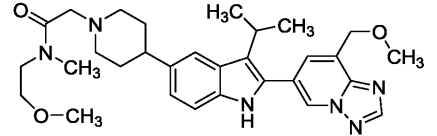
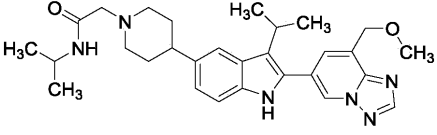
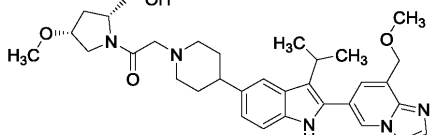
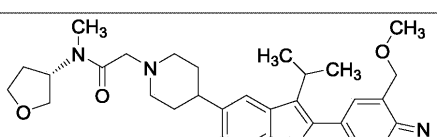
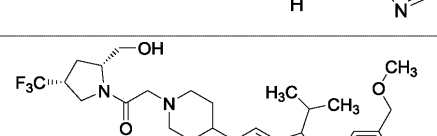
[1046]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
806	EX-3		471.4	1.59	QC-AC N-AA- XB
807	EX-3		459.1	1.25	QC-AC N-TFA- XB
808	EX-3		487.4	1.35	QC-AC N-TFA- XB
809	EX-3		501.3	1.5	QC-AC N-AA- XB
810	EX-3		489.3	1.23	QC-AC N-TFA- XB
811	EX-6		528.0	1.46	QC-AC N-AA- XB

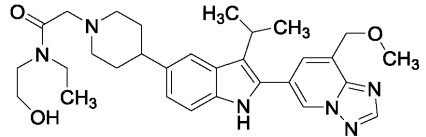
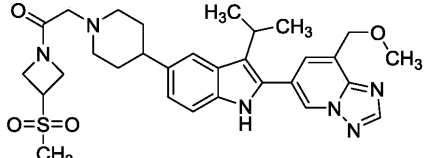
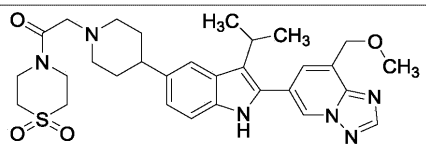
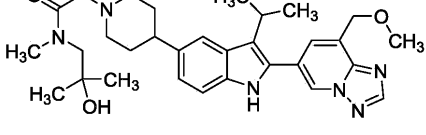
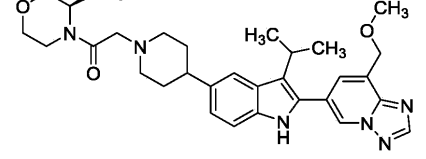
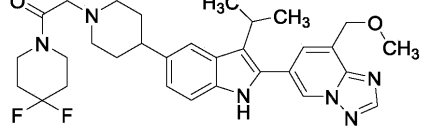
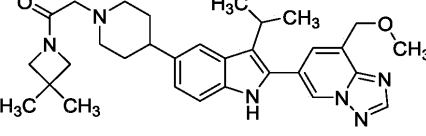
[1047]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
812	EX-6		545.0	1.31	QC-AC N-TFA- XB
813	EX-6		580.1	1.58	QC-AC N-AA- XB
814	EX-6		533.2	1.48	QC-AC N-AA- XB
815	EX-6		558.9	1.53	QC-AC N-AA- XB
816	EX-6		489.0	1.63	QC-AC N-AA- XB
817	EX-6		517.0	1.58	QC-AC N-AA- XB

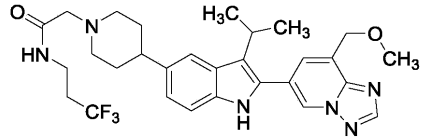
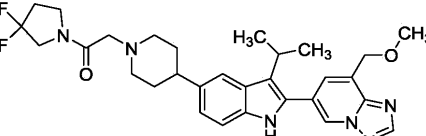
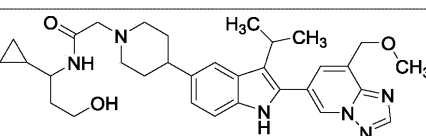
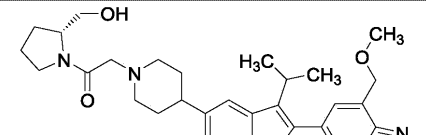
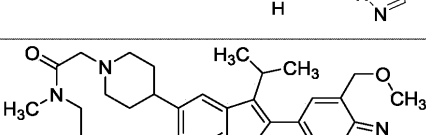
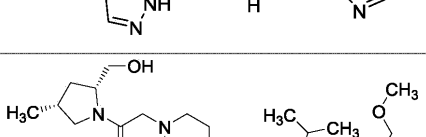
[1048]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
818	EX-6		519.0	1.28	QC-AC N-AA- XB
819	EX-6		503.0	1.44	QC-AC N-TFA- XB
820	EX-6		532.9	1.37	QC-AC N-TFA- XB
821	EX-6		503.0	1.3	QC-AC N-TFA- XB
822	EX-6		575.0	1.39	QC-AC N-AA- XB
823	EX-6		545.0	1.43	QC-AC N-AA- XB
824	EX-6		613.3	1.62	QC-AC N-AA- XB

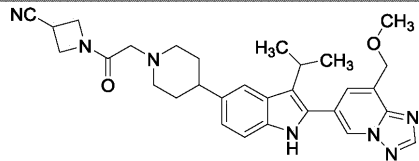
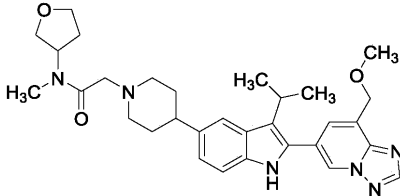
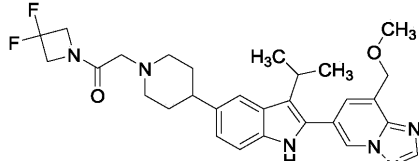
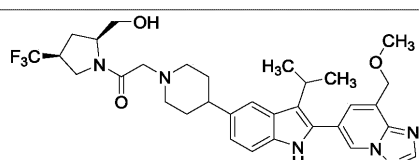
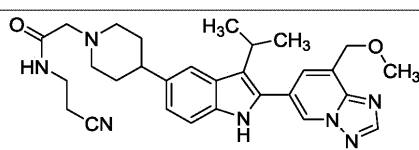
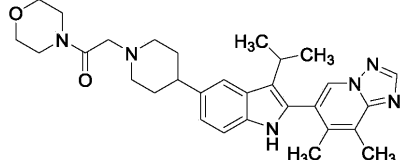
[1049]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
825	EX-6		533.0	1.4	QC-AC N-AA- XB
826	EX-6		578.9	1.46	QC-AC N-AA- XB
827	EX-6		579.0	1.45	QC-AC N-AA- XB
828	EX-6		547.0	1.34	QC-AC N-TFA- XB
829	EX-6		561.0	1.27	QC-AC N-TFA- XB
830	EX-6		565.1	1.66	QC-AC N-AA- XB
831	EX-6		529.3	1.69	QC-AC N-AA- XB

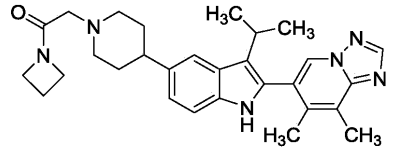
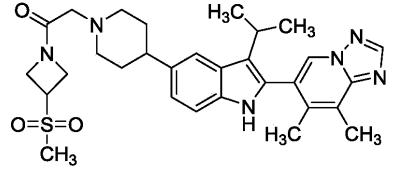
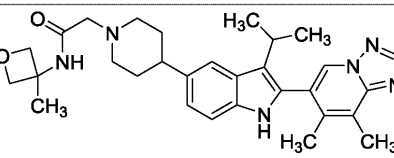
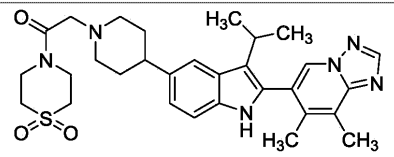
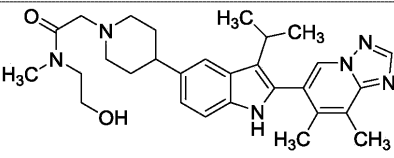
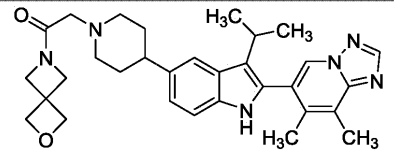
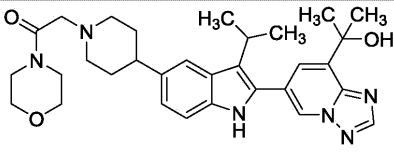
[1050]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
832	EX-6		557.0	1.85	QC-AC N-AA- XB
833	EX-6		551.0	1.63	QC-AC N-AA- XB
834	EX-6		559.1	1.63	QC-AC N-AA- XB
835	EX-6		545.0	1.31	QC-AC N-TFA- XB
836	EX-6		569.1	1.3	QC-AC N-AA- XB
837	EX-6		559.1	1.31	QC-AC N-TFA- XB

[1051]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
838	EX-6		526.0	1.8	QC-AC N-AA- XB
839	EX-6		545.0	1.59	QC-AC N-AA- XB
840	EX-6		537.1	1.74	QC-AC N-AA- XB
841	EX-6		613.0	1.79	QC-AC N-AA- XB
842	EX-6		514.2	1.57	QC-AC N-AA- XB
843	EX-4		515.2	1.32	QC-AC N-TFA- XB

[1052]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
844	EX-4		485.4	1.74	QC-AC N-AA- XB
845	EX-4		563.3	1.56	QC-AC N-AA- XB
846	EX-4		515.1	1.32	QC-AC N-TFA- XB
847	EX-4		563.1	1.45	QC-AC N-AA- XB
848	EX-4		503.2	1.29	QC-AC N-TFA- XB
849	EX-4		527.2	1.67	QC-AC N-AA- XB
850	EX-100		545.0	1.3	QC-AC N-TFA- XB

[1053]

[1054] 표 20

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
851	EX-124		499	1.83	E
852	EX-124		515	1.75	E
853	EX-124		563.3	1.76	E
854	EX-5		517.2	1.86	E
855	EX-5		602.4	1.89	E
856	EX-5		545.4	1.72	E

[1055]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
857	EX-5		519.3	1.49	E
858	EX-5		565.3	1.44	E
859	EX-5		489.3	1.46	E
860	EX-5		515.3	1.92	E
861	EX-5		545.3	1.9	E
862	EX-5		531.3	1.79	E
863	EX-5		517.3	1.21	E

[1056]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
864	EX-5		505.3	1.56	E
865	EX-5		523.3	1.18	F
866	EX-5		530.3	1.23	E
867	EX-5		503.3	1.26	E
868	EX-5		519.3	1.15	F
869	EX-5		545.4	1.69	E
870	EX-5		487.3	1.5	E

[1057]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
871	EX-5		531.3	1.16	F
872	EX-5		537.3	1.71	E
873	EX-5		529.4	1.77	E
874	EX-5		517.3	1.02	F
875	EX-5		519.3	1.51	E
876	EX-140		545.3	1.73	E

[1058]

Ex. No.	단편 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
877	EX-140		531.3	1.73	E
878	EX-140		501.4	1.21	F
879	EX-140		503.4	1.29	F
880	EX-140		579.3	1.6	E
881	EX-140		531.3	1.56	E

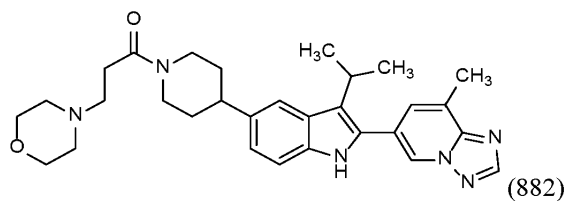
[1059]

[1060]

실시예 882

[1061]

1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온



[1062]

[1063]

2 드랩 바이알에 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘의 TFA 염 (0.025 g, 0.053 mmol), CH₃CN, HATU (1.0 당량), TEA (3.0 당량), 및 3-모르폴리노프로판산 (0.250 g, 1.570 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 마개를 막고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 용매 (90:10:0.1 CH₃CN: 물:TFA)로 희석하고, 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 19분에 걸쳐 10-70% B에 이어서 100% B에서 3분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-모르폴리노프로판-1-온 (21.2 mg, 0.041 mmol, 78% 수율)을 수득하였다.

[1064]

LCMS MH⁺: 515.2 HPLC 체류 시간 1.52분. 방법 QC-ACN-AA-XB.

[1065]

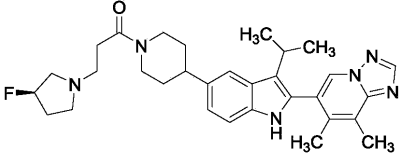
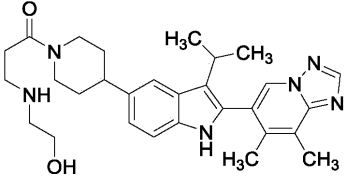
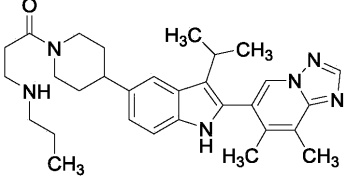
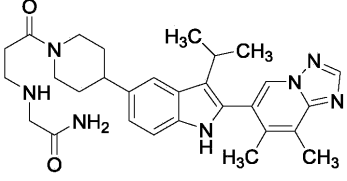
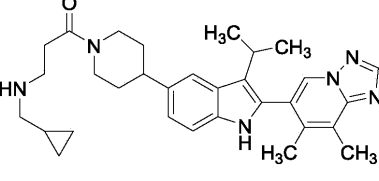
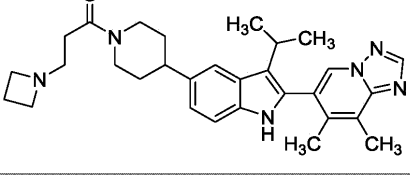
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85-8.72 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.36-7.22 (m,

1H), 7.06-6.94 (m, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 11H), 2.46-2.39 (m, 3H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 6H).

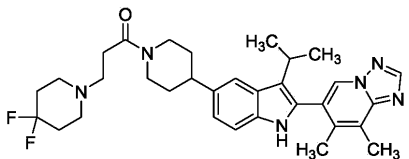
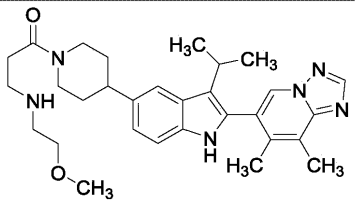
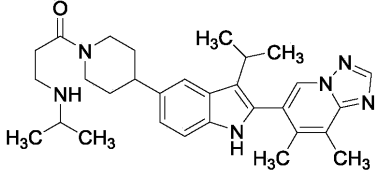
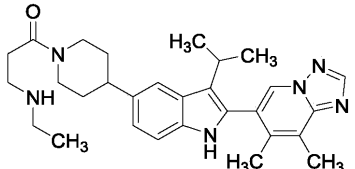
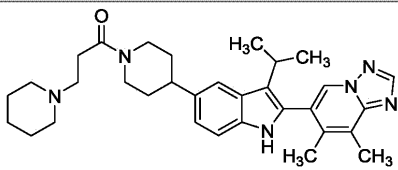
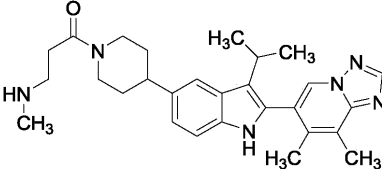
하기 실시예를 실시예 882에 기재된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

표 21

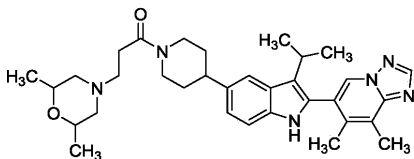
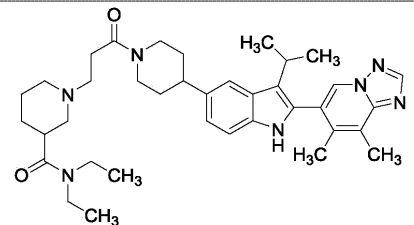
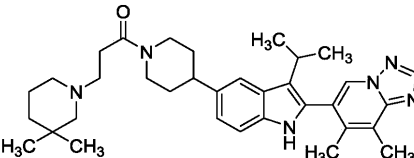
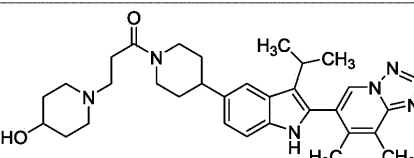
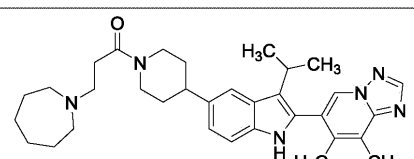
Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
883	EX-2		529.0	1.63	QC-ACN-AA-XB
884	EX-2		563.2	1.29	QC-ACN-TFA-XB
885	EX-3		515.5	1.56	QC-ACN-AA-XB
886	EX-4		557.2	1.28	QC-ACN-TFA-XB
887	EX-4		543.2	1.44	QC-ACN-AA-XB

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
888	EX-4		531.2	1.32	QC-ACN-TFA-XB
889	EX-4		503.1	1.3	QC-ACN-AA-XB
890	EX-4		501.2	1.42	QC-ACN-AA-XB
891	EX-4		516.1	1.33	QC-ACN-AA-XB
892	EX-4		513.1	1.44	QC-ACN-AA-XB
893	EX-4		499.2	1.28	QC-ACN-TFA-XB

[1069]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
900	EX-4		563.2	1.37	QC-ACN-TFA-XB
901	EX-4		517.2	1.32	QC-ACN-TFA-XB
902	EX-4		501.2	1.33	QC-ACN-TFA-XB
903	EX-4		487.1	1.29	QC-ACN-TFA-XB
904	EX-4		527.0	1.35	QC-ACN-TFA-XB
905	EX-4		473.1	1.31	QC-ACN-AA- XB

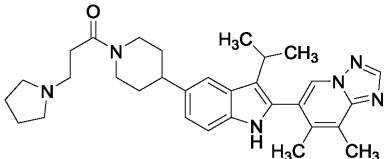
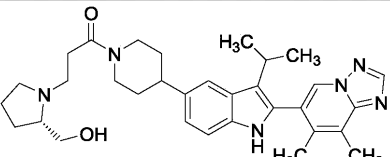
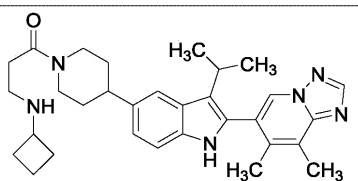
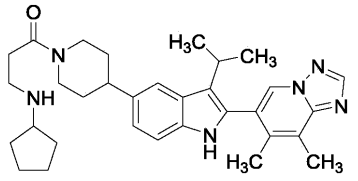
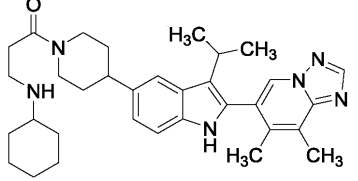
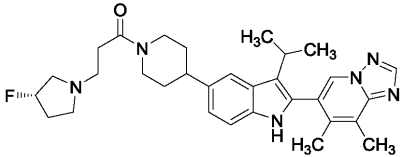
[1071]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
906	EX-4		557.2	1.65	QC-ACN-AA-XB
907	EX-4		626.2	1.56	QC-ACN-AA-XB
908	EX-4		555.2	1.62	QC-ACN-AA-XB
909	EX-4		543.2	1.32	QC-ACN-AA-XB
910	EX-4		541.2	1.5	QC-ACN-AA-XB

[1072]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
911	EX-4		557.2	1.48	QC-ACN-AA- XB
912	EX-4		570.2	1.31	QC-ACN-AA- XB
913	EX-4		542.2	1.44	QC-ACN-AA- XB
914	EX-4		517.2	1.32	QC-ACN-AA- XB
915	EX-4		557.2	1.43	QC-ACN-AA- XB

[1073]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
916	EX-4		513.1	1.38	QC-ACN-AA-XB
917	EX-4		543.2	1.35	QC-ACN-AA-XB
918	EX-4		513.2	1.39	QC-ACN-TFA-XB
919	EX-4		527.2	1.42	QC-ACN-TFA-XB
920	EX-4		541.2	1.49	QC-ACN-TFA-XB
921	EX-4		531.2	1.49	QC-ACN-AA-XB

[1074]

Ex. No.	주형 출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
922	EX-4		529.2	1.32	QC-ACN-AA-XB
923	EX-4		529.2	1.32	QC-ACN-AA-XB
924	EX-4		555.2	1.52	QC-ACN-TFA-XB
925	EX-4		505.2	1.31	QC-ACN-TFA-XB
926	EX-4		529.3	1.54	QC-ACN-TFA-XB

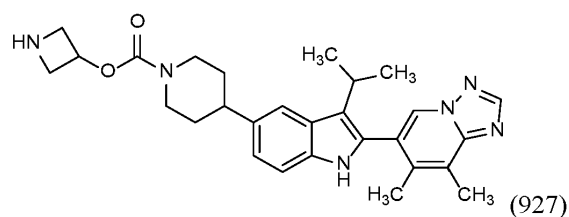
[1075]

[1076]

[1077]

실시예 927

아세트딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[1078]

[1079]

1-(tert-부톡시카르보닐)아세트딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (15 mg, 0.026 mmol) 및 2:1 트리플루오로아세트산:디클로로메탄 (1.2 mL, 0.026 mmol)을 교반용 막대를 함유하는 1-드램 바이알에서 합하였다. 생성된 투명한 황색 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 톨루엔 (150 μ L)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 잠시 교반하고, 잉여량의 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DMF (1.5 mL) 중에 녹이고, 시마즈 기기 상의 C-18 칼럼 상에서 반정제용 HPLC에 의해, 물/아세트니트릴/TFA로 용리시키면서 정제하였다. 잉여량의 용매를 생성물-함유 분획으로부터 증발시켜 아세트딘-3-일 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트, TFA (14.9 mg, 0.025 mmol, 96% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1080] LCMS MH⁺: 487.3. HPLC 체류 시간 1.40분. 방법 QC-ACN-TFA-XB.

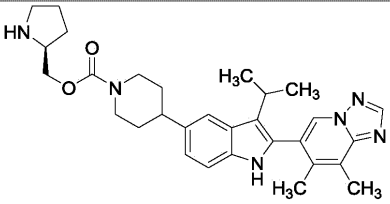
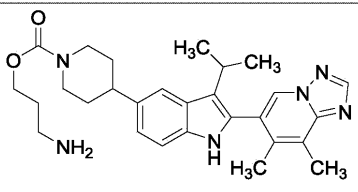
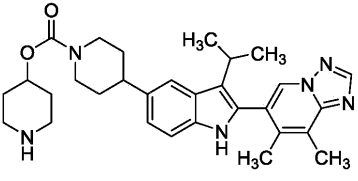
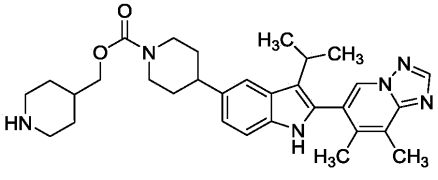
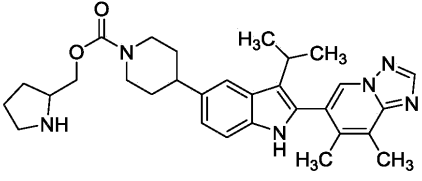
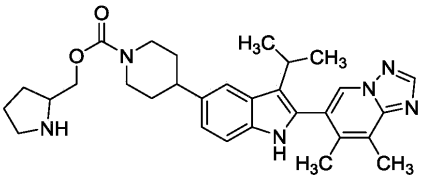
[1081] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.45 (dd, J=12.7, 7.0 Hz, 2H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.21 (br. s., 2H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.98 (dq, J=13.6, 6.8 Hz, 4H), 2.88 (tt, J=12.0, 3.3 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.75 (br. s., 2H), 1.40 (d, J=7.1 Hz, 6H).

[1082] 하기 실시예를 실시예 929에 기재된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

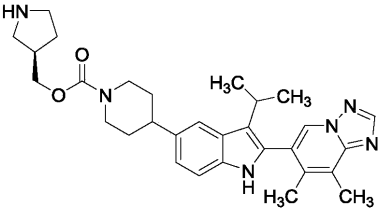
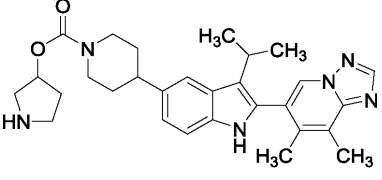
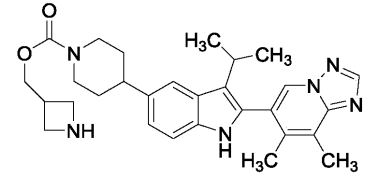
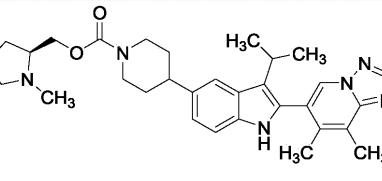
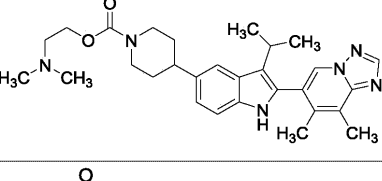
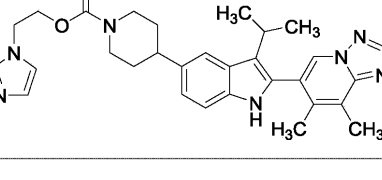
[1083] 표 22

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
928		475.1	1.45	QC-ACN-TFA-XB
929		501.4	1.48	QC-ACN-TFA-XB
930		515.4	1.42	QC-ACN-TFA-XB
931		501.4	1.37	QC-ACN-TFA-XB
932		529.3	1.54	QC-ACN-AA-XB

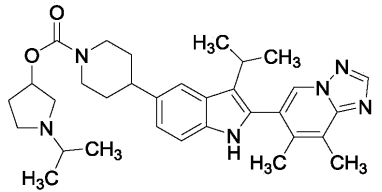
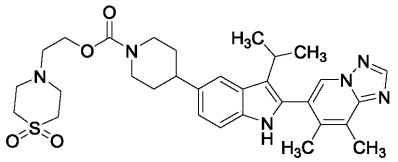
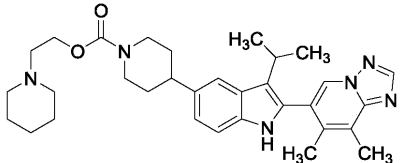
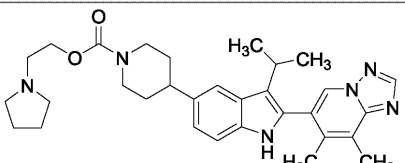
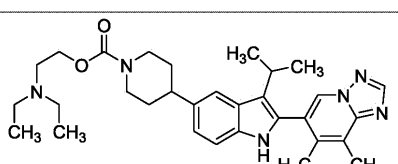
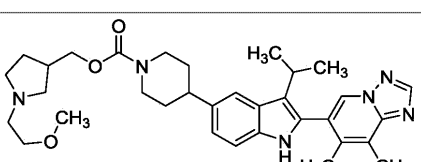
[1084]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
933		515.4	1.4	QC- ACN-TFA- XB
934		489.4	1.36	QC- ACN-TFA- XB
935		515.4	1.4	QC- ACN-TFA- XB
936		529.4	1.52	QC- ACN- AA- XB
937		515.0	1.52	QC- ACN-TFA- XB
938		515.0	1.58	QC- ACN- AA- XB

[1085]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
939		515.1	1.52	QC- ACN-TFA- XB
940		501.1	1.55	QC- ACN- AA- XB
941		501.4	1.37	QC- ACN-TFA- XB
942		528.9	1.64	QC- ACN- AA- XB
943		503.4	1.35	QC- ACN-TFA- XB
944		526.3	1.37	QC- ACN-TFA- XB

[1086]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
945		543.5	1.45	QC- ACN-TFA- XB
946		593.4	1.45	QC- ACN-TFA- XB
947		543.5	1.45	QC- ACN-TFA- XB
948		529.5	1.41	QC- ACN-TFA- XB
949		531.3	1.47	QC- ACN-TFA- XB
950		573.1	1.55	QC- ACN- AA- XB

[1087]

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
951		558.1	1.48	QC- ACN- AA- XB
952		545.0	1.8	QC- ACN- AA- XB
953		265.2	1.52	QC- ACN-TFA- XB
954		515.1	1.67	QC- ACN- AA- XB
955		545.1	1.76	QC- ACN- AA- XB
956		529.1	1.59	QC- ACN-TFA- XB

[1088]

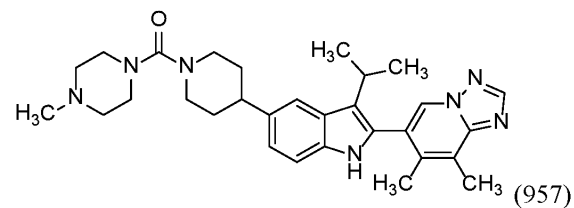
[1089]

실시예 957

[1090]

(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(4-메틸피페라진-1-일)메탄논

[1091]



[1092]

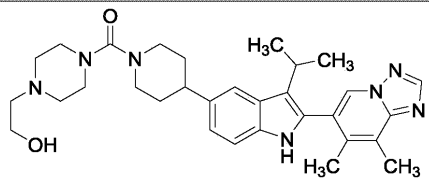
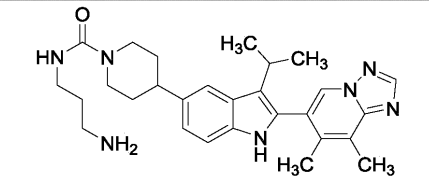
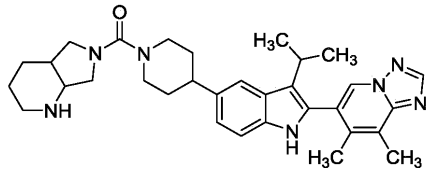
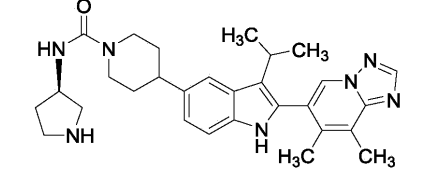
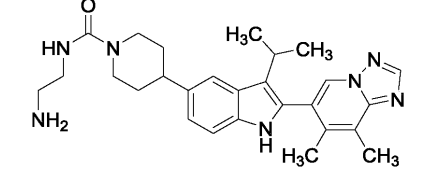
6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (10 mg, 0.026 mmol)을 THF (0.25 mL) 중에 용해시켰다. 페닐 카르보노클로리데이트 (6.06 mg, 0.039 mmol)를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 지마크 터보vap(ZYmark Turbovap) 상에서 45℃에서 1시간 동안 블로우 다운시켰다. 잔류물을 NMP (0.25 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, 1-메틸피페라

진 (7.75 mg, 0.077 mmol) 및 DIPEA (6.76 μ l, 0.039 mmol)를 중간체의 NMP 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 봉투한 튜브에 들은 DMF/NMP 중 1.8 mL의 최종 부피를 갖는 조 샘플을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(4-메틸피페라진-1-일) 메타논 (4 mg, 7.63 μ mol, 29.6% 수율)을 수득하였다.

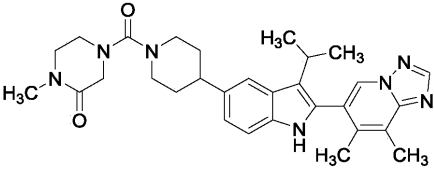
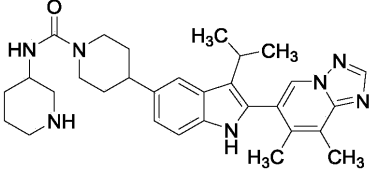
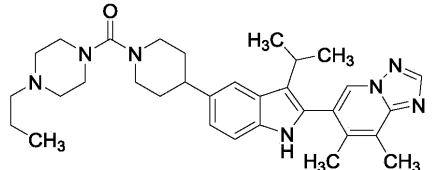
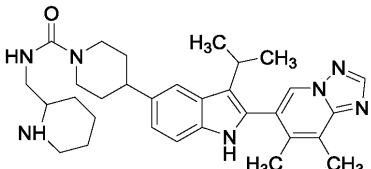
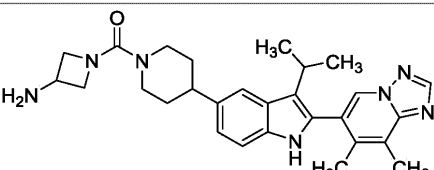
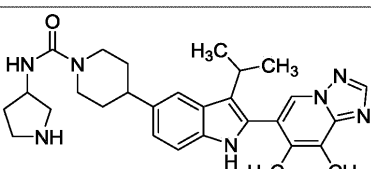
[1093] LCMS MH⁺: 514.4. HPLC 체류 시간 1.29분. 방법 QC-ACN-TFA-XB.

[1094] 하기 실시예를 실시예 957에 기재된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

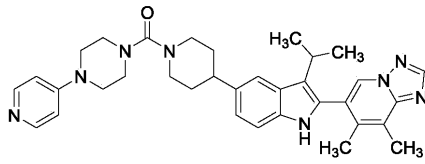
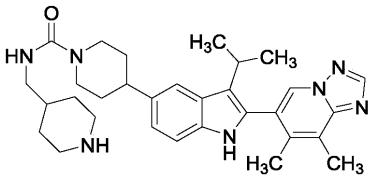
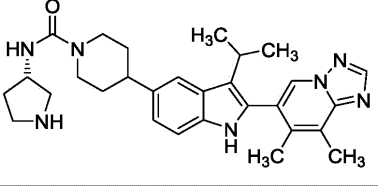
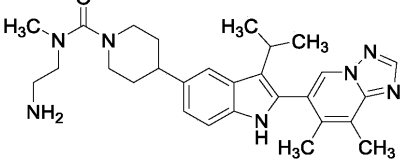
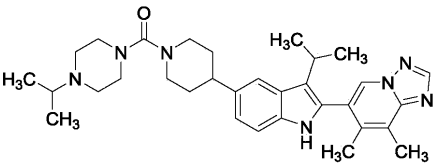
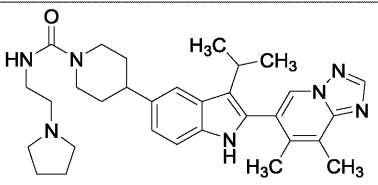
[1095] 표 23

Ex. No.	출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
958	EX-4		565.9	1.57	QC-ACN-AA-XB
959	EX-4		488.3	1.27	QC-ACN-TFA-XB
960	EX-4		540.5	1.46	QC-ACN-TFA-XB
961	EX-4		500.0	1.31	QC-ACN-AA-XB
962	EX-4		474.4	1.27	QC-ACN-AA-XB

[1096]

Ex. No.	출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
963	EX-4		528.5	1.56	QC-ACN-AA-XB
964	EX-4		514.2	1.36	QC-ACN-AA-XB
965	EX-4		542.6	1.83	QC-ACN-AA-XB
966	EX-4		528.5	1.39	QC-ACN-TFA-XB
967	EX-4		486.0	1.55	QC-ACN-AA-XB
968	EX-4		500.5	1.31	QC-ACN-AA-XB

[1097]

Ex. No.	출발 물질	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
969	EX-4		577.6	1.45	QC-ACN-TFA-XB
970	EX-4		528.5	1.33	QC-ACN-TFA-XB
971	EX-4		500.3	1.3	QC-ACN-TFA-XB
972	EX-4		488.0	1.43	QC-ACN-TFA-XB
973	EX-4		542.0	1.68	QC-ACN-AA-XB
974	EX-4		528.4	1.32	QC-ACN-TFA-XB

[1098]

Ex. No.	출발 물질	구조	LCMS MH ⁺ (분)	R _t (분)	HPLC 방법
975	EX-4		572.5	1.45	QC-ACN-TFA-XB
976	EX-4		557.3	1.3	QC-ACN-AA-XB
977	EX-4		528.4	1.36	QC-ACN-TFA-XB
978	EX-4		502.4	1.33	QC-ACN-AA-XB
979	EX-4		544.5	1.3	QC-ACN-TFA-XB

[1099]

Ex. No.	출발 물질	구조	LCMS MH ⁺ (분)	R _t (분)	HPLC 방법
980	EX-4		542.6	1.41	QC-ACN-TFA-XB

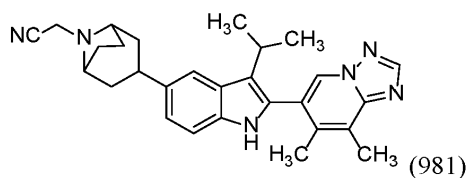
[1100]

[1101]

실시예 981

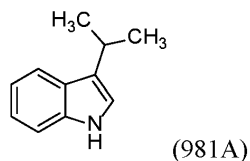
[1102]

2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트니트릴



[1103]

[1104] 중간체 981A: 3-이소프로필-1H-인돌



[1105]

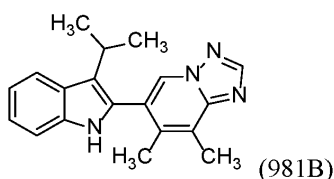
[1106] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 2,2,2-트리클로로아세트산 (23.60 g, 144 mmol), 톨루엔 (150 mL), 및 트리에틸 실란 (46.1 mL, 289 mmol)을 첨가하였다. 교반하면서, 용액을 70℃로 가열하고, 75 mL의 톨루엔 중 1H-인돌 (11.28 g, 96 mmol) 및 아세톤 (8.48 mL, 116 mmol)의 용액을 첨가 갈때기를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 90℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로, 이어서 5℃로 냉각시켰다. 여기에 1.5 M 이염기성 인산칼륨 용액 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 용리액으로서 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 정제하여 3-이소프로필-1H-인돌 (12 g, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1107] LC 체류 시간 = 1.04분 [A1].

[1108] MS (E⁺) m/z: 160.2 (M+H).

[1109] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.72-7.65 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.21 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (dd, J=2.2, 0.7 Hz, 1H), 3.31-3.17 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[1110] 중간체 981B: 6-(3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘



[1111]

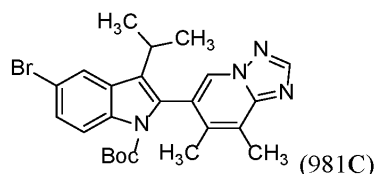
[1112] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 3-이소프로필-1H-인돌 (1.000 g, 6.28 mmol) 및 DCE (10 mL)를 첨가하였다. NBS (1.062 g, 5.97 mmol)를 10 mL의 DCE 중에 용해시키고, 반응 혼합물에 첨가 갈때기를 통해 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 5 mL의 10% 아황산나트륨 용액으로 킨칭하였다. 휘발성 물질을 제거하였다. 다음에, THF (10 mL), 7,8-디메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.54 g, 5.56 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.25 g, 0.314 μmol), 및 3 M 삼염기성 인산칼륨 용액 (6.3 mL, 18.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막고, 질소 기체로 3회 펌핑/퍼징하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 1 시간 동안 가열되도록 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM (3 mL) 중에 녹이고, 여과하고, 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 정제하여 6-(3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.8 g, 41.8%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

[1113] LC 체류 시간 = 2.04분 [D1].

[1114] MS (E⁺) m/z: 305.0 (M+H).

[1115] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.54-8.44 (m, 1H), 8.38-8.28 (m, 1H), 7.56 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.38 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[1116] 중간체 981C: tert-부틸 5-브로모-2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1117]

[1118]

40 mL 반응 바이알에 6-(3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.450 g, 1.478 mmol), AcOH (4 mL), 물 (0.5 mL), 및 NBS (0.263 g, 1.478 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 80℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 mL의 10% 아황산나트륨을 첨가하였다. 이 혼합물을 농축시키고, DCM/MeOH 중에 용해시키고, 여과하고, 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 정제하여 5-브로모-2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1119]

LC 체류 시간 = 1.01분 [A1].

[1120]

MS (E^+) m/z: 83/385 (M+H).

[1121]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 2.88 (br d, J=14.1 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.43-1.15 (m, 5H), 1.18-1.09 (m, 1H).

[1122]

이 물질에 DMAP (0.010 g, 0.0148 mmol), THF (10 mL), 및 BOC-무수물 (0.59 g, 2.95 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 점성 오일로 농축시키고, DCM으로 희석하고, 묶은 1N HCl로 세척하였다. 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하였다. 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 정제하여 tert-부틸 5-브로모-2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.45 g, 63%)를 황색빛 고체로서 수득하였다.

[1123]

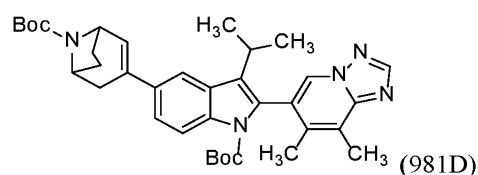
LC 체류 시간 = 1.15분 [A1].

[1124]

MS (E^+) m/z: 483/485 (M+H).

[1125]

중간체 981D: tert-부틸 5-(8-(tert-부톡시카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-3-일)-2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1126]

[1127]

스크류 마개 바이알에 들은 tert-부틸 5-브로모-2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.130 g, 0.269 mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 부가물 (10.98 mg, 0.013 mmol), 및 (8-(tert-부톡시카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-엔-3-일) 보론산 (0.071 g, 0.282 mmol)의 혼합물에 THF (2 mL)에 이어서 인산삼칼륨의 3 M 수용액 (0.269 mL, 0.807 mmol)을 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝된 격막 마개를 끼웠다. 시스템을 진공 하에 배기시키고, 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 바이알을 밀봉하고, 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 갈때기에 부었다. 유기 층을 물 (2x50 mL), 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 0-100% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 정제하였다. 분획을 농축시킨 후, 생성물을 황갈색 오일 (0.11 g, 65%)로서 수집하였다.

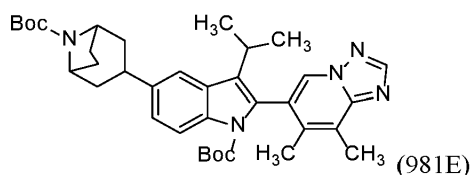
[1128]

LC 체류 시간 = 1.19분 [A1].

[1129]

MS (E^+) m/z: 612.2 (M+H).

- [1130] 중간체 981E: tert-부틸 5-(8-(tert-부톡시카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



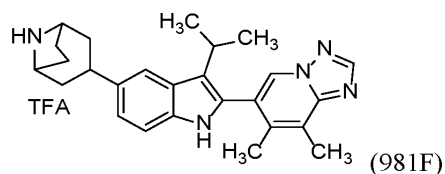
[1131]

- [1132] 파르 병에서, tert-부틸 5-(8-(tert-부톡시카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.11 g, 0.18 mmol)를 에틸 아세테이트 (3 mL) 중에 현탁시키고, 10 mol%의 5% Pd/C (0.057 g, 0.027 mmol)로 처리하였다. 탈기 후에, 반응 혼합물을 수소 기체 분위기 (50 psi) 하에 두고, 실온에서 16시간 동안 진탕시켰다. 수소 기체의 제거 및 질소 기체로의 재충진 후에, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 5-(8-(tert-부톡시카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.11 g, 100%)를 이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

- [1133] LC 체류 시간 = 1.20분 [A1].

- [1134] MS (E^+) m/z: 614.4 (M+H).

- [1135] 중간체 981F: 6-(5-(8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 TFA 염



[1136]

- [1137] tert-부틸 5-(8-(tert-부톡시카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.025 g, 0.041 mmol)의 용액에 2 드램 반응 바이알에서 DCM (0.5 mL)을 첨가하였다. 여기에 TFA (1 mL)를 첨가하고, 반응 바이알을 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 질소 기체의 스트림 하에 제거하였다. 수율은 정량적인 것으로 간주되었다. 이 물질을 표 24에 제시된 화합물을 제조하기 위한 최종 유도체화에 그대로 사용하였다. 한 예는 하기 실시예 981에 대해 기재된다.

- [1138] 실시예 981:

- [1139] 2 드램 반응 바이알에 6-(5-(8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, TFA 염 (0.021 g, 0.041 mmol), NMP, DBU (0.025 mL, 0.164 mmol)를 첨가하고, 브로모아세트니트릴 (0.017 g, 0.15 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고, 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25분에 걸쳐 40-80% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20분에 걸쳐 35-75% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)아세트니트릴 (0.0021 g, 6.4% 수율)을 이성질체의 혼합물로서 수집하였다. 2회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

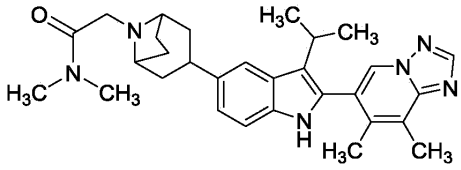
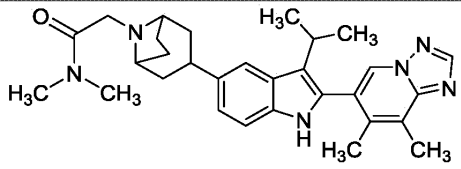
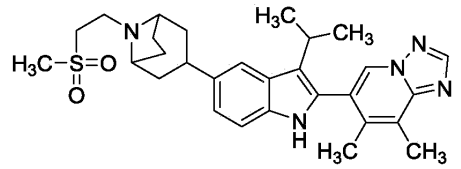
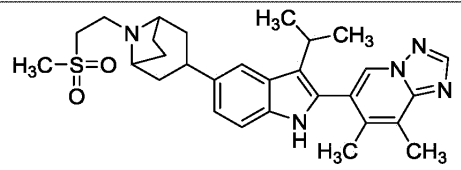
- [1140] LC 체류 시간 2.18분 [C1].

[1141] MS (E⁺) m/z: 453.0 (M+H).

[1142] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (br d, J=18.2 Hz, 1H), 8.73-8.64 (m, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.52-8.39 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.62 (br d, J=18.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 7.05-6.84 (m, 1H), 3.34 (br s, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.90 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 1.75 (br s, 4H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.29 (br s, 5H).

[1143] 하기 실시예를 실시예 981에 개시된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

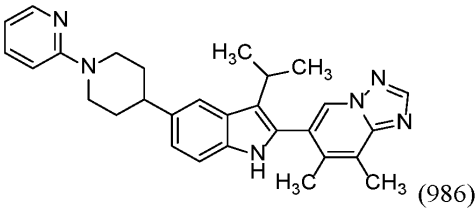
[1144] 표 24

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
982	 이성질체 1	499.1	1.57	C1
983	 이성질체 2	499.1	1.50	C1
984	 이성질체 1	520.0	1.58	C1
985	 이성질체 2	520.1	1.53	C1

[1145]

[1146] 실시예 986

[1147] 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[1148]

[1149] 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (19.4 mg,

0.050 mmol), 2-클로로피리딘 (6.2 mg, 0.055 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (5.8 mg, 10.00 μ mol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.6 mg, 5.00 μ mol) 및 Cs_2CO_3 (48.9 mg, 0.150 mmol)을 디옥산 (0.5 mL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 질소 기체로 5분 동안 탈기시켰다. 반응 용기를 밀봉하고, 90°C로 2시간 동안 가열하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, DMF 중에 용해시키고, 정제용 LCMS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 19분에 걸쳐 10-50% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, TFA (10.1 mg, 0.017 mmol, 35% 수용)를 수득하였다.

[1150] LCMS 체류 시간 1.25 [QC-ACN-TFA-XB].

[1151] MS (ES^+) m/z: 465.4 (M+H).

[1152] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (s, 1H), 8.63 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 8.36 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 3.41 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 3.11-2.93 (m, 3H), 2.85 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 5H), 1.35 (dd, J=16.5, 7.0 Hz, 6H).

[1153] 하기 실시예를 실시예 986과 유사한 방식으로 제조하였다.

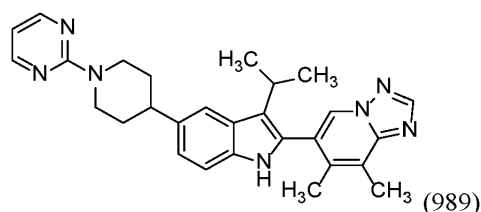
[1154] 표 25

Ex. No.	구조	LCMS MH^+	R_t (분)	HPLC 방법
987		522.5	0.96	QC-ACN-TFA-XB
988		522.5	0.95	QC-ACN-TFA-XB

[1155]

[1156] 실시예 989

[1157] 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[1158] (989)

[1159] 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (19.4 mg, 0.050 mmol) 및 Et_3N (0.021 mL, 0.150 mmol)을 DMSO (1 mL) 중에서 혼합하였다. 다음에, 2-클로로피리미딘

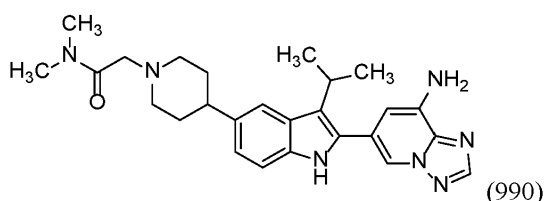
(6.9 mg, 0.060 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (0.05 mL) 및 DMSO 1 mL로 희석하고, 정제용 LCMS 상에서 하기 조건을 통해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20분에 걸쳐 45-100% B에 이어서 100% B에서 10분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 6-(3-이소프로필-5-(1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (5.0 mg, 10.2 μmol, 20.4% 수율)을 수득하였다.

[1160] LCMS 체류 시간 1.71 [QC-ACN-TFA-XB].

[1161] MS (ES⁺) m/z: 466.3 (M+H).

[1162] 실시예 990

[1163] 2-(4-(2-(8-아미노-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[1164]

[1165] 메탄올 (10.0 mL) 중 2-(4-(2-(8-(벤질아미노)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (0.040 g, 0.073 mmol)의 용액에 Pd/C (0.023 g, 0.218 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트: 메탄올 (1:1)로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 0.05% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 15-50% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(4-(2-(8-아미노-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (7.3 mg)를 수득하였다.

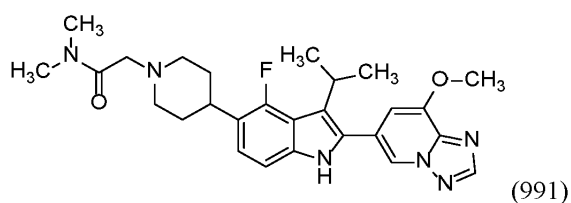
[1166] LCMS 체류 시간 1.44분 [E].

[1167] MS (E⁻) m/z: 460.3 (M-H).

[1168] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.31-8.39 (m, 1 H) 8.16 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.36 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 6.84-6.97 (m, 1 H) 4.26 (s, 2 H) 3.76 (d, J=13.21 Hz, 2 H) 3.33-3.43 (m, 2 H) 3.25 (br. s., 2 H) 2.94-3.12 (m, 8 H) 2.19 (br. s., 4 H) 1.50 (d, J=7.09 Hz, 7 H) 1.28 (br. s., 1 H).

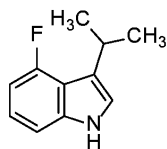
[1169] 실시예 991

[1170] 2-(4-(4-플루오로-3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[1171]

[1172] 중간체 991A: 4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌



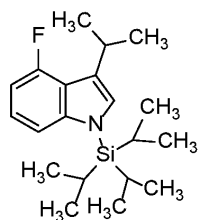
(991A)

[1173]

[1174] 적색 압력-방출 마개를 갖는 40 mL 바이알에 2,2,2-트리클로로아세트산 (0.907 g, 5.55 mmol), 톨루엔 (7.40 mL) 및 트리에틸실란 (1.773 mL, 11.10 mmol)을 첨가하였다. 교반하면서, 용액을 70℃로 가열하고, 1 mL의 톨루엔 중 4-플루오로-1H-인돌 (0.500 g, 3.70 mmol) 및 아세톤 (0.326 mL, 4.44 mmol)의 용액을 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 질소 라인으로 환기시키면서 90℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 5℃로 냉각되도록 하고, 반응 혼합물에 1 M 수성 K₃PO₄ 용액 (~4 mL) 및 에틸 아세테이트 (4 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 잉여량의 용매를 증발시켰다. 생성된 적색 오일을 DCM (~ 2 mL) 중에 녹이고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌을 황색 액체 (483.2 mg, 2.67 mmol, 72.2% 수율)로서 수득하였다.

[1175] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.97 (br s, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 6.95 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J=11.3, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.38 (dt, J=13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.38 (dd, J=6.8, 0.6 Hz, 6H). HPLC 체류 시간 0.99분. 방법 G.

[1176] 중간체 991B: 4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌



(991B)

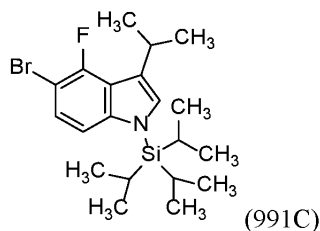
[1177]

[1178] 4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌 (0.475 g, 2.68 mmol)을 40 mL 바이알에서 THF (10.72 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 빙조를 사용하여 질소 분위기 하에 0℃로 냉각시키고, 수소화나트륨 (0.214 g, 5.36 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 한 다음, 트리이소프로필실릴 클로라이드 (0.860 mL, 4.02 mmol)를 시린지를 통해 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1 M KHSO₄ (~4 mL) 및 물 (4 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 에틸 아세테이트 (4 mL)를 첨가하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (1 x 4 mL)로 추출하고, 잉여량의 용매를 증발시켰다. 생성된 황색 오일을 DCM 중에 녹이고 (~ 3.5 mL 총 부피), 24 g 실리카 칼럼 상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 생성물 4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌을 투명한 무색 액체 (0.92 g, 2.48 mmol, 92% 수율)로서 수득하였다.

[1179] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.24 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.03 (td, J=8.1, 5.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (dd, J=11.0, 7.8 Hz, 1H), 3.36 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 1.36 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.16 (d, J=7.6 Hz, 18H).

[1180] LCMS MH⁺: 334.3. HPLC 체류 시간 1.43분. 방법 G.

[1181] 중간체 991C: 5-브로모-4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌

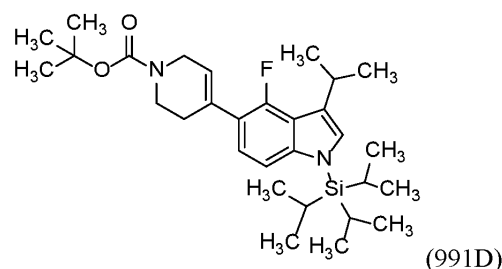


[1182]

[1183] sec-부틸리튬 (2.144 mL, 3.00 mmol, 90% 순도)을 오븐-건조된 50 mL 회수 플라스크에서 THF (13.64 mL) 중 4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌 (0.910 g, 2.73 mmol) 및 1,1,4,7,7-펜타메틸디에틸렌 트리아민 (0.572 mL, 2.73 mmol)의 -75℃ (드라이 아이스/메탄올 조) 용액에 질소 분위기 하에 첨가하였다. 용액을 6.5시간 동안 -75℃에서 6시간 동안 교반하였다. 다음에, 1,2-디브로모테트라플루오로에탄 (0.325 mL, 2.73 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 용액을 -75℃에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하였다. 반응이 50% 진행되었다. 잉여량의 용매를 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 생성된 오렌지색 오일을 DCM 중에 녹이고 (총 부피 ~ 4 mL), 24 g 실리카 칼럼 상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 생성물 및 나머지 출발 인들을 공동-용리시켰다. 분획을 풀링하고, 잉여량의 용매를 증발시켜 5-브로모-4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌 (1.07 g, 1.68 mmol, 65% 수율) 및 4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌을 투명한 무색 액체 중 혼합물로서 수득하였다. 혼합된 생성물을 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1184] LCMS MH⁺: 412.08. HPLC 체류 시간 1.50분. 방법 G.

[1185] 중간체 991D: tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1186]

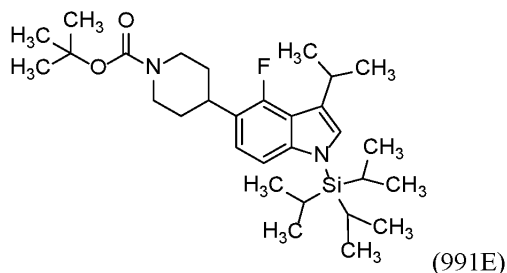
[1187] 5-브로모-4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌 (650 mg, 1.576 mmol)을 적색 압력-방출 마개를 갖고 테플론-커버된 교반용 막대를 함유하는 40 mL 섭광 바이알에서 THF (7880 μl) 중에 용해시켰다. tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (585 mg, 1.891 mmol)를 바이알에 첨가하고, 이어서 인산삼칼륨 (2364 μl, 4.73 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소를 용액을 통해 5분 동안 버블링함으로써 탈기시킨 다음, 2 세대 XPhos 전촉매 (31.0 mg, 0.039 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 투명한 황색 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 교반하면서 60℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 수성 상을 제거하고, 잉여량의 THF를 반응물로부터 증발시켰다. 생성된 오일 잔류물을 DCM (~ 4 mL 총 부피) 중에 녹이고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 생성물 분획을 농축시키고, 진공처리하여 tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 연황색 점착성 고체 (0.65 g, 1.14 mmol, 72.6% 수율)로서 수득하였다.

[1188] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90 (br s, 1H), 4.10 (br s, 2H), 3.66 (br t, J=5.2 Hz, 2H), 3.36 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 2.61 (br s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.35 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.16 (d, J=7.6 Hz, 18H).

[1189] LCMS MH⁺: 515.5. HPLC 체류 시간 1.53분. 방법 G.

[1190] 중간체 991E: tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복

실레이트

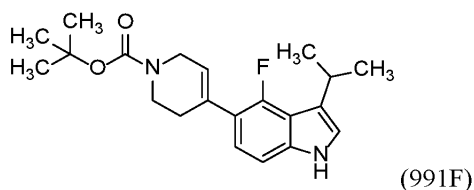


[1191]

[1192] 5% 탄소 상 Pd (100 mg, 1.271 mmol)를 적색 압력-방출 막대를 갖는 테플론-코팅된 교반용 막대를 함유하는 20 mL 설파이드 바이알에 칭량하였다. tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (654.4 mg, 1.271 mmol)를 MeOH (12.71 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에 C 상 Pd를 함유하는 바이알로 옮겼다. 포름산암모늄 (401 mg, 6.36 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 바이알을 막대를 막았다. 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 추가의 포름산암모늄 (401 mg, 6.36 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였으나 완료에 도달하지 않았다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 Pd/C를 제거하였다. 잉여량의 메탄올을 반응 혼합물로부터 증발시켜 tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (654 mg, 1.271 mmol, 100% 수율, 30% 순도)를 투명한 연황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 ¹H NMR로 체크하였으며, 대략 30% 감소되었고 70%는 출발 물질 알켄이었다.

[1193] LCMS MH⁺: 517.5. HPLC 체류 시간 1.53분. 방법 G.

[1194] 중간체 991F: tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

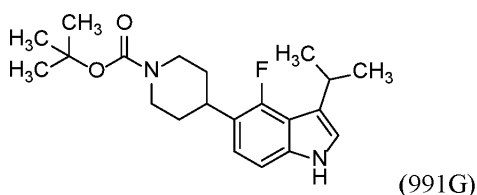


[1195]

[1196] tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1-(트리이소프로필실릴)-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.650 g, 1.263 mmol) (피페리딘 알켄 및 피페리딘 알칸의 7:3 믹스) 및 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 (0.660 g, 2.53 mmol)를 20 mL 설파이드 바이알에서 THF (6.31 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응은 생성물 알켄 (1.15분, M+H⁺ = 359.3) 및 알칸 (1.16분, M+H⁺ = 359.3, 361.3)에 상응하는 2개의 피크와 함께 완료되었다. 반응 혼합물을 염수와 에틸 아세테이트 (1:1, 총 부피 ~ 16 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 4 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 5 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 잉여량의 용매를 유기 상으로부터 증발시켜 tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.476 g, 1.263 mmol)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[1197] LCMS MH⁺: 359.3. HPLC 체류 시간 1.15분. 방법 G.

[1198] 중간체 991G: tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1199]

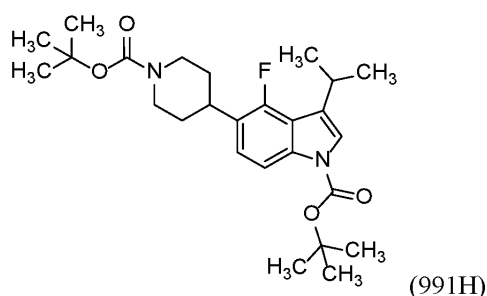
[1200] 5% 탄소 상 Pd (150 mg, 1.264 mmol)를 적색 압력-방출 막대를 갖는 테플론-코팅된 교반용 막대를 함유하는 20 mL 설파이드 바이알에 칭량하였다. tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-

1(2H)-카르복실레이트 (453 mg, 1.264 mmol)를 MeOH (6.32 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에 C 상 Pd를 함유하는 바이알로 옮겼다. 포름산암모늄 (797 mg, 12.64 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 바이알을 마개를 막았다. 반응 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하여 Pd/C를 제거하였다. 잉여량의 메탄올을 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 생성된 황색 오일을 DCM (3 mL) 중에 녹이고, 24 g 실리카 칼럼 상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 백색 결정질 고체 (370.3 mg, 1.017 mmol, 80% 수율)로서 수득하였다.

[1201] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.96 (br s, 1H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.93 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.37 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 3.17 (tt, J=12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.88 (br t, J=11.3 Hz, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.36 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[1202] LCMS MH⁺: 361.3. HPLC 체류 시간 1.16분. 방법 G.

[1203] 중간체 991H: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



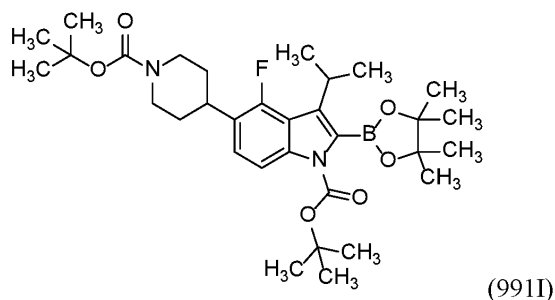
[1204]

[1205] tert-부틸 4-(4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (370 mg, 1.026 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (540 μ l, 2.258 mmol)를 테플론-커버된 교반용 막대를 함유하는 20 mL 바이알에서 THF (5132 μ l) 중에 용해시켰다. 다음에, 4-디메틸아미노피리딘 (12.54 mg, 0.103 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 투명한 연황색 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되었다. 잉여량의 용매를 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 잔류물을 DCM (~ 2 mL) 중에 녹이고, 24 g 실리카 칼럼 상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트를 백색 발포체 (4.57 g, 0.98 mmol, 99% 수율)로서 수득하였다.

[1206] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.85 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.12 (dd, J=8.4, 7.2 Hz, 1H), 3.29 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 3.14 (tt, J=12.0, 3.5 Hz, 1H), 2.87 (br t, J=11.4 Hz, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.34 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[1207] LCMS MH⁺: 461.4. HPLC 체류 시간 1.36분. 방법 G.

[1208] 중간체 991I: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-4-플루오로-3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1209]

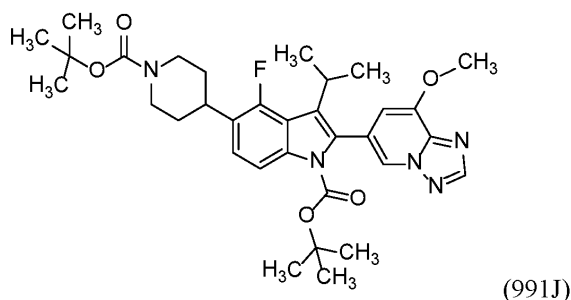
[1210] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트

(456.7 mg, 0.992 mmol) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (324 μ l, 1.587 mmol)을 테플론-커버된 교반용 막대를 함유하는 20 mL 바이알에서 THF (7933 μ l) 중에 용해시켰다. 바이알을 -20℃ (드라이 아이스/NMP 조)로 질소 분위기 하에 냉각시켰다. 리튬 다이소프로필아미드 (992 μ l, 1.983 mmol)를 바이알 (격막 마개를 통해 시린지를 통해)에 ~ 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 0℃로 천천히 가온되도록 하였다. 대부분의 출발 물질 (~75%)이 생성물로 전환되었다. 반응 혼합물을 10℃로 가온되도록 한 다음, 1 M KHSO₄ (5 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 x 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (2 x 3 mL)로 세척하고, 잉여량의 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM (2 mL) 중에 녹이고, 24 g 실리카 칼럼 상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-4-플루오로-3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트를 백색 고체 (468.9 mg, 0.72 mmol, 72.6% 수율, 90% 순도)로서 수득하였다.

[1211] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.61 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4, 7.1 Hz, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.87 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.71 (br s, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.44 (s, 12H).

[1212] LCMS MH⁺: 531.4. HPLC 체류 시간 1.39분. 방법 G.

[1213] 중간체 991J: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(8-에틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1214]

[1215] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-4-플루오로-3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.170 mmol) 및 6-브로모-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (42.8 mg, 0.188 mmol)을 적색 압력-방출 마개를 갖고 테플론-코팅된 교반용 막대를 함유하는 1-드램 바이알에 칭량하였다. THF (852 μ l) 및 인산삼칼륨 (170 μ l, 0.511 mmol)을 바이알에 첨가하고, 반응 혼합물을 질소를 반응 혼합물을 통해 3분 동안 버블링함으로써 탈기시켰다. 제2 세대 XPhos 전촉매 (4.02 mg, 5.11 μ mol)를 바이알에 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되었다. 수성 상을 제거하고, 잉여량의 용매를 유기 상으로부터 증발시켰다. 생성된 오렌지색 잔류물을 DCM (~ 3 mL) 중에 녹이고, 12 g 실리카 칼럼 상 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-4-플루오로-3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트를 탁한 무색 유리 (100.7 mg, 0.124 mmol, 72.9% 수율, 75% 순도)로서 수득하였다.

[1216] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.6, 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.39-4.22 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.19 (tt, J=12.0, 3.3 Hz, 1H), 2.99 (dtd, J=14.1, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.88 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.74 (br dd, J=12.5, 3.8 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.24 (d, J=2.0 Hz, 15H).

[1217] LCMS MH⁺: 608.6. HPLC 체류 시간 1.22분. 방법 G.

[1218] 실시예 991:

[1219] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-4-플루오로-3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (25 mg, 0.041 mmol)를 1-드램 바이알에서 30분 동안 2:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1.2 mL, 0.041 mmol)과 반응시킴으로써 Boc-탈보호시켰다. 톨루엔 (~0.15 mL)

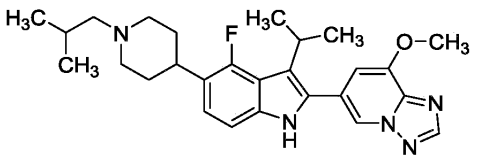
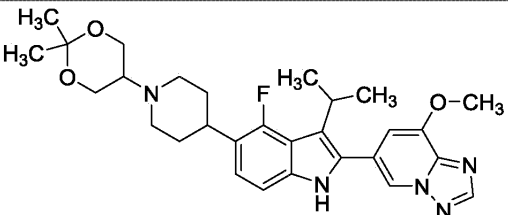
L)을 첨가한 다음, 잉여량의 용매를 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 생성된 잔류물을 NMP (0.411 mL) 중 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (10.00 mg, 0.082 mmol) 및 탄산칼륨 (28.4 mg, 0.206 mmol)과 함께 22℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되지 않았다. 반응 혼합물을 22℃에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 (3 mL 총 부피) 사이에 분배하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 1 mL)로 추출하였다. 잉여량의 용매를 합한 유기 추출물로부터 증발시켰다. DMF (~ 1.5 mL)를 생성된 잔류물에 첨가하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B에 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(4-(4-플루오로-3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (8.5 mg, 0.017 mmol, 42.1% 수율)를 수득하였다.

[1220] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.44 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 7.18 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.30 (br s, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.01-2.88 (m, 3H), 2.88-2.78 (m, 3H), 2.20 (br t, J=10.5 Hz, 3H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.73 (br s, 4H), 1.36 (br d, J=6.4 Hz, 6H).

[1221] LCMS MH⁺: 493. HPLC 체류 시간 1.30분. 방법 QC-ACN-AA-XB.

[1222] 하기 실시예를 실시예 991에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

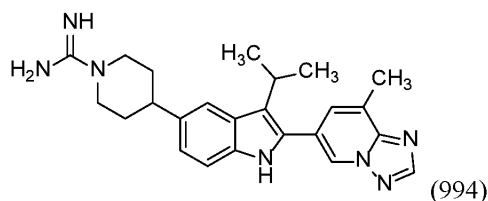
[1223] 표 26

Ex. No.	구조	LCMS MH ⁺	R _t (분)	HPLC 방법
992		464.5	1.5	QC-ACN-AA-XB
993		522	1.7	QC-ACN-AA-XB

[1224]

[1225] 실시예 994

[1226] 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복시이미드아미드



[1227] (994)

[1228] 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (15.77 mg, 0.042 mmol)을 DMF (0.422 mL) 중 1H-피라졸-1-카르복시이미드아미드 (5.81 mg, 0.053 mmol) 및 DIPEA (0.037 mL, 0.211 mmol)와 함께 75℃에서 8시간 동안 교반하였다. DMF (1 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을

정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 19분에 걸쳐 15-55% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복시이미드아미드 (8.4 mg, 0.019 mmol, 45.0% 수율)를 수득하였다.

[1229] LCMS MH⁺: 416.2 HPLC 체류 시간 1.23분. 방법 QC-ACN-AA-XB.

[1230] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.33-7.33 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 6H).

[1231] 생물학적 검정

[1232] 본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에 의해 확인할 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정을 본 발명의 화합물을 사용하여 수행하였다.

[1233] TLR7/8/9 억제 리포터 검정

[1234] 인간 TLR7, TLR8 또는 TLR9 수용체를 과다발현하는 HEK-블루™-세포 (인비보젠(Invivogen))를, 5개의 NF- κ B 및 AP-1-결합 부위에 융합된 IFN- β 최소 프로모터의 제어 하에 유도성 SEAP (분비 배아 알칼리성 포스파타제) 리포터 유전자를 사용하여 이들 수용체의 억제제를 스크리닝하는 데 사용하였다. 간략하게, 세포를 그라이너 384 웰 플레이트 내에 시딩한 다음 (TLR7의 경우 웰당 15000개 세포, TLR8의 경우 20,000개 및 TLR9의 경우 25,000개), 0.05 nM - 50 μ M의 최종 용량 반응 농도 범위를 생성하도록 DMSO 중 시험 화합물로 처리하였다. 실온에서 30분 화합물 사전-처리 후, 이어서 세포를 TLR7 리간드 (최종 농도 7.5 μ M의 가르디퀴모드), TLR8 리간드 (최종 농도 15.9 μ M의 R848) 또는 TLR9 리간드 (최종 농도 5 nM의 ODN2006)로 자극하여 SEAP의 생산을 유도하는 NF- κ B 및 AP-1을 활성화시켰다. 37°C, 5% CO₂에서의 22시간 인큐베이션 후, SEAP 수준은 제조업체의 설명서에 따라, SEAP의 검출을 가능하게 하는 세포 배양 배지인 HEK-블루™ 검출 시약 (인비보젠)의 첨가에 의해 결정하였다. 퍼센트 억제는 공지된 억제제로 처리된 웰과 비교하여, 효능제 플러스 DMSO 단독으로 처리된 웰에 존재하는 HEK-블루 신호의 % 감소로서 결정된다.

[1235] 표 27

[1236] TLR7/8/9 리포터 검정 데이터

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
1	34.5	69	3177	503	-	143.5	50000
2	3.7	5.1	9015	504	12.4	7.1	47457
3	3.9	2.2	1912	505	4.4	2.5	3098
4	0.3	0.7	1589	506	4.0	28.4	6661
5	0.5	2.7	818	507	645.6	3125.0	25265
6	1.1	9.8	1193	508	51.0	14.0	48633
7	0.7	4.7	6636	509	59.8	5.9	2801
8	0.3	2.2	1172	510	1.4	4.6	15300
9	-	0.5	21167	511	5.2	6.2	5624
10	0.5	1.7	479	512	2.8	1.2	2568
11	0.3	2.4	5385	513	2.6	2.6	4138
12	0.8	1.9	3063	514	3.1	1.9	3749
13	1	2.5	4778	515	1.5	1.2	1675
14	2.4	1.5	23273	516	3.3	1.4	3510
15	1.4	1.4	5113	517	5.7	1.5	6413
16	1	1.6	6321	518	1.9	2.5	11591
17	1.9	0.5	2501	519	3.0	2.4	3723
18	1.5	1.5	15008	520	2.8	3.2	6885
19	1	0.9	4802	521	2.6	3.9	4828
20	2.1	0.8	2694	522	4.5	6.2	25614
21	0.7	7.6	-	523	2.5	3.6	3660
22	-	2	1845	524	1.4	4.3	6234
23	0.4	3.3	4811	525	8.3	4.3	13427
24	0.4	0.8	2865	526	4.4	1.8	2474
25	0.3	3	2425	527	4.4	1.5	569
26	0.9	6.8	11110	528	30.8	16.5	9591

[1237]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
27	0.8	3.4	1767	529	33.7	17.0	10201
28	0.9	3.7	3052	530	10.5	7.0	653
29	0.3	1.8	1159	532	33.3	435.3	55
30	0.8	1.2	1534	533	8.0	281.1	1227
31	0.7	1.5	1998	534	27.4	677.0	7557
32	0.5	1.8	2399	535	29.9	209.0	1443
33	8.5	22.9	13118	536	8.4	15.9	3538
34	18.6	136.1	50000	537	2.2	3.3	6503
35	0.5	2.2	1426	538	0.5	12.5	1459
36	0.6	3.9	3545	539	1.2	15.1	3234
37	0.6	1.2	1907	540	0.4	1.5	1836
38	1.8	3.3	29477	541	0.3	1.8	1637
39	1.1	0.8	4245	542	2.3	56.7	50000
40	0.7	0.5	2462	543	1.7	11.0	1632
41	0.5	1.2	4334	544	1.8	6.5	5008
42	1.6	0.7	3114	545	1.5	4.9	1301
43	2.3	1.1	7816	546	71.6	85.3	7699
44	0.8	7	11301	547	42.4	135.0	6042
45	0.3	1.1	1757	548	5.5	30.0	4303
46	0.5	5.5	3032	549	1.5	20.7	-
47	4.8	45.5	10643	550	1.3	7.7	6413
48	2.1	83.7	9585	551	0.8	6.1	2317
49	14.2	56.8	50000	552	0.6	3.5	995
50	0.8	6.2	3409	553	5.3	29.0	3486
51	12.2	61.4	4680	554	1.8	10.9	6093
52	1.8	50.4	44293	555	0.3	2.1	2160
53	32.2	210.6	50000	556	0.4	5.5	3924
54	0.6	34.6	30085	557	0.4	6.5	2730

[1238]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)		Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
55	3.1	86.3	6521		558	3125.0	3125.0	16753
56	1.5	23.9	1602		559	634.2	288.6	483
57	4.7	7.4	3749		560	1308.6	149.4	1897
58	2.7	41.6	2939		561	1.5	5.8	1327
59	4.3	65.9	3116		562	2.2	6.2	6348
60	1.2	42.5	40436		563	0.8	2.6	1133
61	1.6	78.8	42221		564	0.4	1.8	1234
62	0.7	4.5	644		565	0.4	1.2	549
63	1.8	46.5	37047		566	0.3	1.2	1469
64	1.4	61.6	-		567	0.4	3.0	2235
65	10.1	175.6	11138		568	0.7	1.8	1451
66	0.7	3.7	2659		569	0.4	1.3	1565
67	1.1	9.2	5849		570	0.4	0.7	535
68	1.4	29	42823		571	5.1	1.9	1238
69	2.1	13.1	3833		572	20.3	30.5	24538
70	82.4	558.7	50000		573	2.6	3.6	1571
71	1.1	10.7	2476		574	-	20.5	6570
72	0.4	7.5	1383		575	1.1	8.0	1859
73	0.9	6	1270		576	0.9	6.5	1914
74	2.9	3.3	6631		577	2.0	9.7	2237
75	1	3.9	7158		578	5.4	23.2	7859
76	0.8	3.7	2587		579	2.1	18.7	1799
77	0.6	2.5	1579		580	4.1	84.8	5087
78	0.7	5.8	7303		581	31.5	1.9	2472
79	1.4	3.5	6255		582	0.6	3.6	2556
80	1	6.1	2209		583	1.0	12.2	13615
81	0.8	7	29110		584	2.1	12.1	3296
82	0.5	4.7	1654		585	6.4	95.3	25590

[1239]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
83	0.9	4	1958	586	34.6	84.5	2111
84	0.6	3.8	974	587	4.4	7.9	7380
85	0.6	2.9	481	588	2.4	10.6	50000
86	1	2.5	2326	589	2.6	0.7	4122
87	1	5.7	36053	590	172.6	132.0	6275
88	1.2	3.7	2005	591	180.4	2.0	5677
89	0.9	6.1	1594	592	384.6	353.6	81
90	0.2	3.4	1388	593	0.7	16.1	1785
91	1	1.3	2784	594	10.8	85.1	3928
92	1.2	3.3	6613	595	4.1	15.9	14361
93	1	5.6	2645	596	4.3	12.2	16277
94	0.3	5.7	3200	597	8.8	44.3	10928
95	0.4	18.9	1964	598	5.2	49.6	6302
96	0.6	19.7	1281	599	2.9	10.9	1738
97	3.5	5.2	1549	600	6.5	14.1	2652
98	0.8	2.0	1756	601	28.7	147.9	50000
99	29.3	33.5	4652	602	2.8	41.8	-
100	8.6	169.4	1721	603	2.1	50.0	42404
101	10.9	16.8	11330	604	4.5	132.1	37270
102	116.8	3125.0	13829	605	0.8	25.8	40711
103	5.3	174.1	2192	606	0.7	36.1	43596
104	7.0	10.0	1722	607	0.9	42.6	44356
105	0.8	27.1	813	608	1.8	55.6	50000
106	126.2	3125.0	12485	609	69.6	243.3	50000
107	2.1	5.3	2330	610	1.7	13.7	5711
108	79.7	29.0	4236	611	3.2	6.1	3382
109	153.0	699.9	427	612	5.6	174.9	2353
110	1.5	4.5	1516	613	48.8	3125.0	50000

[1240]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
111	1.0		1129	614	56.3	3125.0	47110
112	1.1	16.6	1974	615	12.8	470.8	1595
118	0.8	3.3	2382	616	12.5	607.4	901
119	0.2	0.6	2487	617	32.7	3125.0	50000
120	3.4	47.5	2015	618	9.1	634.9	2547
121	20.1	15.5	519	619	19.3	310.2	50000
122	9.6	89.5	663	620	0.7	1.3	58
123	28.9	32.0	2091	621	16.3	258.0	6809
124	4.6	33.7	5036	622	1.3	21.6	1590
125	5.0	67.2	1695	623	2.7	9.1	1106
126	18.7	312.9	605	624	1.6	12.1	1490
127	81.5	21.6	1339	625	0.9	11.2	554
128	0.4	12.1	2648	626	0.5	6.7	3181
131	109.2	16.6	1605	627	0.4	11.3	5872
132	2.6	8.2	844	628	-	231.9	50000
133	1.1	9.5	1436	629	0.7	7.4	3171
134	1.0	10.3	1076	630	1.1	8.7	1988
135	3.2	30.0	291	631	3.5	66.9	45473
136	42.1	189.3	2708	632	2.4	56.5	37917
138	0.3	19.6	760	633	568.1	3125.0	50000
140	0.7	7.2	2512	634	8.7	31.5	35483
141	0.9	13.2	1331	635	3.1	17.0	1515
142	58.4	1543.0	343	636	2.4	16.3	2448
143	5.7	-	424	637	34.0	1077.5	42907
144	2.0	7.8	779	638	5.8	152.6	3221
145	9.9	92.0	2127	639	5.0	140.1	3028
146	27.1	178.6	1487	640	1838.5	3125.0	3723
147	92.1	730.8	19901	641	0.3	14.9	1067

[1241]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
148	12.8	4.2	602	642	0.2	14.0	2517
149	47.3	709.4	214	643	0.6	197.5	22162
150	142.1	338.2	692	644	4.8	34.7	5784
151	0.3	5.0	1567	645	2.8	240.1	50000
152	0.8	3.7	1148	646	5.7	538.0	50000
153	6.4	144.5	3429	647	1.3	202.1	50000
154	10.4	35.4	1064	648	14.7	1700.8	50000
155	599.7	191.0	862	649	1.6	10.1	7355
156	2.8	17.2	2267	650	16.3	931.3	50000
157	0.8	3.0	1149	651	3.2	260.9	12737
158	0.7	2.9	1927	652	1.5	157.2	36400
159	7.0	63.2	8794	653	24.0	3125.0	50000
160	0.7	5.4	4991	654	7.9	603.3	50000
161	1.8	13.4	1402	655	1.4	115.5	9585
162	3.2	45.3	1711	656	131.7	2533.8	707
163	86.4	73.6	4947	657	416.4	3125.0	50000
164	9.0	15.0	3664	658	385.2	3125.0	50000
165	2.1	7.4	1816	659	809.7	3125.0	3750
166	2.7	17.8	3220	660	1717.8	268.1	1001
167	0.8	4.3	2471	661	868.3	85.9	544
168	0.4	1.9	3414	662	1.0	14.0	1349
169	1.2	12.5	7752	663	1.6	43.5	50000
170	1.2	4.4	8087	664	2.2	56.9	5998
171	1.3	3.7	11528	665	4.1	77.9	11847
172	0.4	4.1	5243	666	5.8	55.4	12108
173	2.3	14.6	2860	667	3.0	8.6	4501
174	0.5	2.1	3681	668	1.2	36.9	34156
175	0.8	5.8	23314	669	311.0	3125.0	50000

[1242]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
176	0.5	1.9	1708	670	8.3	59.6	50000
177	1.0	2.3	10674	671	2.1	30.3	18365
178	0.8	3.5	1802	672	1.0	8.4	2519
179	1.3	3.9	2038	673	1.9	29.2	42411
180	33.6	5.9	12825	674	1.2	14.4	663
181	1.9	2.6	1770	675	0.8	14.5	3586
182	12.6	0.8	4939	676	7.8	64.6	1693
183	8.4	2.0	5208	677	1.9	43.8	33978
184	3.3	2.0	5470	678	3.0	39.3	42260
185	7.7	3.3	6266	679	0.4	5.2	1181
186	5.2	8.3	14248	680	2.7	25.9	956
187	12.0	3.0	14559	681	5.5	47.7	1195
188	6.5	1.9	17971	682	1261.1	8.2	778
189	6.5	1.7	2760	683	-	1.7	124
190	2.3	11.0	12310	684	57.2	338.4	1468
191	14.8	6.8	6359	685	12.4	590.1	50000
192	8.7	3.3	9593	686	0.6	13.9	2172
193	5.7	44.0	4975	687	1.0	15.1	1738
194	5.0	22.3	15692	688	-	18.6	4136
195	1.6	35.9	3957	689	0.5	3.3	2779
196	1.3	25.1	8048	690	9.4	4.9	901
197	2.9	79.6	15694	691	50.6	6.2	408
198	2.7	9.8	4107	692	10.8	81.2	2415
199	1.8	12.8	8321	693	6.6	46.7	893
200	8.0	17.1	34036	694	5.8	70.3	1288
201	1.8	9.6	1952	695	6.2	23.5	1082
202	1.4	16.7	15339	696	0.2	13.4	1547
203	2.3	6.9	6028	697	0.2	9.3	1093

[1243]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
204	0.7	0.7	2020	698	2.6	41.4	1434
205	0.6	0.9	2764	699	1.1	18.1	1215
206	0.9	1.5	5737	700	1.8	25.6	1844
207	10.8	8.8	4618	701	2.4	8.0	2048
208	14.2	4.0	5041	702	2.9	9.9	658
209	3.9	5.9	8219	703	2.9	10.7	4601
210	3.4	6.2	4283	704	1.1	5.6	2013
211	14.8	211.6	14365	705	6.6	217.7	32501
212	10.6	347.6	2855	706	2.3	30.3	473
213	5.0	103.3	7241	707	5.2	156.8	27366
214	5.2	111.2	16506	708	6.0	55.2	2110
215	15.5	142.8	7579	709	6.3	357.5	8846
216	3.2	243.5	19247	710	16.2	290.8	16893
217	8.2	238.7	8148	711	3.6	35.1	989
218	5.2	103.9	11257	712	1.6	49.1	3058
219	34.0	18.3	10959	713	24.4	177.5	6626
220	0.7	3.2	672	714	0.8	3.7	2537
221	0.4	1.3	5315	715	0.2	3.6	3257
222	1.0	6.2	18169	716	0.6	117.2	43816
223	0.8	12.0	1074	717	5.5	46.3	46627
224	1.5	9.5	6973	718	3.4	36.7	44471
225	9.9	249.7	12206	719	0.5	3.1	616
226	8.9	8.9	18002	720	5.2	35.4	5037
227	11.6	20.8	5074	721	3.9	9.9	190
228	78.3	962.0	38220	722	3.3	17.5	2973
229	2.0	43.5	1047	723	2.9	21.0	7713
230	68.1	51.4	7285	724	1.4	4.4	782
231	2.4	6.0	6641	725	11.6	55.4	50000

[1244]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
232	2.3	7.0	1099	726	10.7	35.8	50000
233	1.0	1.5	15605	727	1.7	9.8	4497
234	0.6	6.2	7219	728	3.0	15.4	3903
235	1.7	10.4	3087	729	2.2	5.4	462
236	19.6	9.1	1180	730	27.4	152.8	13740
237	10.8	588.3	5935	731	1.7	8.6	3025
238	8.9	347.5	2625	732	2.3	7.6	3127
239	22.5	96.7	-	733	10.1	78.2	23792
240	6.6	22.9	6003	734	1.4	6.6	2862
241	18.9	4.9	2988	735	1.2	7.7	1963
242	2.9	5.6	3600	736	1.2	5.9	812
243	2.8	33.5	44062	737	1.1	5.9	4342
244	1.0	10.0	6270	738	0.4	5.5	4312
245	1.2	10.5	2648	739	2.0	11.2	15195
246	0.2	2.3	2259	740	1.0	4.7	2044
247	7.4	48.5	4394	741	12.2	93.6	50000
248	4.2	65.7	4582	742	1.0	9.2	5878
249	11.5	20.1	1823	743	0.9	5.1	2418
250	0.7	8.6	3422	744	3.7	13.4	1387
251	0.5	7.8	6316	745	0.7	5.1	1440
252	0.5	2.0	2551	746	4.5	12.9	4678
253	0.2	13.6	1001	747	3.5	20.0	6211
254	0.6	6.1	16008	748	1.8	14.3	3623
255	95.0	1125.6	3771	749	0.8	3.5	1354
256	178.6	1881.8	2121	750	1.3	5.4	1632
257	1703.8	435.7	995	751	2.7	11.6	2560
258	1235.5	404.7	5885	752	33.7	144.7	50000
259	12.2	137.1	1355	753	0.9	4.3	1923

[1245]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
260	0.4	13.9	2603	754	1.4	9.5	3789
261	2.1	28.3	8114	755	2.1	7.8	1019
262	0.6	5.3	1895	756	0.9	2.7	1275
263	1.1	2.8	5301	757	1.8	5.9	782
264	0.5	2.3	3949	758	1.0	8.1	2893
265	0.7	9.3	7028	759	0.7	12.5	3997
266	560.4	448.9	7984	760	1.2	8.0	2950
267	102.9	30.8	7300	761	8.9	71.5	50000
268	2.8	15.7	1894	762	0.9	8.1	5102
269	4.2	37.1	12314	763	2.5	8.1	4756
270	5.2	4.6	1573	764	1.4	10.9	4042
271	0.6	12.8	1346	765	0.9	3.4	1182
272	0.6	11.7	2416	766	1.3	11.4	4842
273	2.1	4.7	973	767	0.2	2.7	2496
274	1.1	19.0	3731	768	2.3	12.5	6751
275	3.1	25.5	10188	769	1.0	7.3	1769
276	5.4	52.0	1824	770	0.7	7.4	1794
277	10.4	61.2	2442	771	1.5	12.3	2281
278	100.6	70.6	2134	772	1.7	30.2	4855
279	61.7	58.7	3164	773	1.0	11.9	3304
280	0.6	12.4	4300	774	0.5	5.9	1009
281	0.7	15.0	6153	775	0.7	5.6	1735
282	1.7	5.9	10082	776	0.4	5.8	1398
283	4.9	6.3	2430	777	0.4	22.6	4974
284	3.3	8.0	1900	778	0.3	17.0	2934
285	1.5	15.1	6012	779	1.1	64.8	7100
286	0.5	0.8	3147	780	0.4	8.0	6227
287	1.0	0.5	3056	781	-	4.3	368

[1246]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
288	0.6	1.4	14105	782	1.6	6.2	5308
289	1.0	25.9	6126	783	0.5	4.1	3026
290	1.8	35.6	6254	784	2.3	6.3	6602
291	8.2	2.1	1568	785	1.0	5.8	-
292	18.3	1.4	1303	786	2.0	8.9	5342
293	0.5	15.8	5709	787	0.8	4.1	3246
294	0.8	21.1	19539	788	2.6	7.5	4575
295	1.9	45.6	2449	789	4.2	15.5	4153
296	3.1	47.4	10442	790	1.8	6.7	5742
297	5.0	26.3	2153	791	1.7	9.7	5028
298	10.8	45.7	625	792	1.3	6.4	3377
299	26.3	139.7	3432	793	1.5	5.9	4963
300	29.0	113.1	2658	794	2.9	13.9	5588
301	54.5	252.5	6442	795	2.2	8.6	3548
302	4.3	6.1	2971	796	1.7	7.2	5141
303	1.6	7.0	17114	797	1.4	5.4	4075
304	0.9	3.3	4541	798	2.1	7.9	3146
305	2.7	1.8	7034	799	8.3	18.1	6791
306	1.2	2.7	16966	800	8.5	37.4	16645
307	48.2	103.0	5320	801	1.8	10.5	2874
308	40.0	2.1	1533	802	3.3	5.8	5686
309	43.1	2.0	709	803	7.6	10.0	41531
310	181.4	307.2	112	804	5.1	5.2	5283
311	90.5	352.3	155	805	2.4	6.3	2830
312	5.7	55.6	4305	806	1.6	4.3	22288
313	5.4	80.6	3132	807	11.5	7.1	16216
314	11.9	18.3	1640	808	8.5	5.8	5987
315	268.6	557.9	1931	809	17.3	10.3	6047

[1247]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
316	318.9	491.7	3692	810	6.6	4.3	3609
317	19.8	71.8	8575	811	1.1	13.8	4068
318	6.8	25.5	2227	812	1.3	14.4	3769
319	0.2	7.9	10520	813	7.8	14.5	5006
320	0.3	14.2	3024	814	1.7	19.8	5168
321	0.7	4.6	6178	815	9.2	46.0	7886
322	2.0	7.7	2086	816	4.8	38.1	20361
323	2.6	35.3	5189	817	5.3	55.5	5416
324	1.6	2.9	1001	818	4.7	18.0	3734
325	1.4	12.4	1114	819	6.3	39.7	8031
326	1.2	6.7	2187	820	3.8	23.5	6111
327	0.9	4.1	1453	821	8.2	61.0	22760
328	4.3	4.3	1901	822	9.8	44.2	4011
329	3.2	18.5	1051	823	6.7	26.9	3040
330	1.0	14.4	1121	824	16.3	76.4	16936
331	2.5	6.4	5294	825	11.5	34.3	5468
332	3.6	4.1	3165	826	13.4	30.3	6312
333	3.3	5.3	3183	827	15.5	23.7	7064
334	2.9	1.9	2092	828	16.3	73.1	12747
335	1.1	6.3	1501	829	4.8	32.1	1999
336	4.9	4.7	2835	830	6.7	37.8	9523
337	2.0	5.2	2106	831	9.5	68.3	23615
338	1.6	5.8	8874	832	11.3	61.7	50000
339	4.1	5.6	14877	833	13.0	43.9	10940
340	1.5	6.5	5866	834	20.0	91.8	17529
341	1.9	4.2	2860	835	9.9	33.3	3968
342	3.7	3.0	1785	836	10.6	33.4	3228
343	3.6	19.0	330	837	10.4	35.7	5202

[1248]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
344	1.5	13.4	5474	838	622.3	2352.4	28501
345	5.1	37.6	1412	839	6.0	21.0	5577
346	4.2	66.6	4614	840	17.0	82.8	50000
347	1511.5	2255.2	8618	841	16.9	112.1	31037
348	5.5	-	1145	842	58.2	342.0	50000
349	1.5	3.9	1787	843	1.3	1.7	3654
350	5.6	12.5	4809	844	6.0	9.0	23608
351	39.9	18.4	5322	845	1.4	1.1	9868
352	29.5	56.5	11409	846	1.1	1.3	14078
353	38.5	44.2	24690	847	1.6	1.1	4430
354	18.2	12.5	2258	848	0.7	2.1	4492
355	8.3	107.0	6231	849	0.9	1.4	5017
358	13.6	29.7	6035	850	5.8	206.0	5624
359	6.8	8.9	1819	851	1.0	14.3	-
360	3.5	22.3	3619	852	3.5	34.6	10807
361	14.4	9.9	9225	853	0.5	3.2	2064
362	325.0	149.2	15799	854	0.4	4.9	13602
363	19.4	10.1	822	855	2.4	7.6	7042
364	9.2	7.0	1523	856	2.0	16.5	8337
365	5.6	10.6	3587	857	1.3	13.3	16943
366	29.0	8.7	1917	858	0.8	2.4	3330
367	16.3	3.8	4404	859	0.7	6.8	3367
368	57.0	19.1	2067	860	1.7	24.5	35290
369	19.2	4.7	1839	861	0.8	6.0	13098
370	23.4	15.8	2260	862	0.3	2.9	1324
371	17.0	6.1	1927	863	0.4	2.0	182
372	37.1	21.1	3472	864	0.4	3.5	3008
373	21.4	6.5	2329	865	0.2	3.4	4108

[1249]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
374	32.2	17.2	10078	866	1.1	2.8	312
375	11.6	10.3	2104	867	1.1	4.6	1371
376	9.5	5.2	1996	868	0.5	5.6	2088
377	9.0	3.0	-	869	2.0	11.8	2042
378	11.1	8.6	5732	870	0.5	4.7	3106
379	2.7	1.2	990	871	0.7	6.9	2472
380	6.7	12.1	1195	872	0.5	7.2	2838
381	7.8	2.4	764	873	0.8	8.6	3913
382	19.9	3.8	1894	874	1.7	10.9	766
383	79.8	59.6	18177	875	0.4	6.5	2240
384	5.9	7.0	2266	876	4.5	3.9	10992
385	7.8	62.9	31598	877	5.3	1.9	16225
386	0.9	9.3	5157	878	1.8	2.0	5697
387	1.4	6.1	3362	879	2.2	4.9	5146
388	1.6	7.1	6145	880	2.0	1.3	6187
389	2.8	2.1	7128	881	2.9	5.0	6005
390	33.2	151.4	50000	882	4.7	31.3	37052
391	0.2	0.9	1904	883	2.7	21.3	12076
392	1.7	6.0	50000	884	12.1	71.7	50000
393	2.7	1.5	1484	885	20.7	18.5	15041
394	1.2	2.7	1379	886	3.4	11.6	467
395	2.3	10.4	44660	887	2.5	11.6	1836
396	2.6	8.9	5113	888	1.0	4.8	1776
397	0.6	2.9	2183	889	2.0	7.6	421
398	6.3	41.9	12558	890	4.9	24.0	4315
399	1.1	3.8	857	891	0.2	5.2	534
400	2.5	13.5	2003	892	1.6	7.5	1379
401	5.9	98.5	21445	893	1.3	5.0	1100

[1250]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
402	2.5	8.6	6271	894	2.3	1.8	3303
403	5.5	12.9	1662	895	1.1	3.3	1000
404	1.3	7.2	50000	896	2.4	9.4	2732
405	2.1	1.9	2379	897	1.2	2.2	2357
406	0.6	1.8	747	898	2.2	12.0	3608
407	1.5	1.9	2290	899	3.8	21.2	2298
408	2.0	4.9	9828	900	4.1	19.7	16642
409	0.5	1.1	658	901	2.5	8.7	1286
410	1.5	1.0	1150	902	1.4	7.0	707
411	1.7	7.8	45491	903	1.6	6.4	724
412	0.5	1.8	2865	904	1.1	4.9	1239
413	1.2	33.5	632	905	1.1	4.4	567
414	1.4	4.9	3627	906	6.2	22.8	8854
415	2.7	4.9	2503	907	1.1	3.9	1053
416	5.4	16.4	22305	908	3.8	17.8	2192
417	10.1	46.9	26022	909	1.4	4.0	460
418	5.4	11.8	7590	910	1.6	7.2	789
419	1.1	2.6	279	911	1.0	5.6	1386
420	1.0	1.5	725	912	3.2	7.4	439
421	2.2	5.2	3405	913	9.2	40.7	50000
422	0.6	3.3	7855	914	0.9	4.2	1410
423	0.9	3.3	8387	915	1.1	4.5	1361
424	1.0	4.3	3152	916	1.6	5.5	1958
425	3.7	5.1	1149	917	1.1	4.3	1539
426	9.8	877.3	50000	918	1.9	11.2	3508
427	1.6	5.9	3650	919	3.8	21.0	3197
428	1.3	9.1	9034	920	3.9	15.2	1524
429	1.6	5.3	2074	921	1.4	10.0	2943

[1251]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
430	0.7	3.1	3572	922	3.0	12.4	3234
431	2.6	9.0	5462	923	1.6	6.6	652
432	0.1	1.8	1552	924	3.0	11.9	1986
433	6.3	6.6	32563	925	1.0	7.9	2357
434	1.4	3.7	5273	926	5.3	35.2	2859
435	7.7	11.8	24316	927	0.9	6.0	3676
436	3.0	3.3	6254	928	1.3	10.6	12118
437	0.8	0.7	1186	929	0.8	3.1	1289
438	2.7	5.7	2205	930	1.1	3.7	2277
439	7.7	17.3	23290	931	1.0	3.9	1317
440	3.4	5.7	24466	932	1.7	10.7	2686
441	8.5	10.0	41305	933	1.5	3.9	1814
442	9.1	3.9	2823	934	0.5	1.3	1715
443	19.7	3.4	5143	935	0.4	3.9	875
444	42.1	5.4	16934	936	6.2	13.8	1601
445	13.6	1.6	3324	937	1.4	3.1	1532
446	41.5	6.3	43852	938	1.2	5.6	1698
447	55.8	10.8	50000	939	2.1	7.0	1962
448	7.8	0.5	2338	940	0.7	2.6	1912
449	13.6	4.4	7125	941	0.4	1.5	1520
450	15.8	2.0	11508	942	2.5	14.7	7172
451	14.5	2.5	5148	943	1.0	6.2	9610
452	11.0	2.8	996	944	2.0	17.2	7735
453	20.9	3.4	18886	945	1.3	6.9	1954
454	38.9	3.1	10042	946	9.5	38.9	30228
455	7.3	1.4	2198	947	2.6	12.4	2448
456	98.6	27.6	15101	948	24.3	125.9	18223
457	16.4	1.6	6631	949	18.6	128.9	18701

[1252]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
458	7.8	8.1	30283	950	2.3	40.7	5688
459	14.4	6.4	13406	951	0.9	10.1	3767
460	7.3	6.0	50000	952	3.4	35.9	27912
461	4.3	1.1	-	953	2.3	13.4	5808
462	3.0	2.2	-	954	1.2	4.0	2148
463	41.4	3.6	6221	955	1.8	10.0	13172
464	3.1	3.8	13473	956	1.3	8.5	1629
465	18.5	1.8	4038	957	1.1	21.0	50000
466	21.7	3.1	8713	958	1.3	9.4	4557
467	14.1	2.2	4589	959	69.8	186.9	24350
468	3.7	11.4	2776	960	2.5	12.3	5034
469	4.5	37.1	10275	961	16.3	37.7	5021
470	8.2	10.0	3881	962	6.0	12.7	2523
471	8.5	14.7	5311	963	4.2	30.9	50000
472	5.3	2.6	2659	964	3.7	7.7	1522
473	6.0	16.9	25227	965	1.6	11.5	5622
474	-	13.6	2095	966	14.8	31.8	3080
475	0.5	1.8	4172	967	0.8	5.8	3780
476	0.4	0.8	1355	968	12.1	24.4	3588
477	6.1	49.1	50000	969	0.7	2.4	542
478	1.7	0.7	2435	970	11.4	28.9	3387
479	2.9	3.7	3906	971	20.9	22.3	2635
480	0.6	1.0	4213	972	3.9	15.5	2311
481	0.7	0.8	2203	973	32.8	134.2	50000
482	2.1	11.8	4192	974	2.6	4.9	2241
483	5.2	1.6	28163	975	2.9	5.2	2223
484	6.5	6.3	50000	976	1.5	6.8	6155
485	0.8	1.4	3415	977	1.0	1.6	604

[1253]

Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	Ex. No.	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
486	1.3	1.0	3158	978	2.0	3.4	3040
487	7.1	11.2	17398	979	8.1	12.4	11509
488	3.6	2.1	4172	980	1.9	3.6	868
489	-	2.7	4570	981	16.9	249.7	7530
490	10.3	156.9	9234	982	1.4	-	3106
491	11.5	49.9	2983	983	69.2	258.9	6108
492	5.6	173.4	16217	984	0.9	8.4	4750
493	7.1	76.4	3973	985	2.4	59.6	4832
494	5.5	82.8	6106	986	50.5	335.8	1256
495	14.4	186.5	10106	987	196.7	384.6	160
496	6.4	104.3	8003	988	1835.0	3125.0	413
497	2.2	97.2	4370	989	74.2	302.1	50000
498	6.5	154.2	9516	990	1.9	12.1	2592
499	55.0	31.2	50000	991	0.5	1.8	5591
500	0.7	6.8	1348	992	2.2	1.7	1461
501	1.5	11.4	8063	993	2.0	5.4	6521
502	11.9	47.9	3449	994	9.1	85.4	13067

[1254]

[1255]

억제 데이터

[1256]

생체내 마우스 TLR7 PD 모델:

[1257]

성체 수컷 C57BL/6 마우스를 실험에 사용하였다. 마우스 (군당 7 내지 10마리)를 체중에 기초하여 상이한 치료군으로 무작위화하였다. 각각의 치료군으로부터의 마우스에 비히클 또는 시험 화합물을 경구로 투여하였다. 비히클 또는 시험 화합물의 경구 투여 30분 후에, 마우스에 TLR7 PD 모델에 대한 가르디퀴모드의 복강내 주사를 켈린지하였다. 가르디퀴모드 주사 90분 후에, 마우스를 이소플루란 마취 하에 채혈하고, 혈장 IL-6 및 IFN-알파 수준을 상업적으로 입수가능한 ELISA 키트 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences), PBL 라이프 사이언시스(PBL Life Sciences))를 사용함으로써 추정하였다. 실험 말미에, 평균 시토카인 데이터를 플롯팅하고, 던넛 검정에서 일원 ANOVA를 수행하여 시험 화합물 치료군 대 비히클 대조군의 유의성을 계산하였다. 시토카인 유도 퍼센트 억제율 시험 화합물 치료군 대 비히클 대조군에 대해 계산하였다. 상이한 시험 화합물을 사용한 다중 연구로부터의 데이터는 표 28에 제시된다.

[1258] 표 28: 마우스 TLR7 PD 모델에서의 IL-6 및 IFN-알파의 퍼센트 억제

Ex. No.	용량 (mg/kg)	IL6의 % 억제	IFN-알파의 % 억제
6	0.0000375	10	9
	0.0001875	30	31
	0.00075	56	55
	0.003	64	66
	0.015	86	96
15	0.000625	18	11
	0.0025	49	27
	0.01	65	62
	0.04	84	88
	0.16	91	99
18	0.00055	9	7
	0.0022	22	10
	0.0088	50	44
	0.0352	60	66
	0.1408	80	99
25	0.00096	22	2
	0.00385	39	44
	0.01540	62	62
	0.06160	89	98
	0.24640	95	100
26	0.000655	20	1
	0.003276	40	33
	0.01638	56	68
	0.0819	91	99
	0.4095	98	100

[1259]

[1260] 전신 홍반성 루푸스 (SLE)의 NZB/W 모델:

[1261] 암컷 NZB/W 마우스를 스크리닝하고, 항-dsDNA 항체 및 뇨 NGAL (호중구 젤라티나제 회합된 리포칼린)의 역가에 기초하여 무작위화하였다. 마우스를 경구로, 24주 동안 1일 1회 비히클 또는 시험 화합물로 치료하였다. 질환 중증도에 대한 시험 화합물의 효과는 단백뇨, 뇨-NGAL, 뇨 TIMP1, 혈액 우레아 질소 (BUN), 항-dsDNA Ab 역가, 항-smRNP Ab 역가, 및 IL10 및 IL12p40의 혈장 수준을 포함한 종점을 측정함으로써 평가하였다. BUN의 경우에 절대 증가는 치료의 완료 후에 측정된 BUN 값에서 치료의 개시 전에 측정된 BUN 값을 감산함으로써 측정하였다. 실험 말미에, 모든 마우스를 CO₂ 질식에 의해 안락사시키고, 신장 샘플을 조직학에 적용하였다. 시험 화합물 치료군 대 비히클 대조군의 유의성을 계산하기 위해, 던넛 검정에서 일원 ANOVA를 수행하였다. 각각의 파라미터에 대한 질환 중증도의 퍼센트 감소를 시험 화합물 치료군 대 비히클 대조군에 대해 계산하였다. 누적 질환 점수 및 누적 질환 점수의 퍼센트 감소는 전체 질환 진행 중증도에 대한 영향을 반영하기 위해 단백뇨, 뇨-NGAL, 항-dsDNA Ab 역가 및 항-sm Ab 역가의 평균 억제를 고려하여 계산하였다. 상이한 시험 화합물을 사용한 다중 연구로부터의 데이터는 표 30에 제시된다.

표 30: 루푸스의 NZB/W 모델에서의 TLR7/8 억제제에 의한 질환 발생의 억제

% 억제										
Ex No	용량 (mg/kg)	단백뇨	혈 NGAL	혈 TIMP1	BUN	항-SmRN P Ab 역가	항-dsD NA Ab 역가	IL-12p 40	IL-10	누적 점수
	0.06	96	79	66	100	28	20	68	98	56
	0.25	96	84	73	100	48	34	78	93	66
	0.75	98	86	72	100	51	45	81	93	70
	2.5	97	93	80	100	55	55	83	97	75
15	0.1	98	78	94	100	40	23	75	100	60
	0.5	98	93	94	100	52	33	88	98	69
	1.5	99	93	95	100	61	43	87	100	74
	5	98	93	92	100	66	57	89	100	79
18	0.5	99	77	71	97	41	4	91	97	65
	3	99	80	73	100	51	51	93	98	70
	9	99	83	81	98	65	54	92	100	75
	30	98	84	82	100	68	62	93	97	78
25										