(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월21일
(11) 등록번호 10-1452520
(24) 등록일자 2014년10월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7020816
(22) 출원일자(국제) 2007년01월24일
심사청구일자 2011년12월06일
(85) 번역문제출일자 2008년08월25일
(65) 공개번호 10-2008-0091258
(43) 공개일자 2008년10월09일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2007/000256
(87) 국제공개번호 WO 2007/085188
국제공개일자 2007년08월02일
(30) 우선권주장
200610003229.6 2006년01월27일 중국(CN)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2003027114 A1

(73) 특허권자
샹하이 헨그루이 파마수티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 샹하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드, 279
(72) 발명자
탕 펭 초
중국 샹하이 200245 민항 디스트릭트 웬징 로드 279
수 위동
중국 샹하이 200245 민항 디스트릭트 웬징 로드 279
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인, 장성구

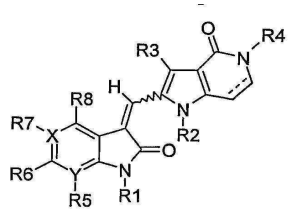
전체 청구항 수 : 총 30 항 심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 **피롤로[3,2-C]피리딘-4-온 2-인돌린온 단백질 키나제 억제제**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 2-인돌린온 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X, Y 및 ---- 는 명세서에서 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

또한, 전술된 화합물을 함유하는 약학 조성물, 이의 제조 방법 및 이의 약학적 용도, 특히 단백질 키나제 억제제로서의 용도가 기술되어 있다.

(72) 발명자

장 레이

중국 샹하이 200245 민항 디스트릭트 웬징 로드 279

시아오 루

중국 샹하이 200245 민항 디스트릭트 웬징 로드 279

(30) 우선권주장

200610065001.X 2006년03월15일 중국(CN)

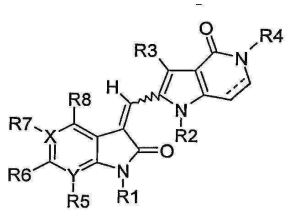
200610122000.4 2006년08월30일 중국(CN)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,



는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되고;

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-10}알킬로부터 선택되고;

R_3은 C_{1-10}알킬, 아릴 및 아릴-C_{1-10}알킬로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, 아릴 및 아릴-C_{1-10}알킬은 하나 이상의 할로겐 또는 하이드록시에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_4는 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ 및 $-(CH_2)NR_9R_{10}$으로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, C_{1-10}알콕실, 아릴옥실, 아미노-C_{1-10}알킬, 하이드록시-C_{1-10}알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_5, R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로-C_{1-10}알콕실, C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록실, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, -CN 및 $-NO_2$로부터 선택되되, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, C_{3-8}사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 C_{1-10}알킬, C_{1-10}알콕실 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_9 및 R_{10}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 아릴로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 아릴은 각각 독립적으로 C_{1-10}알킬, 아릴, 하이드록실 및 C_{1-10}알콕실로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고, 또는

R_9 및 R_{10}은 이들이 부착된 원자와 함께 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있되, 이때 4 내지 8원 고리는 추가적으로 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있고, 이렇게 형성된 4 내지 8원 고리는 C_{1-10}알킬, 하이드록실 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 각각 치환되거나 비치환되고;

R_{11}은 수소 또는 C_{1-10}알킬이고;

n은 2 내지 6이고;

r은 1 내지 6이되,

X 및 Y가 N인 경우에, R_5 및 R_7은 부재이고,

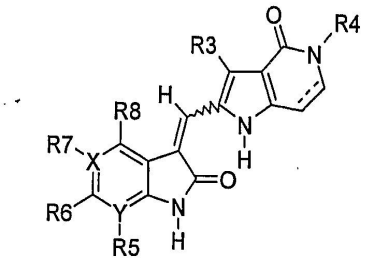
상기 헤테로사이클로알킬은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 3개 내지 7개 고리 원자의 모노사이클릭 또는 축합된 고리 기이고, 상기 아릴은 페닐 또는 나프틸이며, 상기 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개 헤테로 원자를 함유하는 5개 내지 12개 고리 원자의 방향족 고리이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 Ia의 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 Ia



상기 식에서,

는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되고;

R_3은 C_{1-10}알킬, 아릴 및 아릴-C_{1-10}알킬로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, 아릴 및 아릴-C_{1-10}알킬은 각각 독립적으로 하나 이상의 할로겐 또는 하이드록실에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_4는 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ 및 $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$으로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 각각 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, C_{1-10}알콕실, 아릴옥실, 아미노-C_{1-10}알킬, 하이드록시-C_{1-10}알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_5, R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로-C_{1-10}알콕실, C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록실, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, -CN 및 $-NO_2$로부터 선택되되, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, C_{3-8}사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 C_{1-10}알킬, C_{1-10}알콕실 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_9 및 R_{10}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 아릴로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 아릴은 각각 독립적으로 C_{1-10}알킬, 아릴, 하이드록실, 및 C_{1-10}알콕실로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고, 또는

R_9 및 R_{10}은 이들이 부착된 원자와 함께 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있되, 이때 4 내지 8원 고리는 추가적으로 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있으며, 이렇게 형성된 4 내지 8원 고리는 각각 C_{1-10}알킬, 하이드록실 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_{11}은 수소 또는 C_{1-10}알킬이고;

n은 2 내지 6이고;

r은 1 내지 6이되,

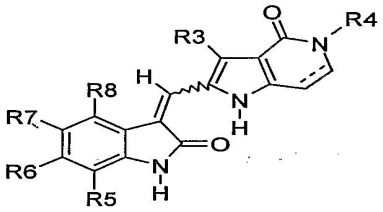
X 및 Y가 N인 경우에 R5 및 R7은 부재이다.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 Ib의 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 Ib



상기 식에서,



는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

R_3은 C_{1-10}알킬, 아릴 및 아릴-C_{1-10}알킬로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, 아릴 및 아릴-C_{1-10}알킬은 각각 독립적으로 하나 이상의 할로겐 또는 하이드록실에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_4는 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ 및 $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$으로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, C_{1-10}알콕실, 아릴옥실, 아미노-C_{1-10}알킬, 하이드록시-C_{1-10}알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_5, R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로-C_{1-10}알콕실, C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록실, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, -CN 및 $-NO_2$로부터 선택되되, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, C_{3-8}사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 C_{1-10}알킬, C_{1-10}알콕실 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_9 및 R_{10}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 아릴로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 아릴은 각각 독립적으로 C_{1-10}알킬, 아릴, 하이드록실 및 C_{1-10}알콕실로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고, 또는

R_9 및 R_{10}은 이들이 부착된 원자와 함께 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있되, 이때 4 내지 8원 고리는 추가적으로 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있으며, 이렇게 형성된 4 내지 8원 고리는 C_{1-10}알킬, 하이드록실 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_{11}은 수소 또는 C_{1-10}알킬이고;

n은 2 내지 6이고;

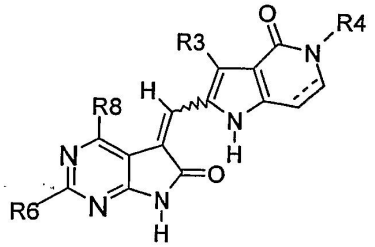
r은 1 내지 6이다.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 Ic의 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 Ic



상기 식에서,



는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

R_3은 C_{1-10}알킬, 아릴 및 아릴-C_{1-10}알킬로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, 아릴 및 아릴-C_{1-10}알킬은 각각 독립적으로 하나 이상의 할로겐 또는 하이드록실에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_4는 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ 및 $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$으로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, C_{1-10}알콕실, 아릴옥실, 아미노-C_{1-10}알킬, 하이드록시-C_{1-10}알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_6 및 R_8은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로-C_{1-10}알콕실, C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록실, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, -CN 및 $-NO_2$로부터 선택되되, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, C_{3-8}사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 각각 알킬, 알콕실 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_9 및 R_{10}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 아릴로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 또는 아릴은 각각 독립적으로 C_{1-10}알킬, 아릴, 하이드록실 및 C_{1-10}알콕실로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고, 또는

R_9 및 R_{10}은 이들이 부착된 원자와 함께 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있되, 이때 4 내지 8원 고리는 추가적으로 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있으며, 이렇게 형성된 4 내지 8원 고리는 C_{1-10}알킬, 하이드록실 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_{11}은 수소 또는 C_{1-10}알킬이고;

n은 2 내지 6이고;

r은 1 내지 6이다.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R_3이 트리플루오로메틸인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(7-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-폼아미드,

N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-아세트아미드,

2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-폼아미드,

N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-아세트아미드,

N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-메테인설폰아미드,

N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-아세트아미드,

4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온,

2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-

2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-아세트아미드,

N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-아세트아미드,

2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(7-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-메테인설폰아미드,

N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-아세트아미드,

4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온,

2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온,

N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-아세트아미드,

2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드,

2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[5-(4-메톡시-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7- 테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하

이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-몰폴린 -4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드,

2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드,

N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드,

2-(6-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(2,6-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(3-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이

드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드,

N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드,

2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드,

2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드,

2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[5-플루오로-6-(4-플루오로-벤질아미노)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

3-메틸-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하

이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

(S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드,

(S)-N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드,

(S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드,

(S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드,

3-메틸-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드,

N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드,

N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드,

2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

5-(2-다이메틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온,

N-{3-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드,

N-{3-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드,

5-(2-에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하

이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-하이드록시메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

5-(2-다이메틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-트라이플루오로메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-4-옥소-3-트라이플루오로메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트,

2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 락테이트,

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레에이트, 및

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 메실레이트

로 구성되는 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

하기 군으로부터 선택된 화합물:

5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-브로모-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-페닐-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-(4-플루오로-페닐)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘- 4-온,

4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-디하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온,

2-(5-클로로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-페닐-1,5,6,7-테트라하이드로- 피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

2-(5-클로로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-(4-플루오로-페닐)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로

[3,2-c]피리딘- 4-온,

N-{5-플루오로-3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드,

N-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일}-2-하이드록시-아세트아미드,

N-{5-플루오로-3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드,

2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2- 피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로- 피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-[5-플루오로-2-옥소-3-(4-옥소-3-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌)-2,3-디하이드로-1H- 인돌-6-일]-2-하이드록시-아세트아미드,

2-[5-플루오로-6-(4-플루오로-벤질아미노)-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-(4-플루오로-페닐)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온,

N-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일}-2-메톡시-아세트아미드,

2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온, 및

에틸-{2-[2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-4-옥소-1,4,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일]-에틸}-카르밤산 3차-부틸 에스터.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 염이 말산, 락트산, 말레산, 염산, 메테인설폰산, 황산, 인산, 시트르산, 아세트산 및 트라이플루오로아세트산으로 구성되는 군으로부터 선택된 산과 형성된 것인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

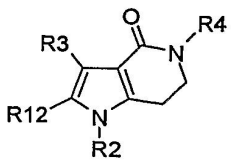
제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는,

백혈병, 고형 종양, 비만세포증, 골수증식성 증후군, 색소성 두드러기, 표피 과증식성 증후군, 건선, 전립선 과형성, 관절염, 만성 천식, 동맥 또는 이식 후 죽상동맥 경화증, 섬유증, 혈관신생, 혈관 성형술 후의 협착증 또는 재협착증, 망막병증, 황반 변성, 사구체신염, 당뇨병성 신장병, 염증성 장 질환, 크론병, 혈전 미세혈관병성 증후군, 이식 거절 또는 사구체병증, 간경변, 혈관간세포 증식 질환, 노화 점 및 접촉 피부염으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한, 약학 조성물.

청구항 10

제 1 항에 따른 화합물의 합성에서 중간물질인 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 II



상기 식에서,

R_2는 수소 및 C_{1-10}알킬로부터 선택되고;

R_3은 C_{1-10}알킬, 트라이플루오로메틸, 아릴 및 아릴-C_{1-10}알킬로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, 아릴 및 아릴-C_{1-10}알킬은 각각 선택적으로 하나 이상의 할로겐 또는 하이드록실에 의해 치환되고;

R_4는 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ 및 $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$으로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, C_{1-10}알콕실, 아릴옥실, 아미노-C_{1-10}알킬, 하이드록시-C_{1-10}알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고;

R_9 및 R_{10}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 아릴로부터 선택되되, 이때 상기 C_{1-10}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 아릴은 각각 독립적으로 C_{1-10}알킬, 아릴, 하이드록실 및 C_{1-10}알콕실로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되고, 또는

R_9 및 R_{10}은 이들이 부착된 원자와 함께 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있되, 이때 4 내지 8원 고리는 추가적으로 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있으며, 이렇게 형성된 4 내지 8원 고리는 C_{1-10}알킬, 하이드록실 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환되며;

R_{11}은 수소 또는 C_{1-10}알킬이고;

R_{12}는 수소 또는 알데하이드이고;

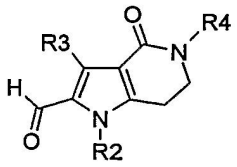
n은 2 내지 6이고;

r은 1 내지 6이다.

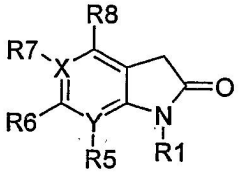
청구항 11

2-옥신돌 1몰당 1 내지 2㎖의 용매 중에서 피페리딘 또는 트라이에틸아민을 포함하는 염기의 존재 하에서 하기 화학식 A의 알데하이드 또는 케톤과 하기 화학식 B의 옥신돌을 반응시키고, 이어서 상기 혼합물을 2 내지 12시간 동안 가열시키는 것을 포함하는, 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

화학식 A



화학식 B



상기 식에서,

X, Y, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 및 R_8은 제 1 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 12

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 인간을 제외한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 단백질 키나제의 조절에 반응하는 단백질 키나제 관련 장애로부터 인간을 제외한 포유류를 치료하는 방법으로서, 상기 장애가 백혈병, 고형 종양, 비만세포증, 골수증식성 증후군, 색소성 두드러기, 표피 과증식성 증후군, 건선, 전립선 과형성, 관절염, 만성 천식, 동맥 또는 이식 후 죽상동맥 경화증, 섬유증, 혈관신생, 혈관 성형술 후의 협착증 또는 재협착증, 망막병증, 황반 변성, 사구체신염, 당뇨병성 신장병, 염증성 장 질환, 크론병, 혈전 미세혈관병성 증후군, 이식 거절 또는 사구체병증, 간경변, 혈관간세포 증식 질환, 노화 점 및 접촉 피부염으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환으로부터 선택되는, 방법.

청구항 13

제 9 항에 따른 약학 조성물을 치료학적 유효량으로 인간을 제외한 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 단백질 키나제의 조절에 반응하는 단백질 키나제 관련 장애로부터 인간을 제외한 포유류를 치료하는 방법으로서, 상기 장애가 백혈병, 고형 종양, 비만세포증, 골수증식성 증후군, 색소성 두드러기, 표피 과증식성 증후군, 건선, 전립선 과형성, 관절염, 만성 천식, 동맥 또는 이식 후 죽상동맥 경화증, 섬유증, 혈관신생, 혈관 성형술 후의 협착증 또는 재협착증, 망막병증, 황반 변성, 사구체신염, 당뇨병성 신장병, 염증성 장 질환, 크론병, 혈전 미세혈관병성 증후군, 이식 거절 또는 사구체병증, 간경변, 혈관간세포 증식 질환, 노화 점 및 접촉 피부염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 14

제 9 항에 있어서,

상기 화합물이, 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삽입 항생물질, 성장 인자 억제제, 세포 사이클 억제제, 효소, 토포아이소머라제(topoisomerase) 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항체, 세포독성제, 항호르몬제 및 항안드로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 다른 항종양제와 조합되는, 약학 조성물.

청구항 15

제 12 항에 있어서,

단백질 키나제가 EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, 오로라, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, Yrk 및 이들의 변이 형태로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 키나제인, 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

단백질 키나제가 HER-2, PDGFR, VEGFR-2, EGFR, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3 및 이들의 변이 형태로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 키나제인, 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

변이 형태가 돌연변이 형태 및 대립유전자 변이체를 포함하는, 방법.

청구항 18

삭제

청구항 19

제 12 항에 있어서,

백혈병이 만성 골수 백혈병, 삼계통 골수이형성증을 갖는 급성 골수 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 골수이형성 증후군 또는 혼합-계통 백혈병인, 방법.

청구항 20

제 12 항에 있어서,

고형 종양이 양성 또는 악성을 포함하는, 방법.

청구항 21

제 12 항에 있어서,

고형 종양이, 육종, 위장관 간질성 종양, 정상피종, 유암종, 비만 세포 종양, 폐 암종, 기관지 암종, 정상피종류, 미분화세포종, 고환 상피내 종양, 흑색종, 신경모세포종, 유두/난포 갑상선 암종, 악성 림프종, 비홉킨스 림프종, 다발성 내분비선 신생물 유형 2, 크롬친화성 세포종, 갑상선 암종, 부갑상선 과형성/선종, 결장 암, 결장직장 선종, 난소 암, 유방 암, 전립선 암종, 교모세포종, 뇌 종양, 악성 신경교종, 미분화 성상세포종, 교모세포종류, 췌장 암, 악성 흉막 중피종, 혈관모세포종, 혈관종; 신장, 간, 부신, 방광, 위(stomach), 직장, 질, 자궁 경부 또는 자궁 내막의 암종; 위 종양, 다발성 골수종, 목 및 머리 종양, 또는 악성 신장경화증인, 방법.

청구항 22

제 12 항에 있어서,

단백질 키나제 관련 장애가 암인, 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

암이, 폐 암, 골 암, 췌장 암, 피부 암, 머리 또는 목 암, 피부 또는 안내 흑색종, 자궁 암, 난소 암, 직장 암, 항문 영역 암, 위 암, 결장 암, 유방 암, 나팔관 암종, 자궁 내막 암종, 자궁 경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 홉킨스 병, 식도 암, 소장 암, 내분비계 암, 갑상선 암, 부갑상선 암, 부신 암, 연조직 육종, 요도 암, 음경 암, 전립선 암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광 암, 신장 또는 요관 암, 신장 세포 암종, 신장 골반 암종, 중추 신경계(CNS) 신생물, 1차 CNS 림프종, 척추 축 종양, 뇌간 신경아교종, 및 뇌하수체 선종으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 암인, 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

암이 위장관 간질성 종양, 신장 세포 암종, 유방 암, 결장직장 암, 비소세포 폐 암, 신경 내분비 종양, 갑상선 암, 소세포 폐 암, 비만세포증, 신경아교종, 육종, 급성 골수 백혈병, 전립선 암, 림프종 및 이들의 조합으로부터 선택되는 방법.

청구항 25

제 12 항에 있어서,

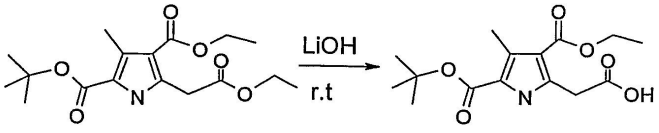
유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삽입 항생물질, 성장 인자 억제제, 세포 사이클 억제제, 효소, 토포아이소머라제 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항체, 세포독성제, 항호르몬제, 항안드로겐 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 항종양제를 공동투여하는 것을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 26

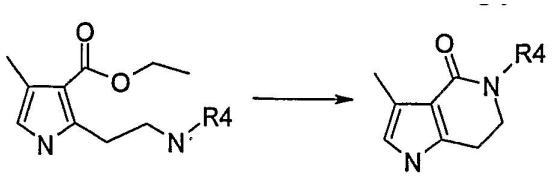
하기 화학식 IIa의 피롤 트라이에스터를 10℃ 내지 50℃의 온도에서 수성 수산화 리튬, 수산화 나트륨 및 수산화 칼륨으로부터 선택된 제 1 염기로 선택적으로 가수분해시켜 하기 화학식 IIb의 피롤산 다이에스터를 제조하는 단계; 및

하기 화학식 IIc의 피롤 아민 에스터를 용매 중에서 수산화 리튬, 트라이에틸아민, t-BuOK 및 트라이메틸 알루미늄으로부터 선택된 제 2 염기와 함께 가열시켜 하기 화학식 IId의 피롤로축합된 락탐의 환화 생성물을 제조하는 단계

를 포함하는, 제 10 항에 따른 하기 화학식 II의 중간물질의 제조 방법.

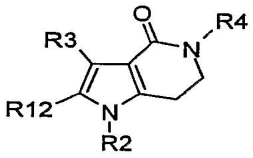


IIa IIb



IIc IId

화학식 II



상기 식에서,

R_2, R_3, R_4 및 R_{12}의 정의는 제 10 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

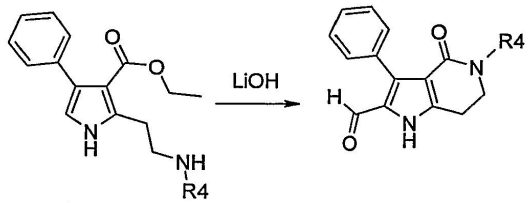
용매가 톨루엔 또는 글라이콜인, 방법.

청구항 28

삭제

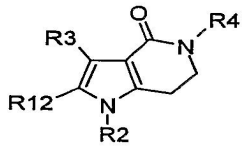
청구항 29

하기 화학식 IIe의 피롤 아민 에스터를 95% 에탄올 중에서 수산화 리튬 및 탄산 칼륨으로부터 선택된 염기와 함께 35℃ 내지 80℃의 반응 온도로 가열시켜 하기 화학식 IIf의 피롤로 락탐의 환화 생성물을 제조하는 단계를 포함하는, 제 10 항에 따른 하기 화학식 II의 중간물질의 제조 방법:



IIe IIf

화학식 II



상기 식에서,

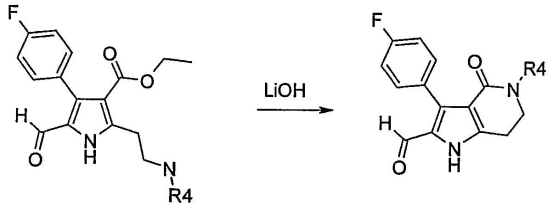
R_2, R_3, R_4 및 R_{12}의 정의는 제 10 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 30

삭제

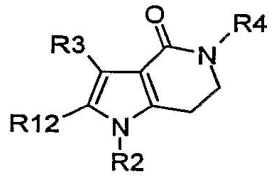
청구항 31

하기 화학식 IIg의 피롤 아민 에스터를 95% 에탄올 중에서 수산화 리튬 및 탄산 칼륨으로부터 선택된 염기와 함께 35℃ 내지 80℃의 반응 온도로 가열시켜 하기 화학식 IIh의 피롤로 락탐의 환화 생성물을 제조하는 단계를 포함하는, 제 10 항에 따른 하기 화학식 II의 중간물질의 제조 방법:



IIg IIh

화학식 II



상기 식에서,

R_2, R_3, R_4 및 R_{12}의 정의는 제 10 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 32

삭제

청구항 33

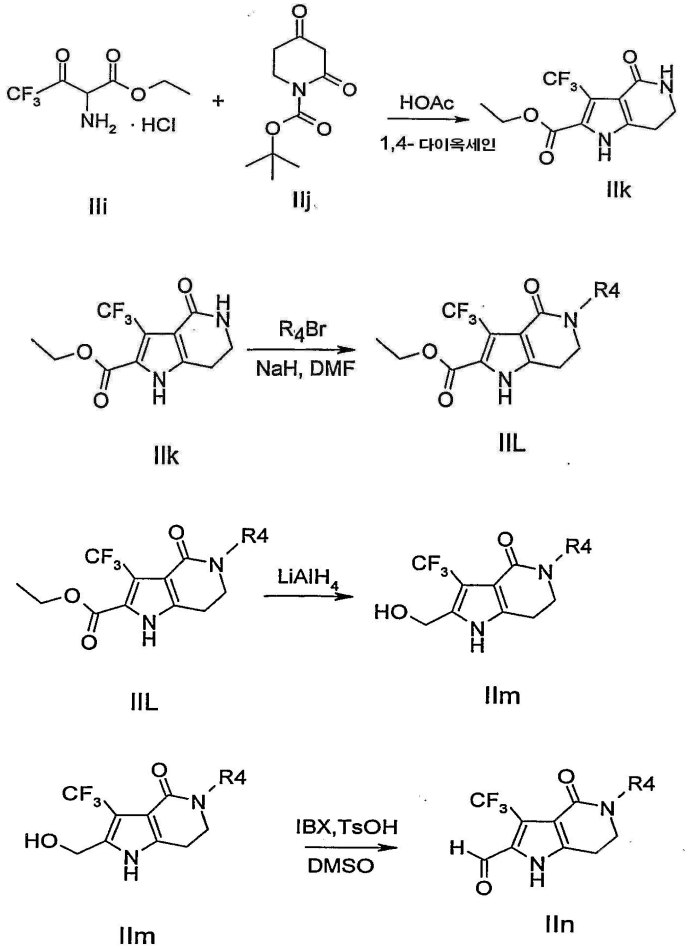
하기 화학식 IIi의 트라이플루오로메틸 아민 에스터 및 하기 화학식 IIj의 락탐 케톤을 아세트산에서 크노르(knorr) 환화 반응시켜 화학식 IIk의 트라이플루오로메틸 피롤로 락탐을 제조하는 단계;

하기 화학식 IIk의 트라이플루오로메틸 피롤로 락탐을 다이메틸 폼아미드 중에서 수소화 나트륨 및 R_4Br에 의해 선택적으로 알킬화시켜 하기 화학식 IIL의 화합물을 제조하는 단계:

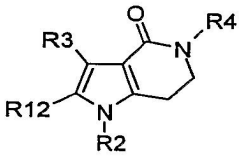
화학식 IIL의 화합물을 -5℃ 내지 25℃의 온도에서 테트라하이드로퓨란 또는 다이클로로메테인 중에서 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 DIBAL-H와 반응시켜 하기 화학식 IIm의 하이드록실 피롤로 락탐을 제조하는 단계; 및

화학식 IIm의 하이드록실 피롤로 락탐을 DMSO 중에서 산화제로서 2-요오도옥시벤조산 및 파라톨루엔설폰산을 사용하여 산화시켜 하기 화학식 IIn의 알데하이드 피롤로 락탐을 제조하는 단계

를 포함하는, 제 10 항에 따른 하기 화학식 II의 중간물질의 제조 방법:



화학식 II



상기 식에서,

R_2, R_3, R_4 및 R_{12}의 정의는 제 10 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 34

제 33 항에 있어서,

크노르 환화 반응의 온도가 100 내지 140℃인 방법.

청구항 35

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일련의 피롤로축합된 6원 헤테로사이클릭 화합물, 특히 신규의 2-(2-옥소인돌린-3-일리덴)메틸-6,7-다이하이드로-1H-피롤[3,2-c]피리딘-4(5H)-온 유도체, 이들의 제조 방법, 이들을 함유하는 약학 조성물 및 이들의 치료 용도, 특히 단백질 티로신 키나제 억제제로서의 이들의 약학적 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 세포 신호 전달은 이에 의해 세포외 자극이 세포의 내부로 전달되고 그 후에 여러 세포 과정을 조절하는 기본적인 메커니즘이다. 이들 신호는 증식, 분화, 세포사멸 및 운동성을 포함하는 세포 내에서의 여러 물리적 반응을 조절한다. 세포외 신호는 주변분비, 자가분비 및 내분비 인자뿐만 아니라 성장인자를 포함하는 다양한 종류의 가용성 인자의 형태를 취한다. 특정 투과막 수용체와 결합함으로써 성장인자 리간드는 세포외 신호를 세포내 신호 경로로 전달하여 각각의 세포가 세포외 신호에 응답하게 한다. 다수의 이들 신호 전달 과정에서는 특정 단백질 키나제 및 포스파타제(phosphatase)를 포함하는 단백질 인산화의 가역적 과정을 이용한다.

[0003] 단백질 키나제(PK)는 단백질의 티로신, 세린 및 트레오닌 잔기 상에서 하이드록시 기의 인산화를 촉진시키는 효소이며, 반면에 단백질 포스파타제는 인산화된 단백질 기질로부터 인산염 잔부를 가수분해한다. 단백질 키나제 및 단백질 포스파타제의 역기능은 신호 전달 과정에서 신호의 흐름을 균형잡히게 하고 조절한다. 단백질의 인산화 상태는 이의 배위, 효소 활성, 및 세포 위치에 영향을 미치고, 단백질 키나제 및 단백질 포스파타제의 상호 작용을 통해서 변경될 수 있다. 인산화는 신호 전달 과정에서 중요한 조절 메커니즘이고, 이러한 과정에서의 이상은 비정상적인 세포 분화, 변형 및 성장을 초래한다. 예를 들어, 세포는 그 DNA의 일부분이 종양유전자로 변형됨에 의해 암세포가 될 수 있다. 몇몇 그러한 종양형성 유전자는 성장 인자를 위한 수용체, 예컨대 티로신 키나제인 단백질을 암호화한다. 티로신 키나제는 또한 구성적으로 활성 형태로 돌연변이되어 사람의 여러 세포를 변형시킬 수 있다. 선택적으로, 정상 티로신 키나제 효소의 과발현에 의해 비정상적 세포 증식이 초래될 수도 있다.

[0004] 단백질 티로신 키나제(PTK)와 세린-트레오닌 키나제(STK)의 두 부류의 PK가 있다. PTK는 단백질 상의 티로신 잔기를 인산화한다. STK는 단백질 상의 세린 및/또는 트레오닌을 인산화한다. 티로신 키나제는 수용체 유형(세포외, 투과막 및 세포내 영역을 가짐)일 뿐만 아니라 비수용체 유형(전부 세포내 영역에 있음)일 수 있다. PTK 활성의 제 1 양태 중 하나는 세포 표면 단백질인 성장 인자 수용체와 관련된다. PTK 활성이 있는 성장 인자 수용체는 수용체 티로신 키나제(RTK)로서 공지되어 있다. 약 90개의 티로신 키나제가 사람의 게놈에서 확인되었으며, 이중 약 60개는 수용체 유형이며, 약 30개는 비수용체 유형이다. 이러한 것들은 이들이 결합되는 성장 인자의 과(family)에 따라 20개의 수용체 티로신 키나제 아과 및 10개의 비수용체 티로신 키나제 아과로 분류될 수 있다(문헌[Robinson et al, Oncogene, 2000, 19, 5548-5557] 참조). 이러한 유형에는 수용체 티로신 키나제의 EGF과, 예컨대 EGF, TGFα, Neu 및 erbB 수용체, 수용체 티로신 키나제의 인슐린과, 예컨대 인슐린 및 IGF1 수용체 및 인슐린-관련 수용체(IRR) 및 수용체 티로신 키나제의 클래스 III과, 예컨대 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 수용체 티로신 키나제, 예를 들면 PDGFα 및 PDGFβ 수용체, 줄기 세포 인자 수용체 티로신 키나제 SCF RTK(일반적으로 c-Kit로 공지됨), fms-관련 티로신 키나제 3(Flt3) 수용체 티로신 키나제 및 콜로니-자극 인자 1 수용체(CSF-1R) 티로신 키나제를 포함하고, 세포 성장 및 분화의 조절에서 중요한 작용을 하며, 성장 인자 및 사이토카인의 생산을 초래하는 세포 신호의 중요한 조절제이다(문헌[Schlessinger and Ullrich, *Neuron* 1992, 9, 383]). 이러한 키나제의 일부이지만 비제한적인 목록에는 Abl, ARaf, ATK, ATM, bcr-abl, Blk, BRaf, Brk, Btk, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CHK, 오로라(Aurora)A, 오로라B, 오로라C, cfms, c-fms, c-Kit, c-Met, cRaf1, CSF1R, CSK, c-Src, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, ERK1, ERK2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, Fps, Frk, Fyn, GSK, Gsk3a, Gsk3b, Hck, Chk, Ax1, Pim-1, Plh-1, IGF-1R, IKK, IKK1, IKK2, IKK3, INS-R, 인테그린(Integrin)-결합 키나제, Jak, JAK1, JAK2, JAK3, JNK, JNK, Lck, Lyn, MEK, MEK1, MEK2, p38, PDGFR, PIK, PKB1, PKB2, PKB3, PKC, PKCa, PKCb, PKCd, PKCe, PKCg, PKC1, PKCm, PKCz, PLK1, 폴로(Polo)형 키나제, PYK2, 타이(tie)$_1$, 타이$_2$, TrkA, TrkB, TrkC, UL13, UL97, VEGF-R1, VEGF-R2, Yes 및 Zap70이 포함된다. 단백질 키나제는 또한 타겟으로서 중추 신경계 장애, 예컨대 알쯔하이머병(문헌[Mandelkow, E. M. et al. *FEBS Lett*. 1992, 314, 315; Sengupta, A. et al. *Mol. Cell. Biochem*. 1997, 167,99]), 통감(문헌[Yashpal, K. J. *Neurosci*. 1995, 15, 3263-72]), 염증성 장애, 예컨대 관절염(문헌[Badger, J. *Pharmn Exp. Ther*. 1996, 279, 1453]), 건선(문헌[Dvir, et al, J. *Cell Biol*. 1991, 113, 857]), 골 질환, 예컨대 골다공증(문헌[Tanaka et al, *Nature*, 1996, 383, 528]), 암(문헌[Hunter and Pines, *Cell* 1994, 79, 573]), 동맥 경화(문헌[Hajjar and Pomerantz, *FASEB* J. 1992, 6,

2933]), 혈전증(문헌[Salari, *FEBS* 1990,263,104]), 대사 장애, 예컨대 당뇨병(Borthwick, A. C. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995,210,738), 혈관 증식 장애, 예컨대 혈관신생(문헌[Stravvn et al *Cancer Res.* 1996, 56, 3540; Jackson et al J. *Pharm. Exp. Ther.* 1998, 284, 687]), 재협착증(문헌[Buchdunger et al, *Proc, Nat. Acad. Sci USA* 1991, 92, 2258]), 자가면역 질환 및 이식 거부(문헌[Bolen and Brugge, *Ann. Rev. Immunol.* 1997, 15, 371]) 및 감염성 질환, 예컨대 바이러스 감염(문헌[Littler, *E. Nature* 1992,358,160]), 및 진균 감염(럼(Lum, R. T)의 국제 특허 출원 제 WO 9805335 A1 호, 1998년 2월 12일)과 관련된다.

[0005] RTK 매개된 신호 전달은 특이 성장 인자(리간드)와의 세포외 상호작용 및 이후의 내재성 단백질 티로신 키나제 활성 및 인산화의 수용체 이량체화의 일과성 자극에 의해 개시된다. 그러므로, 결합 부위는 세포내 신호 전달 분자에 의해 생성되어 적절한 세포 반응(예, 세포 분열, 대사 항상성 및 세포외 미세환경에 대한 반응)을 용이하게 하는 다양한 범위의 세포질 신호 분자와 착체를 형성한다.

[0006] 수용체 티로신 키나제와 관련하여, 이것은 또한 티로신 인산화 자리가 신호 분자의 SH2(src 상동체) 영역에 대한 높은 친화성 결합 자리로서 작용하는 것으로 보여 진다. 수용체 티로신 키나제와 결합하는 몇개의 세포내 기질 단백질이 확인되었다. 이들은 하기와 같은 두 개의 주요 군으로 나누어질 수 있다: (1) 촉매 영역을 갖는 기질; 및 (2) 상기 영역이 부족하지만 어댑터(adapter)로서 작용하고 촉매성 활성 분자와 결합되는 기질. 수용체 또는 단백질과 상기 기질의 SH2 영역 사이의 상호작용의 특이성은 인산화 티로신 잔기에 인접하여 둘러싸고 있는 아미노산 잔기에 의해 결정된다. SH2 영역과 특정 수용체 상의 포스포티로신 잔기를 둘러싸는 아미노산 서열 사이의 결합 친화성에서의 차이는 이들 기질 인산화 프로파일에서의 관측된 차이와 일치한다. 상기 관측은, 각 수용체 티로신 키나제의 작용이 발현 패턴 및 리간드 이용성 뿐만 아니라 특정 수용체에 의해 활성화된 하류 신호 전달 경로의 배열에 의해 결정된다는 것을 제시한다. 따라서, 인산화는 특이 성장 인자 수용체 및 분화 인자 수용체에 의해 보충된 신호 경로의 선택도를 결정하는 중요한 조절 단계를 제공한다. 단백질 티로신 키나제에서의 이상 발현 또는 돌연변이는, 비조절된 세포 증식(예, 악성 종양 성장) 또는 중요 발달 과정에서의 결함을 초래하는 것으로 보인다.

[0007] 상기와 같은 티로신 키나제의 돌연변이 및 과발현된 형태는 대부분 통상의 사람의 암, 예를 들면 백혈병, 유방암, 전립선암, 폐의 선암종 및 편평상피세포 암을 비롯한 비소세포 폐 암(NSCLC), 결장, 직장 및 위 암을 비롯한 위장관 암, 방광 암, 식도 암, 난소 암 및 췌장 암에 존재한다는 것을 알게 되었다. 추가적으로 사람의 종양 조직을 시험하는 경우, 티로신 키나제의 광범위한 보급 및 관련성이 추가적으로 확립될 것이라고 기대된다. 예를 들면, EGFR 티로신 키나제는 폐, 머리 및 목, 위장관, 유방, 식도, 난소, 자궁, 방광 및 갑상선의 종양을 비롯한 여러 사람의 암에서 돌연변이되고/되거나 과발현되는 것으로 보인다.

[0008] 하나의 아과는 EGFR(상피세포 성장 인자 수용체), HER2, HER3 및 HER4를 포함하는 "HER" 또는 "Erb" RTK를 지칭한다. 이러한 RTK는 단백질 상에서 티로신 잔기를 인산화시킬 수 있는 세포외 글라이코실화 리간드 결합 영역, 투과막 영역 및 세포내 세포질 촉매 영역으로 구성된다. 수용체 티로신 키나제의 효소 활성은 과발현 또는 리간드-매개된 이량체화에 의해 자극될 수 있다. 호모이량체 뿐만 아니라 헤테로이량체의 형성이 HER 수용체과에서 증명되고 있다. 호모이량체화의 예는 리간드의 EGF 과(EGF, 변형 성장 인자 알파, 베타셀룰린, 헤파린-결합 EGF 및 에피레귤린(epiregulin)을 포함함) 중의 하나에 의한 HER1(EGF 수용체)의 이량체화이다. 4개의 HER 수용체 키나제 중 헤테로이량체화는 리간드의 헤레귤린(또는 뉴레귤린이라 지칭됨) 과의 일원에 결합함으로써 촉진될 수 있다. HER2 및 HER3, 또는 HER3 및 HER4의 조합과 관련되는 것과 같은 이러한 헤테로이량체화에 의해 수용체들 중 하나(HER3)가 효소적으로 불활성이라고 할지라도 수용체 이량체의 티로신 키나제 활성의 상당한 자극을 초래한다. HER2의 키나제 활성은 또한 다양한 세포 유형에서 단지 수용체의 과발현에 의해 활성화되는 것으로 보인다. 수용체 호모이량체 및 헤테로이량체의 활성화는 수용체 및 다른 세포내 단백질 상의 티로신 잔기의 인산화를 초래한다. 이 후, 미세소관 관련 단백질 키나제(MAP 키나제) 및 포스파티디리노시톨3-키나제(PI3 키아나제)와 관련되는 것과 같은 세포내 신호 경로의 활성화가 뒤따른다. 이러한 경로의 활성화는 세포 증식 및 세포사멸의 억제를 초래하는 것으로 보인다. HER 키나제 신호의 억제는 세포 증식 및 생존을 억제하는 것으로 보인다.

[0009] 또 다른 RTK 아과는 인슐린 수용체(IR), 인슐린형 성장 인자 I 수용체(IGF-1R) 및 인슐린 수용체 관련 수용체(IRR)로 구성된다. IR 및 IGF-1R은 인슐린, IGF-I 및 IGF-II와 상호작용하여 전부 세포외에서 글라이코실화된 두 개의 α 아단위 및 세포막을 통과하고 티로신 키나제 영역을 함유하는 두개의 β 아단위의 헤테로사량체를 형성한다.

[0010] 제 3의 RTK 아과는 PDGFRα, PDGFRβ, CSFIR, c-Kit 및 c-fms를 포함하는 혈소판 유래 성장 인자("PDGFR") 군으로서 지칭된다. 이러한 수용체는 다수의 면역글로빈형 루프로 구성되는 글라이코실화 세포 영역 및 세포내 영역으로 구성되는데, 이때 티로신 키나제 영역에는 비관련 아미노산 서열이 개재되어 있다.

[0011] PDGFRα 및 PDGFRβ와 같은 혈소판 유래 성장 인자 수용체는 또한 투과막 티로신 키나제 수용체이다. 리간드의 결합 시, 이들은 호모이량체(PDGF-AA, PDGF-BB) 또는 헤테로이량체(PDGF-AB)를 형성한다. 수용체 이량체화 후 티로신 키나제가 활성화된다. 이로 인해, 하향 신호가 형성되며, 따라서 종양 성장을 지속시킬 수 있다. 이러한 유전자의 돌연변이는 리간드 결합과 무관하게 수용체를 활성화시켜 종양 형성의 원동력이 되는 것 같다. 몇몇 종양은 GIST와 같이 치료를 위한 유전자 마커로서 돌연변이된 PDGFR를 특징으로 할 수 있다. PDGFR를 활성화시키는 성장 인자인 PDGF의 발현은 다수의 상이한 종양 세포주, 그 중에서 유방, 결장, 난소, 전립선 암종, 육종, 및 교모세포종 세포주에서 관측되었다. 이러한 종양 중에서, 뇌 종양 및 전립선 암종(선암종 및 골 전이를 포함)이 특별히 관심이 되고 있다. 흥미로운 데이터가 또한 악성 신경교종(악성 성상세포종/교모세포종)과 관련하여 존재하고 있다.

[0012] c-Kit는 PDGF 수용체과에 속하는 티로신 키나제 수용체이며, 이의 리간드 SCF(줄기 세포 인자)의 결합 시 활성화된다. c-Kit의 발현 형태는 예를 들면 상이한 1차 고형 종양의 패널에서 연구되었다. c-Kit의 강한 발현은 그 중에서도 육종, 위장관 간질성 종양(GIST), 정상피종 및 유암종에서 발견될 수 있었다(문헌[Weber et al., J. *Clin. Oncol*. 22(14S), 9642(2004)] 참조). GIST는 다른 통상 형태의 장 암과는 진단적으로 다른 비상피 종양이다. 대분분 위에서 발생하지만, 적게는 소장에서도 발생하며, 또한 더욱 적게는 식도에서도 발생한다. 간, 장막, 및 복강으로의 전파를 관측할 수 있다. GIST는 아마도 일반적으로 장관의 자율 신경계의 일부를 형성하고 운동성를 조절하는 역할을 하는 카잘 간질 세포(ICC)로부터 발생하는 것 같다. GIST 중 대부분(50 내지 80%)은 c-Kit 유전자 돌연변이 때문에 발생한다. 장에서, c-Kit/CD117에 대한 양성적인 염색은 GIST일 것 같다. c-Kit의 돌연변이는 SCF에 의한 활성과 무관하게 c-Kit 작용을 가능하게 할 수 있고, 이로 인해 높은 세포 분열 비율 및 아마도 게놈 불안정화를 유도할 수 있다. 또한, 비만세포 종양 뿐만 아니라 비만세포증 및 관련 척수증식성 증후군 및 색소성 두드러기에 있어서, c-Kit의 변이가 관측될 수 있었다. c-Kit의 발현 및/또는 변이는 급성 골수 백혈병(AML) 및 악성 림프종에서 발견될 수 있다. c-Kit 발현은 또한 소세포 기관지 암종, 정상피종, 미분화 세포종, 고환 상피내 종양, 흑색종, 유방 암종, 신경모세포종, 어윙(Ewing) 육종, 일부 연부조직 육종 뿐만 아니라 유두/난포 갑상선 암종에서도 증명될 수 있다(문헌[Schutte et al., innovartis 3/2001] 참조). RET(감염 동안의 재배열) 프로토(proto)-종양 형성 유전자의 유전적 돌연변이는 예를 들면 크롬친화성 세포종, 수질 갑상선 암종 및 부갑상선 과형성/선암을 초래할 수 있는 다수의 내분비선 신생물 유형 2(MEN 2)를 갖는 환자에서 종양 형성성인 것으로 알려졌다(문헌[Huang et al., Cancer Res. 60, 6223-6(2000)] 참조). MEN 2를 갖는 환자에서, RET의 생식계열 돌연변이 및 때로는 야생형 RET 대립유전자의 3염색체 10개 미만에서의 돌연변이 RET 대립유전자의 복제가 주로 확인되었으며, 활성화되는 것으로 믿어진다. 즉, 수용체의 리간드-무관성 이량체화를 유발하는 것으로 믿어진다.

[0013] PDGFR 아과와의 유사성 때문에 때때로 후자 군에 포함되는 또 다른 군은 태아 간 키나제("FIk") 수용체 아과이다. 이러한 군은 키나제 삽입 영역-수용체 태아 간 키나제-1(KDR/FLK-1, VEGFR2), Flk-IR, Flk-4 및 Fms형 티로신 키나제 1(Flt-1)로 구성되는 것으로 믿어진다.

[0014] 티로신 키나제 성장 인자 수용체 아과의 또 다른 일원은 섬유아세포 성장 인자("FGF") 수용체 아군이다. 이러한 군은 4개의 수용체, 즉 FGFR 1 내지 4, 및 7개의 리간드, 즉 FGF 1 내지 7로 구성된다. 아직까지 잘 확립되어 있지 않지만, 상기 수용체는 다수의 면역글로빈형 루프를 함유하는 글라이코실화 세포외 영역 및 티로신 키나제 서열이 비관련 아미노산 서열의 영역에 의해 개재되는 세포내 영역으로 구성되는 것 같다.

[0015] 티로신 키나제 성장 인자 수용체 과의 또 다른 일원은 도관 내피 성장 인자("VEGF") 수용체 아군이며, VEGF는 PDGF와 유사한 이량체성 글라이코프로테인이지만 생체 내에서 상이한 생물학적 작용 및 타겟 세포 특이성을 갖는다. 특히, VEGFR는 혈관신생의 개시의 조절과 관련되는 것으로 알려져 있다. 특히, 고형 종양이 양호한 혈액 공급에 좌우되기 때문에, VEGFR의 억제 및 이에 따른 혈관신생은 상기 종양의 치료에서 임상학적으로 연구되고 있으며, 양호한 결과를 보여주고 있다. VEGF는 또한 백혈병 및 림프종에서 주요한 역할을 하며, 다양한 고형 악성 종양에서 크게 발현되며, 이것은 악성 질환 진행과 크게 관련되고 있다. VEGFR-2(KDR) 발현을 지닌 종양 질환의 예는 폐 암종, 유방 암종, 비홉킨스(Non Hodgkin) 림프종, 난소 암종, 췌장 암종, 악성 흉막 중피종 및 흑색종이다. 이들의 혈관신생 활성이외에, VEGFR의 리간드인 VEGF는 종양 세포에서 직접적인 프로(pro)-생존 효과에 의해 종양 성장을 촉진할 수 있다. PDGF는 또한 혈관신생, 즉 종양 성장을 계속하는데 중요한 새로운 혈관을 형성하는 과정과 관련된다. 일반적으로, 혈관신생은 태생 발달, 상처 치유 및 여성 생산 기능 중 몇

개의 구성 요소와 같은 과정에서 중요한 작용을 한다. 그러나, 바람직하지 않거나 또는 병리학적 혈관신생은 당뇨병성 망막증, 건선, 암, 류머티즘성 관절염, 아테롬, 카포시 육종 및 혈관종을 비롯한 다수의 질환 상태와 관련되고 있다. 혈관신생은 내피 세포의 성장의 촉진을 통해 자극된다. 산성 및 염기성 섬유아세포 성장 인자(aFGF 및 bFGF) 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF)를 포함하는, 실험실 내 내피세포 성장 촉진 활성을 지닌 몇 개의 폴리펩타이드가 확인되었다. 이의 수용체의 제한적인 발현 때문에, VEGF의 성장 인자 활성은, aFGF 및 bFGF의 성장 인자 활성과 비교하여 내피세포에 대해 비교적 특이적이다. 최근의 증거는, VEGF는 정상 및 병리학적 혈관신생 및 혈관 투과성 둘다의 중요한 자극제임을 교시한다. 이러한 사이토킨은 내피세포 증식, 프로테아제 발현 및 이동을 유발함으로써 혈관 발생 표현형을 유발하며, 이어서 이것은 병리학적 혈관신생의 특징인 과투과성의 조숙한 혈관 그물 구조의 형성을 촉진하는 모세관의 형성을 유도한다. 따라서, VEGF의 활성의 길항작용은 암과 같이 혈관신생 및/또는 증가된 혈관 투과성과 관련된 다수의 질환 상태의 치료, 특히 종양 발달을 억제하는데 유리할 것으로 기대된다.

[0016] FLT3은 유형 III 수용체 티로신 키나제(RTK) 과의 일원이다. FLT3(fms 형 티로신 키나제)는 또한 FLk-2(태아 간 키나제 2)로서 알려져 있다. FLT3 유전자의 이상 발현은 그 중에서도 급성 골수 백혈병(AML), 삼계통 골수이형성증을 지닌 AML(AML/TMDS), 급성 림프모구 백혈병(ALL), 및 골수이형성 증후군(MDS) 뿐만 아니라 MLL(혼합-계통 백혈병)을 포함하는 성인 및 아동 백혈병에서 볼 수 있다. FLT3 수용체의 돌연변이의 활성화는 급성 골수 백혈병(AML)을 지난 환자의 약 35%에서 발견되고 있고, 불량한 예후와 관련된다. 가장 흔한 돌연변이는 막근접 영역내의 프레임내 복제와 관련되며, 부가적으로 환자의 5 내지 10%가 아스파라긴 835에서 점 돌연변이를 갖는다. 이러한 돌연변이 모두는 FLT3의 티로신 키나제 활성의 구성적 활성화와 관련되며, 리간드의 부재 하에서 증식 및 생존적 신호를 초래한다. 상기 수용체의 돌연변이 형태를 발현시키는 환자는 감소된 치료 기회를 갖는 것으로 보인다. 따라서, 사람의 백혈병 및 골수이형성 증후군에서 과활성화(돌연변이)된 FLT3 키나제 활성 작용에 대한 증거들이 축적되어 있다.

[0017] 간세포 성장 인자(HGF) 수용체(c-MET 또는 HGFR)의 수용체 티로신 키나제(RTK)는 많은 사람의 암에서 종양 형성, 증진된 세포 운동성 및 침입성을 지닌 종양 진행 뿐만 아니라 전이에 관련되는 것으로 보인다(예를 들면, 문헌[Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J. & Salgia, R.(2003b). *Cancer Metastasis Rev*, 22, 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, P.T. & Salgia, R.(2002b). *Cytokine Growth Factor Rev*, 13, 41-59] 참조). c-MET(HGFR)는 소세포 폐 암(SCLC)을 비롯한 여러 사람의 암에서 과발현 또는 돌연변이를 통해 활성화될 수 있다(문헌[Ma, P. C, Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R.(2003a). *Cancer Res*, 63, 6272-6281] 참조).

[0018] c-MET는 Met 프로토-종양형성 유전자에 의해 암호화되고, 산란 인자(SF)로서 또한 지칭되는 간세포 성장 인자(HGF)의 생물학적 효과를 변환시키는 수용체 티로신 키나제이다(문헌[Jiang et al, *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 29: 209-248(1999)] 참조). c-MET 및 HGF는 비록 이들의 발현이 일반적으로 각각 상피 및 간엽 기원의 세포에 주로 한정되어 있다고 할지라도 다양한 조직에서 발현된다. c-MET 및 HGF는 정상의 포유류 발달에 필요하며 세포 이동, 세포 증식 및 생존, 형태발생적 분화 및 3차원적 관 구조(예, 세뇨관 세포, 분비기관 형성)의 구성에 중요한 것으로 보인다. 상피 세포에 대한 이러한 효과에 더하여, HGF/SF는 혈관신생적 인자로서 보고되어 있으며, 상피 세포에서의 c-MET 신호화는 혈관신생에 필요한 많은 세포 반응(증식, 운동성, 침입성)을 유발할 수 있다.

[0019] c-MET 수용체는 다수의 사람의 암에서 발현되는 것으로 보인다. c-Met 및 이의 리간드(HGF)는 또한 다수의 사람의 암(특히 육종)에서 상승된 수준으로 공발현하는 것으로 보인다. 그러나, 수용체 및 리간드가 일반적으로 상이한 세포 유형에 의해 발현되기 때문에 c-MET 신호화는 가장 일반적으로 종양-간질(종양-호스트) 상호 작용에 의해 조절된다. 더욱이, c-MET 유전자 증식, 돌연변이 및 재배열은 사람의 암의 아부류에서 관측되고 있다. c-Met 키나제를 활성화시키는 생식계열 돌연변이를 갖는 과는 다수의 신장 종양 뿐만 아니라 다른 조직에서의 종양에 걸리기 쉽다. 다수의 연구에 따르면, c-MET 및/또는 HGF/SF의 발현은 상이한 유형의 암(폐, 결장, 유방, 전립선, 간, 췌장, 뇌, 신장, 난소, 위, 피부, 및 뼈 암 포함)의 질환 진행 상태와 관련된다. 더욱이, c-MET 또는 HGF의 과발현은 폐, 간, 위 및 유방을 비롯한 다수의 주요 사람의 암에서 불량한 예후 및 질환 결과와 관련되는 것으로 보인다. c-MET는 또한 췌장 암, 신경아교종 및 간세포 암종과 같은 성공적인 치료 요법이 없는 암과 직접적으로 관련되고 있다.

[0020] 공지된 RTK 아과의 더욱 완전한 목록에 대해서는 문헌[Plowman et al., *DN&P* 7(6): 334-339(1994)]에 기술되어 있으며, 상기 문헌은 마치 그것이 본원에서 완전하게 기재되어 있는 것과 같이 임의 도면을 포함하여 참고로 결

합되어 있다.

[0021] 비수용체 티로신 키나제는 세포외 및 투과막 서열이 부족한 세포 효소들을 의미한다. 현재, 11개의 아과(Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack 및 LIMK)를 포함하는 24개 이상의 개별적인 비수용체 티로신 키나제가 확인되었다. 비수용체 티로신 키나제 중 Src 아과가 가장 많은 수의 PTK로 구성되며, Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 및 Yrk를 포함한다. 효소의 Src 아과는 종양 형성과 관련되어 있다. 비수용체 티로신 키나제의 더욱 상세한 논의는 문헌[Bolen, 1993, *Oncogen* 8: 2025-2031]에 제공되어 있으며, 상기 문헌은 본원에 참고로 결합되어 있다.

[0022] STK 유형의 몇몇 수용체 키나제가 존재한다고 할지라도, CTK와 같은 세린/트레오닌 키나제인 STK는 주로 세포내에 있다. STK는 가장 흔한 시토졸 키나제, 즉 세포질 세포기관 및 세포조직이외의 세포질 부분에서 그들의 기능을 실행하는 키나제이다. 시토졸은 세포의 중간 대사 및 생합성 활성이 일어나는 세포 내의 영역으로서, 예를 들면 이것은 단백질이 리보솜 상에서 합성되는 시토졸 중에 있다.

[0023] 암과 같은 과증식 질환의 추가적인 특징은 통상의 진핵 세포에서 단백질의 인산화의 정렬된 캐스케이드(cascade)와 관련되는 세포 사이클을 통해 진행을 조절하는 세포 경로에 대한 손상이다. 신호 전달 메카니즘에 있어서, 단백질 키나제의 몇몇 과는 세포 사이클 케스케이드에서 중요한 역할을 하는 것 같다. 가장 널리 연구되고 있는 세포 사이클 조절제는 사이클린 의존성 키나제 과(CDK)이다. 특정 시간에서 특이 CDK의 활성은 세포 사이클을 통해 진행을 개시하고 배위하는데 있어 필수적이다. 예를 들면, CDK4 단백질은 pRb로부터 전사 인자 E2F의 방출을 자극하고, 이어서 S 상의 유입에 필요한 유전자 전사를 증가시키기 위해 작용하는 망막아종 유전자 생산물 pRb를 인산화함으로써 세포 사이클(GO-GI-S 전이)에의 유입을 조절하는 것 같다. CDK4의 촉매 활성은 파트너 단백질인 사이클린 D에 결합함으로써 자극된다. 암과 세포 사이클 사이의 직접적인 연결에 대한 초기 설명 중 하나는 사이클린 D1 유전자가 증폭된 관측 및 많은 사람의 종양에서 증가된 사이클린 D 단백질 수준에 근거하여 만들어졌다.

[0024] 더욱 최근에, CDK 과와 구조적으로 구별되는 단백질 키나제가 확인되었는데, 이것은 세포 사이클을 조절하는데 중요한 작용을 하며 또한 종양 형성에서 중요한 것 같다. 이들은 드로소필라 오로라(*Drosophila aurora*) 및 에스 세레비시아에(*S. cerevisiae*) Ipl 1 단백질의 사람 상동체를 포함한다. 이러한 유전자의 3개의 사람의 상동체인 오로라-A, 오로라-B 및 오로라-C는 G2 및 유사분열을 통해 발현 및 키나제 활성의 피크를 보여 주는 세포 사이클 조절된 세린-트레오닌 단백질 키나제를 암호화한다. 몇몇 관측 내용은, 암에서 오로라 단백질, 특히 오로라-A 및 오로라-B가 관련된다는 것을 보여 준다. 사람의 종양 세포주의 역배열 올리고뉴클레오타이드 치료에 의해 오로라-A 발현 및 작용을 제거하면 세포 사이클이 중지되고 항증식 효과가 발휘된다. 부가적으로, 오로라-A 및 오로라-B의 소분자 억제제는 사람의 종양 세포에서 항증식 효과를 갖는다는 것을 알게 되었다.

[0025] 암과 관련하여, 종양을 발달시키는 과잉의 세포 증식을 설명하는데 진전된 주요 가설 중 두 개는 PK 조절되는 것으로 알려진 기능과 관련되는 것이다. 즉, 이것은, 악성 세포 성장은 세포 분열 및/또는 분화를 조절하는 메카니즘에서의 파괴로부터 비롯된다는 것을 시사하고 있다. 다수의 프로토-종양 형성 유전자의 단백질 생산물은 세포 성장 및 분화를 조절하는 신호 전달 경로와 관련되는 것으로 보인다. 이러한 프로토-종양 형성 유전자의 단백질 생산물은 상술된 바와 같이 세포외 성장 인자, 투과막 성장 인자 PTK 수용체(RTK), 세포질 PTK(CTK) 및 시토졸 STK를 포함한다.

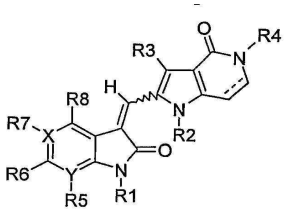
[0026] 용이하게 합성될 수 있고, 항종양 세포 증식 활성을 갖는 하나 이상의 RTK, CTK 또는 STK의 잠재적인 억제제이며, 그대로 RTK, CTK 또는 STK 조절된, 혈관신생 매개된 또는 과증식 장애를 치료 또는 호전시키는데 유용한 소분자 화합물의 필요성이 존재하고 있다.

[0027] 발명의 개요

[0028] 본 발명은 화학식 I의 인돌린온 화합물 및 단백질 키나제 관련 장애 또는 질환을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 이러한 화학식 I의 화합물은 단백질 신호 전달을 조정, 조절 및/또는 억제할 수 있다. 이러한 화합물은 세포 증식 질병, 예컨대 암, 혈관신생, 동맥 경화증, 재협착증, 대사 장애, 예컨대 당뇨병, 염증성 질병, 예컨대 건선, 만성 폐쇄성 폐질환, 및 관절염, 혈관 증식 장애, 예컨대 당뇨병성 망막증, 나이-관련 시력 감퇴 및 미숙아 망막증, 자가 면역 질병 및 이식 거부, 중추 신경계 장애, 예컨대 알쯔하이머 병, 통감, 골 질환, 예컨대 골다공증, 감염 질환, 예컨대 바이러스 및 진균 감염을 포함하는 비조절된 단백질 키나제 변환에 관련된 질환의 치료에 유용하다.

[0029] 따라서, 제 1 양태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체의 제공에 관한 것이다:

화학식 I



[0030]

[0031] 상기 식에서,

[0032] ---- 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0033] X 및 Y는 각각 독립적으로 C 및 N으로부터 선택되되,

[0034] X 및 Y가 N인 경우, R5 및 R7은 부재하고;

[0035] R1 및 R2는 각각 서로 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕실, 아릴옥실, $-COOR_9$, $-CONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$ 및 $-P(=O)(OR_9)(OR_{10})$으로부터 선택되고;

[0036] R3은 알킬, 트라이플루오로메틸, 아릴 및 아르알킬로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 아릴 및 아르알킬은 하나 이상의 할로겐 및 수소에 의해 치환되고;

[0037] R4는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알켄일, 알킨일, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ 및 $-(CH_2)HNR_9R_{10}$으로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되고;

[0038] X 및 Y가 C인 경우, R5, R6, R7 및 R8은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로알콕실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록실, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ 및 $-NO_2$로부터 선택되되, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 알킬, 알콕실 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0039] R_9 및 R_{10}은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 알킬, 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산 및 카복실산 에스터로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0040] R_9 및 R_{10}은 이들이 부착된 원자와 함께 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있되, 이때 5 내지 8원 고리는 추가적으로 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있고, 이렇게 형성된 4 내지 8원 고리는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터, 할로겐 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되고;

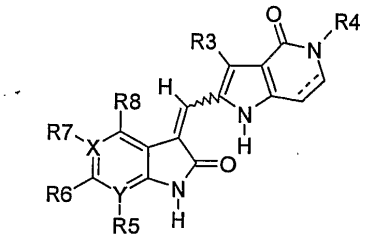
[0041] R_{11}은 수소 또는 알킬이고;

[0042] n은 2 내지 6이고;

[0043] r은 1 내지 6이다.

[0044] 이러한 실시양태의 또 다른 구체적인 양태에서, 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체 이성질체이다:

화학식 Ia

[0045] 

[0046] 상기 식에서,

[0047] ---- 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0048] X 및 Y는 C 및 N으로부터 선택되되,

[0049] X 및 Y가 각각 독립적으로 N인 경우, R5 및 R7은 부재하고;

[0050] R3은 알킬, 트라이플루오로메틸, 아릴 및 아르알킬로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 아릴 및 아르알킬은 각각 독립적으로 하나 이상의 할로겐 및 수소에 의해 치환되고;

[0051] R4는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴, 알켄일, 알킨일, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ 및 $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$으로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 선택적으로 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 독립적으로 치환되고;

[0052] X 및 Y가 각각 독립적으로 C인 경우, R5, R6, R7 및 R8은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로알콕실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록실, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, -CN 및 $-NO_2$로부터 선택되되, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 알킬, 알콕실 및 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0053] R_9 및 R_{10}은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산 및 카복실산 에스터로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0054] R_9 및 R_{10}은 이들이 부착된 원자와 함께 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있되, 이때 5 내지 8원 고리는 추가적으로 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있으며, 이렇게 형성된 4 내지 8원 고리는 선택적으로 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터, 할로겐 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 독립적으로 치환되고;

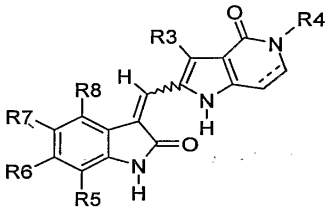
[0055] R_{11}은 수소 또는 알킬이고;

[0056] n은 2 내지 6이고;

[0057] r은 1 내지 6이다.

[0058] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체이다:

화학식 Ib



[0059]

[0060] 상기 식에서,

[0061] 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0062] R3은 알킬, 트라이플루오로메틸, 아릴 및 아르알킬로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 아릴 및 아르알킬은 하나 이상의 할로겐 및 수소에 의해 치환되고;

[0063] R4는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알켄일, 알킨일, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ 및 $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$으로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환되고;

[0064] X 및 Y는 각각 독립적으로 C이며, 이 경우 R5, R6, R7 및 R8은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로알콕실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록실, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, -CN 및 $-NO_2$로부터 선택되되, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 알킬, 알콕실 또는 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0065] R_9 및 R_{10}은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 알킬, 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산 및 카복실산 에스터로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0066] R_9 및 R_{10}은 이들이 부착된 원자와 함께 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있되, 이때 5 내지 8원 고리는 추가적으로 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있으며, 이렇게 형성된 4 내지 8원 고리는 선택적으로 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터, 할로겐 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

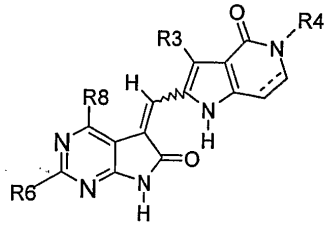
[0067] R_{11}은 수소 또는 알킬이고;

[0068] n은 2 내지 6이고;

[0069] r은 1 내지 6이다.

[0070] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체에 관한 것이다:

화학식 Ic



[0071]

[0072] 상기 식에서,

[0073] ---- 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0074] R3은 알킬, 트라이플루오로메틸, 아릴 및 아르알킬로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 아릴 및 아르알킬은 하나 이상의 할로겐 및 수소에 의해 치환되고;

[0075] R4는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알켄일, 알킨일, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ 및 $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$으로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 선택적으로 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0076] X 및 Y는 C이며, 이 경우 R5, R6, R7 및 R8은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로알콕실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록실, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, -CN 및 $-NO_2$로부터 선택되되, 이때 상기 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 알킬, 알콕실 또는 할로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0077] R_9 및 R_{10}은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산 및 카복실산 에스터로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0078] R_9 및 R_{10}은 이들이 부착된 원자와 함께 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있되, 이때 5 내지 8원 고리는 추가적으로 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있으며, 이렇게 형성된 4 내지 8원 고리는 선택적으로 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터, 할로겐 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0079] R_{11}은 수소 또는 알킬이고;

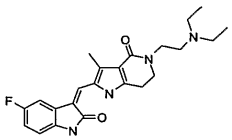
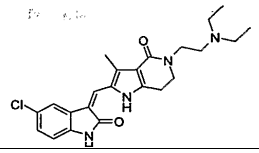
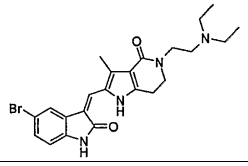
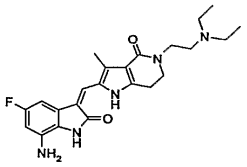
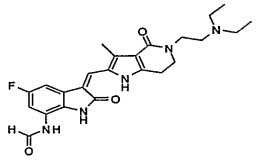
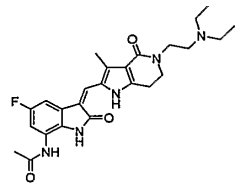
[0080] n은 2 내지 6이고;

[0081] r은 1 내지 6이다.

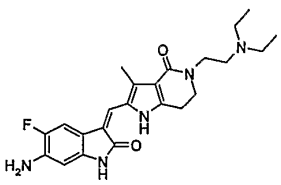
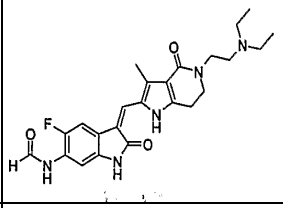
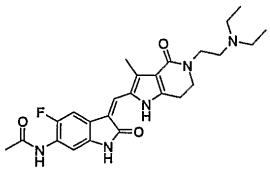
[0082] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 하기 표 I에 열거된 군으로부터 선택된 화합물이다.

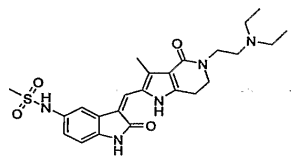
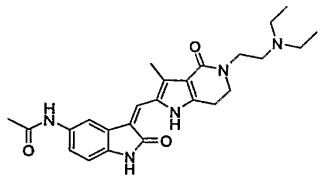
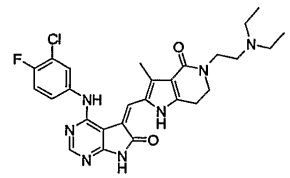
표 I

[0083]

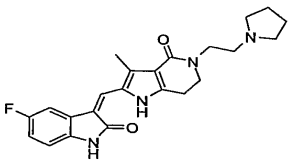
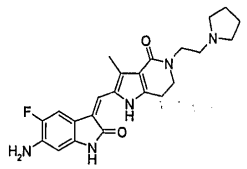
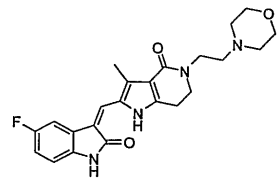
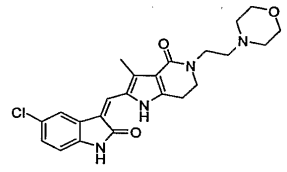
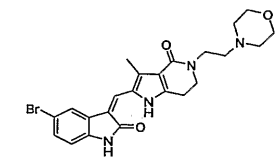
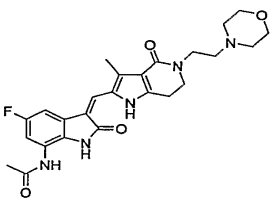
하기 언급된 실시예 번호	구조	화합물명
1		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
2		2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
3		2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
4		2-(7-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
5		N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-폼아미드
6		N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-아세트아미드

[0084]

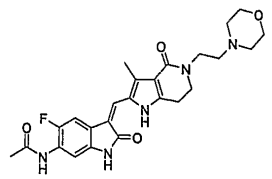
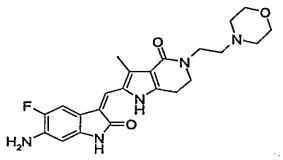
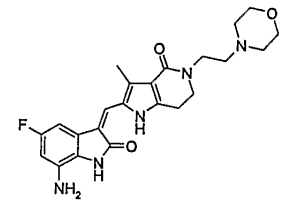
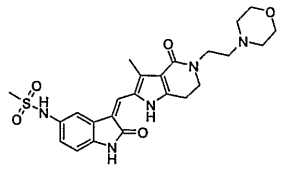
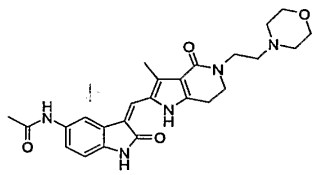
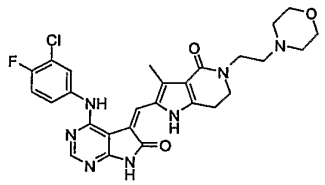
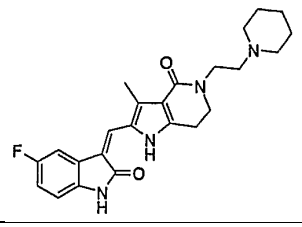
7		2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
8		N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-폼아미드
9		N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-아세트아미드

10		N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-메테인설폰아미드
11		N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-아세트아미드
12		4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온

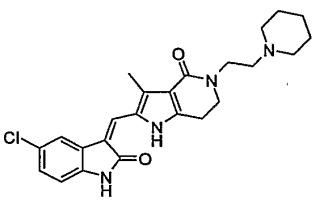
[0085]

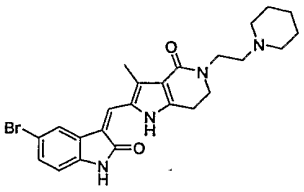
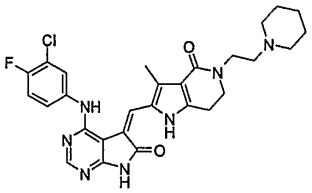
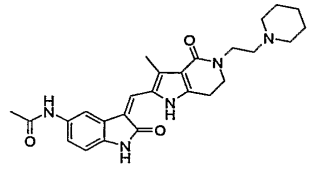
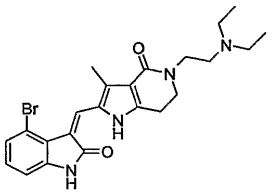
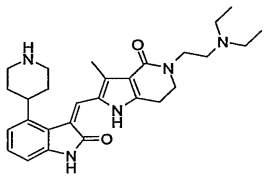
13		2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
14		2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
15		2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
16		2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
17		2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
18		N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-아트아미드

[0086]

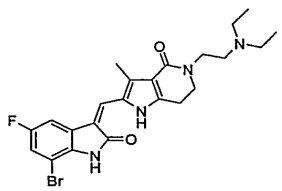
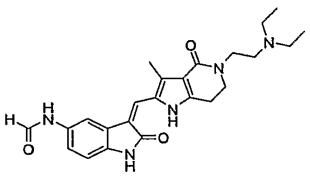
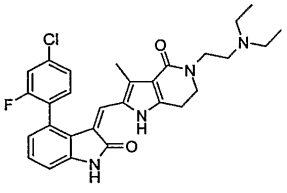
19		N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-아세트아미드
20		2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
21		2-(7-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
22		N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-메테인설폰아미드
23		N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-아세트아미드
24		4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온
25		2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

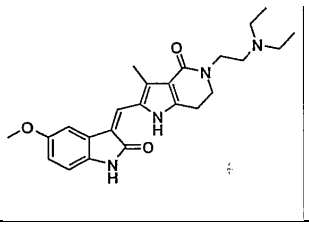
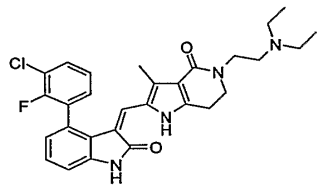
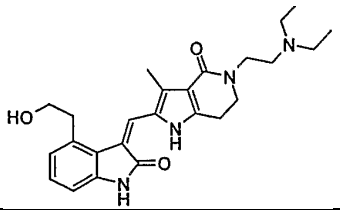
[0087]

26		2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

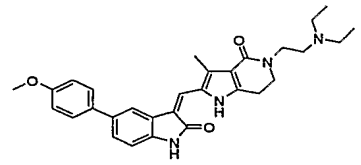
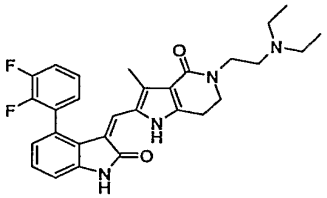
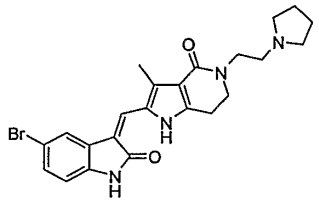
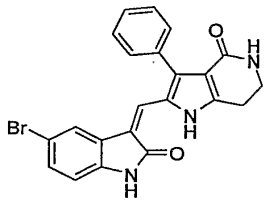
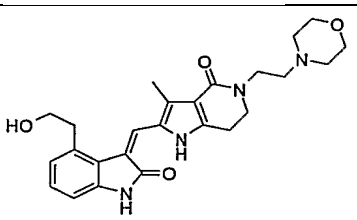
27		2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
28		4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온
29		N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-아세트아미드
30		2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
31		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

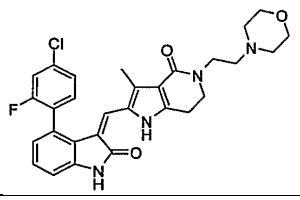
[0088]

32		2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
33		N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드
34		2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

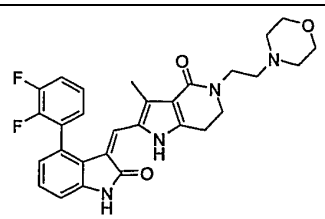
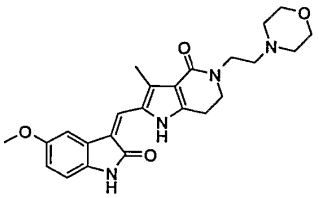
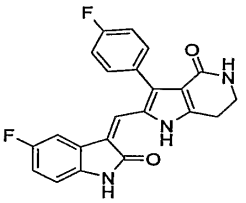
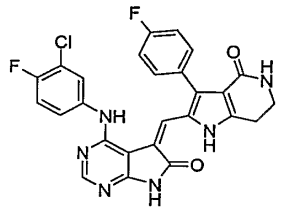
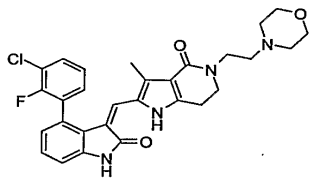
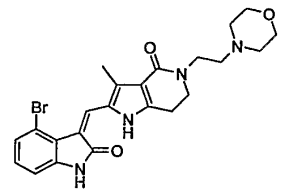
35		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
36		2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
37		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0089]

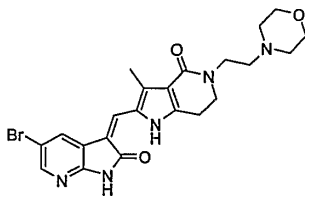
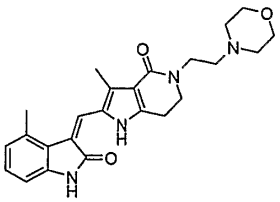
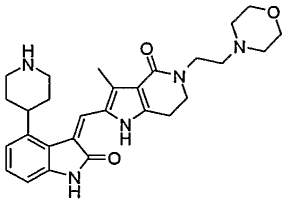
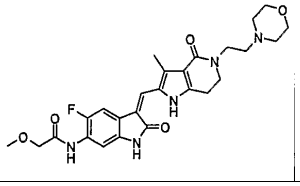
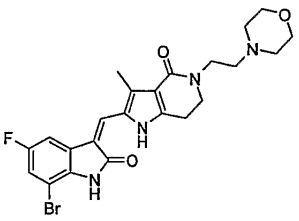
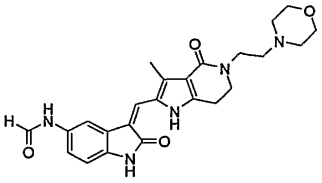
38		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[5-(4-메톡시-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
39		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
40		2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
41		2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-페닐-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
42		2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

43		2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

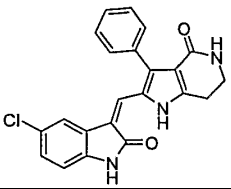
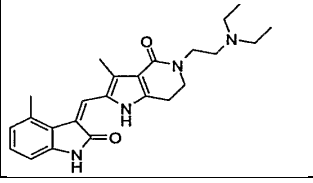
[0090]

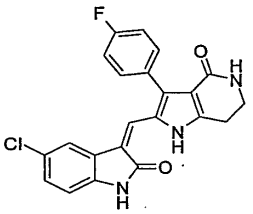
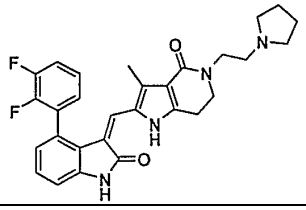
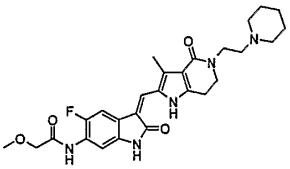
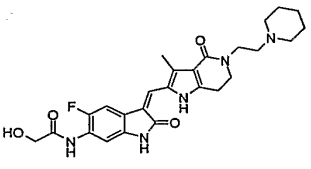
44		2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
45		2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
46		2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-(4-플루오로-페닐)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
47		4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온
48		2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
49		2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0091]

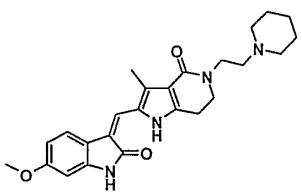
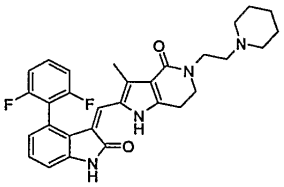
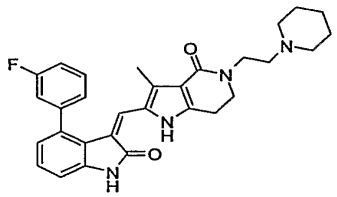
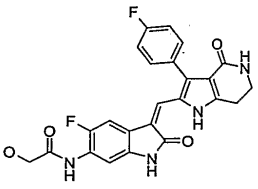
50		2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
51		3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
52		3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
53		N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드
54		2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
55		N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드

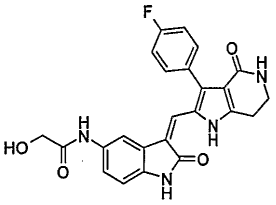
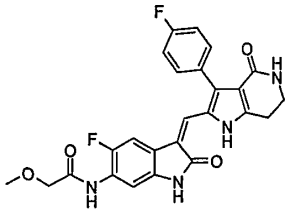
[0092]

56		2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-페닐-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
57		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

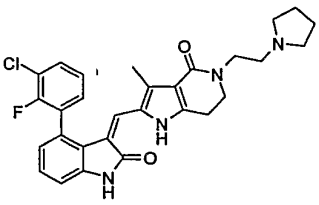
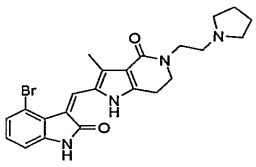
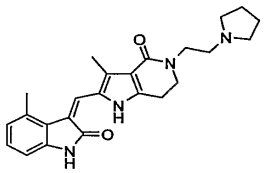
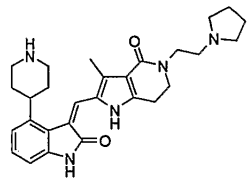
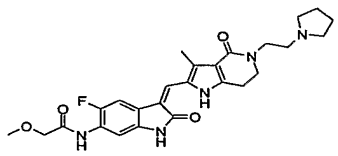
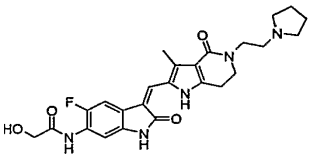
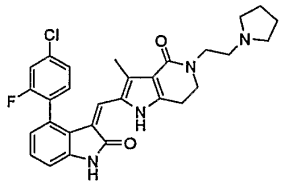
58		2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-(4-플루오로-페닐)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
59		2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
60		N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드
61		N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드

[0093]

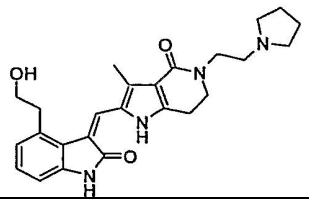
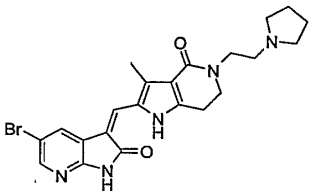
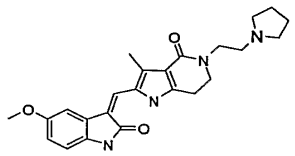
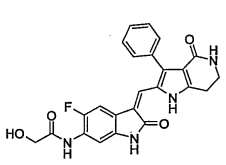
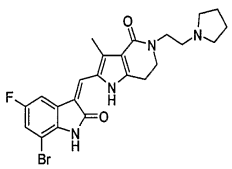
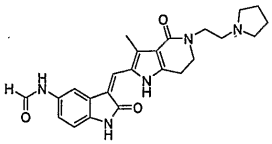
62		2-(6-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
63		2-[4-(2,6-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
64		2-[4-(3-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
65		N-{5-플루오로-3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드

66		N-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-2-하이드록시-아세트아미드
67		N-{5-플루오로-3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드

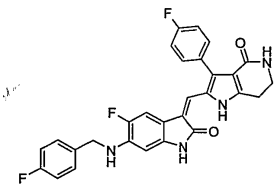
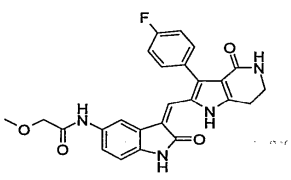
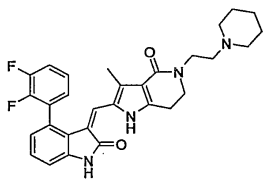
[0094]

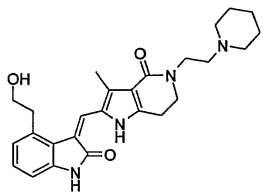
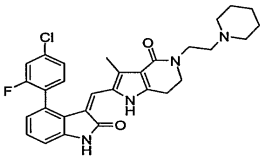
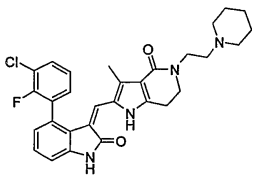
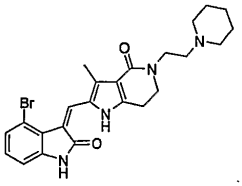
68		2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
69		2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
70		3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
71		3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
72		N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드
73		N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드
74		2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0095]

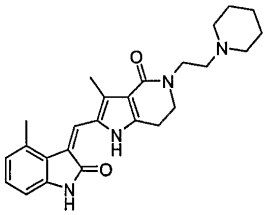
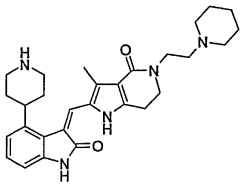
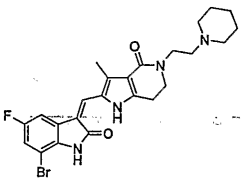
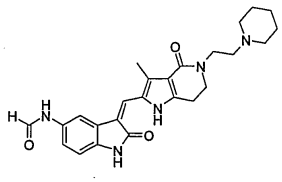
75		2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
76		2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
77		2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
78		N-[5-플루오로-2-옥소-3-(4-옥소-3-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌)-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일]-2-하이드록시-아세트아미드
79		2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
80		N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드

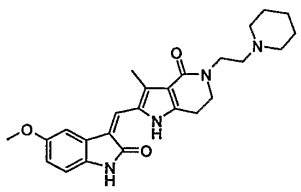
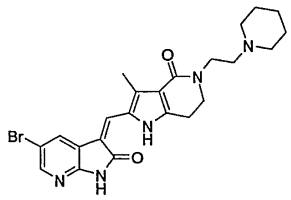
[0096]

81		2-[5-플루오로-6-(4-플루오로-벤질아미노)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-(4-플루오로-페닐)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
82		N-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-2-메톡시-아세트아미드
83		2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

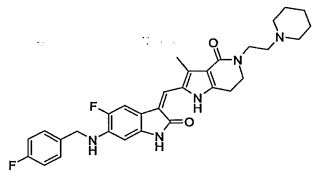
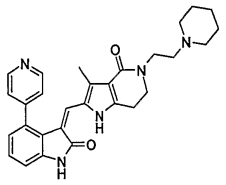
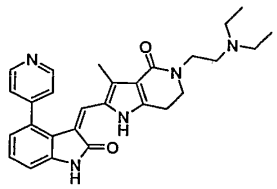
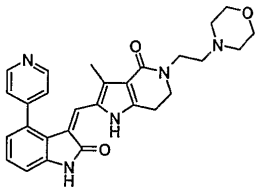
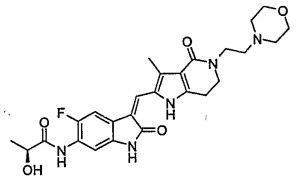
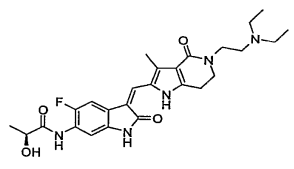
84		2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
85		2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
86		2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
87		2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0097]

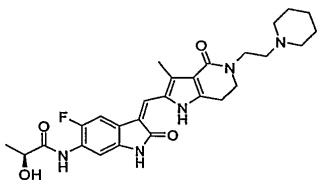
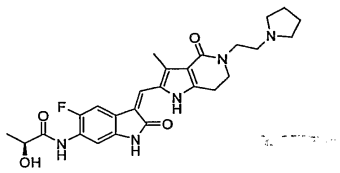
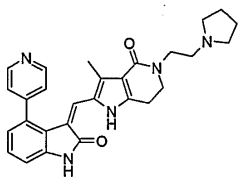
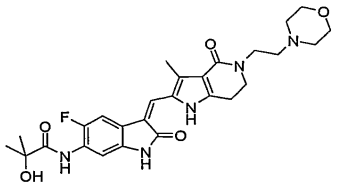
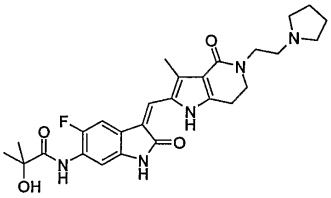
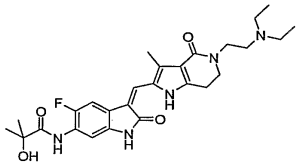
88		3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
89		3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
90		2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
91		N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드

92		2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
93		2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

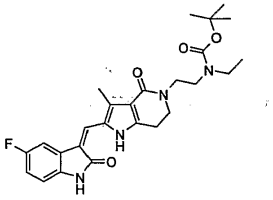
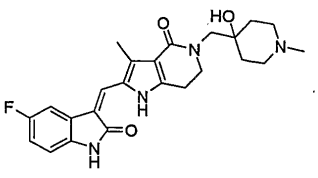
[0098]

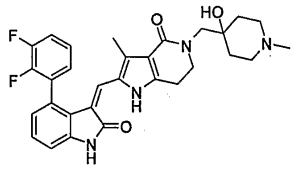
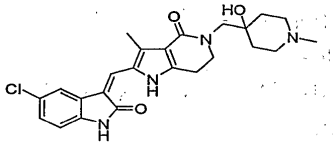
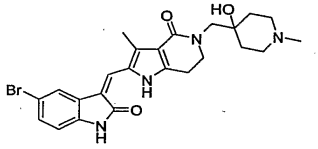
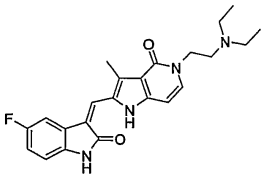
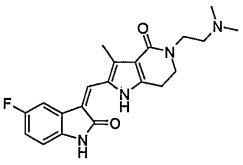
94		2-[5-플루오로-6-(4-플루오로-벤질아미노)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
95		3-메틸-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
96		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
97		3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
98		(S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드
99		(S)-N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드

[0099]

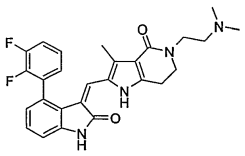
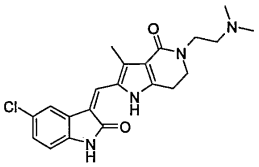
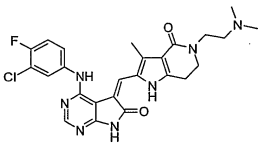
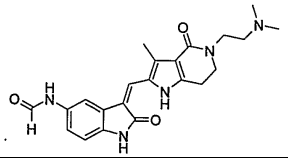
100		(S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드
101		(S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드
102		3-메틸-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
103		N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드
104		N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드
105		N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드

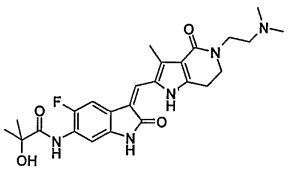
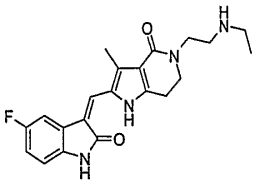
[0100]

106		에틸-{2-[2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-4-옥소-1,4,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일]-에틸}-카르밤산 3차-부틸 에스터
107		2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

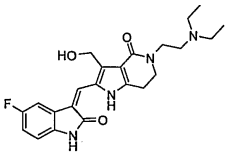
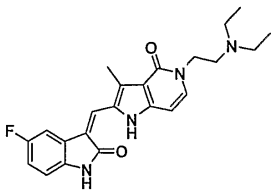
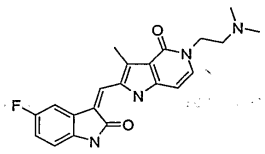
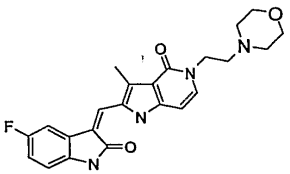
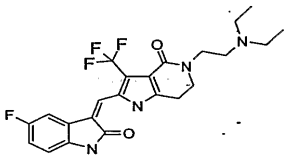
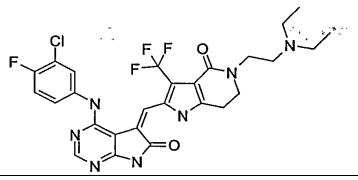
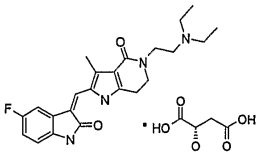
108		2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
109		2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
110		2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
111		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
112		5-(2-다이메틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0101]

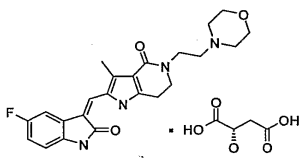
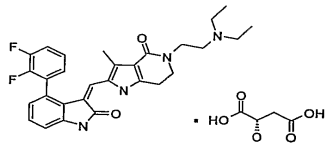
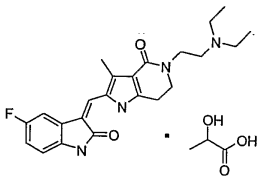
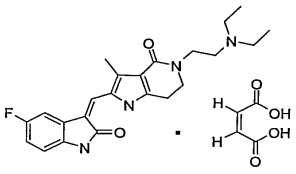
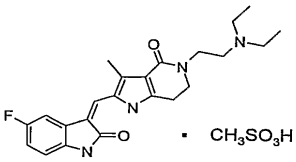
113		2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
114		2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
115		4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온
116		N-{3-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드

117		N-{3-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드
118		5-(2-에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0102]

119		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-하이드록시메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
120		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
121		5-(2-다이메틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
122		2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
123		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-트라이플루오로메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온
124		4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-4-옥소-3-트라이플루오로메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온
125		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트

[0103]

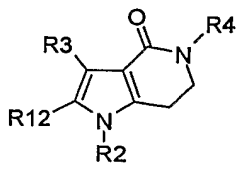
126		2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트
127		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트
128		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 락테이트
129		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레에이트
130		5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 메실레이트

[0104] 본원에 제시된 화합물들은 단지 예시적인 것으로서, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되는 것은 아니다. 본원에 언급된 화학 구조는 호변이성질화 및 구조 이성질화의 eh 현상을 보여 줄 수 있다. 예를 들면, 본원에 개시된 화합물들은 2-인돌린온 잔부를 피롤 잔부에 연결하는 이중 결합 주위에서 E 또는 Z 배열을 가질 수 있거나 또는 이들은 E 및 Z의 혼합물일 수 있다. 본 발명은 수용체 티로신 키나제, 비수용체 티로신 키나제 및/또는 세린-트레오닌 키나제 활성을 조절하는 능력을 갖는 임의 호변이성질 또는 구조 이성질 형태를 포괄하지만, 어떤 하나의 호변이성질 또는 구조 이성질 형태로 한정되는 것은 아니다.

[0105] 또한, 본 발명에 따른 약학적으로 허용되는 염은 말산, 락트산, 말레산, 염산, 메테인설폰산, 황산, 인산, 시트르산, 아세트산 및 트라이플루오로아세트산으로 구성되는 군으로부터 선택된 산과 본 발명의 화합물로부터 형성된 것들이다.

[0106] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 합성에서 중간물질인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 입체이성질체에 관한 것이다:

화학식 II

[0107] 

[0108] 상기 식에서,

[0109] R2는 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕실, 아릴옥실, $-COOR_9$, $-CONR_9R_{10}$,

$-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$ 및 $-P(=O)(OR_9)(OR_{10})$으로부터 선택되고;

[0110] R3은 알킬, 트라이플루오로메틸, 아릴 및 아르알킬로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 아릴 및 아르알킬은 하나 이상의 할로겐 및 수소에 의해 독립적으로 치환되고;

[0111] R4는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ 및 $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$으로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 선택적으로 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 독립적으로 치환되고;

[0112] R_9 및 R_{10}은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되되, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 아미노카본일, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산 및 카복실산 에스터로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0113] R_9 및 R_{10}은 이들이 부착된 원자와 함께 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있되, 이때 5 내지 8원 고리는 추가적으로 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있으며, 이렇게 형성된 4 내지 8원 고리는 선택적으로 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 아미드 기, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스터, 할로겐 및 $-NR_9R_{10}$으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환되고;

[0114] R_{11}은 수소 또는 알킬이고;

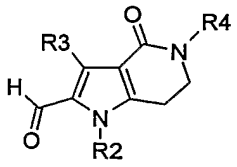
[0115] R_{12}는 수소 또는 알데하이드이고;

[0116] n은 2 내지 6이고;

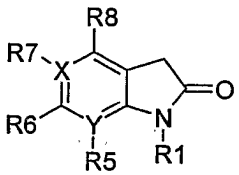
[0117] r은 1 내지 6이다.

[0118] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 2-옥신돌 1몰 당 1 내지 2㎖의 용매 중에서 피페리딘 또는 트라이에틸아민을 포함하는 염기의 존재 하에 옥신돌과 알데하이드 또는 케톤을 반응시키고, 이어서 상기 혼합물을 약 2 내지 약 12시간 동안 가열시키는 것을 포함하는 본 발명의 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 알데하이드는 하기 화학식 A의 구조를 가지며, 옥신돌은 하기 화학식 B의 구조를 갖는다:

화학식 A

[0119] 

화학식 B

[0120] 

[0121] 상기 식에서,

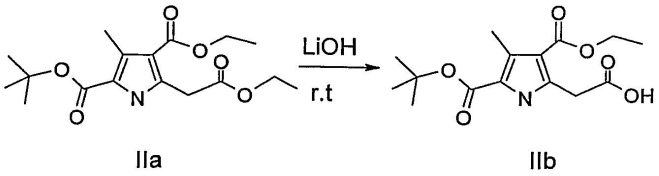
[0122] R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 R8의 정의는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0123] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 화학식 IIa의 피롤 트라이에스터를 특정 온도에서 제 1 염기에 의해 선택적

으로 가수분해시켜 하기 화학식 IIb의 피롤산 다이에스터를 제조하는 단계; 및

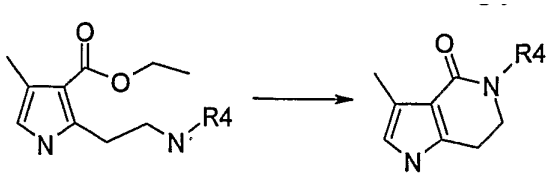
[0124] 하기 화학식 IIc의 피롤 아민 에스터를 용매(톨루엔 또는 글라이콜) 중에서 제 2 염기와 함께 가열시켜 하기 화학식 IId의 피롤로축합된 락탐의 환화 생성물을 제조하는 단계

[0125] 를 포함하는, 화학식 II의 중간물질을 제조하는 방법에 관한 것이다:



IIa IIb

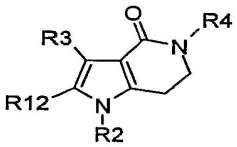
[0126]



IIc IId

[0127]

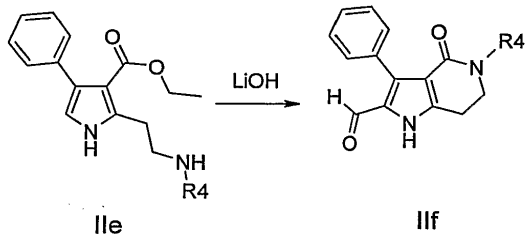
[0128] 화학식 II



[0129]

[0130] 상기에서 제 1 염기는 수성 수산화 리튬, 수산화 나트륨 및 수산화 칼륨으로부터 선택되되, 상기 제 2 염기는 수산화 리튬, 트라이에틸아민, t-BuOK 및 트라이메틸 알루미늄으로부터 선택되며, R2, R3, R4 및 R12의 정의는 상기 정의된 바와 같으며, 화학식 IIa의 피롤 트라이에스터의 선택적인 가수분해의 온도는 10 내지 50℃이다.

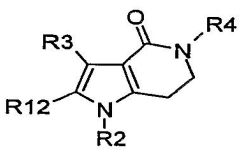
[0131] 또한, 본 발명은 화학식 IIe의 피롤 아민 에스터를 95% 에탄올 중의 염기와 함께 반응 온도로 가열시켜 화학식 IIf의 피롤로 락탐의 환화 생성물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 II의 중간물질을 제조하는 방법에 관한 것이다:



IIe IIf

[0132]

[0133] 화학식 II

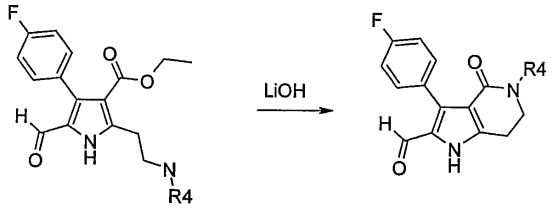


[0134]

[0135] 상기에서 염기는 수산화 리튬 및 탄산 칼륨으로부터 선택되며, R2, R3, R4 및 R12의 정의는 제 8 항에서 정의된 바와 같으며, 반응 온도는 35 내지 80℃이다.

[0136] 또한, 본 발명은 화학식 IIg의 피롤 아민 에스터를 95% 에탄올 중의 염기와 함께 반응 온도로 가열시켜 화학식 IIh의 피롤로 락탐의 환화 생성물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 II의 중간물질을 제조하는 방법에 관한

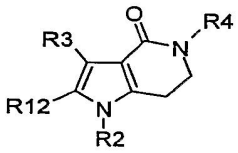
것이다:



IIg IIh

[0137]

[0138] 화학식 II



[0139]

[0140] 상기에서 염기는 수산화 리튬 및 탄산 칼륨으로부터 선택되며, R2, R3, R4 및 R12의 정의는 제 8 항에서 정의된 바와 같으며, 반응 온도는 35 내지 80℃이다.

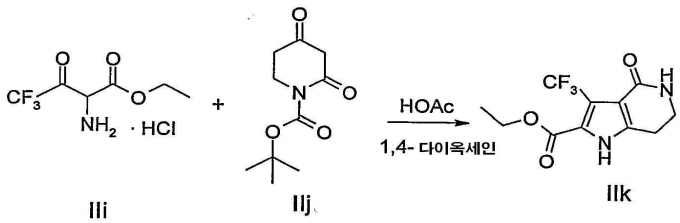
[0141] 또한, 본 발명은 화학식 IIi의 트라이플루오로메틸 아민 에스터 및 화학식 IIj의 락탐 케톤을 아세트산에서 크노르(knorr) 환화 반응시켜 화학식 IIk의 트라이플루오로메틸 피롤로 락탐을 제조하는 단계;

[0142] 화학식 IIk의 트라이플루오로메틸 피롤로 락탐을 다이메틸 폼아미드 중에서 수소화 나트륨 및 R_4Br에 의해 선택적으로 알킬화시켜 화학식 IIL의 화합물을 제조하는 단계;

[0143] 화학식 IIL의 화합물을 특정 온도에서 테트라하이드로퓨란 또는 다이클로로메테인 중에서 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 DIBAL-H와 같은 환원제와 반응시켜 화학식 IIm의 하이드록실 피롤로 락탐을 제조하는 단계; 및

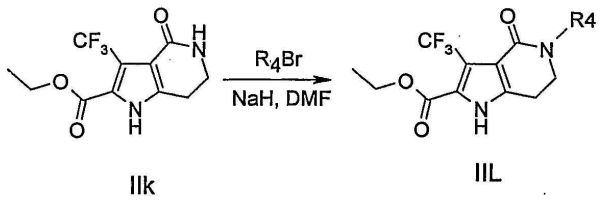
[0144] 화학식 IIm의 하이드록실 피롤로 락탐을 DMSO 중에서 산화제로서 2-요오도옥시벤조산 및 파라톨루엔설폰산을 사용하여 산화시켜 화학식 IIn의 알데하이드 피롤로 락탐을 제조하는 단계

[0145] 를 포함하는, 화학식 II의 중간물질을 제조하는 방법에 관한 것이다:



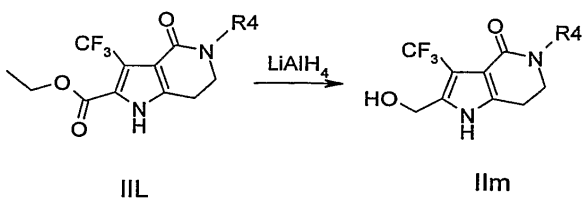
IIi IIj IIk

[0146]



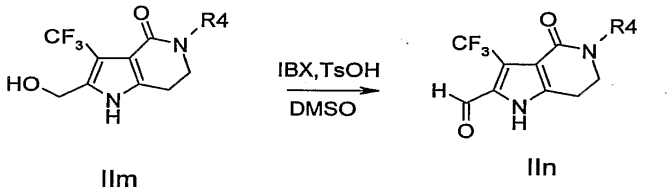
IIk IIL

[0147]



IIL IIm

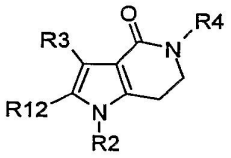
[0148]



IIm IIn

[0149]

[0150] 화학식 II



[0151]

[0152] 상기 식에서,

[0153] R2, R3, R4 및 R12의 정의는 상기에서 정의된 바와 같으며, 크노르 환화 반응의 온도는 100 내지 140℃이며, 환원 반응의 특정 온도는 -5 내지 25℃이다.

[0154] 본 발명의 또 다른 양태는 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0155] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 단백질 키나제의 조절에 반응하는 단백질 키나제 관련 장애로부터 포유류를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 여기서, 단백질 키나제는 EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, 오로라, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 및 Yrk 뿐만 아니라 이들의 변이 형태로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 키나제이다. 바람직하게는, 단백질 키나제는 HER-2, PDGFR, VEGFR-2, EGFR, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3 뿐만 아니라 돌연변이 형태 또는 대립유전자 변이체를 비롯한 변이 형태로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 키나제이다. 더욱이, 상기 포유류는 사람이다.

[0156] 더욱 바람직하게는, 단백질 키나제 관련 장애는 백혈병, 특히 만성 골수 백혈병, 급성 골수 백혈병, 삼계통 골수이형성증을 갖는 급성 골수 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 골수이형성 증후군, 혼합-계통 백혈병; 양성 또는 특히 악성 유형을 포함한 상이한 고형 종양, 바람직하게는 육종, 위장관 간질성 종양, 정상피종, 유암종, 비만세포 종양, 폐 암종, 기관지 암종, 정상피종류, 미분화세포종, 고환 상피내 종양, 흑색종, 유방 암종, 신경모세포종, 유두/난포 갑상선 암종, 악성 림프종, 비홉킨스 림프종, 다발성 내분비선 신생물 유형 2, 크롬친화성 세포종, 갑상선 암종, 부갑상선 과형성/선종, 유방 암종류, 결장 암, 결장직장 선종, 난소 암, 유방 암, 전립선 암종, 교모세포종, 뇌 종양, 전립선 암종(선암종 및 골 전이 포함), 악성 신경교종, 악성 성상세포종/교모세포종, 췌장 암, 악성 흉막 중피종, 혈관모세포종, 혈관종, 신장, 간, 부신, 방광, 위(stomach)(위종양(gastric tumor) 포함), 직장, 질, 자궁 경부, 자궁 내막의 암종, 다발성 골수종, 목 및 머리 종양(특히, 상피 캐릭터의 신생물 포함), 악성 신장경화증; 다른 과형성 또는 증식 질환(비만세포증, 관련 골수증식성 증후군, 색소성 두드러기, 표피 과증식성, 특히 건선 포함); 전립선 과형성; 염증성 질환, 특히 류머티스 또는 류머티스성 염증 질환, 바람직하게는 관절염, 더욱 바람직하게는 류머티스 관절염, 다른 만성 염증 질환(만성 천식, 동맥 또는 이식 후 죽상동맥 경화증 포함), 조절이상 혈관신생과 관련된 기타 질환(섬유증, 혈관신생 포함), 혈관에서의 평활근 증식(협착증 또는 혈관 성형술 후의 재협착증 포함); 망막병증, 황반 변성, 기타 안과 질환, 특히 당뇨병성 망막증, 또는 신혈관 녹내장; 신장 질환(사구체신염 포함); 당뇨병성 신장병; 염증성 장 질환, 크론병, 혈전 미세혈관병성 증후군; 이식 거절 또는 사구체병증; 섬유 질환(간경변 포함); 혈관간세포 증식 질환 및 신경조직 상해; 및/또는 면역억제제, 상흔이 없는 상처 치유에서의 보조제로서, 및 노화 점 및 접촉 피부염을 치료하기 위한 상기 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염의 효과에 반응하는 질환으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 단백질 키나제 관련 장애는 암이다. 여기서, 상기 암은 폐 암, 골 암, 췌장 암, 피부 암, 머리 또는 목 암, 피부 또는 안내 흑색종, 자궁 암, 난소 암, 직장 암, 항문 영역 암, 위 암, 결장 암, 유방 암, 나팔관 암종, 자궁 내막 암종, 자궁 경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 홉킨스 병, 식도 암, 소장 암, 내분비계 암, 갑상선 암, 부갑상선 암, 부신 암, 연조직 육종, 요도 암, 음경 암, 전립선 암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광 암, 신장 또는 요관 암, 신장 세포 암종, 신장 골반 암종, 중추 신경계(CNS) 신생물,

1차 CNS 림프종, 척추 축 종양, 뇌간 신경아교종, 뇌하수체 선종, 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 암이다. 바람직하게는, 상기 암은 위장관 간질성 종양, 신장 세포 암종, 유방 암, 결장직장 암, 비소세포 폐 암, 신경 내분비 종양, 갑상선 암, 소세포 폐 암, 비만세포증, 신경아교종, 육종, 급성 골수 백혈병, 전립선 암, 림프종, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0157] 더욱이, 본 발명의 방법은 추가적으로 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삽입 항생물질, 성장 인자 억제제, 세포 사이클 억제제, 효소, 토포아이소머라제(topoisomerase) 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항체, 세포독성제(cytotoxics), 항호르몬제, 항안드로겐 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 항종양제를 공동투여하는 것을 포함한다.

[0158] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 화학식 I의 화합물의 전구약물 또는 약학적으로 허용되는 염을 단백질 키나제와 접촉시키는 것을 포함하는 단백질 키나제의 조절 방법에 관한 것이다. 바람직한 실시양태에 있어서, 단백질 키나제 관련 장애는 수용체 티로신 키나제(RTK), 비수용체 단백질 티로신 키나제(CTK) 및 세린/트레오닌 단백질 키나제(STK)로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 키나제의 조절, 특히 억제에 반응한다. 특히, 화학식 I의 화합물을 사용하여 실험실 내 또는 생체 내에서 실시될 수 있다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 단백질 키나제 관련 장애는 EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, 오로라, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 및 Yrk 뿐만 아니라 이의 변이 형태, 예컨대 돌연변이 형태 및 대립유전자 변이체로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 키나제의 조절, 특히 억제에 반응한다.

[0159] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학 조성물을 치료학적 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는 하나 이상의 단백질 키나제의 조절에 반응하는 단백질 키나제 관련 장애로부터 포유류를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 바람직한 실시양태에서, 포유류는 사람이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 단백질 키나제 관련 장애는 하나 이상의 단백질 키나제, 특히 PDGFR, VEGFR-2, EGFR, HER-2, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3 뿐만 아니라 이의 변이 형태, 예컨대 돌연변이 형태 또는 대립유전자 변이체로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 단백질 키나제의 조절, 특히 억제에 반응한다.

[0160] 여전히 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학 조성물을 치료학적 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 단백질 키나제의 조절에 반응하는 단백질 키나제 관련 장애로부터 포유류를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 여기서, 하나 이상의 단백질 키나제 관련 장애는 백혈병, 특히 만성 골수 백혈병, 급성 골수 백혈병, 삼계통 골수이형성증을 갖는 급성 골수 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 골수이형성 증후군, 혼합-계통 백혈병; 상이한(특히 원발성뿐만 아니라 유래된 것) 고형 종양(양성 또는 특히 악성 포함), 바람직하게는 육종, 위장관 간질성 종양, 정상피종, 유암종, 비만 세포 종양, 폐 암종, 기관지 암종, 정상피종류, 미분화세포종, 고환 상피내 종양, 흑색종, 유방 암종류, 신경모세포종, 유두/난포 갑상선 암종, 악성 림프종, 비홉킨스 림프종, 다발성 내분비선 신생물 유형 2, 크롬친화성 세포종, 갑상선 암종, 부갑상선 과형성/선종, 유방 암종, 결장 암, 결장직장 선종, 난소 암, 유방 암, 전립선 암종, 교모세포종, 뇌종양, 전립선 암종(선암종 및 골 전이 포함), 악성 신경교종, 악성 성상세포종/교모세포종, 췌장 암, 악성 흉막중피종, 혈관모세포종, 혈관종, 신장, 간, 부신, 방광, 위(stomach)(위종양(gastric tumor) 포함), 직장, 질, 자궁 경부, 자궁 내막의 암종, 다발성 골수종, 목 및 머리 종양(특히 상피 캐릭터의 신생물 포함), 악성 신장경화증; 다른 과형성 또는 증식 질환, 특히 비만세포증, 관련 골수증식성 증후군, 색소성 두드러기, 표피 과증식성, 특히 건선; 전립선 과형성; 염증 질환, 특히 류머티스 또는 류머티스성 염증 질환, 바람직하게는 관절염, 더욱 바람직하게는 류머티스 관절염, 다른 만성 염증 질환, 특히 만성 천식, 동맥 또는 이식 후 죽상동맥 경화증, 조절이상 혈관신생과 관련된 기타 질환, 특히 섬유증(바람직하게는 폐뿐만 아니라 섬유증의 다른 유형, 특히 신장 섬유증), 혈관신생, 혈관에서의 평활근 증식, 특히 협착증 또는 혈관 성형술 후의 재협착증; 망막병증, 황반 변성, 기타 안과 질환, 특히 당뇨병성 망막증, 또는 신혈관 녹내장; 신장 질환, 특히 사구체신염; 당뇨병성 신장병; 염증성 장 질환, 특히 크론병, 혈전 미세혈관병성 증후군; 이식 거절 또는 사구체병증; 섬유 질환, 특히 간경변; 혈관간세포 증식 질환 및 신경 조직 상해; 및/또는 면역억제제, 상흔이 없는 상처 치유에서의 보조제로서, 및 노화 점 및 접촉 피부염을 치료하기 위한 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 효과에 반응하는 질환으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 바람직한 실시양태에서, 상기 단백질 키나제 관련 장애는 폐 암, 골 암, 췌장 암, 피부 암, 머리 또는 목 암, 피부 또는 안내 흑색종, 자궁 암, 난소 암, 직장 암, 소세포 폐 암, 편평세포 암종, 성상세포종, 카포시 육종, 교모세포종, 비소세포 폐 암, 항문 영역 암, 뇨생식로암, 위장관 암, 위 암, 결장 암, 유방 암, 나팔관 암종, 자궁 내막 암종, 자궁 경부 암종, 질 암종, 외

음부 암종, 홉킨스 병, 식도 암, 소장 암, 내분비계 암, 갑상선 암, 부갑상선 암, 부신 암, 연조직 육종, 요도 암, 음경 암, 전립선 암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광 암, 신장 또는 요관 암, 신장 세포 암종, 신장 골반 암종, 중추 신경계(CNS) 신생물, 1차 CNS 림프종, 척추 축 종양, 뇌간 신경아교종, 뇌하수체 선종, 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된 암이다. 추가의 바람직한 실시양태에서, 상기 암은 위장관 간질성 종양, 신장 세포 암종, 유방 암, 결장직장 암, 비소세포 폐 암, 신경 내분비 종양, 갑상선 암, 소세포 폐 암, 비만세포증, 신경아교종, 육종, 급성 골수 백혈병, 전립선 암, 림프종, 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0161] 또 다른 양태에서, 본 발명은 당뇨병, 자가면역 장애, 과증식 장애, 재협착증, 섬유증, 건선, 본 하이펠-린다우(von Hippel-Lindau) 질환, 골관절염, 류머티스 관절염, 혈관신생, 염증 장애, 면역학적 장애, 심혈관 장애 및 중추 신경 장애로 구성되는 군으로부터 선택된 단백질 키나제 관련 장애를 갖는 포유류의 치료 방법 또는 이러한 치료를 위한 약제의 제조에 관한 것이다.

[0162] 또 다른 양태에서, 본 발명은 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삽입 항생물질, 성장 인자 억제제, 세포 사이클 억제제, 효소, 토포아이소머라제 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항체, 세포독성제, 항호르몬제, 항안드로겐 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 항종양제와 함께 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 공동투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0163] 또한, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 염을 상기에서 논의한 질환 및 장애의 치료를 위한 다른 화학치료제와 조합될 수 있는 것을 본 발명의 양태로 한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물 및 염은 플루오로유라실(5-FU)와 같은 알킬화제 단독 또는 류코보린(leukovorin)과의 추가적인 조합물; 또는 다른 알킬화제, 예컨대 비제한적으로 다른 피리미딘 유사물, 예컨대 UFT, 카페시타빈, 젬시타빈 및 시타라빈, 알킬 설폰에이트, 예를 들어 버설판(만성 과립구 백혈병의 치료에 사용), 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예를 들면 벤조데파, 카보큐온, 메튜레데파 및 유레데파; 에틸렌이민 및 메틸멜라민, 예를 들어 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포라미드, 트라이에틸렌티오포스포라미드 및 트라이메틸올멜라민; 및 질소 머스타드, 예를 들면 클로람부실(만성 림프구 백혈병, 일차 마크로글로불린종(macroglobulinemia) 및 비홉킨스 림프종의 치료에 사용), 사이클로포스파미드(홉킨스병, 다발성 골수종, 신경모세포종, 유방 암, 난소 암, 폐 암, 윌른(Wilrn) 종양 및 횡문근 육종의 치료에 사용함), 에스트라뮤스틴, 이포스파미드, 노벰브리친, 프레드니머스틴 및 유라실 머스타드(1차 혈소판증, 비홉킨스 림프종, 홉킨스병 및 난소 암의 치료에 사용됨); 및 트라이아진, 예를 들면 다카바진(연조직 육종의 치료에 사용됨)과 조합될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물 또는 염은 다른 항대사 화학치료제, 예를 들면 비제한적으로 엽산 유사물, 예를 들면 메토트렉세이트(급성 림프구 백혈병, 융모상피암종, 사상균병 균성 유방 암, 머리 및 목 암 및 골형성 육종의 치료에 사용함), 및 프테로프테린 및 퓨린 유사물, 예를 들면 머캅토퓨린 및 티오구아닌(급성 과립구, 급성 림프구 및 만성 과립구 백혈병의 치료에 사용됨)과 조합될 때 유리한 효과를 가질 것으로 기대된다.

[0164] 본 발명의 화합물 또는 염은 또한 천연 생산물을 기본으로 하는 화학치료 제, 예컨대 비제한적으로, 빈카(vinca) 알카로이드, 예를 들면 빈블라스틴(유방 및 고환암 치료에 사용됨), 빈크리스틴 및 빈데신; 에피포도필로톡신, 예를 들면 에토포시드 및 테니포시드(이들 모두는 고환암 및 카포시 육종의 치료에 유용함); 항생 화학치료제, 예컨대 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 미토마이신(위, 자궁 경부, 결장, 유방, 방광 및 췌장암에 사용됨), 닥티노마이신, 테모졸로마이드, 플리카마이신, 블레오마이신(피부, 식도 및 비뇨 생식기관 암에 사용됨); 및 효소 화학치료제, 예컨대 L-아스파라기나제와 효능적인 조합물이 될 것으로 예상될 수 있다. 상기에 더하여, 본 발명의 화합물 또는 염은 백금 배위 착체(시스프라틴 등); 치환된 유레아, 예컨대 하이드록시유레아; 메틸하이드라진 유도체, 예컨대 프로카바이인; 부신피질 억제제, 예컨대 미토탄, 아미노글루테티미드; 및 호르몬 및 호르몬 길항물질, 예컨대 부신피질스테로이드(예, 프레드니손), 프로게스틴(예, 하이드록시프로게스테론, 카프로에이트); 에스트로겐(예, 다이에틸스틸베스테롤); 안티에스트로겐, 예컨대 타목시펜; 안드로겐, 예컨대 테스토스테론 프로피온에이트; 및 아로마타제(aromatase) 억제제(예컨대 아나스트로졸)과 조합될 때 유리한 효과를 가질 것으로 기대된다. 최종적으로, 본 발명의 화합물의 조합물은 고형 종양 암 또는 백혈병, 예컨대, 비제한적으로 급성 골수성(비림프구성) 백혈병의 치료를 위해 미토산트론 또는 파클리탁셀과 조합되어 사용될 때 특히 효과적일 것으로 기대된다. 상기 방법은 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 세포 사이클 억제제, 효소, 토포아이소머라제 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항호르몬제, 항혈관신생제, 예컨대 MMP-2, MMP-9 및 COX-2 억제제, 항안드로겐으로 구성되는 군으로부터 선택된 화학치료제와 조합되어 실시될 수 있다.

[0165] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 또한 단백질 키나제를 발현시키는 세포를 특정 화학 화합물과 접촉시킨 후,

상기 세포를 그의 효과에 대해 모니터링함으로써 단백질 키나제의 촉매 활성을 조절하는 특정 화학 화합물을 동정하는 방법에 관한 것이다.

[0166] 본 발명의 또 다른 양태는 또한 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 이때 화학식 I의 화합물은 유리 염기 또는 산 부가염이며, 염은 말레이트, 락테이트, 말레에이트, 하이드로클로라이드, 메실레이트, 설페이트, 인산염, 시트레이트, 아세테이트 및 트라이플루오로아세테이트로 구성된다.

[0167] 본 발명의 또 다른 양태는 또한 하나 이상의 단백질 키나제의 조절에 반응하는, 포유류에서 단백질 키나제 관련 장애의 치료를 위한 약물의 제조에서 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 여기서, 약물은 단백질 키나제 관련 장애를 치료하기 위해 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삽입 항생물질, 성장 인자 억제제, 세포 사이클 억제제, 효소, 토포아이소머라제 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항체, 세포독성제, 항호르몬제, 항안드로겐 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 다른 항종양제와 조합된다.

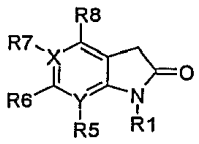
[0168] 본 발명의 또 다른 양태는 또한 하나 이상의 단백질 키나제의 조절에 반응하는, 포유류에서 단백질 키나제 관련 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 조성물의 용도에 관한 것이다. 여기서, 상기 조성물은 추가적으로 단백질 키나제 관련 장애를 치료하기 위해 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삽입 항생물질, 성장 인자 억제제, 세포 사이클 억제제, 효소, 토포아이소머라제 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항체, 세포독성제, 항호르몬제, 항안드로겐 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택된 항종양제를 포함한다.

발명의 상세한 설명

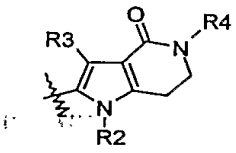
[0169] 정의

[0170] 별도로 다르게 기재되어 있지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 하기 용어는 하기에서 논의된 의미를 갖는다. 또한, 본원에서 정의된 기 중 다수는 선택적으로 치환될 수 있다. 본 정의 부분에서의 전형적인 치환기의 목록은 예시적인 것으로, 본 명세서 및 청구범위 내에서 다른 곳에서 정의된 치환기를 한정하려는 의도는 없다.

[0171] 용어 "인돌린온", "2-인돌린온" 및 "인돌린-2-온"은 하기 화학 구조를 갖는 분자를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다:

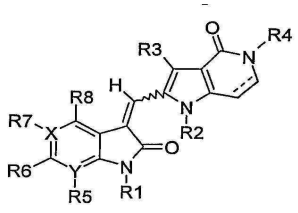
[0172] 

[0173] "피롤"은 하기 화학 구조를 갖는 분자를 지칭한다:

[0174] 

[0175] "피롤-치환된 2-인돌린온" 및 "3-피롤리딘일-2-인돌린온"은 화학식 I로 도시된 일반 구조를 갖는 화학 화합물을 지칭하기 위해 본원에서 상호 교환적으로 사용된다:

[0176] 화학식 I

[0177] 

[0178] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자의 직쇄 및 분지쇄기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다(수치적인 범위(예를 들면 "1 내지 20")가 본원에서 서술되는 경우, 이것은 그 기(본 경우에서는 알킬 기)가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로부터 20개의 탄소 원자를 포함하는 20개 이하의 탄소 원자를 함유할 수 있다는 것을 의미함). 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 기는 저급 알킬 기로서 언급된다. 상기 저급 알킬 기에서 치환기가 부족한 경우, 이들은 불포화 저급 알킬 기로서 지칭된다. 더욱 바람직하게는, 알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, 3급-뷰틸, 펜틸 등이다. 가장 바람직하게는, 이것은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, 또는 3급-뷰틸 등이다. 알킬 기는 치환될 수 있거나, 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기는 할로, 하이드록실, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$, $-NO_2$, 티오카본일, 퍼플루오로알킬, O-카밤일, N-카밤일, O-티오카밤일, N-티오카밤일, 실릴, 암모늄, 할로알콕실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로, 알켄일, 알킨일, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 하나 이상 선택되는 것이 바람직하다. 치환되는 경우, 치환기는 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알콕시, 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 아릴, 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 아릴옥시, 고리에 1 내지 3개의 질소 원자를 갖는 6-원 헤테로아릴(고리 중의 탄소는 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨), 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴(상기 기 중의 탄소 및 질소 원자는 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨), 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로알리사이클릭 기(상기 기 중의 탄소 및 질소(존재하는 경우) 원자는 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨), 머캅토,(비치환된 저급 알킬) 티오, 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 아릴티오, 시아노, 아실, 티오아실, O-카밤일, N-카밤일, O-티오카밤일, N-티오카밤일, C-아미도, N-아미도, 나이트로, N-설폰아미도, S-설폰아미도, R'S(O)-, $R'S(O)_2$-, C(O)OR', R'C(O)O-, 및 -NR'R"(여기서, R' 및 R"는 수소, 비치환된 저급 알킬, 트라이할로메틸, 비치환된(C_3-C_6)사이클로알킬, 비치환된 저급 알켄일, 비치환된 저급 알킨일 및 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기인 하나 이상 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 아릴로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택됨)로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 바람직하게는 하나 이상, 더욱 바람직하게는 1 내지 3개, 더욱 더 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기이다.

[0179] 바람직하게는, 상기 알킬 기는 하이드록시, 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로알리사이클릭 기(상기 기 중의 탄소 및 질소(존재하는 경우) 원자는 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨), 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴(상기 기 중의 탄소 및 질소 원자는 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨), 고리에 1 내지 3개의 질소 원자를 갖는 6-원 헤테로아릴(고리 중의 탄소는 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨), 또는 -NR'R"(여기서, R' 및 R"는 수소 및 비치환된 저급 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택됨)로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된다. 더욱 더 바람직하게는 알킬 기는 서로 독립적으로 하이드록시, 다이메틸아미노, 에틸아미노, 다이에틸아미노, 다이프로필아미노, 피롤리디노, 피페리디노, 몰폴리노, 피페라지노, 4-저급 알킬피페라지노, 페닐, 이미다졸일, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 옥사졸일, 트라이아진일 등인 1 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0180] "알켄일"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 기를 비롯한, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 지방족 탄화수소를 지칭한다. 바람직하게는, 알켄일은 2 내지 20개의 탄소 원자를

갖는다(수치적인 범위(예를 들면 "2 내지 20")가 본원에서 언급되는 경우, 이것은 그 기(본 경우에서는 알켄일기)가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로부터 20개의 탄소 원자를 포함하는 20개 이하의 탄소 원자를 함유할 수 있다는 것을 의미함). 더욱 바람직하게는, 이것은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알켄일이다. 가장 바람직하게는, 이것은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알켄일이다. 알켄일 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기는 할로, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, -CN, $-NO_2$, 티오카본일, 퍼플루오로알킬, O-카밤일, N-카밤일, O-티오카밤일, N-티오카밤일, 실릴, 암모늄, 할로알콕실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로, 알켄일, 알킨일, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 하나 이상 선택되는 것이 바람직하다.

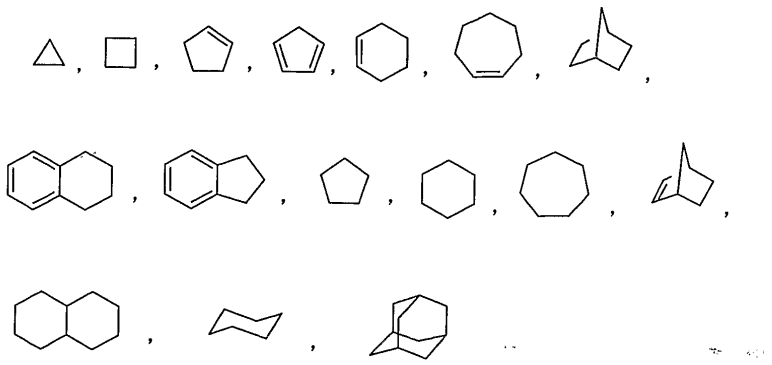
[0181] "알킨일"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 기를 비롯한, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 지방족 탄화수소를 지칭한다. 바람직하게는, 알킨일은 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다(수치적인 범위(예를 들면 "2 내지 20")가 본원에서 언급되는 경우, 이것은 그 기(본 경우에서는 알킨일기)가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로부터 20개의 탄소 원자를 포함하는 20개 이하의 탄소 원자를 함유할 수 있다는 것을 의미함). 더욱 바람직하게는, 이것은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킨일이다. 가장 바람직하게는, 이것은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킨일이다. 알킨일 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기는 할로, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, -CN, $-NO_2$, 티오카본일, 퍼플루오로알킬, O-카밤일, N-카밤일, O-티오카밤일, N-티오카밤일, 실릴, 암모늄, 할로알콕실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로, 알켄일, 알킨일, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 하나 이상 선택되는 것이 바람직하다.

[0182] "아릴"은 완전하게 공액화된 파이-전자 시스템을 갖는 1 내지 12개의 탄소 원자의 모든 탄소의 모노사이클릭 또는 축합된 고리 폴리사이클릭(즉, 고리는 이웃하는 탄소 원자 쌍을 공유함)을 지칭한다. 비제한적으로, 아릴기의 예는 페닐, 나프탈렌일 및 안트라센일이다. 상기 아릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환된 기는 비치환된 저급 알킬, 트라이할로알킬, 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알콕시, 머캅토, (비치환된 저급 알킬)티오, 시아노, 아실, 티오아실, O-카밤일, N-카밤일, O-티오카밤일, N-티오카밤일, C-아미도, N-아미도, 나이트로, N-설폰아미도, S-설폰아미도, $R'S(O)-$, $R'S(O)_2-$, $-C(O)OR'$, $R'C(O)O-$, 및 $-NR'R"$(여기서, R' 및 R"은 상술된 바와 같음)로 구성되는 군으로부터 독립적으로 바람직하게는 하나 이상, 더욱 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 더 바람직하게는 1 또는 2개 선택된다. 바람직하게는, 아릴기는 할로, 비치환된 저급 알킬, 트라이할로알킬, 하이드록시, 머캅토, 시아노, N-아미도, 모노 또는 다이알킬아미노, 카복시, 또는 N-설폰아미도로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0183] "사이클로알킬"은 하나 이상의 고리가 하나 이상의 이중 결합을 함유하지만, 고리의 어떠한 것도 완전하게 공액화된 파이-전자 시스템을 갖지 않는, 3 내지 8원의 모두 탄소 원자의 모노사이클릭 고리, 모두 탄소 원자의 5원/6원 또는 6원/6원 축합 바이사이클릭 고리 또는 멀티사이클릭 축합 고리 기를 지칭한다("축합된" 고리 시스템은, 시스템에서 각 고리가 이 시스템 중의 다른 고리 각각과 함께 이웃하는 탄소 원자 쌍을 공유한다는 것을 의미함).

[0184] 비제한적으로 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로페인, 사이클로뷰테인, 사이클로펜테인, 사이클로펜텐, 사이클로헥세인, 사이클로헥사다이엔, 아다만테인, 사이클로헵테인, 사이클로헵타트라이엔 등이다. 사이클로알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기는 할로, 하이드록실, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, -CN, $-NO_2$, 티오카본일, 퍼플루오로알킬, O-카밤일, N-카밤일, O-티오카밤일, N-티오카밤일, 실릴, 암모늄, 할로알콕실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로, 알켄일, 알킨일, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 하나 이상 선택되는 것이 바람직하다. 치환되는 경우, 치환기는 비치환된 저급 알킬, 트라이할로알킬, 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알콕시, 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기의 하나 이상의 기, 바람직하게는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 아릴, 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기의 하나 이상의 기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 아릴옥시, 고리에 1 내지 3개의 질소 원자를 갖는 6-원

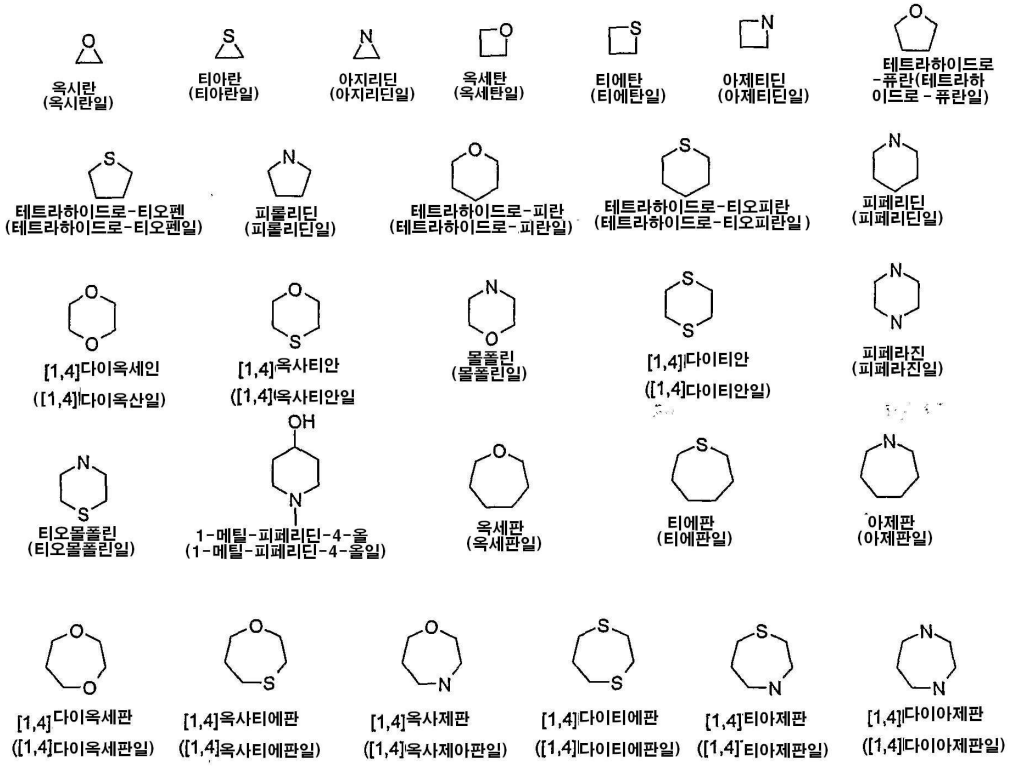
헤테로아릴(고리 중의 탄소는 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기의 하나 이상의 기, 바람직하게는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환됨), 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5-원 헤테로아릴(상기 기 중의 탄소 및 질소 원자는 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기의 하나 이상의 기, 바람직하게는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환됨), 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로알리사이클릭 기(상기 기 중의 탄소 및 질소(존재하는 경우) 원자는 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기의 하나 이상의 기, 바람직하게는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환됨), 머캅토, (비치환된 저급 알킬) 티오, 서로 독립적으로 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알킬 또는 비치환된 저급 알콕시 기의 하나 이상의 기, 바람직하게는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 아릴티오, 시아노, 아실, 티오아실, O-카밤일, N-카밤일, O-티오카밤일, N-티오카밤일, C-아미도, N-아미도, 나이트로, N-설폰아미도, S-설폰아미도, R'S(O)-, R'S(O)$_2$-, C(O)OR', R'C(O)O-, 및 -NR'R" (여기서, R' 및 R"는 상술된 바와 같음)로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 바람직하게는 하나 이상, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기이다. 사이클로알킬의 대표적인 예는 하기로부터 유래되지만, 이것으로 한정되지 않는다:



[0185]

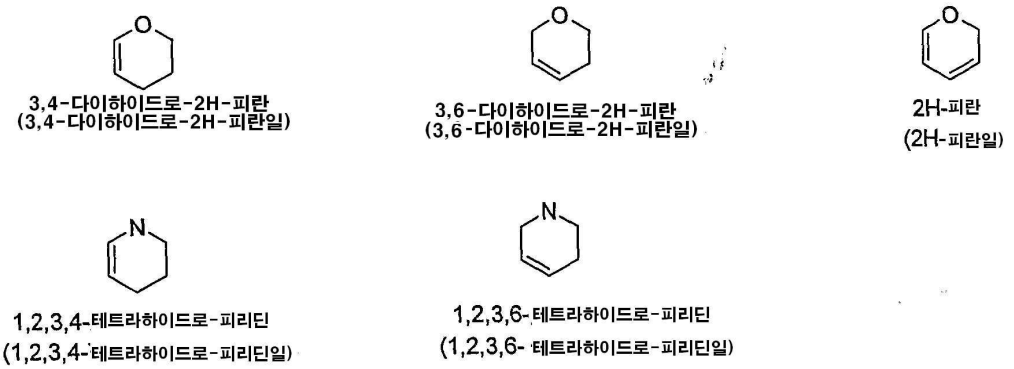
[0186] "헤테로사이클릭 고리" 또는 "헤테로사이클" 기는 질소, 산소 및 황으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 원자를 고리 중에 함유하는 모노사이클릭 또는 축합된 고리 기를 지칭한다. 상기 고리는 또한 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있다. 그러나, 상기 고리는 완전하게 공액화된 파이-전자 시스템을 갖거나 갖지 않을 수 있다. 헤테로사이클릭 고리는 치환되거나 비치환될 수 있다. 헤테로사이클릭 고리는 하나 이상의 옥소 기를 함유할 수 있다. 치환되는 경우, 치환된 기는 할로, 하이드록실, -OR$_9$, -O[CH$_2$CH$_2$O]$_r$R$_{11}$, -SR$_9$, -NR$_9$R$_{10}$, -SOR$_9$, -SO$_2$R$_9$, -NHSO$_2$R$_9$, -SO$_2$NR$_9$R$_{10}$, -(CH$_2$)$_n$CO$_2$R$_9$, -(CH$_2$)$_n$CONR$_9$R$_{10}$, -C(=S)NR$_9$R$_{10}$, -COR$_9$, -NR$_9$COR$_{10}$, -NHCO$_2$R$_{10}$, -OCO$_2$R$_9$, -OCO$_2$NR$_9$R$_{10}$, -CN, -NO$_2$, 티오카본일, 퍼플루오로알킬, O-카밤일, N-카밤일, O-티오카밤일, N-티오카밤일, 실릴, 암모늄, 할로알콕실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로, 알켄일, 알킨일, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 하나 이상 선택되는 것이 바람직하다.

[0187] 적합한 포화 헤테로알리사이클릭 기의 예는 다음을 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다:



[0188]

[0189] 적합한 부분적으로 불포화된 헤테로알리사이클릭 기의 예는 다음을 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다:



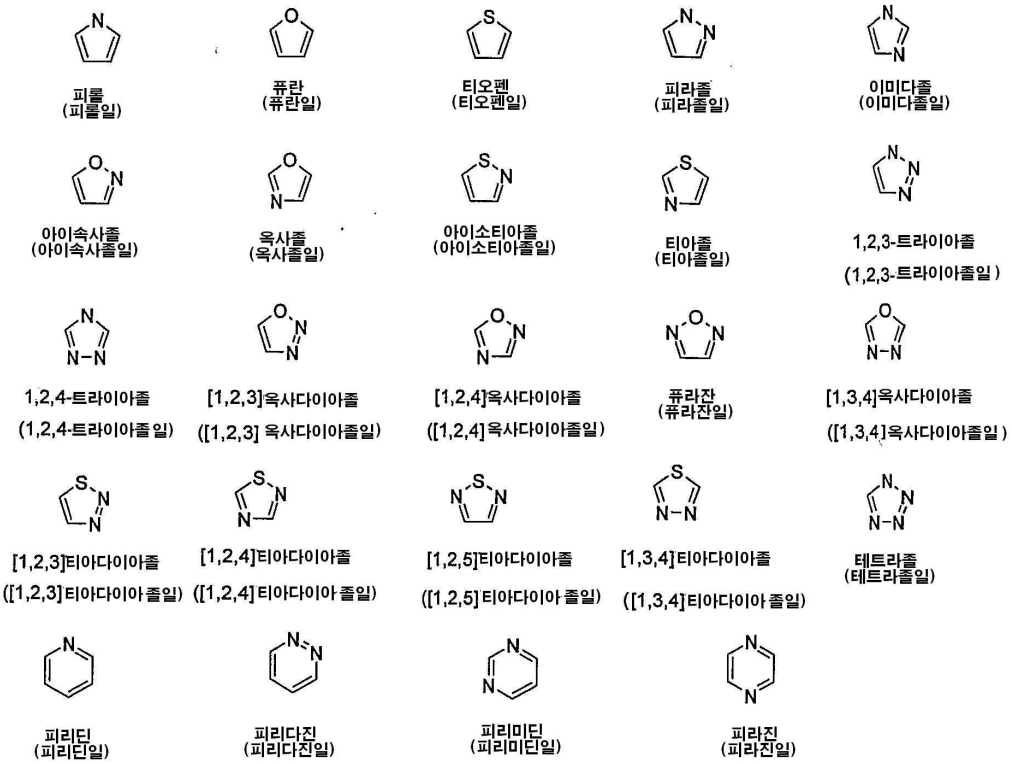
[0190]

[0191] "헤테로아릴"은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 고리 헤테로원자 및 나머지 C의 고리 원자를 함유하고, 또한 완전하게 공액화된 파이-전자 시스템을 갖는 5 내지 12 고리 원자의 모노사이클릭 또는 축합 고리 (즉, 고리는 이웃하는 원자 쌍을 공유함) 기를 지칭한다. 비제한적으로 비치환된 헤테로아릴 기의 예는 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피리미딘, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 퓨린 및 카바졸이다. 헤테로아릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기는 할로, 하이드록실, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NHSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, -CN, $-NO_2$, 티오카본일, 퍼플루오로알킬, O-카밤일, N-카밤일, O-티오카밤일, N-티오카밤일, 실릴, 암모늄, 할로알콕실, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로, 알켄일, 알킨일, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 하나 이상 선택되는 것이 바람직하다. 치환되는 경우, 치환된 기는 비치환된 저급 알킬, 트라이할로알킬, 할로, 하이드록시, 비치환된 저급 알콕시, 머캅토, (비치환된 저급 알킬) 티오, 시아노, 아실, 티오아실, O-카밤일, N-카밤일, O-티오카밤일, N-티오카밤일, C-아미도, N-아미도, 나이트로, N-설폰아미도, S-설폰아미도, R'S(O)-, $R'S(O)_2$-, C(O)OR', R'C(O)O-, 및 -NR'R"(여기서, R' 및 R"는 상술된 바와 같음)로 구성되는 군으로부터 바람직하게는 하나 이상, 더욱 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 더욱 더 바람직하게는 1 또는 2개가 독립적으로 선택된다. 바람직하게는, 헤테로아릴 기는 할로, 비치환된 저급

알킬, 트라이할로알킬, 하이드록시, 머캅토, 시아노, N-아미도, 모노 또는 다이알킬아미노, 카복시, 또는 N-설폰아미도로 부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

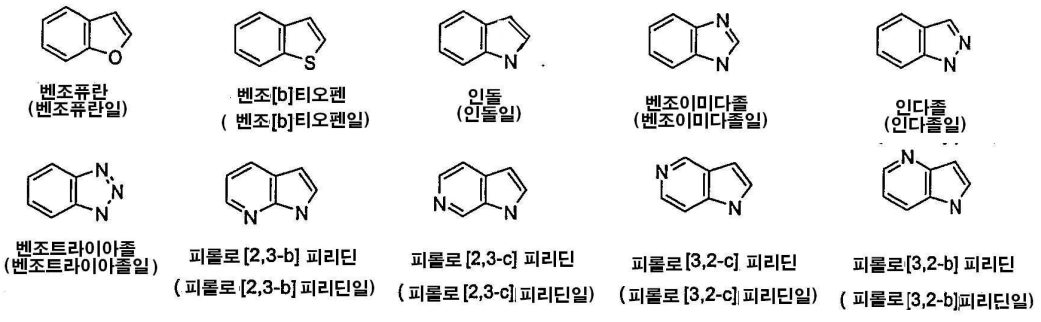
[0192] 약학적으로 허용될 수 있는 헤테로아릴은 본 발명의 화합물에 부착되고 약학 조성물로 제형화된 후 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하기에 충분히 안정한 것이다.

[0193] 전형적인 모노사이클릭 헤테로아릴 기의 예는 다음을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다



[0194]

[0195] 적합한 축합된 고리의 헤테로아릴 기의 예는 다음을 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다:



[0196]



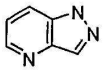
이미다조[4,5-b]피리딘

(이미다조[4,5-b] 피리딘일)



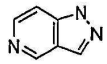
이미다조[4,5-c]피리딘

(이미다조[4,5-c] 피리딘일)



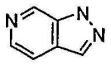
피라졸로[4,3-b]피리딘

(피라졸로[4,3-b] 피리딘일)



피라졸로[4,3-c]피리딘

(피라졸로[4,3-c] 피리딘일)



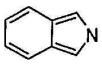
피라졸로[3,4-c]피리딘

(피라졸로[3,4-c] 피리딘일)



피라졸로[3,4-b]피리딘

(피라졸로[3,4-b] 피리딘일)



아이소인돌

(아이소인돌일)



퓨린

(퓨린일)



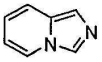
인돌리진

(인돌리진일)



이미다조[1,2-a]피리딘

(이미다조[1,2-a] 피리딘일)



이미다조[1,5-a]피리딘

(이미다조[1,5-a] 피리딘일)



피라졸로[1,5-a]피리딘

(피라졸로[1,5-a] 피리딘일)



(피롤로[1,2-b] 피리다진일)

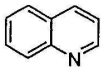
피롤로[1,2-b] 피리다진



이미다조[1,2-c]피리미딘

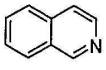
(이미다조[1,2-c] 피리미딘일)

[0197]



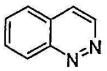
퀴놀린

(퀴놀린일)



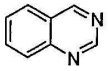
아이소퀴놀린

(아이소퀴놀린일)



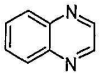
신놀린

(신놀린일)



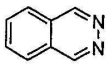
퀴나졸린

(퀴나졸린일)



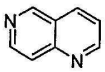
퀴녹살린

(퀴녹살린일)



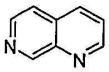
프탈라진

(프탈라진일)



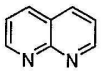
[1,6] 나프티리딘

([1,6] 나프티리딘일)



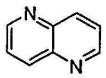
[1,7] 나프티리딘

([1,7] 나프티리딘일)



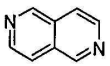
[1,8] 나프티리딘

([1,8] 나프티리딘일)



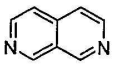
[1,5] 나프티리딘

([1,5] 나프티리딘일)



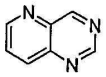
[2,6] 나프티리딘

([2,6] 나프티리딘일)



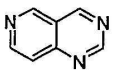
[2,7] 나프티리딘

([2,7] 나프티리딘일)



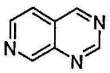
피리도[3,2-d]피리미딘

(피리도[3,2-d]피리미딘일)



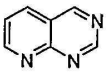
피리도[4,3-d]피리미딘

(피리도[4,3-d]피리미딘일)



피리도[3,4-d]피리미딘

(피리도[3,4-d]피리미딘일)



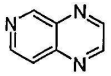
피리도[2,3-d]피리미딘

(피리도[2,3-d]피리미딘일)



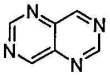
피리도[2,3-b] 피라진

(피리도[2,3-b] 피라진일)



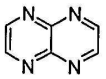
피리도[3,4-b] 피라진

(피리도[3,4-b] 피라진일)



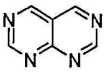
피리미도[5,4-d]피리미딘

(피리미도[5,4-d]피리미딘일)



피라지노[2,3-b] 피라진

(피라지노[2,3-b] 피라진일)



피리미도[4,5-d]피리미딘

(피리미도[4,5-d]피리미딘일)

[0198]

[0199] "알콕실"은 -O-(비치환된 알킬) 및 -O-'(비치환된 사이클로알킬) 기 둘다를 지칭한다. 대표적인 예는 예를 들면 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 뷰톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로뷰틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시 등을 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0200] "아릴옥실"은 본원에서 정의된 바와 같이 -O-아릴 및 -O-헤테로아릴 기 둘다를 지칭한다. 대표적인 예는 페녹시, 피리딘일옥시, 퓨란일옥시, 티엔일옥시, 피리미딘일옥시, 피라진일옥시 등 및 이의 유도체를 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0201] "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 지칭한다.

[0202] "할로알콕시"는 상술된 바와 같이 R이 할로알킬인 -OR 라디칼을 지칭하며, 예를 들면 트라이플루오로메톡시, 트

라이클로로에톡시, 2,2-다이클로로프로폭시 등이다.

[0203] "하이드록시알킬"은 1 또는 2개의 하이드록실 기로 치환된 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 이때 2개의 하이드록시 기가 존재하는 경우 이들 모두는 동일한 탄소 원자 상에 존재하지 않음을 조건으로 한다. 대표적인 예는 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 1-(하이드록실 메틸)-2-메틸프로필, 2-하이드록시뷰틸, 3-하이드록시뷰틸, 4-하이드록시뷰틸, 2,3-다이하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸, 2,3-다이하이드록시뷰틸, 3,4-다이하이드록시뷰틸 및 2-(하이드록시메틸)-3-하이드록시프로필, 바람직하게는 2-하이드록시에틸, 2,3-다이하이드록시프로필 및 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸을 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0204] "아미노알킬"은 1 또는 2개의 NH_2로 치환된 1 내지 6개의 탄소 원자의 포화 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예를 들면 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 2-아미노프로필, 2-, 3-, 또는 4-아미노뷰틸 등이다.

[0205] "아민"은 화학식 --NRaRb의 화학 잔부를 지칭하며, 이때 Ra 및 Rb는 독립적으로 수소, 포화 또는 불포화 알킬, 및 5원 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로 구성되는 군으로부터 선택되되, 상기 고리는 알킬, 할로겐, 트라이할로메틸, 카복실레이트, 나이트로, 및 에스터 잔부로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0206] "아미노카본일"은 R이 전술된 아민인 -C(O)R 라디칼을 지칭한다.

[0207] "카복실산" 또는 "카복실레이트"는 R이 포화 또는 불포화 알킬 및 5원 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로 구성되는 군으로부터 선택이며, n이 0 또는 1인 화학식 $-(R)_n-COOH$의 화학 잔부를 지칭한다.

[0208] "아실"은 -C(O)-R"기를 지칭하되, 이때 R"는 수소, 비치환된 저급 알킬, 트라이할로메틸, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 저급 알킬, 트라이할로메틸, 비치환된 저급 알콕시, 할로 및 -NR'R" 기로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 아릴, 비치환된 저급 알킬, 트라이할로알킬, 비치환된 저급 알콕시, 할로 및 -NR'R" 기로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨) 및 비치환된 저급 알킬, 트라이할로알킬, 비치환된 저급 알콕시, 할로 및 -NR'R" 기로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로알리사이클릭(고리 탄소를 통해 결합됨)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 대표적인 아실 기는 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 벤조일 등을 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0209] "알데하이드"는 R"가 수소인 아실 기를 지칭한다.

[0210] "티오아실"은 R"가 본원에서 정의된 바와 같은 -C(S)-R" 기를 지칭한다.

[0211] "에스터"는 R"가 수소가 아니라는 것을 제외하고는 R"가 본원에서 정의된 바와 같은 -C(O)OR" 기를 지칭한다.

[0212] "시아노"는 -C=N 기를 지칭한다.

[0213] "하이드록시"는 -OH 기를 지칭한다.

[0214] 본원에서 사용될 때, "PK"는 수용체 단백질 티로신 키나제(RTK), 비수용체 또는 "세포" 티로신 키나제(CTK) 및 세린-트레오닌 키나제(STK)를 지칭한다.

[0215] "선택적(optional)" 또는 "선택적으로(optionally)"는 후속으로 기술된 사건 또는 상황이 발생할 수 있지만 꼭 발생할 필요는 없으며, 이러한 기재에는 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 이것이 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, "알킬 기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클 기"는, 알킬 기가 존재할 수 있지만 존재할 필요는 없으며, 이러한 기재에는 헤테로사이클 기가 알킬 기로 치환되는 상황 및 헤테로사이클로 기가 알킬 기로 치환되지 않는 상황을 포함하는 것을 의미한다.

[0216] 용어 "방법"은 화학, 약학, 생물학, 생화학 및 약제 분야의 종사자에게 공지되거나 또는 공지된 방식, 수단, 기법 및 절차로부터 상기 종사자에 의해 용이하게 개발된 방식, 수단, 기법 및 절차를 포함하는, 주어진 임무를 실시하기 위한 방식, 수단, 기법 및 절차(이것으로 한정되는 것은 아님)를 지칭한다.

[0217] "실험실 내"는 예를 들면 비제한적으로 시험관 또는 배양 배지와 같은 인위적인 환경에서 실시된 절차를 의미한다. 당해 분야의 숙련가들은, 예를 들면 단리된 PK가 실험실 내 환경에서 조절제와 접촉할 수 있다는 것을 이

해할 것이다. 선택적으로 단리된 세포는 생체외 환경에서 조절제와 접촉할 수 있다.

[0218] 본원에서 사용될 때, "생체 내"는 비제한적으로, 마우스, 래트, 토끼, 유제 동물, 소과 동물, 말, 돼지, 개과 동물, 고양이과 동물, 영장류 또는 사람과 같은 살아있는 유기체 내에서 실시된 절차를 지칭한다.

[0219] 본원에서 사용될 때, "PK 관련 장애", "PK 유래 장애" 및 "비정상적인 PK 활성" 모두는 부적절한 PK 촉매 활성(즉, PK 촉매 활성 보다 작은 또는 더욱 통상적으로는 이보다 높음)을 특징으로 하는 증상을 지칭하는 것으로, 여기서 특정 PK는 RTK, CTK 또는 STK일 수 있다. 부적절한 촉매 활성은 (1) PK를 정상적으로 발현하지 않는 세포에서의 PK 발현, (2) 원하지 않은 세포 증식, 분화 및/또는 성장을 초래하는 증가된 PK 발현, 또는 (3) 세포 증식, 분화 및/또는 성장에서 원하지 않는 감소를 초래하는 감소된 PK 발현의 결과로서 발생할 수 있다. PK의 과활성(over-activity)은 특정 PK를 암호화하는 유전자의 증식 또는 세포 증식, 분화 및/또는 성장 장애와 관련될 수 있는 PK 활성 수준 생산을 지칭한다(즉, PK 수준이 증가할 때 세포 장애의 하나 이상의 징후의 심각성이 증가한다). 활성 부족(under-activity)은 물론 상기와 반대로서, PK 활성이 수준이 감소할 때 세포 장애의 하나 이상의 징후의 심각성이 증가한다.

[0220] 본원에서 사용된 용어 "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 PK 매개 세포 장애 및/또는 이의 동반되는 징후를 완화 또는 없애는 방법에 관한 것이다. 특히 암과 관련하여, 이러한 용어는 암에 걸린 개인의 기대 생명이 연장되거나 또는 질병의 하나 이상의 징후가 감소되는 것을 단순히 의미한다.

[0221] 용어 "유기체"는 하나 이상의 세포로 구성되는 살아있는 임의 실체를 의미한다. 살아있는 유기체는 예를 들면 단일 진핵 세포과 같은 단순한 것로부터 포유류와 같은 복잡한 것일 수 있다. 바람직한 양태에 있어서, 유기체는 포유류이다. 특히 바람직한 양태에 있어서, 포유류는 사람이다.

[0222] 본원에서 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 치료된 장애의 하나 이상의 징후를 어느 정도 경감시키는 투여된 화합물의 양을 의미한다. 암의 치료에 있어서, 치료학적 유효량은 (1) 종양의 크기의 감소, (2) 종양 전이의 억제(즉, 어느 정도 느리게 진행시키고, 바람직하게는 중단시킴), (3) 어느 정도의 종양 성장의 억제(즉, 어느 정도 느리게 진행시키고, 바람직하게는 중단시킴) 및/또는 (4) 암과 관련된 하나 이상의 징후의 어느 정도의 경감(바람직하게는 없앰)의 효과를 갖는 양을 의미한다.

[0223] "약학 조성물"은 본원에 개시된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 전구약물 및 다른 화학적 성분, 예컨대 약학적으로 허용되는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 약학 조성물의 목적은 유기체에 화합물의 투여를 용이하게 하기 위한 것이다.

[0224] "약학적으로 허용되는 부형제"는 화합물의 투여를 더욱 용이하게 하기 위해 약학 조성물에 첨가되는 불활성 물질을 의미한다. 이러한 부형제의 예는 비제한적으로 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 다양한 당 및 다양한 유형의 전분, 셀룰로즈 유도체, 젤라틴, 식물유 및 폴리에틸렌 글라이콜이다.

[0225] "약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 유지하는 염을 지칭한다. 이러한 염에는 (1) 염산, 브롬산, 질산, 인산, 황산 및 퍼클로르산 등과 같은 무기 산 또는 아세트산, 옥살산, (D) 또는 (L) 말산, 말레산, 메테인설폰산, 에테인 설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 타타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산 등과 같은 유기산(바람직하게는 염산 또는 (L) 말산)과 모 화합물의 유리 염기의 반응에 의해 수득된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온에 의해 치환되거나 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카르닌 등과 배위하는 경우 형성된 염을 포함한다.

[0226] 화학식 I의 화합물은 또한 전구약물로 작용할 수 있다. "전구약물"은 생체 내에서 모 약물로 전환되는 물질이다. 전구약물은 경우에 따라 이들이 모 약물보다 투여하기에 더욱 용이할 수 있기 때문에 종종 유용하다. 예를 들면, 이들은 경구 투여에 의해 생체 이용성일 수 있지만, 모 약물은 그렇지 않다. 전구약물은 또한 모 약물보다 약학 조성물에서 개선된 용해성을 가질 수 있다. 전구약물의 예는 비제한적으로 에스터("전구약물"), 카바메이트 또는 유레아로서 투여되는 본 발명의 화합물일 것이다.

[0227] 약학적으로 허용되는 염은 산 부가 및 염기 염(이염 포함)을 포함한다. 적합한 산 부가 염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예로서 아세테이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카본에이트/카본에이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 폼에이트, 퓨마레이트, 글루셉테이트, 글로콘에이트, 글루쿠론에이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티온에이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말론에이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-냅실레이트, 니코틴에이트, 니

트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로겐 포스페이트/다이하이드로겐 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타트레이트, 토실레이트 및 트라이플루오로아세테이트 염을 포함한다.

[0228] 적합한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 이의 예는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올아민, 글라이신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 포함한다.

[0229] 적합한 염에 대한 리뷰에 대해서는 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]을 참조할 수 있으며, 본원에서는 이의 전체를 참고로 결합하고 있다.

[0230] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 본 화합물 및 바라는 산 또는 염의 용액을 함께 적절하게 혼합시킴으로써 용이하게 제조될 수 있다. 상기 염은 용액으로부터 침전되고 여과에 의해 수취될 수 있거나, 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 상기 염 중의 이온화 정도는 완전히 이온화되는 것으로부터 거의 비이온화되는 것까지 다양할 수 있다.

[0231] "촉매 활성"은 RTK 및/또는 CTK의 영향(직접적 또는 간접적) 하의 티로신의 인산화 또는 STK의 영향(직접적 또는 간접적) 하의 세린 및 트레오닌의 인산화의 비율을 의미한다.

[0232] "모니터링"은 특정 PK를 발현시키는 세포와 화합물을 접촉시킨 효과를 관측 또는 검출하는 것을 지칭한다. 관측 또는 검출된 효과는 PK의 세포 표현형 및 촉매 활성에서 변화가 있거나 또는 PK와 천연 결합 파트너와의 상호 작용에서 변화가 있을 수 있다. 이러한 효과를 관측 또는 검출하기 위한 기법은 당해 기술 분야에 잘 공지되어 있다.

[0233] 용어 "효과"는 세포 표현형 또는 세포 증식에서 변화가 있거나 또는 변화가 없는 것을 의미한다. "효과"는 또한 단백질 키나제의 촉매 활성의 변화 또는 변화의 부재를 기술할 수 있다. "효과"는 또한 단백질 키나제 및 천연 결합 파트너 사이에서 상호 작용에서의 변화 또는 변화의 부재를 기술할 수 있다.

[0234] "세포 표현형"은 세포 또는 조직의 외관 또는 세포 또는 조직의 생물학적 작용을 지칭한다. 세포 표현형의 예는 비제한적으로 세포 크기, 세포 성장, 세포 증식, 세포 분화, 세포 생존, 세포사멸, 및 영양 흡수 및 사용이다. 이러한 표현형 특징은 당해 기술 분야에 잘 공지된 기법에 의해 측정될 수 있다.

[0235] "천연 결합 파트너"는 세포에서 특정 PK에 결합하는 폴리펩타이드를 지칭한다. 천연 결합 파트너는 PK-매개 신호 전달 과정에서 신호를 전파하는 작용을 할 수 있다. 천연 결합 파트너와 PK의 상호 작용의 변화는 PK/천연 결합 파트너 착체의 증가 또는 감소, 및 그 결과로서 신호 전달을 매개하는 PK의 능력에서의 관측가능한 변화로서 분명히 알 수 있다.

[0236] 본원에서 사용된 "투여한다" 또는 "투여"는 PK-관련 장애의 예방 또는 치료를 위해 본 발명의 화합물 또는 염 또는 본 발명의 화합물을 함유한 약학 조성물을 유기체에 전달하는 것을 의미한다.

[0237] 신호 전달 과정과 관련된 용어 "변이"는 유기체에서 과발현 또는 발현 결핍된 단백질 키나제를 의미하는 것으로, 이의 촉매 활성은 야생형 단백질 키나제 활성 보다 더 낮게 또는 더 높도록 돌연변이되고, 이것은 천연 결합 파트너와 더 이상 상호작용할 수 없거나, 또는 또 다른 단백질 키나제 또는 단백질 포스파타제에 의해 더 이상 변형되지 않거나, 또는 천연 결합 파트너와 더 이상 상호 작용하지 않도록 돌연변이된다.

[0238] 용어 "억제한다"는 단백질 키나제의 세포 기능을 감소시키는 것을 의미한다. 단백질 키나제 기능은 바람직하게는 천연 결합 파트너 및 가장 바람직하게는 촉매 활성과 상호 작용한다.

[0239] 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 둘 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물이 알켄일 또는 알켄일렌 기를 함유하는 경우, 입체 *시스/트란스*(또는 *Z/E*) 이성질체가 가능하다. 상기 화합물이 예를 들면 케토 또는 옥심 기 또는 방향족 잔부를 함유하는 경우, 호변이성질체성 이성질화(호변이성질화)가 발생할 수 있다. 단일 화합물은 하나 이상의 이성질화 유형을 나타낼 수 있다.

[0240] 본 발명의 범위 내에는 하나 이상의 이성질화 유형을 나타내는 화합물을 포함하는 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 및 호변 이성질체 형태 및 이의 하나 이상의 혼합물을 포함한다. 또한, 짝이온이 광학적으로 활성인 산부가염 또는 염기 염, 예를 들면 D-락테이트 또는 L-라이신 또는 라세미, 예를 들면 DL-타트레이트 또는 DL-아르기닌이 포함된다.

[0241] *시스/트란스* 이성질체는 당해 기술 분야의 숙련가에게 잘 공지된 통상의 기법, 예를 들면 크로마토그래피 및 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0242] 개별 거울상이성질체의 제조/단리에 대한 통상의 기법은 광학적으로 순수한 적합한 전구물질로부터의 키랄 합성 또는 예를 들면 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하는 라세미(또는 염 또는 유도체의 라세미)의 레졸류션을 포함한다.

[0243] 선택적으로, 라세미(또는 라세미 전구물질)은 광학적으로 활성인 적합한 화합물, 예를 들면 알콜, 또는 화합물이 산성 또는 염기성 잔부를 함유하는 경우 타타르산 또는 1-페닐에틸아민과 같은 산 또는 염기와 반응할 수 있다. 결과의 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화 및 당해 기술 분야의 숙련가에게 잘 공지된 수단에 의해 부분입체이성질체의 하나 또는 둘다를 대응하는 순수한 거울상이성질체로 전환시킴으로써 분리될 수 있다.

[0244] 본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구물질)은 0 내지 50%(전형적으로 2 내지 20%)의 아이소프로판올 및 0 내지 5%의 알킬아민(전형적으로 0.1%의 다이에틸아민)을 함유하는 탄화수소(전형적으로 헵테인 또는 헥세인)로 구성되는 이동상을 갖는 비대칭 수지 상에서 크로마토그래피(전형적으로 HPLC)를 사용하여 거울상이성질체적으로 풍부한 형태로 수득될 수 있다. 용리액의 농축은 농후한 혼합물을 제공한다.

[0245] 입체이성질체 응집물은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 통상의 기법에 의해 분리될 수 있다; 예를 들면 문헌["Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel(Wiley, New York, 1994)]을 참조할 수 있으며, 이의 기술 내용은 본원에서 참조로 이의 전체가 결합되어 있다.

[0246] 약학 조성물 및 용도

[0247] 본 발명의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염이 그대로 사람 환자에게 투여될 수 있거나 또는 전술된 물질이 적합한 담체 또는 부형제와 혼합된 약학 조성물로 투여될 수 있다. 약물의 제형화 및 투여 기법은 문헌["Remington's Pharmacological Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition]에서 볼 수 있다.

[0248] 투여 경로

[0249] 적합한 투여 경로는 비제한적으로, 경구, 구강내, 직장, 점막 또는 장내 투여 또는 근육내, 에피큐테니우스(epicutaneous), 비경구, 피하, 경피, 골수내, 수막강내, 직접 심실내, 정맥내, 유리체내, 복강내, 비내, 근육내, 경막, 호흡기내, 비강 흡입, 또는 안구내 주사를 포함할 수 있다. 바람직한 투여 경로는 경구 및 비경구 투여이다.

[0250] 선택적으로, 화합물을 계통 방식보다는 국부적으로, 예를 들면 화합물의 고형 종양 중으로의 주사를 통해, 종종 데포(depot) 또는 지연 방출 제형으로 투여할 수 있다.

[0251] 더욱이, 타겟 약물 전달 시스템, 예를 들면 종양-특이 항체로 코팅된 리포좀으로 약물을 투여할 수 있다. 리포좀은 종양으로 타겟화되고 선택적으로 흡수될 것이다.

[0252] 조성물/제형

[0253] 본 발명의 약학 조성물은 당해 기술 분야에서 잘 공지된 공정, 예를 들면 통상의 혼합, 용해, 그래뉼화, 당의정화, 가루화(levigating), 유화, 캡슐화, 트랩화, 동결 건조 방법 또는 분무 건조에 의해 제조될 수 있다.

[0254] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 약학 조성물은 제약업 분야의 임의 방법에 의해 제조될 수 있지만, 모든 방법은 하나 이상의 필요한 성분을 구성하는 담체와 활성 성분을 결합시키는 단계를 포함한다. 특히, 본 발명에 따라 사용하기 위한 약학 조성물은, 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 용이하게 가공할 수 있는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적 허용 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화될 수 있다. 적당한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다.

[0255] 투약 형태는 정제, 트로치, 분산액, 현탁액, 액제, 캡슐, 패치, 시럽, 엘릭시트, 겔, 분말, 마그마, 로젠지, 연고, 크림, 페이스트, 고약, 로숀, 디스크, 좌제, 비강 또는 경구 분무, 에어로졸 등을 포함한다.

[0256] 주사를 위해, 본 발명의 화합물은 수용액에서, 바람직하게는 생리학적으로 부합될 수 있는 완충액, 예컨대 저농도의 계면활성제 또는 보조용매와 함께 또는 이것이 없는 완충제, 또는 생리학적 염수 완충액에서 제형화될 수 있다. 점막 투여를 위해, 투과될 배리어에 적절한 침투제가 제형에 사용될 수 있다. 이러한 침투제는 일반적

으로 공지되어 있다.

[0257] 경구 투여를 위해, 화합물들은 당해 기술 분야에서 잘 공지된 약학적으로 허용되는 담체와 활성 화합물을 조합시킴으로써 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물을 정제, 환제, 로젠지, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 환자에의 경구 섭취 방식으로 제형화될 수 있게 한다. 경구 사용을 위한 약학 제제는 고형 부형제를 사용하여 선택적으로 필요에 따라 다른 적합한 보조제를 첨가한 후 결과의 혼합물을 연마하고, 그래뉼의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득하여 제조할 수 있다. 유용한 부형제는 특히 충전제, 예컨대 락토즈, 슈크로즈, 만니톨 또는 소비톨을 포함하는 당, 셀룰로즈 제제, 예컨대 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분 및 감자 전분 및 다른 물질, 예컨대 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈, 나트륨 카보시메틸셀룰로즈, 및/또는 폴리바이닐-피롤리돈(PVP)이다. 필요에 따라, 가교결합된 폴리바이닐 피롤리돈, 아가 또는 알긴산과 같은 붕해제가 첨가될 수 있다. 알긴산 나트륨과 같은 염이 또한 사용될 수 있다.

[0258] 당의정 핵은 적합한 코팅으로 제공된다. 이러한 목적을 위해, 선택적으로 아라비아 검, 활석, 폴리바이닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글라이콜 및/또는 이산화 티타늄, 랙커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축된 당 용액을 사용할 수 있다. 염료 또는 안료가 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0259] 경구적으로 사용될 수 있는 약학 조성물은 젤라틴으로 만들어진 퓨시-피트 (push-fir)캡슐 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글라이세롤 또는 소르비탈로 만들어진 연질 밀봉된 캡슐을 포함한다. 퓨시-피트 캡슐은 활성 성분을 락토즈와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 활석 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제, 및 선택적으로 안정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질 캡슐에 있어서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀, 액체 폴리에틸렌 글라이콜, 크레모폴, 캅물, 중간 쇄 또는 장쇄의 모노, 다이- 또는 트라이-글라이세라이드에 용해 또는 현탁될 수 있다. 안정화제가 또한 이러한 제형에 첨가될 수 있다.

[0260] 흡입 투여에 있어서, 본 발명에 따라 유용한 화합물은 편리하게 가압 팩 또는 네블라이저(nebulizer) 및 적합한 추진제, 예를 들면 비제한적으로 다이클로로다이플루오로메테인, 트라이클로로플루오로메테인, 다이클로로테트라플루오로에테인 또는 이산화 탄소를 사용하여 에어로졸 분무 형태로 전달된다. 가압 에어로졸의 경우에 있어서, 투약 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 구비함으로써 조절될 수 있다. 예를 들어 흡입기(inhaler) 또는 취입기(insufflator)에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물 및 적합한 분말 기재, 예컨대 락토즈 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하여 제형화될 수 있다.

[0261] 화합물은 또한 예를 들어 거환 주사 또는 연속 주입에 의해 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사 제형은 첨가된 보존제와 함께 단위 투약 형태, 예를 들면 앰폴 또는 다투여 용기로 제시될 수 있다. 조성물은 오일성 또는 수성 비히클 중의 좌제, 액제 또는 유화액과 같은 형태를 취할 수 있으며 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형 물질을 함유할 수 있다.

[0262] 비경구 투여를 위한 약학 조성물은 활성 화합물의 물 가용성 형태(예컨대, 비제한적으로 염)의 수용액을 포함한다. 부가적으로, 활성 화합물의 현탁액은 친유성 비히클에서 제조될 수 있다. 적합한 친유성 비히클은 지방성 오일, 예컨대 참깨유, 합성 지방산 에스터, 예컨대 에틸 올레이트 및 트라이글라이세라이드, 또는 리포좀과 같은 물질을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 소비톨 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 고농도의 용액의 제조를 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제 및/또는 시약을 함유할 수 있다.

[0263] 선택적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들면 멸균의 피로겐-유리 물과 함께 구성되는 분말 형태일 수있다.

[0264] 화합물은 또한 예를 들면 코코아 버터 또는 다른 글라이세라이드와 같은 통상의 좌제 베이스를 사용하여 좌제 또는 리텐션(retention) 관장과 같은 직장 조성물로 제형화될 수 있다.

[0265] 전술된 제형에 더하여, 화합물은 또한 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장기간 동안 작용하는 제형은 삽입(예, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 이러한 투여 경로를 위해 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예, 약물학적으로 허용되는 오일과 함께 유화액에서), 이온 교환 수지와 함께 또는 약간의 가용성 유도체, 예컨대 비제한적으로 약간 가용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0266] 본 발명의 소수성 화합물을 위한 약학적 담체의 비제한적인 예는 벤질 알콜, 비극성 계면활성제, 물-혼화성 유기 중합체 및 수성 상을 포함하는 조용매 시스템, 예컨대 VPD 조용매 시스템이다. VPD는 무수 에탄올로 특정

부피까지 채워진 3% w/v의 벤질 알콜, 8% w/v의 비극성 계면활성제인 폴리솔베이트 80, 및 65% w/v의 폴리에틸렌 글라이콜 300의 용액이다. VPD 조용매 시스템(VPD:D5W)은 수성 용액 중의 5%의 덱스트로즈로 1:1 희석된 VPD로 구성된다. 이러한 조용매 시스템은 소수성 화합물을 잘 용해시키며, 그 자체는 계통 투여시 낮은 독성을 산출한다. 자연적으로, 이러한 조용매 시스템의 비율은 이의 용해도 및 독성 특성을 파괴하지 않는다면 상당히 다양할 수 있다. 더욱이, 조용매 성분의 본질은 다양할 수 있으며, 예를 들어 다른 낮은 독성의 비극성 계면활성제를 폴리솔베이트 80 대신에 사용할 수 있고, 폴리에틸렌 글라이콜의 분액 크기는 다양할 수 있으며, 다른 생부합성 중합체는 폴리에틸렌 글라이콜, 예컨대 폴리바이닐 피롤리돈으로 대체될 수 있으며, 다른 당 또는 다당류가 덱스트로즈로 대체될 수 있다.

[0267] 선택적으로, 소수성 약학 화합물을 위해 다른 전달 시스템이 사용될 수 있다. 리포좀 및 유화액이 소수성 약물을 위한 전달 비히클 또는 담체의 잘 공지된 예이다. 또한, 다이메틸설폭사이드와 같은 특정 유기 용매가 종종 더 큰 독성의 희생이 있다고 할지라도 사용될 수 있다.

[0268] 또한, 화합물은 치료학적 물질을 함유한 고체 소수성 중합체의 반투과 매트릭스와 같은 지연 방출 시스템을 사용하여 전달될 수 있다. 다양한 지연 방출 물질은 잘 확립되어 있으며, 당해 기술 분야의 숙련가에게 잘 공지되어 있다. 지연 방출 캡슐은 이들의 화학 속성에 따라 수주일에서 100일 이상에 걸쳐 화합물을 방출할 수 있다. 치료학적 물질의 화학 속성 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위해 부가적 전략을 사용할 수 있다.

[0269] 본원에서 약학 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로즈 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다.

[0270] PK를 조절하는 다수의 본 발명의 화합물은, 이들 청구된 화합물이 음으로 또는 양으로 하전된 종을 형성할 수 있는 생리학적으로 허용되는 염으로서 제공될 수 있다. 화합물이 양으로 하전된 잔부를 형성하는 염의 예는 비제한적으로 4차 암모늄(본원의 다른 곳에서 정의됨) 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 설페이트, 카본에이트, 락테이트, 타트레이트, 말레에이트, 석신에이트을 포함하는데, 4차 암모늄 기 중의 질소 원자는 적절한 산과 반응하는 본 발명의 선택된 화합물의 질소이다. 본 발명의 화합물이 음으로 하전된 종을 형성하는 염은 비제한적으로 적절한 염기(예, 수산화 나트륨(NaOH), 수산화 칼륨(KOH), 수산화 칼슘($Ca(OH)_2$ 등)와 화합물 중의 카복실산 기와의 반응에 의해 형성된 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.

[0271] 투약량

[0272] 투여되는 활성 화합물의 양은 치료될 환자, 장애 또는 증상의 심각성, 투여 비율, 화합물의 성질, 및 처방 의사의 판단에 좌우될 것이다. 그러나, 효과적인 투약량은 전형적으로 단일 용량 또는 분할 용량으로 1일당 체중 kg 당 약 0.001 내지 약 100mg, 바람직하게는 1일당 체중 kg 당 약 0.01 내지 약 35mg 범위이다. 70kg의 사람에 있어서, 상기 양은 약 0.07 내지 약 7000mg/일, 바람직하게는 약 0.7 내지 약 2500mg/일이다. 경우에 따라서는, 전술된 범위의 하한치 아래의 투약량 수준이 더욱 적절할 수 있으며, 다른 경우에서는 어떠한 유해한 부작용을 일으키지 않으면서 여전히 더욱 큰 용량이 사용될 수 있으며, 이러한 더 큰 용량은 하루에 걸쳐 더욱 작은 투여 용량으로 여러번 나누어서 투여된다.

실 시 예

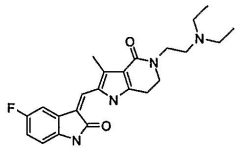
[0273] 하기 실시예들은 당해 기술 분야의 숙련가가 본 발명을 더욱 분명하게 이해하고 실시할 수 있기 위해 제공된 것이다. 이러한 실시예들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 이들은 예시적이며 대표적인 것이다.

[0274] 화합물 구조의 결정은 브루커 어반스(Bruker AVANCE)-400 분광광도계 및 핀니간(FINNIGAN) LCQ Ad(ESI) 기기에 의해 확인되었다. 화학 시프트는 ppm(10^{-6})으로 표시되었다. 용매는 중수소화-다이메틸 설폭사이드(DMSO-*d6*)이며, 테트라메틸실레인(TMS)이 내부 표준물이다.

[0275] 제조예

[0276] **실시예 1**

[0277] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0278] 

[0279] 빙초산 중의 3-옥소-뷰티르산 3급-뷰틸 에스터(32g, 0.2mol)의 교반된 용액을 0 내지 5℃로 온도를 유지하면서 아질산 나트륨의 수용액(13.8g, 20㎖의 물 중의 0.2mol 아질산 나트륨)에 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 반응 혼합물을 얼음-물 배스에서 1시간 동안 그리고 실온에서 또 다시 3시간 동안 교반시켰다. 2-하이드록시이미노-3-옥소-뷰티르산 3급-뷰틸 에스터의 용액을 수득하여 그대로 사용하였다. 90㎖의 빙초산 중의 3-옥소-글루타르산 다이에틸 에스터(40g, 0.2mol)의 혼합물을 65℃의 미만으로 반응 온도를 유지하는 비율로 상기 2-하이드록시이미노-3-옥소-뷰티르산 3급-뷰틸 에스터 용액 및 아연 분말(26g, 0.4mol)에 교대적으로 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 2시간 동안 75℃에서 교반시키고, 냉각 수(100㎖)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 아연 분말을 여과에 의해 제거하고, 여액을 에틸 아세테이트(100㎖ x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(100㎖ x 3), 포화 중탄산 나트륨 용액(100㎖ x 4), 및 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후 진공에서 농축시켜 5-에톡시카본일메틸-3-메틸-1H-피롤-2,4-다이카복실산 2-3급-뷰틸 에스터 4-에틸 에스터(60g, 88.5%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0280] MS m/z(ESI): 340[M+1]

[0281] 테트라하이드로퓨란(268㎖) 및 메탄올(134㎖) 중의 5-에톡시카본일메틸-3-메틸-1H-피롤-2,4-다이카복실산 2-3급-뷰틸 에스터 4-에틸 에스터(30g, 88.5mmol)의 용액을 수산화 나트륨 수용액(197㎖의 물 중의 수산화 리튬 0.465mol)에 첨가하였다. 첨가의 환료 후, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 결과의 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔유물을 물(200㎖)과 함께 첨가하고, 에틸 에터로 추출하였다. 수상을 20%의 염산 용액을 사용하여 pH 1 내지 3으로 조절하였다. 결과의 고체를 여과시키고, 에틸 에터로 세척하고 진공에서 건조시켜 5-카복시메틸-3-메틸-1H-피롤-2,4-다이카복실산 2-3급-뷰틸 에스터 4-에틸 에스터(20g, 72.3%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0282] 600㎖ 중의 다이클로로메테인 및 트라이플루오로아세트산(120㎖, 1.55mol) 중의 5-카복시메틸-3-메틸-1H-피롤-2,4-다이카복실산 2-3급-뷰틸 에스터 4-에틸 에스터(6.3g, 20mmol)의 용액을 질소 대기 하에 2.5시간 동안 환류하에 가열시켰다. 반응 혼합물을 드라이 아이스-에탄올 배스에서 교반시키고, 온도를 -30℃로 유지시키면서 수산화 나트륨 수용액(100㎖ 물 중의 1.55mol의 수산화 나트륨)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 다이클로로메테인(100㎖ x 7)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 2-카복시메틸-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(3.6g, 85.7%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0283] N,N-다이메틸폼아미드(5㎖) 및 다이클로로메테인(50㎖) 중의 2-카복시메틸-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(2.11g, 10mmol)의 교반된 용액을 얼음-물 배스에서 N1,N1-다이에틸에테인-1,2-다이아민(1.23g, 11mmol), N-에틸-N'-(다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(5g, 26mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(1.5g, 11mmol)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 냉수(50㎖)에 첨가하고, 다이클로로메테인(50㎖ x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 중탄산 나트륨(50㎖), 물(50㎖), 및 염수(50㎖)로 세척하고 , 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 2-[(2-다이에틸아미노-에틸카바모일)-메틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(28.1g, 90.9%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0284] 무수 테트라하이드로퓨란(2㎖) 중의 2-[(2-다이에틸아미노-에틸카바모일)-메틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(310mg, 1mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 테트라하이드로퓨란(3㎖, 3mmol) 중의 1M 보레인-테트라하이드로퓨란 착체에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 또 다시 5시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉수(5㎖) 및 1N 염산(2㎖)에 적하시키고, 혼합물을 5분 동안 교반시킨 후, 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 pH 10으로 조절하고, 에틸 아세테이트(10㎖ x 5)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 2-[2-(2-다이에틸아미노-에틸아미노)-에틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸

에스터(300mg)를 갈색 오일로서 수득하고, 그대로 사용하였다.

[0285] 5㎖의 톨루엔 중의 2-[2-(2-다이에틸아미노-에틸아미노)-에틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(295mg, 1mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 톨루엔(1㎖, 2mmol) 중의 2M 트라이메틸 알루미늄에 천천히 적하하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 다시 4시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 1N 염산(3㎖) 및 냉수(10㎖)에 첨가한 후, 5분 동안 교반시켰다. 혼합물을 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 pH 12로 조절하고, 다이클로로메테인(30㎖ x 4)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 셀라이트(Celite) 패드를 통해 여과시켰다. 여액을 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(242mg, 97%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0286] N,N-다이메틸폼아미드(2㎖)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 0℃의 온도로 유지하면서 104㎕의 포스포러스 옥시클로라이드에 천천히 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시키고, 얼음-물 배스에서 0 내지 5℃까지 냉각시켰다. 2㎖의 N,N-다이메틸폼아마이드 중의 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(249mg, 1mmol)의 혼합물을 상기 용액에 적하하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시키고, 냉수(15㎖)에 첨가하고, 5분 동안 교반시켰다. 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 결과의 혼합물의 pH를 12로 조절하고 다이클로로메테인(15㎖ x 6)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔유물을 용리액으로서 트라이에틸아민:메탄올:다이클로로메테인(1:20:500)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(105mg, 38%)를 핑크색 오일로서 수득하였으며, 이것을 그대로 사용하였다.

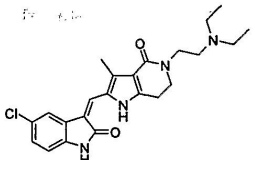
[0287] 0.66㎖의 에탄올 중의 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7- 테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(74mg, 0.237mmol) 및 5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(40mg, 0.267mmol, 알드리치(Aldrich)로부터 상업적으로 입수할 수 있음)의 교반된 용액을 무수 피페리딘(0.1㎖)에 적하시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 결과의 고체를 감압 하에서 여과시킨 후, 무수 에탄올(1㎖ x 3)로 세척하고, 용리액으로서 트라이에틸아민:메탄올:다이클로로메테인(1:20:500)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(60mg, 54.8%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0288] MS m/z(ESI): 411.4[M+1]

[0289] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.76(d, 1H, ArH), 7.74(s, 1H, CH), 6.95(td, 1H, ArH), 6.85-6.88(m, 1H, ArH), 3.62(t, 2H, CH_2), 3.48(t, 2H, CH_2), 3.45(t, 2H, CH_2), 2.99(t, 2H, CH_2), 2.53(s, 3H, $-CH_3$), 2.49(q, 4H, 2x$-NCH_2$), 0.97(t, 6H, 2x$-NCH_2CH_3$).

[0290] **실시예 2**

[0291] 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0292] 

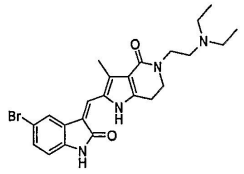
[0293] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-클로로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(알드리치로부터 상업적으로입수할 수 있음)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(55mg, 91.7%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0294] MS m/z(ESI): 427[M+1]

[0295] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.97(d, 1H, ArH), 7.78(s, 1H, CH), 7.16(dd, 1H, ArH), 6.89(d, 1H, ArH), 3.61(t, 2H, CH_2), 3.45(t, 2H, CH_2), 3.42(t, 2H, CH_2), 3.00(t, 2H, CH_2), 2.54(s, 3H, $-CH_3$), 2.51(q, 4H, 2xNCH_2), 0.97(t, 6H, 2xNCH_2CH_3)

[0296] **실시예 3**

[0297] 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0298] 

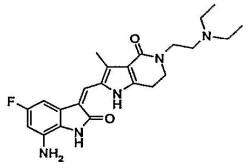
[0299] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-브로모-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(알드리치로부터 상업적으로 입수할 수 있음)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(56mg, 98.7%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0300] MS m/z(ESI): 472[M+1]

[0301] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.09(d, 1H, ArH), 7.78(s, 1H, CH), 7.28(dd, 1H, ArH), 6.85(d, 1H, ArH), 3.62(t, 2H, CH_2), 3.48(t, 2H, CH_2), 3.43(t, 2H, CH_2), 3.00(t, 2H, CH_2), 2.54(s, 3H, $-CH_3$), 2.50(q, 4H, 2x-NCH_2), 0.97(t, 6H, 2x-NCH_2CH_3)

[0302] **실시예 4**

[0303] 2-(7-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0304] 

[0305] 5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(5.0g, 33mmol)을 -5℃에서 염이 있는 얼음-물 배스에서 98%의 황산(17.6mℓ) 및 65% 내지 68%의 질산(2.1mℓ)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 침전물이 형성될 때까지 얼음-물에 첨가하였다. 고체를 여과시키고, 물(50mℓ x 3)로 세척하고, 아세트산 및 물로 재결정하여 7-아미노-5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(4.0g, 62.5%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0306] MS m/z(ESI): 196[M+1]

[0307] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-7-아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 사용하여 제조하여 2-(7-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(49mg, 64.1%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

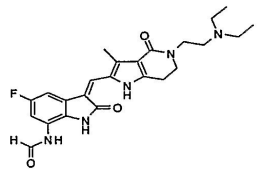
[0308] MS m/z(ESI): 426[M+1]

[0309] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.57(s, 1H, -CH), 6.96(d, 1H, -ArH), 6.30(d, 1H, -ArH), 3.61(t, 2H, $-CH_2$), 3.35(t, 2H, $-CH_2$), 3.17(t, 2H, $-CH_2$), 2.98(t, 2H, $-CH_2$), 2.54(s, 3H, $-CH_3$), 2.50(q, 4H, 2x-NCH_2),

0.97(t, 6H, 2x-NCH_2CH_3)

[0310] **실시예 5**

[0311] N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-폼아미드

[0312] 

[0313] 아세트산 무수물(0.8㎖) 및 폼산(0.6㎖)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 30㎖의 테트라하이드로퓨란 및 피페리딘(0.02㎖) 중에서 실시예 4로부터 수득된 7-아미노-5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(2.0g, 12mmol)에 첨가하였다. 침전물이 형성될 때까지 결과의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과시키고 메탄올로부터 재결정하여 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-폼아미드(700mg, 30.4%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0314] MS m/z(ESI): 195[M+1]

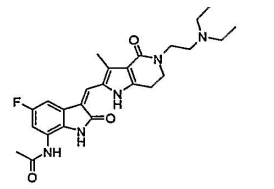
[0315] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-폼아미드를 사용하여 제조하여 N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7- 테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-폼아미드(36mg, 40.5%)를 적색 고체로서 수득하였다.

[0316] MS m/z(ESI): 454[M+1]

[0317] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 9.798(s, 1H, -NH), 8.328(s, 1H, -CHO), 7.772(s, 1H, -CH), 7.452-7.424(d, 1H, -ArH), 3.637-3.603(t, 2H, $-CH_2$), 3.450(t, 2H, CH_2), 3.024-2.991(t, 2H, $-CH_2$), 0.983-0.949(t, 6H, 2xCH_3)

[0318] **실시예 6**

[0319] N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-아세트아미드

[0320] 

[0321] 30㎖의 테트라하이드로퓨란 중에서 실시예 4에서 수득된 7-아미노-5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(1.0g, 6mmol)의 교반된 용액을 트라이에틸아민(1.3㎖, 9mmol)에 첨가하였다. 용액을 얼음-물 배스에서 0℃까지 냉각시키고, 아세틸 클로라이드(1.3㎖, 9mmol)에 적하시켰다. 결과의 혼합물을 1.5시간 동안 환류 하에 가열시키고, 침전물이 형성될 때까지 냉각시켰다. 고체를 여과시킨 후, 물(50㎖ x 3)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-아세트아미드(1.2g, 96%)를 백색 고체로서 수득하였다.

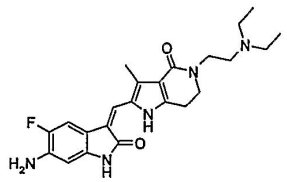
[0322] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드, 및 7-아미노-5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 6,114,371 호 및 미국 특허 제 1997-810659 호에 따라 제조됨)의 아세틸화에 의해 제조된 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-아세트아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-아세트아미드(36mg, 30.8%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0323] MS m/z(ESI): 468[M+1]

[0324] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.74(s, 1H, -CH), 7.58(d, 1H, -ArH), 7.39(d, 1H, -ArH), 3.63(t, 2H, $-CH_2$), 3.38(t, 2H, $-CH_2$), 3.01(t, 2H, $-CH_2$), 2.96(t, 2H, $-CH_2$), 2.65(q, 4H, 2x$-NCH_2$), 2.54(s, 3H, $-CH_3$), 2.11(s, 3H, $-NHCOCH_3$), 1.02(t, 6H, 2x$-NCH_2CH_3$)

[0325] **실시예 7**

[0326] 2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0327] 

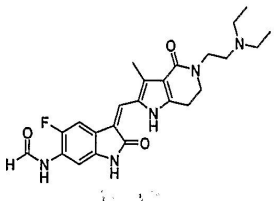
[0328] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-6-아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(문헌[*J. Heterocylic Chem.*, 31, 1513, 1994]에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(42mg, 61.8%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0329] MS m/z(ESI): 426[M+1]

[0330] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.52(d, 1H, -ArH), 7.36(s, 1H,-CH), 6.36(d, 1H, -ArH), 5.30(br s, 1H, $-NH_2$), 3.61(t, 2H, $-CH_2$), 3.32(t, 2H, $-CH_2$), 3.17(t, 2H, $-CH_2$), 2.96(t, 2H, $-CH_2$), 2.45(s, 3H, $-CH_3$), 2.64(q, 4H, 2x$-NCH_2$), 1.01(t, 6H, 2x$-NCH_2CH_3$)

[0331] **실시예 8**

[0332] N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-폼아미드

[0333] 

[0334] 아세트산 무수물(1.6㎖) 및 폼산(1.2㎖)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반시키고, 60㎖의 테트라하이드로퓨란 및 피페리딘(0.04㎖) 중에서 실시예 7에서 수득된 6-아미노-5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(4.0g, 24mmol)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후에, 침전물이 형성될 때까지 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과시키고, 메탄올로 재결정화하여 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-폼아미드(4.6g, 99%)를 백색 고체로서 수득하였다.

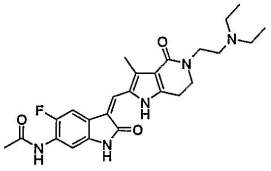
[0335] MS m/z(ESI): 195[M+1]

[0336] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-폼아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-폼아미드(51mg, 69.4%)를 적색 고체로서 수득하였다.

[0337] MS m/z(ESI): 454[M+1]

[0338] **실시예 9**

[0339] N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-아세트아미드



[0340]

[0341] 30㎖의 테트라하이드로퓨란 중에서 실시예 7에서 수득된 6-아미노-5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(1.0g, 6mmol)의 교반된 용액을 트라이에틸아민(1.3㎖, 9mmol)에 첨가하였다. 용액을 얼음-물 배스에서 0℃까지 냉각시키고, 아세틸 클로라이드(1.3㎖, 9mmol)에 적하시켰다. 첨가의 완료 후에, 결과의 혼합물을 1.5시간 동안 환류 하에 가열시키고, 침전물이 형성될 때까지 냉각시켰다. 고체를 여과시키고, 물(50㎖ x 3)로 세척한 후, 진공에서 건조시켜 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-아세트아미드(1.25g, 99%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0342] MS m/z(ESI): 209[M+1]

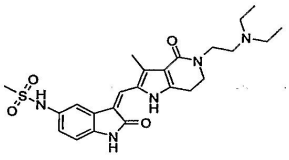
[0343] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-아세트아미드를 출발물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-아세트아미드(38mg, 32%)를 명황색 고체로서 수득하였다.

[0344] MS m/z(ESI): 468[M+1]

[0345] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.80(d, 1H, -ArH), 7.64(s, 1H, -CH), 7.59(d, 1H, -ArH), 3.66(t, 2H, $-CH_2$), 3.38(t, 2H, $-CH_2$), 3.01(t, 2H, $-CH_2$), 2.96(t, 2H, $-CH_2$), 2.52(s, 3H, $-CH_3$), 2.50(q, 4H, 2x$-NCH_2$), 2.10(s, 3H, $-NHCOCH_3$), 1.20(t, 6H, 2x$-NCH_2CH_3$)

[0346] **실시예 10**

[0347] N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-메테인설폰아미드



[0348]

[0349] 30㎖의 다이클로로메테인 중의 5-아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(2g, 13.5mmol, 미국 특허 제 6114371 호에 따라 제조됨)의 교반된 용액을 트라이에틸아민(1.9㎖)에 첨가하였다. 용액을 아세톤-드라이아이스 배스에서 -30℃까지 냉각시키고 메테인설폰일 클로라이드(1㎖, 13.5mmol)에 적하시켰다. 첨가의 완료 후에, 침전물이 형성될 때까지 결과의 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 가열시켰다. 고체를 여과시키고, 물(50㎖ x 3)로 세척한 후 진공에서 건조시켜 N-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일)-메테인설폰아미드(2.7g, 90%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0350] MS m/z(ESI): 225[M-1]

[0351] 표제 화합물을 실시예 1에서 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-메테인설폰아미노-1,3-다이하이드로-인

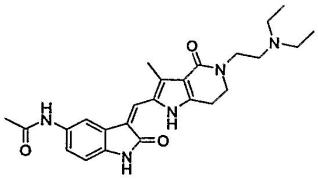
돌-2-온을 출발물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-메테인설폰아미드(56mg, 64%)를 명황색 고체로서 수득하였다.

[0352] MS m/z(ESI): 486[M+1]

[0353] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.60(s, 1H, -CH), 7.02(d, 1H, -ArH), 6.87(d, 1H, -ArH), 6.78(d, 1H, -ArH), 3.62(t, 2H, -CH2), 3.46(t, 2H, $-CH_2$), 3.33(t, 2H, $-CH_2$), 3.00(t, 2H, $-CH_2$), 2.95(s, 3H, $-SO_2CH_3$), 2.55(s, 3H, $-CH_3$), 2.50(q, 4H, 2x-NCH_2), 0.99(t, 6H, 2x-NCH_2CH_3)

[0354] **실시예 11**

[0355] N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-아세트아미드



[0356]

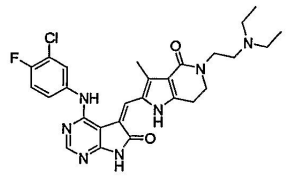
[0357] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-아세트아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5- 일}-아세트아미드(52mg, 57.9%)를 명황색 고체로서 수득하였다.

[0358] MS m/z(ESI): 450[M+1]

[0359] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.84(s, 1H, -CH), 7.49(s, 1H, -ArH), 7.28(d, 1H, -ArH), 6.83(d, 1H, -ArH), 3.63(t, 2H, $-CH_2$), 3.47(t, 2H, $-CH_2$), 3.37(t, 2H, $-CH_2$), 3.00(t, 2H, $-CH_2$), 2.59(q, 4H, 2x-NCH_2), 2.51(s, 3H, $-CH_3$), 2.03(s, 3H, $-CH_3$), 1.00(t, 6H, 2x-NCH_2CH_3)

[0360] **실시예 12**

[0361] 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온



[0362]

[0363] 20mℓ의 테트라하이드로퓨란 중의 5-아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(3.5g, 23.6mmol, 미국 특허 제 6114371호에 따라 제조됨)의 교반된 용액을 트라이에틸아민(1.3mℓ, 9mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 아세톤-드라이 아이스 배스에서 -30℃까지 냉각시키고, 아세틸 클로라이드(1.3mℓ, 9mmol)에 적하시켰다. 첨가의 완료 후에, 결과의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반시키고, 침전물이 형성될 때까지 에틸 아세테이트(20mℓ)에 첨가하였다. 고체를 여과시킨 후 물(50mℓ x 3)로 세척하고 진공에서 건조시켜 N-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일)-아세트아미드(4g, 88.9%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0364] MS m/z(ESI): 191[M+1].

[0365] 표제 화합물을 실시예 1에서 기술된 바와 동일한 조건 하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]-피리미딘-6-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아

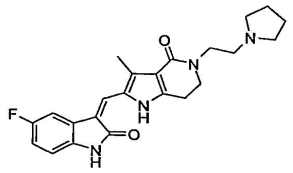
미노)-5-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온(53mg, 39.4%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0366] MS m/z(ESI): 539[M+1]

[0367] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.31(s, 1H, -CH), 7.69(dd, 1H, -ArH), 7.36-7.39(m, 3H, 2x-ArH, -CH), 3.61(t, 2H, $-CH_2$), 3.44(t, 2H, $-CH_2$), 3.01(t, 2H, $-CH_2$), 2.83(t, 2H, $-CH_2$), 2.51(q, 4H, 2x-NCH_2), 2.37(s, 3H, $-CH_3$), 0.96(t, 6H, 2x-NCH_2CH_3)

[0368] **실시예 13**

[0369] 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0370]

[0371] N,N-다이메틸폼아미드(3㎖) 및 다이클로로메테인(30㎖) 중의 2-카복시메틸-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(1.27g, 6mmol)의 교반된 용액을 얼음/물-배스에서 2-피롤리딘-1-일-에트아민(0.83㎖, 6.6mmol), N-에틸-N'-(다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(3g, 12mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(0.9g, 6mmol)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 후, 냉수(20㎖)를 첨가하고, 다이클로로메테인(50㎖ x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 중탄산 나트륨 용액(50㎖), 물(50㎖), 및 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 4-메틸-2-[(2-피롤리딘-1-일-에틸카바모일)-메틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(1.898g, 100%)를 갈색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0372] MS m/z(ESI): 308[M+1]

[0373] 12㎖의 무수 테트라하이드로퓨란 중의 4-메틸-2-[(2-피롤리딘-1-일-에틸카바모일)-메틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(1.843g, 6mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에 테트라하이드로퓨란 중의 보레인-테트라하이드로퓨란(18㎖, 18mmol)에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고 또 다시 5시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉수(5㎖) 및 1N의 염산(20㎖)에 적하시켰다. 혼합물을 다시 5분 동안 교반시킨 후, 10%의 수성 수산화 나트륨을 사용하여 pH 10으로 조절한 후, 에틸 아세테이트(20㎖ x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척한 후, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 4-메틸-2-[2-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-에틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(1.441g)를 갈색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0374] 22.5㎖의 톨루엔 중의 4-메틸-2-[2-(2-피롤리딘-1-일-에틸아미노)-에틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(1.441g, 4.92mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에 톨루엔 중의 2M 트라이메틸 알루미늄(5.1㎖, 10.2mmol)에 천천히 적하하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고 또 다시 4시간 동안 교반 하에 가열시켰다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고 1N의 염산(20㎖) 및 냉수(20㎖)에 적하시키고, 5분 동안 교반시켰다. 10% 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 혼합물의 pH를 12로 조절하고 다이클로로메테인(40㎖ x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여액을 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(719mg, 59.2%)을 갈색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0375] N,N-다이메틸폼아미드(1.5㎖)를 아르곤 하에서 온도를 0℃로 유지시키면서 포스포러스 옥시클로라이드(115㎕, 3.2mmol)에 천천히 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시키고, 얼음-물 배스에서 0 내지 5℃까지 냉각시켰다. 3㎖의 N,N-다이메틸폼아미드 중의 3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(719mg, 2.91mmol)의 혼합물을 상기 용액에 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시키고, 냉수(20㎖)에 첨가하고, 다시 5분 동안 교반시켰다. 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 결과의 혼합물의 pH를 12로 조절하고 다이클로로메테인(30㎖ x 3)으로 추출하였다.

조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔유물을 용리액으로서 트라이에틸아민:메탄올:다이클로로메테인(1:20:500)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(411mg, 51.37%)을 갈색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

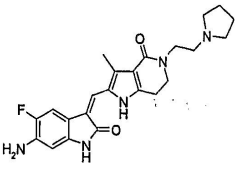
[0376] 0.48㎖의 에탄올 중의 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(81mg, 0.79mmol) 및 5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(44mg, 0.79mmol)의 교반된 용액을 무수 피페리딘(0.06㎖)에 적하시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 침전물을 감압 하에서 여과시키고 무수 에탄올(0.2㎖ x 5)로 세척한 후, 용리액으로서 트라이에틸아민:메탄올:다이클로로메테인(1:20:500)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(24mg, 7.4%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0377] MS m/z(ESI): 409[M+1]

[0378] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.80(s, 1H, -ArH), 7.76(s, 1H.-CH), 6.95(td, 1H, -ArH), 6.84-6.87(m, 1H, -ArH), 3.62(t, 2H, $-CH_2$), 3.52(t, 2H, $-CH_2$), 3.01(t, 2H, $-CH_2$), 2.60(t, 2H, $-CH_2$), 2.55(s, 3H, CH_3), 2.51(q, 4H, 2x-NCH_2), 1.67-1.70(m, 4H, 2xCH_2)

[0379] **실시예 14**

[0380] 2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0381] 

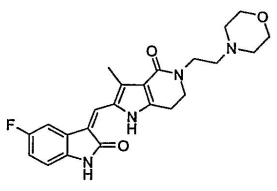
[0382] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-6-아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3- 일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(22mg, 54%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0383] MS m/z(ESI): 424[M+1]

[0384] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.53(d, 1H, -ArH), 7.35(s, 1H,-CH), 6.35(d, 1H, -ArH), 5.30(br s, 1H, $-NH_2$), 3.60(t, 2H, $-CH_2$), 3.51(t, 2H, $-CH_2$), 2.96(t, 2H, $-CH_2$), 2.60(t, 2H, $-CH_2$), 2.51(s, 3H, $-CH_3$), 2.47(q, 4H, 2x-NCH_2), 1.64-1.69(m, 4H, 2x-CH_2)

[0385] **실시예 15**

[0386] 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0387] 

[0388] N,N-다이메틸폼아미드(7㎖) 및 다이클로로메테인(65㎖) 중의 2-카복시메틸-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(2.67g, 12.67mmol)의 교반된 용액을 얼음/물-배스에서 2-몰폴린-4-일-에트아민(1.81g, 13.9mmol), N-에틸

-N'-(다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(4.84g, 25.34mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(1.71g, 12.67mmol)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 냉수(50㎖)에 첨가한 후 다이클로로메테인(50㎖ x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 중탄산 나트륨(50㎖), 물(50㎖) 및 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 4-메틸-2-[(2-몰폴린-4-일-에틸카바모일)-메틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(3.48g, 85%)를 갈색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0389] 무수 테트라하이드로퓨란(20㎖) 중의 4-메틸-2-[(2-몰폴린-4-일-에틸카바모일)-메틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(3.48g, 10.8mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 테트라하이드로퓨란 중의 1M 보레인-테트라하이드로퓨란 착체(32.4㎖, 32.4mmol)에 천천히 적하하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고 다시 5시간 동안 환류 하에서 가열시켰다. 결과의 혼합물을 냉수(5㎖) 및 1N의 염산(15㎖)에 적하시키고, 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 pH를 10으로 조절한 후 에틸 아세테이트(10㎖ x 5)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 4-메틸-2-[2-(2-몰폴린-4-일-에틸아미노)-에틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(3.08g)를 적색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0390] 50㎖의 톨루엔 중의 4-메틸-2-[2-(2-몰폴린-4-일-에틸아미노)-에틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(3.08g, 10mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 톨루엔 중의 2M 트라이메틸 알루미늄(10㎖, 20mmol)에 천천히 적하시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고 다시 4시간 동안 환류 하에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 얼음/물 배스에서 0℃까지 냉각시킨 후, 1N의 염산(30㎖) 및 냉수(50㎖)에 첨가하고, 5분 동안 교반시켰다. 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 혼합물의 pH를 12로 조절하고 다이클로로메테인(40㎖ x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여액을 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(2.31g)을 적색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0391] N,N-다이메틸폼아미드(1.68㎖)를 아르곤 대기 하에 온도를 0℃에서 유지시키면서 포스포러스 옥시클로라이드(0.9㎖, 9.65mmol)에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시킨 후, 얼음-물 배스에서 0 내지 5℃까지 냉각시켰다. 10.5㎖의 N,N-다이메틸폼아마이드 중의 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(2.31g, 8.77mmol)의 혼합물을 상기 용액에 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시키고, 냉수(5㎖)에 첨가하고 5분 동안 교반시켰다. 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 결과의 혼합물의 pH를 12로 조절하고 다이클로로메테인(15㎖ x 6)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 용리액으로서 다이클로로메테인:메탄올(10:1)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(550mg, 17.5%)를 적색 오일로서 수득하였다.

[0392] MS m/z(ESI): 292[M+1]

[0393] ^{1}H NMR($CHCl_3$-*d6*, 400MHz) 9.598(s, 1H, -CHO), 3.730-3.614(m, 8H, 2x-OCH_2-; 2x-$CONCH_2$), 3.000-2.966(t, 2H, -CH_2), 2.628(s, 3H, -CH_3), 2.603-2.569(t, 2H, -NCH_2), 2.540-2.531(m, 4H, 2x-NCH_2)

[0394] 0.4㎖의 에탄올 중의 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(52mg, 0.15mmol) 및 5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(25mg, 0.4mmol)의 교반된 용액을 무수 피페리딘(0.04㎖)에 적하시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 침전물을 감압 하에서 여과시켰다. 결과의 고체를 무수 에탄올(0.2㎖ x 5)로 세척하고, 다이클로로메테인:메탄올(10:1)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30mg, 38%)을 황색 고체로서 수득하였다.

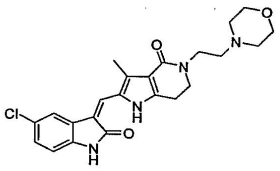
[0395] MS m/z(ESI): 425[M+1]

[0396] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-*d6*) 7.767-7.761(d, 1H, -ArH), 7.742-7.734(d, 1H, -CH=C), 6.974-6.928(dd, 1H, -ArH), 6.885-6.853(dd, 1H, -ArH), 3.633-3.474(m, 8H, 2x-OCH_2; 2x-$CONCH_2$), 3.021-2.987(t, 2H, -CH_2),

2.530(s, 3H, $-CH_3$), 2.465-2.428(t, 2H, $-NCH_2$), 2.338-2.319(m, 4H, 2x$-NCH_2$)

[0397] **실시예 16**

[0398] 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0399]

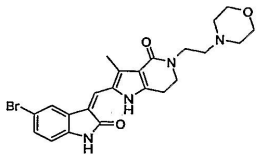
[0400] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-클로로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(31mg, 38.8%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0401] MS m/z(ESI): 441[M+1]

[0402] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-*d6*) 7.975-7.971(d, 1H, -ArH), 7.790-7.783(d, 1H, -CH=C), 7.173-7.148(dd, 1H, -ArH), 6.907-6.886(dd, 1H, -ArH), 3.632-3.507(m, 8H, 2x$-OCH_2$; 2x$-CONCH_2$), 3.023-2.989(t, 2H, $-CH_2$), 2.538(s, 3H, $-CH_3$), 2.473(t, 2H, $-NCH_2$), 2.436(m, 4H, 2x$-NCH_2$)

[0403] **실시예 17**

[0404] 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0405]

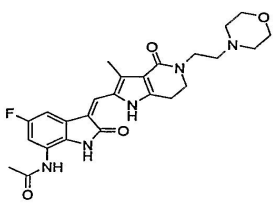
[0406] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-브로모-6-아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(35mg, 39.8%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0407] MS m/z(ESI): 486[M+1]

[0408] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.101(s. 1H, -ArH), 7.795-7.787(d, 1H, -CH=C), 7.301-7.276(dd, 1H, -ArH), 6863-6.843(dd, 1H, -ArH), 3.632-3.506(m, 8H, 2x$-OCH_2$; 2x$-CONCH_2$), 3.023-2.990(t, 2H, $-CH_2$), 2.540(s, 3H, $-CH_3$), 2.468(t, 2H, $-NCH_2$), 2.430(m, 4H, 2x$-NCH_2$)

[0409] **실시예 18**

[0410] N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-아세트아미드



[0411]

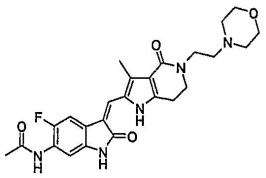
[0412] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일)-아세트아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-7-일}-아세트아미드(33mg, 37%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0413] MS m/z(ESI): 482[M+1]

[0414] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.740(s, 1H, -CH=C), 7.587-7.571(d, 1H, -ArH), 7.391-7.368(d, 1H, -ArH), 3.635-3.512(m, 8H, 2x-OCH_2, 2x-$CONCH_2$), 3.036-3.002(t, 2H, -CH2), 2.535(s, 3H, -CH_3), 2.466-2.450(t, 2H, -NCH_2), 2.428(m, 4H, 2x-NCH_2), 2.090(s, 3H, -CH_3CO)

[0415] **실시예 19**

[0416] N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-아세트아미드

[0417] 

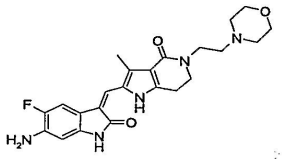
[0418] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-아세트아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-아세트아미드(35mg, 39.3%)를 명갈색 고체로서 수득하였다.

[0419] MS m/z(ESI): 482[M+1]

[0420] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.801-7.773(d, 1H, -ArH), 7.633(s, 1H, -CH=C), 7.600-7.584(d, 1H, -ArH), 3.623-3.498(m, 8H, 2x-OCH2, 2x-$CONCH_2$), 3.005-2.973(t, 2H, -CH_2), 2.511(s, 3H, -CH_3), 2.465(t, 2H, -NCH_2), 2.429(m, 4H, 2x-NCH_2), 2.100(s, 3H, -CH_3CO)

[0421] **실시예 20**

[0422] 2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0423] 

[0424] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-6-아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(6-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(40mg, 50%)을 적색 고체로서 수득하였다.

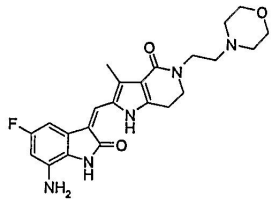
[0425] MS m/z(ESI): 440[M+1]

[0426] ^{1}H NMR(MeOH-*d6*, 400MHz) 7.500(s, 1H, -CH=C), 6.786-6.758(dd, 1H, -ArH), 6.345-6.312(dd, 1H, -ArH), 3.718-3.630(m, 8H, 2x-OCH_2, 2x-$CONCH_2$), 3.036-3.002(t, 2H, -CH_2), 2.610-2.576(t, 2H, -NCH_2), 2.550(m,

4H, 2x-NCH_2), 2.535(s, 3H, -CH_3)

[0427] **실시예 21**

[0428] 2-(7-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0429] 

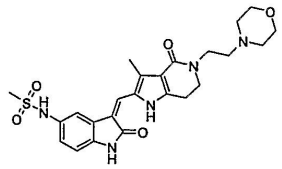
[0430] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-7-아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(7-아미노-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(35mg, 43.8%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0431] MS m/z(ESI): 440[M+1]

[0432] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.530-7.502(d, 1H, -ArH), 7.339(s, 1H, -CH=C), 6.363-6.344(d, 1H, -ArH), 3.611-3.494(m, 8H, 2x-OCH_2, 2x-$CONCH_2$), 2.970-2.937(t, 2H, -CH_2), 2.482(t, 2H, -NCH_2), 2.461(s, 3H, -CH_3), 2.450(m, 4H, 2x-NCH_2)

[0433] **실시예 22**

[0434] N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-메테인설폰아미드

[0435] 

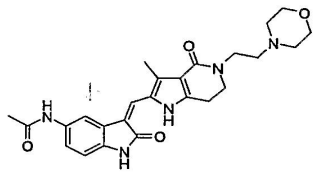
[0436] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-메테인설폰아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-메테인설폰아미드(42mg, 47.8%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0437] MS m/z(ESI): 500[M+1]

[0438] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.605(s, 1H, -CH=C), 7.046-7.027(d, 1H, -ArH), 6.886-6.866(d, 1H, -ArH), 6.795-6.775(d, 1H, -ArH), 3.648-3.485(m, 8H, 2x-OCH_2, 2x-$CONCH_2$), 3.021(t, 2H, -CH_2), 2.955(s, 3H, -CH_3SO_2), 2.543(s, 3H, -CH_3), 2.474(t, 2H, -NCH_2), 2.443(m, 4H, 2x-NCH_2)

[0439] **실시예 23**

[0440] N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-아세트아미드



[0441]

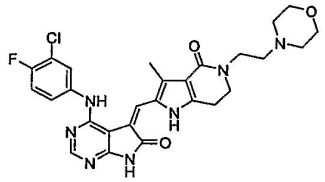
[0442] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일)-아세트아미드를 출발물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-아세트아미드(60mg, 71.2%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0443] MS m/z(ESI): 464[M+1]

[0444] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.835(s, 1H, -CH=C), 7.498-7.490(d, 1H, -ArH), 7.293-7.267(dd, 1H, -ArH), 6.843-6.822(d, 1H, -ArH), 3.599-3.507(m, 8H, 2x-OCH_2, 2x-$CONCH_2$), 3.017-2.983(t, 2H, -CH_2), 2.535(s, 3H, -CH_3), 2.474(t, 2H, -NCH_2), 2.438(m, 4H, 2x-NCH_2), 2.033(s, 3H, -CH_3CO)

[0445] **실시예 24**

[0446] 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온



[0447]

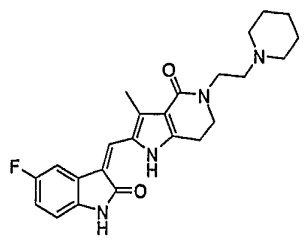
[0448] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3 -d]-피리미딘-6-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온(33mg, 37.9%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0449] MS m/z(ESI): 553[M+1]

[0450] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.312(s, 1H, -CH=N), 7.707-7.684(dd, 1H, -ArH), 7.397-7.333(m, 3H, -ArH, -CH=C), 3.632-3.497(m, 8H, 2x-OCH_2, 2x-$CONCH_2$), 3.041-3.007(t, 2H, -CH_2), 2.460(t, 2H, -NCH_2), 2.423(m, 4H, 2x-NCH_2), 2.376(s, 3H, -CH_3)

[0451] **실시예 25**

[0452] 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0453]

[0454] N,N-다이메틸폼아미드(6.5㎖) 및 다이클로로메테인(65㎖) 중의 2-카복시메틸-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸

에스터(2.67g, 12.67mmol)의 교반된 용액을 얼음/물 배스에서 2-피페리딘-1-일-에틸아민(1.78g, 13.9mmol), N-에틸-N'-(다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(4.84g, 25.34mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(1.71g, 12.67mmol)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 이어서 냉수(50㎖)에 첨가하고, 다이클로로메테인(50㎖ x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 중탄산 나트륨(50㎖), 물(50㎖) 및 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 4-메틸-2-[(2-피페리딘-1-일-에틸카바모일)-메틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(3.46g, 85%)를 갈색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0455] MS m/z(ESI): 322[M+1]

[0456] 무수 테트라하이드로퓨란(20㎖) 중의 4-메틸-2-[(2-피페리딘-1-일-에틸카바모일)-메틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(3.46g, 10.8mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 테트라퓨란 중의 1M 보레인-테트라퓨란 착체(32.4㎖, 32.4mmol)에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 밤새 교반시키고 다시 5시간 동안 환류 하에서 가열시켰다. 혼합물을 냉수(5㎖) 및 1N 염산(15㎖)에 적하시키고 5분 동안 교반시켰다. 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 혼합물의 pH를 10으로 조절하고 에틸 아세테이트(10㎖ x 5)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 4-메틸-2-[2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-에틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(3.07g)를 갈색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0457] 톨루엔(50㎖) 중의 4-메틸-2-[2-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-에틸]-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(3.07g, 10mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 톨루엔 중의 2M 트라이메틸 알루미늄(10㎖, 20mmol)에 천천히 적하시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고 다시 4시간 동안 환류 하에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 얼음/물의 배스에서 0℃까지 냉각시키고, 냉수(50㎖)에 첨가하고, 5분 동안 교반시켰다. 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 혼합물의 pH를 12로 조절하고 다이클로로메테인(40㎖ x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여액을 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(2.29g)을 적색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0458] N,N-다이메틸폼아미드(1.68㎖)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 온도를 0℃로 유지하면서 포스포러스 옥시클로라이드(0.9㎖, 9.65mmol)에 천천히 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시키고, 얼음-물 배스에서 0 내지 5℃까지 냉각시켰다. 10.5㎖의 N,N-다이메틸폼아미드 중의 3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(2.29g, 8.77mmol)의 혼합물을 상기 용액에 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반시키고, 냉수(5㎖)에 첨가하고, 5분 동안 교반시켰다. 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 결과의 혼합물의 pH를 12로 조절하고 다이클로로메테인(30㎖ x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔유물을 용리액으로서 다이클로로메테인:메탄올(10:1)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(989mg, 3 단계 31.7%)를 적색 오일로서 수득하여 그대로 사용하였다.

[0459] MS m/z(ESI): 290[M+1]

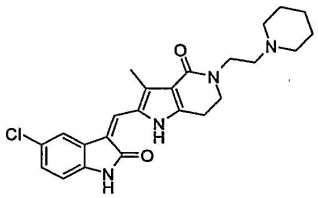
[0460] 0.4㎖의 에탄올 중의 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(52mg, 0.18mmol), 및 5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(25mg, 0.4mmol)의 교반된 용액을 무수 피페리딘(0.04㎖)에 적하시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 침전물을 감압 하에서 여과시켰다. 결과의 고체를 무수 에탄올(0.2㎖ x 5)로 세척하고, 다이클로로메테인:메탄올(15:1)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30mg, 38%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0461] MS m/z(ESI): 423[M+1]

[0462] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-*d6*) 7.792-7.786(d, 1H, -ArH), 6.872-6.839(dd, 1H, -ArH), 3.633-3.600(t, 2H, $-CONCH_2$), 3.274(s, 1H, -CH), 3.027-2.994(t, 2H, $-CH_2$), 2.543(s, 3H, $-CH_3$), 1.393(m, 2H, $-CH_2$)

[0463] **실시예 26**

[0464] 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0465]

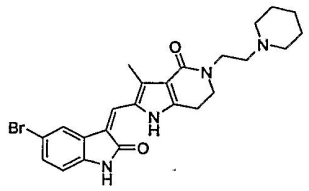
[0466] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-클로로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(58mg, 77.4%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0467] MS m/z(ESI): 439[M+1]

[0468] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.000-7.996(d, 1H,-ArH), 7.807(s, 1H, -CH=C), 7.167-7.141(dd, 1H, -ArH), 6.891-6.870(dd, 1H, -ArH), 3.630-3.492(m, 4H, 2x-CONCH$_2$), 3.023-2.990(t, 2H, -CH$_2$), 2.554(s, 3H, -CH$_3$), 2.405(m, 6H, 3x-NCH$_2$), 1.393-1.384(m, 2H, -CH$_2$)

[0469] **실시예 27**

[0470] 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0471]

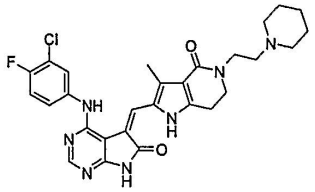
[0472] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-브로모-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(62mg, 75.2%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0473] MS m/z(ESI): 484[M+1]

[0474] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.125-8.121(d, 1H, -ArH), 7.812(s, 1H, -CH=C), 7.295-7.270(dd, 1H, -ArH), 6.848-6.827(d, 1H, -ArH), 3.630-3.494(m, 4H, 2x-CONCH$_2$), 3.024-2.990(t, 2H, -CH$_2$), 2.551(s, 3H, -CH$_3$), 2.401(m, 6H, 3x-NCH$_2$), 1.395-1.384(m, 2H, -CH$_2$)

[0475] **실시예 28**

[0476] 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온



[0477]

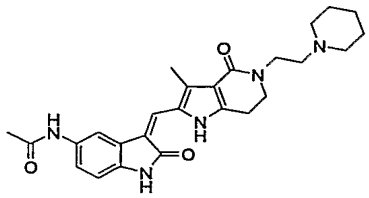
[0478] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]-피리미딘-6-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온(44mg, 46.8%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0479] MS m/z(ESI): 551[M+1]

[0480] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.310(s, 1H, -CH=N), 7.713-7.691(dd, 1H, -ArH), 7.369-7.354(m, 3H, -ArH, -CH=C), 3.617-3.584(t, 2H, $-CH_2$), 3.505-3.472(t, 2H, $-CH_2$), 3.029-2.996(t, 2H, $-CH_2$), 1.489-1.464(t, 4H, 2x$-CH_2$), 1.391-1.369(dd, 2H, $-CH_2$)

[0481] **실시예 29**

[0482] N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-아세트아미드



[0483]

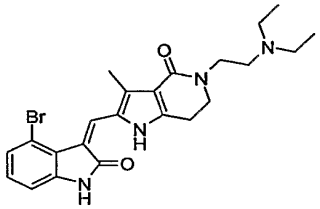
[0484] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-아세트아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-아세트아미드(55mg, 69.7%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0485] MS m/z(ESI): 462[M+1]

[0486] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-*d6*). 7.832(s, 1H, -CH=N), 7.284-7.263(dd, 1H, -ArH), 6.833-6.812(d, 1H, -ArH), 3.618-3.584(t, 2H, $-CH_2$), 3.513-3.479(t, 2H, $-CH_2$), 3.006-2.971(t, 2H, $-CH_2$), 2.028(s, 3H, $-CH_3$), 1.483(m, 4H, 2x$-CH_2$), 1.377(m, 2H, $-CH_2$)

[0487] **실시예 30**

[0488] 2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0489]

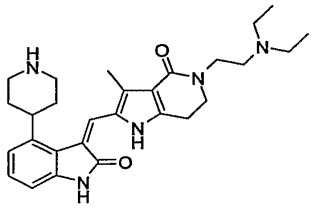
[0490] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-브로모-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 20030225127 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(59mg, 77.2%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0491] MS m/z(ESI): 472[M+1]

[0492] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.586(s, 1H, -CH), 7.242-7.221(d, 1H, -ArH), 7.099-7.059(t, 1H, -ArH), 6.952-6.933(d, 1H, -ArH), 3.646-3.613(t, 2H, $-CH_2$), 3.456(t, 2H, $-CH_2$), 3.020(t, 2H, $-CH_2$), 0.970(t, 6H, 2xCH_3)

[0493] **실시예 31**

[0494] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0495]

[0496] 메탄올(160㎖), 물(70㎖) 및 아세트산(30㎖) 중의 4-피리딘-4-일-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(4.28g, 20.4mmol, 국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)의 현탁액을 37% 염산(2㎖) 및 산화 백금(IV)(360mg)에 첨가하였다. 상기 시스템을 3일 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 메탄올로 세척하였다. 여액을 증발시키고 감압 하에서 건조시켰다. 잔유물을 메탄올(500㎖)에 용해시키고, 수지로부터 수산화물을 사용하여 pH를 9 내지 10으로 중성화시켰다. 수지를 여과시키고, 메탄올로 세척하고, 여액을 증발시킨 후 감압 하에서 농축시켜 4-피페리딘-4-일-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(4.2g, 96%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0497] MS m/z(ESI): 217[M+1].

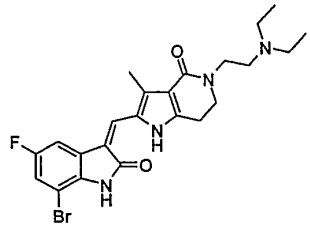
[0498] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-피페리딘-4-일-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(20mg, 26.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0499] MS m/z(ESI): 476[M+1]

[0500] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-*d6*) 7.535(s, 1H, -CH), 7.148-7.109(d, 1H, -ArH), 6.952-6.932(d, 1H, -ArH), 6.779-6.760(d, 1H, -ArH), 3.629-3.595(t, 2H, $-CH_2$), 3.462-3.427(t, 2H, $-CH_2$), 2.760-2.703(t, 2H, $-CH_2$), 1.874-1.844(d, 2H, $-CH_2$), 0.977-0.942(t, 6H, 2x-CH_3)

[0501] **실시예 32**

[0502] 2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0503]

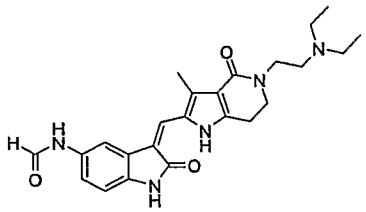
[0504] 15㎖의 아세토나이트릴 및 N-브로모석신이미드(1.8g, 10mmol) 중의 5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(1.5g, 10mmol)의 현탁액을 침전물이 형성될 때까지 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 여과시키고, 에탄올(5㎖)로 세척하고 진공에서 건조시켜 7-브로모-5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(1.6g, 69.6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0505] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-7-브로모-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3- 일리덴메틸)-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(62mg, 78.2%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0506] MS m/z(ESI): 490[M+1]

[0507] **실시예 33**

[0508] N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드



[0509]

[0510] 아세트산 무수물(1.6㎖) 및 폼산(1.2㎖)의 용액을 1시간 동안 실온에서 교반시키고, 60㎖의 테트라하이드로퓨란 및 피페리딘(0.04㎖) 중의 5-아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(3.56g, 24mmol, 미국 제 6114371 호에 따라 제조됨)에 첨가하였다. 침전물이 형성될 때까지 결과의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과시키고, 메탄올로 재결정하여 N-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일)-폼아미드(3.6g, 85%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0511] MS m/z(ESI): 177[M+1]

[0512] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일)-폼아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드(55mg, 80.6%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

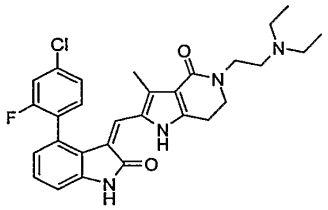
[0513] MS m/z(ESI): 436[M+1]

[0514] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 9.994-9.966(d, 1H, -NH), 7.881(s, 1H, -ArH), 7.322-7.302(d, 1H, -ArH), 6.874-6.813(d, 1H, -ArH), 3.633-3.599(t, 2H, $-CH_2$), 3.447(t, 2H, $-CH_2$), 3.306(s, 1H, -CH), 3.007-2.974(t, 2H, $-CH_2$), 2.518(s, 3H, $-CH_3$), 0.981-0.947(t, 6H, 2x$-CH_3$)

[0515] **실시예 34**

[0516] 2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-

3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0517]

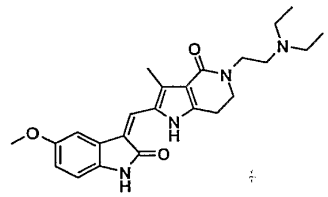
[0518] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(35mg, 38.9%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0519] MS m/z(ESI): 522[M+1]

[0520] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.699-7.674(d, 1H, -ArH), 7.519(s, 2H, 2x-ArH), 7.260-7.222(t, 1H, -ArH), 6.994-6.975(d, 1H, -ArH), 6.870-6.851(d, 1H, -ArH), 6.605(d, 1H, -ArH), 3.590-3.421(m, 4H, 2x-$CONH_2$), 3.295(s, 3H, -CH_3), 2.959(t, 2H, -CH_2), 1.895(t, 2H, -CH_2), 1.236(t, 2H, -CH_2), 0.951(t, 6H, 2xCH_3)

[0521] **실시예 35**

[0522] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0523]

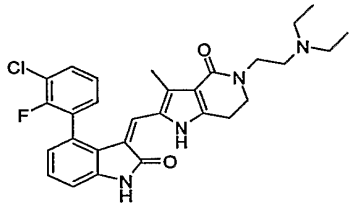
[0524] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-메톡실-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 6114371 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(80mg, 65.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0525] MS m/z(ESI): 423[M+1]

[0526] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.685(s, 1H, -CH), 7.487-7.481(d, 1H, -ArH), 6.785-6.764(d, 1H, -ArH), 6.728-6.701(d, 1H, -ArH), 3.777(s, 3H, -CH_3), 3.630-3.596(t, 2H, -CH_2), 2.998-2.964(t, 2H, -CH_2), 0.986-0.951(t, 6H, 2x-CH_3)

[0527] **실시예 36**

[0528] 2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0529]

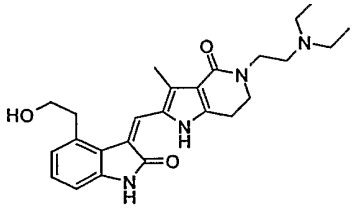
[0530] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30mg, 30.0%)을 명황색 고체로서 수득하였다.

[0531] MS m/z(ESI): 522[M+1]

[0532] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.983(s, 1H, -CH), 7.585-7.544(m, 1H, -ArH), 7.345(m, 2H, 2x-ArH), 7.025-7.005(d, 1H, -ArH), 6.936-6.917(d, 1H, -ArH), 6.871(s, 1H, -CH), 3.790(t, 3H, $-CH_3$), 2.013(t, 3H, $-CH_3$), 1.280(s, 2H, $-CH_2$)

[0533] **실시예 37**

[0534] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0535] 

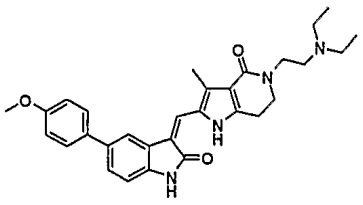
[0536] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(2-하이드록시-에틸)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 2004186160 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30mg, 35.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0537] MS m/z(ESI): 437[M+1]

[0538] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.666(s, 1H, -CH), 7.070-7.031(s, 1H, -OH), 6.853-6.834(d, 1H, -ArH), 6.760-6.750(d, 1H, -ArH), 3.709(t, 2H, $-CH_2$), 3.209-3.175(t, 2H, $-CH_2$), 2.503(s, 3H, $-CH_3$), 0.829-0.799(t, 2H, $-CH_2$)

[0539] **실시예 38**

[0540] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[5-(4-메톡시-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0541] 

[0542] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-(4-메톡시-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[5-(4-메톡시-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(60mg, 67.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

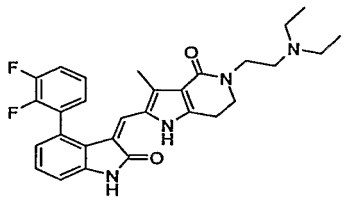
[0543] MS m/z(ESI): 499[M+1]

[0544] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.851-7.831(d, 1H, -ArH), 7.670(s, 1H, -ArH), 7.602-7.580(d, 2H, 2x-ArH),

7.273-7.253(d, 1H, -ArH), 7.066(s, 1H, -CH), 7.036-7.014(d, 2H, 2x-ArH), 3.641-3.607(t, 2H, $-CH_2$), 3.279(s, 3H, $-CH_3$), 3.002(t, 2H, $-CH_2$), 2.535(s, 3H, $-CH_3$), 2.504-2.496(m, 4H, 2x-CH_2), 0.970(t, 6H, 2x-CH_3)

[0545] **실시예 39**

[0546] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3.2-c]피리딘-4-온

[0547] 

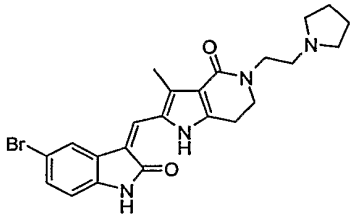
[0548] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(2,3-다이플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(20mg, 22.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0549] MS m/z(ESI): 505[M+1]

[0550] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.769(s, 1H, -CH), 6.926-6.891(d, 1H, -ArH), 3.614(4H, 2x-CH_2), 2.917-2.884(t, 3H, $-CH_3$), 1.932(s, 3H, $-CH_3$), 1.490(m, 4H, 2x-CH_2)

[0551] **실시예 40**

[0552] 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0553] 

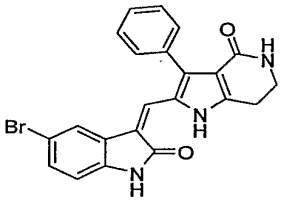
[0554] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-브로모-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(1.33g, 94.2%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0555] MS m/z(ESI): 470[M+1]

[0556] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.53(d, 1H, ArH), 7.35(s, 1H, C<u>H</u>), 6.35(d, 1H, Ar<u>H</u>), 5.30(br S, 1H, <u>NH</u>$_2$), 3.60(t, 2H, C<u>H</u>$_2$), 3.51(t, 2H, C<u>H</u>$_2$), 2.96(t, 2H, C<u>H</u>$_2$), 2.60(t, 2H, C<u>H</u>$_2$), 2.51(s, 3H, C<u>H</u>$_3$), 2.47(q, 4H, 2xNC<u>H</u>$_2$), 1.64-1.69(m, 4H, 2x-C<u>H</u>$_2$)

[0557] **실시예 41**

[0558] 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-페닐-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0559] 

[0560] 다이클로로메테인(525㎖) 중의 2,2-다이메틸-[1,3]다이옥세인-4,6-다이온(7.5g, 52mmol), 3-3급-뷰톡시카본일아미노-프로피온산(9.45g, 50mmol) 및 4-다이메틸아미노 피리딘(9.6g)의 교반된 용액을 얼음-물 배스에서 352㎖의 다이클로로메테인 중의 N-에틸-N'-(다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(11g, 57.5mmol)의 용액에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 이어서 5%의 중황산 칼륨 수용액(300㎖ x 4)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 농축시켜 [3-(2,2-다이메틸-4,6-다이옥소-[1,3]다이옥신-5-일리덴)-3-하이드록시-프로필]-카밤산 3급-뷰틸 에스터를 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0561] MS m/z(ESI): 316[M+1]

[0562] 무수 에탄올(112㎖) 중의 [3-(2,2-다이메틸-4,6-다이옥소-[1,3]다이옥신-5-일리덴)-3-하이드록시-프로필]-카밤산 3급-뷰틸 에스터의 교반된 용액을 70℃에서 밤새 환류 하에 가열시키고, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 5-3급-뷰톡시카본일아미노-3-옥소-펜탄산 에틸 에스터(11.22g, 87%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0563] MS m/z(ESI): 258[M-1]

[0564] 140㎖ 물 중의 무수 아세트산 나트륨(2.66g, 82mmol)의 교반된 용액을 실온에서 20㎖의 무수 에탄올 중의 5-3급-뷰톡시카본일아미노-3-옥소-펜탄산 에틸 에스터(4.20g, 16.2mmol)의 용액에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 5분 동안 교반시키고, 2-아미노-1-페닐-에탄온(2.5g, 14.6mmol)에 첨가하고, 3시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 결과의 혼합물을 물(300㎖)에 첨가하고, 에틸 아세테이트(100㎖ x 5)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수(50㎖ x 3)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 농축시켜 2-(2-3급-뷰톡시카본일아미노-에틸)-4-페닐-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(5.0g, 88.7%)를 수득하였다.

[0565] MS m/z(ESI): 359[M+1]

[0566] 다이클로로메테인(5.5㎖) 및 N,N-다이메틸폼아미드(0.2㎖)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에 온도를 -10℃ 내지 0℃로 유지하면서 포스포러스 옥시클로라이드(0.184㎖, 2mmol)에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 -10℃에서 15분 동안 교반시키고, 온도를 -10℃ 내지 0℃에서 1시간 동안 유지하면서 다이클로로메테인(2㎖) 중의 2-(2-3급-뷰톡시카본일아미노-에틸)-4-페닐-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(0.36g, 1mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 다시 2.5시간 동안 교반시키고, 냉수에 첨가하고, 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 pH를 11 내지 12로 조절한 후, 에틸 아세테이트(50㎖ x 6)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 2-(2-3급-뷰톡시카본일아미노-에틸)-5-폼일-4-페닐-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(309mg, 81.9%)를 적색 오일로서 수득하였다.

[0567] MS m/z(ESI): 385[M-1]

[0568] 다이클로로메테인(32㎖) 중의 2-(2-3급-뷰톡시카본일아미노-에틸)-5-폼일-4-페닐-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(1.120g, 3mmol)의 교반된 용액을 실온에서 트라이플루오로아세트산(3.2㎖)에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 3시간 동안 교반시키고 농축시켜 2-(2-아미노-에틸)-4-페닐-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터를 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0569] 에탄올(20㎖) 중의 2-(2-아미노-에틸)-4-페닐-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터, 및 수산화 리튬 일수화물(840mg, 20mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에 3시간 동안 환류 하에서 가열시켰다. 혼합물을 냉수(150㎖)에 첨가하고, 10분 동안 교반시킨 후, 다이클로로메테인:메탄올(5:1)(50㎖ x 7)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후, 감압 하에서 농축시켰다. 조질의 생성물을 다이클로로메테인 및 메탄올로 재결정하여 4-옥소-3-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(280mg, 38.9%)를 적색 고체로서 수득하였다.

[0570] MS m/z(ESI): 241[M+1]

[0571] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 9.261(s, 1H, -NH), 3.418-3.394(t, 2H, -CH_2), 2.882-2.848(t, 2H, -CH_2)

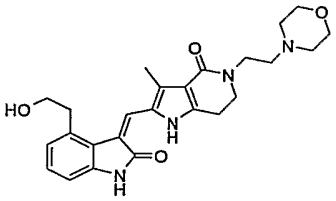
[0572] 무수 에탄올(0.75㎖) 중의 4-옥소-3-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(36mg, 0.15mmol), 5-브로모-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(33mg, 0.146mmol), 피페리딘(0.05㎖), 및 N,N-다이메틸폼아미드(0.05㎖)의 교반된 용액을 2시간 동안 환류 하에 가열시키고, 실온에서 밤새 교반시켰다. 결과의 혼합물을 여과시켜 (5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-페닐-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(61mg, 88%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0573] MS m/z(ESI): 435[M+1]

[0574] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.346-7.341(d, 1H, -ArH), 7.295-7.270(dd, 1H, -ArH), 6.857-6.837(d, 1H, -ArH), 3.033-3.000(t, 2H, -CH_2)

[0575] **실시예 42**

[0576] 2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0577] 

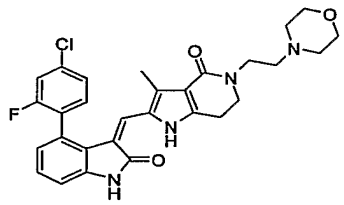
[0578] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(2-하이드록시-에틸)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 2004186160 호에 따라 제조됨)을 출발물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30mg, 33.3%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0579] MS m/z(ESI): 451[M+1]

[0580] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.646(s, 1H, -CH), 7.084-7.045(t, 1H, -ArH), 6.845-6.826(d, 1H, -ArH), 6.784-6.765(d, 1H, -ArH), 3.752-3.704(t, 2H, -CH_2), 3.628-3.594(t, 2H, -CH_2), 3.108-3.072(t, 2H, -CH_2), 3.020-2.987(t, 2H, -CH_2)

[0581] **실시예 43**

[0582] 2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0583] 

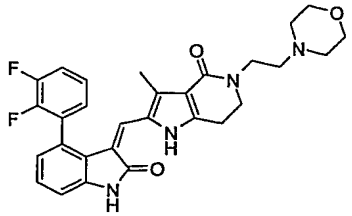
[0584] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3- 메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30mg, 33.3%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0585] MS m/z(ESI): 536[M+1]

[0586] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-*d6*) 7.698-7.675(d, 1H, -ArH), 7.260-7.221(t, 1H, -ArH), 6.994-6.975(d, 1H, -ArH), 6.870-6.850(d, 1H, -ArH), 6.607(s, 1H, -CH), 3.484-3.444(t, 2H, -CH_2), 2.982-2.948(t, 2H, -CH_2), 1.893(s, 3H, -CH_3)

[0587] **실시예 44**

[0588] 2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0589] 

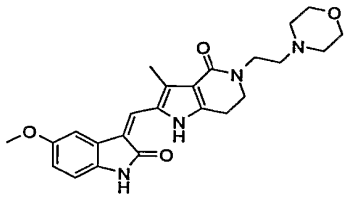
[0590] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(2,3-다이플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30mg, 33.3%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0591] MS m/z(ESI): 519[M+1]

[0592] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.662-7.596(q, 1H, -ArH), 7.456-7.404(q, 1H, -ArH), 7.334-7.300(t, 1H, -ArH), 7.271-7.233(s, 1H, -ArH), 7.010-6.990(d, 1H, -ArH), 6.891-6.872(d, 1H, -ArH), 6.706(s, 1H, -CH), 3.495-3.462(t, 2H, -CH_2), 2.982-2.949(t, 2H, -CH_2), 1.877(s, 3H, -CH_3)

[0593] **실시예 45**

[0594] 2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0595] 

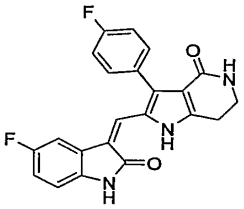
[0596] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-메톡시-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 6114371 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30mg, 33.3%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0597] MS m/z(ESI): 437[M+1]

[0598] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.687(s, 1H, -CH), 7.488-7.483(d, 1H, -ArH), 6.786-6.765(d, 1H, -ArH), 6.729-6.702(dd, 1H, -ArH), 3.777(s, 3H, -CH_3), 3.627-3.594(t, 2H, -CH_2), 3.569-3.548(m, 4H, 2x-CH_2), 3.534-3.500(t, 2H, -CH_2), 3.006-2.973(t, 2H, -CH_2), 2.536(s, 3H, -CH_3)

[0599] **실시예 46**

[0600] 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-(4-플루오로-페닐)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0601] 

[0602] 클로로폼(250㎖) 중의 1,3,5,7-테트라아자-트라이사이클로[3,3,1,1^{3,7}]데케인(7.2g, 51.5mmol)의 교반된 용액을 2-브로모-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온(10.85g, 50mmol)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 가열시키고, 온도를 48℃로 유지시키면서 침전물이 형성될 때까지 3시간 동안 교반시켰다. 결과의 고체를 여과시키고 클로로폼으로 세척하여 1-(4-플루오로-페닐)-2-(1,3,5,7-테트라아자-트라이사이클로[3,3,1,1^{3,7}]덱-1-일)-에탄온 하이드로브로메이트를 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0603] 메탄올(100㎖) 중의 1-(4-플루오로-페닐)-2-(1,3,5,7-테트라아자-트라이사이클로[3,3,1,1^{3,7}]덱-1-일)-에탄온 하이드로브로메이트(17.8g, 50mmol)의 교반된 용액을 얼음/물 배스에서 12N 염산(50㎖)에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 침전물이 형성될 때까지 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 이어서 여과시켜 2-아미노-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온 하이드로클로라이드(8.088g, 85.36%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0604] MS m/z(ESI): 154[M+1]

[0605] 다이클로로메테인(525㎖) 중의 2,2-다이메틸-[1,3]다이옥세인-4,6-다이온(7.5g, 52mmol), 3-3급-뷰톡시카본일아미노-프로피온산(9.45g, 50mmol), 및 4-다이메틸아미노 피리딘(9.6g)의 교반된 용액을 다이클로로메테인(325㎖) 중의 N-에틸-N'-(다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(11.0g, 57.5mmol)의 용액에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 5%의 중황산 칼륨 수용액(300㎖ x 4)으로 세척하고, 건조시키고, 여과시킨 후 농축시켜 [3-(2,2-다이메틸-4,6-다이옥소-[1,3]다이옥산-5-일리덴)-3-하이드록시-프로필]-카밤산 3급-뷰틸 에스터(18.75g, 97%)를 명황색 고체로서 수득하였다.

[0606] MS m/z(ESI): 314[M-1]

[0607] 무수 에탄올(112㎖) 중의 [3-(2,2-다이메틸-4,6-다이옥소-[1,3]다이옥산-5-일리덴)-3-하이드록시-프로필]-카밤산 3급-뷰틸 에스터(18.75g, 50mmol)의 교반된 용액을 70℃에서 밤새 가열시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 5-3급-뷰톡시카본일아미노-3-옥소-펜탄산 에틸 에스터(14g, 98%)를 황색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0608] 물(12.5㎖) 중의 수성 탄산 나트륨(2.05g, 25mmol)의 교반된 용액을 무수 에탄올(2㎖) 중의 5-3급-뷰톡시카본일아미노-3-옥소-펜탄산 에틸 에스터(3.23g, 12.5mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 혼합물을 2-아미노-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온 하이드로클로라이드(2.37g, 12.5mmol)에 첨가하고, 3시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트(50㎖ x 3)로 추출하고 조합된 추출물을 염수(50㎖ x 3)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 2-(2-3급-뷰톡시카본일아미노-에틸)-4-(4-플루오로-페닐)-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(4.3g, 91.7%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0609] MS m/z(ESI): 375[M-1]

[0610] 다이클로로메테인(5㎖) 및 N,N-다이메틸폼아미드(0.6㎖)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 온도를 -10℃ 내지 0℃로 유지하면서 포스포러스 옥시클로라이드(0.414㎖, 4.5mmol)에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 -10℃에서 15분 동안 교반시키고, 온도를 -10℃ 내지 0℃에서 1시간 동안 유지시키면서 다이클로로메테인(3㎖) 중의 2-(2-3급-뷰톡시카본일아미노-에틸)-4-(4-플루오로-페닐)-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(1.125g, 3mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 다시 2.5시간 동안 교반시키고, 냉수에 첨가하고, 10%의 수산화 나트륨의 수용액을 사용하여 pH를 11 내지 12로 조절하고 에틸 아세테이트(50㎖ x 6)로 추출한 후, 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 2-(2-3급-뷰톡시카본일아미노-에틸)-4-(4-플루오로-페닐)-5-폼일-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(1.02g, 84.37%)를 적색 오일로서 수득하였다.

[0611] MS m/z(ESI): 403[M+1]

[0612] 다이클로로메테인(25㎖) 중의 2-(2-3급-뷰톡시카본일아미노-에틸)-4-(4-플루오로-페닐)-5-폼일-1H-피롤-3-카복

실산 에틸 에스터(1.02g, 2.5mmol)의 교반된 용액을 실온에서 트라이플루오로아세트산(2.5㎖)에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 2시간 동안 교반시키고 농축하여 2-(2-아미노-에틸)-4-(4-플루오로-페닐)-5-폼일-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터를 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[0613] MS m/z(ESI): 305[M+1]

[0614] 에탄올(95%, 20㎖) 중의 2-(2-아미노-에틸)-4-(4-플루오로-페닐)-5-폼일-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(257.5mg, 2.5mmol), 및 수산화 리튬 일수화물(840mg, 20mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에 3시간 동안 환류 하에서 가열시켰다. 혼합물을 냉수(150㎖)에 첨가하고, 10분 동안 교반시킨 후, 다이클로로메테인:메탄올의 5:1의 용매 혼합물(50㎖ x 7)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 조질의 생성물을 다이클로로메테인 및 메탄올로 재결정하여 3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(170mg, 26.3%)를 적색 고체로서 수득하였다.

[0615] MS m/z(ESI): 259[M+1]

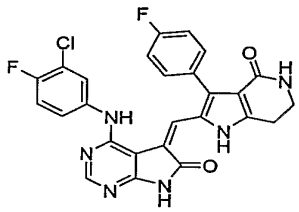
[0616] 무수 에탄올(0.5㎖) 중의 3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(50mg, 0.194mmol), 5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(28mg, 0.184mmol), 피페리딘(0.05㎖), 및 N,N-다이메틸폼아미드(0.05㎖)의 교반된 용액을 2시간 동안 환류 하에 가열시키고 실온에서 밤새 교반시켰다. 결과의 혼합물을 여과시켜 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-(4-플루오로-페닐)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(50mg, 65.92%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0617] MS m/z(ESI): 390[M-1]

[0618] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.509-7.474(t, 2H, 2x-ArH), 6.984-6.980(t, 1H, -ArH), 6.879-6.847(t, 1H, -ArH), 4.332(s, 1H, -NH), 3.035-3.002(t, 2H, -CH_2)

[0619] **실시예 47**

[0620] 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온

[0621] 

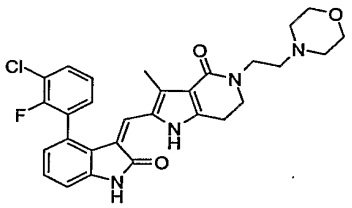
[0622] 표제 화합물을 실시예 46에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5- [3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온(80mg, 77.4%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0623] MS m/z(ESI): 519[M+1]

[0624] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 11.896(s, 1H, -NH), 9.020(s, 1H, -ArH), 7.220-7.176(t, 1H, -ArH), 7.141-7.097(t, 1H, -ArH), 2.863-2.830(t, 1H, -NH)

[0625] **실시예 48**

[0626] 2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0627]

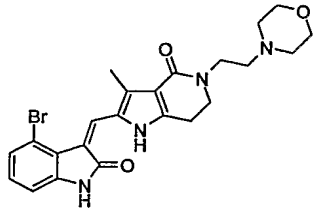
[0628] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸] -3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(54mg, 62.1%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0629] MS m/z(ESI): 536[M+1]

[0630] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.813-7.771(m, 1H, -ArH), 7.279-7.241(t, 1H, -ArH), 7.015-6.996(d, 1H, -ArH), 6.894-6.875(d, 1H, -ArH), 6.666(s, 1H, -CH), 3.502-3.469(t, 2H, $-CH_2$), 2.990-2.956(t, 2H, $-CH_2$), 1.885(s, 3H, $-CH_3$).

[0631] **실시예 49**

[0632] 2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0633]

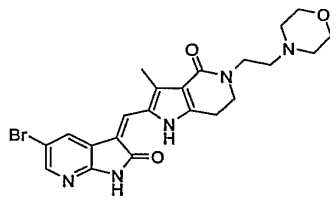
[0634] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-브로모-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 20030225127 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(74mg, 93.6%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0635] MS m/z(ESI): 486[M+1]

[0636] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.587(s, 1H, -CH), 7.244-7.223(d, 1H, -ArH), 7.101-7.062(t, 1H, -ArH), 6.955-6.936(d, 1H, -ArH), 3.694-3.612(t, 2H, $-CH_2$), 3.048-3.015(t, 2H, $-CH_2$)

[0637] **실시예 50**

[0638] 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0639]

[0640] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-브로모-1,3-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-2-

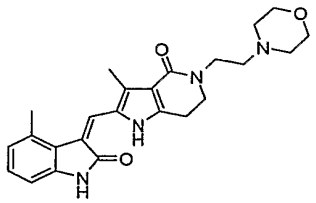
온(문헌[*Heterocycles*, 60(4), 865-877, 2003]에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30mg, 33%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0641] MS m/z(ESI): 487[M+1]

[0642] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.487-8.482(d, 1H, -ArH), 8.114-8.109(d, 1H, -ArH), 7.882(s, 1H, -CH), 3.635-3.601(t, 2H, $-CH_2$), 3.046-3.013(t, 2H, $-CH_2$), 2.545(s, 3H, $-CH_3$)

[0643] **실시예 51**

[0644] 3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0645] 

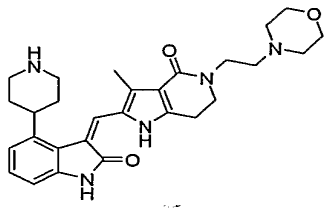
[0646] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-메틸-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제6114371 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(50mg, 73.3%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0647] MS m/z(ESI): 421[M+1]

[0648] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 7.567(s, 1H, -CH), 7.082-7.043(t, 1H, -ArH), 6.843-6.824(d, 1H, -ArH), 6.789-6.769(d, 1H, -ArH), 3.636-3.602(t, 2H, $-CH_2$), 3.026-2.993(t, 2H, $-CH_2$), 2.595(s, 3H, $-CH_3$)

[0649] **실시예 52**

[0650] 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0651] 

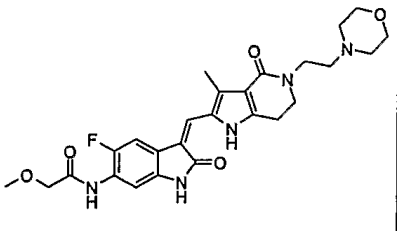
[0652] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-피페리딘-4-일-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(34mg, 42.9%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0653] MS m/z(ESI): 490[M+1]

[0654] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.517(s, 1H, -CH), 7.171-7.130(t, 1H, -ArH), 6.945-6.926(d, 1H, -ArH), 6.803-6.783(d, 1H, -ArH), 3.633-3.600(t, 2H, $-CH_2$), 3.028-2.296(t, 2H, $-CH_2$), 1.942-1.916(m, 2H, $-CH_2$), 1.754-1.725(m, 2H, $-CH_2$)

[0655] **실시예 53**

[0656] N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드



[0657]

[0658] 30㎖의 테트라하이드로퓨란 중의 실시예 7에서 수득된 6-아미노-5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(2.028g, 12.2mmol)의 교반된 용액을 피페리딘(1.3㎖)에 첨가하였다. 혼합물을 에탄올-드라이아이스 배스에서 -50℃로 냉각시키고 20㎖의 테트라하이드로퓨란 중의 메톡시아세틸 클로라이드(1.35g, 12.5mmol)에 적하시켰다. 첨가의 완료 후에, 침전물이 형성될 때까지 결과의 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 고체를 여과시키고, 물로 세척한 후 메탄올로 재결정하여 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-메톡시-아세트아미드(2.0g, 69.2%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0659] MS m/z(ESI): 237[M-1]

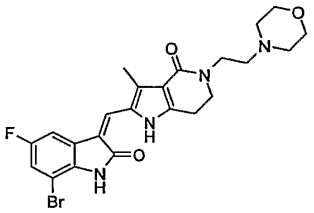
[0660] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-메톡시-아세트아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드(70mg, 84.4%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0661] MS m/z(ESI): 512[M+1]

[0662] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 9.325(s, 1H, -NH), 7.879-7.851(d, 1H, -ArH), 7.679(s, 1H, -CH), 7.586-7.548(d, 1H, -ArH), 4.064(s, 2H, $-CH_2$), 3.632-3.599(t, 2H, $-CH_2$), 3.021-2.988(t, 2H, $-CH_2$)

[0663] **실시예 54**

[0664] 2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0665]

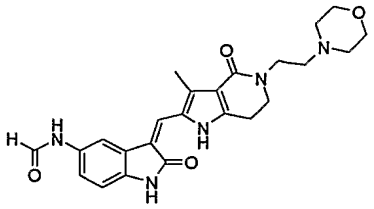
[0666] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-7-브로모-1,3-다이하이드로-인돌- 2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(73mg, 89.5%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0667] MS m/z(ESI): 504[M+1]

[0668] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.892-7.870(d, 1H, -ArH), 7.809(s, 1H, -CH), 7.285-7.256(dd, 1H, -ArH), 3.646-3.612(t, 2H, $-CH_2$), 3.061-3.027(t, 2H, $-CH_2$), 2.558(s, 3H, $-CH_3$)

[0669] **실시예 55**

[0670] N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드



[0671]

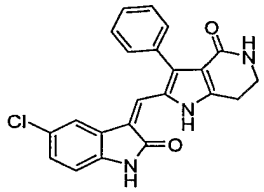
[0672] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일)-폼아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드(62mg, 85.1%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0673] MS m/z(ESI): 450[M+1]

[0674] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.248(s, 1H, -CH), 7.889(t, 1H, -ArH), 7.515(s, 1H, -CHO), 7.329-7.308(m, 1H, -ArH), 3.637-3.603(t, 2H, $-CH_2$), 3.025-2.991(t, 2H, $-CH_2$)

[0675] **실시예 56**

[0676] 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-페닐-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0677]

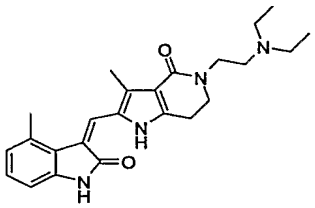
[0678] 표제 화합물을 실시예 41에 기술된 바와 동일한 조건하에서 4-옥소-3-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-클로로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-페닐-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(22mg, 31.9%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0679] MS m/z(ESI): 390[M+1]

[0680] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.428-7.407(m, 1H, -ArH), 7.174-7.149(dd, 1H, -ArH), 6.903-6.883(d, 1H, -ArH), 3.039-3.006(t, 2H, $-CH_2$)

[0681] **실시예 57**

[0682] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0683]

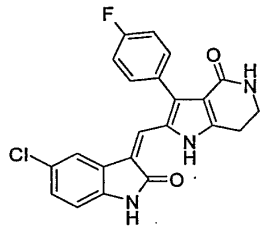
[0684] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-메틸-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 6114371 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(40mg, 52.5%)을 명황색 고체로서 수득하였다.

[0685] MS m/z(ESI): 407[M+1]

[0686] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.697(s, 1H, -CH), 7.455(s, 3H, $-CH_3$), 7.109(d, 1H, -ArH), 1.060(s, 2H, $-CH_2$)

[0687] **실시예 58**

[0688] 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-(4-플루오로-페닐)-1, 5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0689] 

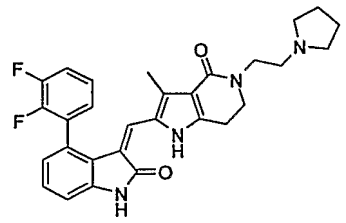
[0690] 표제 화합물을 실시예 46에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-클로로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-(4-플루오로-페닐)- 1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(32mg, 34.2%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0691] MS m/z(ESI): 408[M+1]

[0692] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.426(s, 1H, -CH), 7.176-7.158(d, 1H, -ArH), 6.898-6.882(d, 1H, -ArH), 4.332(s, 1H, -NH), 3.032-3.006(t, 2H, $-CH_2$), 1.066-1.038(t, 2H, $-CH_2$)

[0693] **실시예 59**

[0694] 2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0695] 

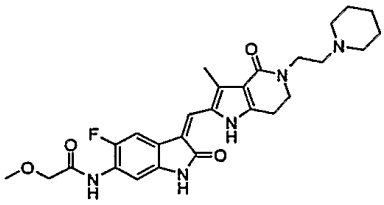
[0696] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(2,3-다이플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30mg, 33.3%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0697] MS m/z(ESI): 503[M+1]

[0698] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.656-7.604(dd, 1H, -ArH), 7.450-7.408(dd, 1H, -ArH), 7.330-7.302(t, 1H, -ArH), 7.266-7.234(t, 1H, -ArH), 7.008-6.992(d, 1H, -ArH), 6.888-6.874(d, 1H, -ArH), 6.706(s, 1H, -CH), 3.576-3.550(t, 2H, $-CH_2$), 3.484-3.456(t, 2H, $-CH_2$), 2.970-2.944(t, 2H, $-CH_2$), 2.546(t, 2H, $-CH_2$), 1.876(s, 3H, $-CH_3$), 1.656(q, 4H, 2xCH_2)

[0699] **실시예 60**

[0700] N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드



[0701]

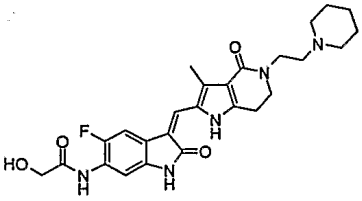
[0702] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-메톡시-아세트아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드(55mg, 55.0%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0703] MS m/z(ESI): 510[M+1]

[0704] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.749-7.822(d, 1H, -ArH), 7.550-7.543(d, 1H, -ArH), 4.046-4.052(d, 2H, $-OCH_2$), 3.613-3.579(t, 2H, $-CH_2$), 3.395(s, 3H, $-CH_3$), 3.001-3.967(t, 2H, $-CH_2$), 2.084(s, 1H, -NH), 1.480-1.468(m, 4H, 2x$-CH_2$), 1.380-1.368(d, 2H, $-CH_2$)

[0705] **실시예 61**

[0706] N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드



[0707]

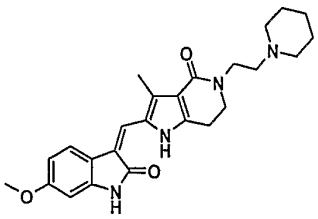
[0708] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-메톡시-아세트아미드(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드(52mg, 52.7%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0709] MS m/z(ESI): 496[M+1]

[0710] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.877-7.849(d, 1H, -ArH), 7.725-7.709(d, 1H, -ArH), 4.036(s, 2H, $-CH_2$), 3.617-3.585(t, 2H, $-CH_2$), 3.510-3.477(t, 2H, $-CH_2$), 2.086(s, 4H, 2x$-CH_2$), 1.482-1.472(t, 4H, 2x$-CH_2$), 1.382-1.370(t, 2H, $-CH_2$), 1.151(s, 1H, -OH)

[0711] **실시예 62**

[0712] 2-(6-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0713]

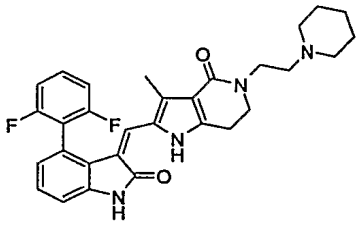
[0714] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 6-메톡시-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(문헌[*Journal of Organic Chemistry*, 70(5), 1828-1834, 2005]에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(6-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(51mg, 61.8%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0715] MS m/z(ESI): 435[M+1]

[0716] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.690-7.669(d, 1H, -ArH), 6.601-6.574(dd, 1H, -ArH), 6.477-6.471(d, 1H, -ArH), 3.763(s, 3H, $-OCH_3$), 3.611-3.576(t, 2H, $-CH_2$), 2.984-2.951(t, 2H, $-CH_2$), 2.087(s, 3H, $-CH_3$), 1.492-1.466(t, 4H, 2x$-CH_2$), 1.381-1.368(d, 2H, $-CH_2$)

[0717] **실시예 63**

[0718] 2-[4-(2,6-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0719]

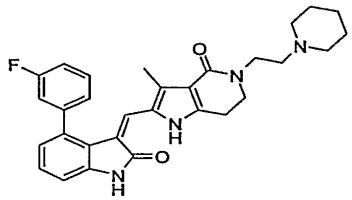
[0720] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(2,6-다이플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(2,6-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸 -5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(70mg, 70.7%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0721] MS m/z(ESI): 517[M+1]

[0722] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.681-7.639(t, 1H, -ArH), 7.285-7.247(t, 1H, -ArH), 7.029-7.009(d, 1H, -ArH), 6.912-6.894(t, 1H, -ArH), 6.641(s, 1H, -CH), 3.572-3.539(t, 2H, $-CH_2$), 2.974-2.941(t, 2H, $-CH_2$), 1.842(s, 3H, $-CH_3$), 1.462-1.365(t, 4H, 2x$-CH_2$)

[0723] **실시예 64**

[0724] 2-[4-(3-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0725]

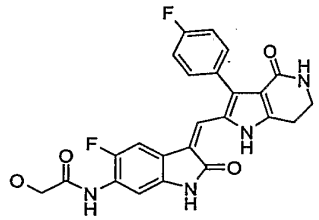
[0726] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(3-플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(3-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(63mg, 60.7%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0727] MS m/z(ESI): 499[M+1]

[0728] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.591-7.571(dd, 1H, -ArH), 7.235-7.197(t, 1H,- -ArH), 6.983-6.945(d, 1H, -ArH), 3.564-3.531(t, 2H, $-CH_2$), 2.957-2.923(t, 2H, $-CH_2$), 1.454-1.441(t, 4H, 2x-CH_2), 1.072-1.037(t, 2H, $-CH_2$)

[0729] **실시예 65**

[0730] N-{5-플루오로-3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드

[0731] 

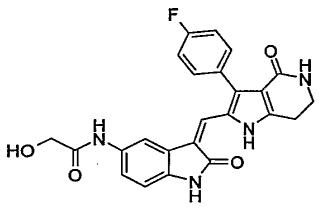
[0732] 표제 화합물을 실시예 46에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-아세트아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{5-플루오로-3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드(72mg, 80.6%)를 적색 고체로서 수득하였다.

[0733] MS m/z(ESI): 465[M+1]

[0734] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 9.294(s, 1H, -NH), 7.944(s, 1H, -CH), 7.742-7.726(d, 1H, -ArH), 7.282-7.237(d, 1H, -ArH), 4.027(s, 1H, -NH), 3.019-2.985(t, 2H, $-CH_2$)

[0735] **실시예 66**

[0736] N-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-2-하이드록시-아세트아미드

[0737] 

[0738] 표제 화합물을 실시예 46에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 2-하이드록시-N-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일)-아세트아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7- 테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-2-하이드록시-아세트아미드(50mg, 47.0%)를 적색 고체로서 수득하였다.

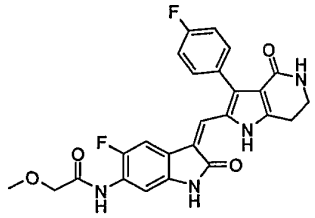
[0739] MS m/z(ESI): 447[M+1]

[0740] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 14.052(s, 1H, -NH), 9.552(s, 1H, -NH), 7.618(s, 1H, -NH), 7.420-7.376(d, 1H,

-ArH), 7.110(s, 1H, -CH), 6.839-6.818(d, 1H, -ArH), 5.604-5.575(t, 2H, $-CH_2$)

[0741] **실시예 67**

[0742] N-{5-플루오로-3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드

[0743] 

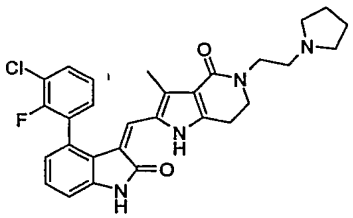
[0744] 표제 화합물을 실시예 46에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-메톡시-아세트아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{5-플루오로-3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드(50mg, 54.4%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0745] MS m/z(ESI): 479[M+1]

[0746] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 9.293(s, 1H, -NH), 7.594-7.578(d, 1H, -ArH), 7.167(s, 1H, -CH), 4.332(s, 2H, 2x-NH), 3.020-1.987(t, 2H, $-CH_2$)

[0747] **실시예 68**

[0748] 2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0749] 

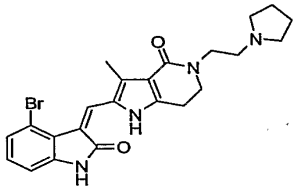
[0750] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(24mg, 28.5%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0751] MS m/z(ESI): 520[M+1]

[0752] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.278-7.239(t, 1H, -ArH), 7.016-6.997(d, 1H, -ArH), 6.885-6.866(d, 1H, -ArH), 6.656-6.652(d, 1H, -ArH), 3.579-3.545(t, 2H, $-CH_2$), 2.972-2.938(t, 2H, $-CH_2$), 1.872(s, 3H, $-CH_3$), 1.650(m, 4H, 2x-CH_2)

[0753] **실시예 69**

[0754] 2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0755]

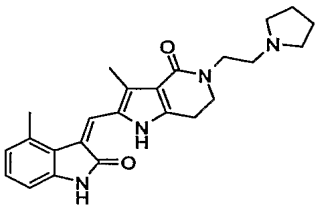
[0756] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-브로모-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 20030225127 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(44mg, 74.4%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0757] MS m/z(ESI): 470[M+1]

[0758] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.238-7.218(d, 1H, -ArH), 7.101-7.060(t, 1H, -ArH), 6.959-6.939(d, 1H, -ArH), 3.631-3.598(t, 2H, $-CH_2$), 3.032-3.001(t, 2H, $-CH_2$), 2.482(s, 3H, $-CH_3$), 1.682(m, 4H, 2x$-CH_2$)

[0759] **실시예 70**

[0760] 3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0761]

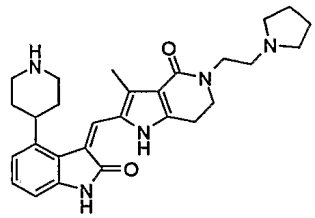
[0762] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-메틸-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 6114371 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(32mg, 62.8%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0763] MS m/z(ESI): 405[M+1]

[0764] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.555(s, 1H, -CH), 7.077-7.039(t, 1H, -ArH), 6.837-6.818(d, 1H, -ArH), 6.788-6.769(d, 1H, -ArH), 3.623-3.588(t, 2H, $-CH_2$), 3.523-3.488(t, 2H, $-CH_2$), 3.007-2.974(t, 2H, $-CH_2$), 1.668(m, 4H, 2x$-CH_2$)

[0765] **실시예 71**

[0766] 3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0767]

[0768] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-피페리딘-4-일-1,3-다이하이드로-인돌-

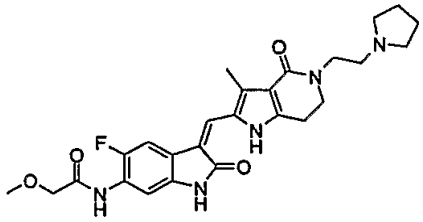
2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(18mg, 30.2%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0769] MS m/z(ESI): 474[M+1]

[0770] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.53(d, 1H, ArH), 7.35(s, 1H, CH), 6.35(d, 1H, ArH), 5.30(br s, 1H, NH_2), 3.60(t, 2H, CH_2), 3.51(t, 2H, CH_2), 2.96(t, 2H, CH_2), 2.60(t, 2H, CH_2), 2.51(s, 3H, CH_3), 2.47(q, 4H, 2x NCH_2), 1.64-1.69(m, 4H, 2xCH_2).

[0771] **실시예 72**

[0772] N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드



[0773]

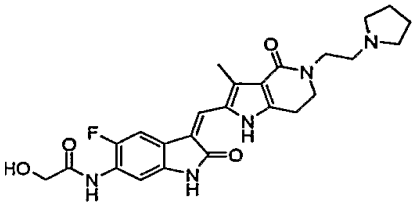
[0774] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-메톡시-아세트아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-메톡시-아세트아미드(51mg, 81.7%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0775] MS m/z(ESI): 496[M+1]

[0776] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.859-7.831(d, 1H, -ArH), 7.661(s, 1H, -CH), 7.558-7.542(d, 1H, -ArH), 3.621-3.587(t, 2H, $-CH_2$), 3.520-3.486(t, 2H, $-CH_2$), 3.391(s, 3H, $-OCH_3$), 3.004-2.971(t, 2H, $-CH_2$), 1.669(m, 4H, 2x-CH_2)

[0777] **실시예 73**

[0778] N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드



[0779]

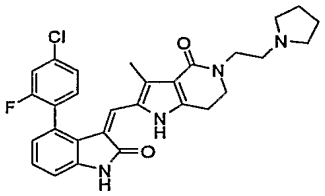
[0780] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-아세트아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-아세트아미드(40mg, 43%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0781] MS m/z(ESI): 482[M+1]

[0782] ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-*d6*) 7.887-7.859(d, 1H, -ArH), 7.719-7.703(d, 1H, -ArH), 7.660(s, 1H, -CH), 4.046-4.019(d, 2H, -CH_2), 3.621-3.588(t, 2H, -CH_2), 3.527-3.492(t, 2H, -CH_2), 3.008-2.974(t, 2H, -CH_2)

[0783] **실시예 74**

[0784] 2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0785] 

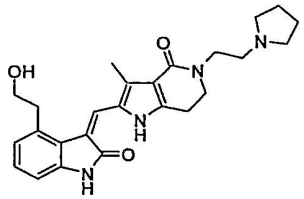
[0786] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(35mg, 51.6%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0787] MS m/z(ESI): 520[M+1]

[0788] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.694-7.676(d, 1H, -ArH), 7.530-7.492(m, 2H, 2x-ArH), 7.254-7.222(t, 1H, -ArH), 6.990-6.976(d, 1H, -ArH), 6.866-6.850(d, 1H, -ArH), 6.606(s, 1H, -CH), 3.578-3.550(t, 2H, -CH_2), 3.488-3.462(t, 2H, -CH_2), 2.970-2.944(t, 2H, -CH_2), 1.892(s, 3H, -CH_3)

[0789] **실시예 75**

[0790] 2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0791] 

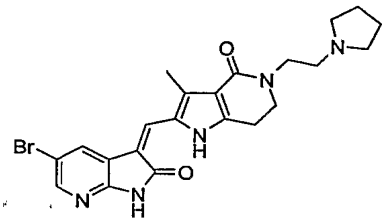
[0792] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(2-하이드록시-에틸)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 2004186160 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30mg, 30.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0793] MS m/z(ESI): 435[M+1]

[0794] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.644(s, 1H, -CH), 7.078-7.046(t, 1H, -ArH), 6.842-6.826(t, 1H, -ArH), 6.780-6.764(t, 1H, -ArH), 4.880-4.862(t, 1H, -OH), 3.746-3.706(q, 2H, -CH_2), 3.620-3.592(t, 2H, -CH_2), 3.520-3.492(t, 2H, -CH_2), 3.102-3.072(t, 2H, -CH_2), 3.006-2.978(t, 2H,-CH_2), 1.668(m, 4H, 2x-CH_2)

[0795] **실시예 76**

[0796] 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0797]

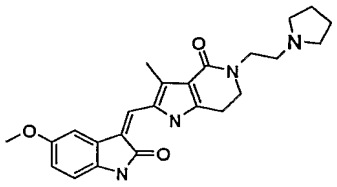
[0798] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-브로모-1,3-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(35mg, 37.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0799] MS m/z(ESI): 471[M+1]

[0800] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.116-8.112(d, 1H, -ArH), 7.886(s, 1H, -ArH), 3.628-3.602(t, 2H, -CH_2), 3.522-3.494(t, 2H, -CH_2), 3.036-3.008(t, 2H, -CH_2), 2.582-2.534(m, 4H, 2x-CH_2), 2.502-2.482(m, 4H, 2x-CH_2)

[0801] **실시예 77**

[0802] 2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0803]

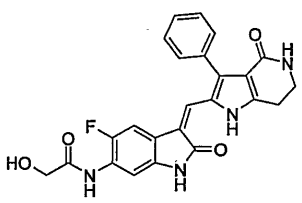
[0804] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-메톡시-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 6114371 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(30 mg, 33.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0805] MS m/z(ESI): 421[M+1]

[0806] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.694-7.676(d, 1H, -ArH), 7.496(s, 1H, -CH), 6.594-6.572(d, 1H, -ArH), 6.454-6.450(d, 1H, -ArH), 3.762(s, 3H, -CH_3), 3.612-3.584(t, 2H, -CH_2), 3.520-3.492(t, 2H, -CH_2), 2.982-2.956(t, 2H, -CH_2), 1.676(m, 4H, 2x-CH_2)

[0807] **실시예 78**

[0808] N-[5-플루오로-2-옥소-3-(4-옥소-3-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌)-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일]-2-하이드록시-아세트아미드



[0809]

[0810] 표제 화합물을 실시예 41에 기술된 바와 동일한 조건하에서 4-옥소-3-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로

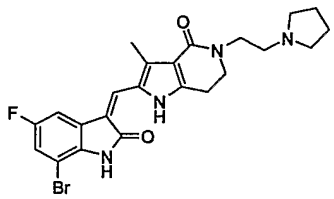
[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-아세트아미드를 출발물질로서 사용하여 제조하여 N-[5-플루오로-2-옥소-3-(4-옥소-3-페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌)-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일]-2-하이드록시-아세트아미드(39mg, 92%)를 적색 고체로서 수득하였다.

[0811] MS m/z(ESI): 447[M+1]

[0812] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.946(s, 1H, -NH), 7.750-7.733(d, 1H, -ArH), 7.241-7.214(d, 1H, -ArH), 7.173(s, 1H, -ArH), 4.028(s, 2H, $-CH_2$), 3.027-2.993(t, 2H, $-CH_2$)

[0813] **실시예 79**

[0814] 2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0815] 

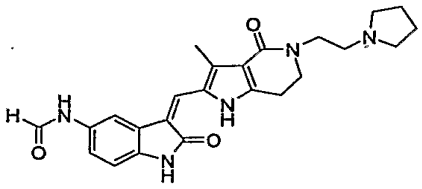
[0816] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-7-브로모-1,3-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(54 mg, 87.9%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0817] MS m/z(ESI): 488[M+1]

[0818] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.53(d, 1H, ArH), 7.35(s, 1H, CH), 6.35(d, 1H, ArH), 5.30(br S, 1H, NH_2), 3.60(t, 2H, CH_2), 3.51(t, 2H, CH_2), 2.96(t, 2H, CH_2), 2.60(t, 2H, CH_2), 2.51(s, 3H, CH_3), 2.47(q, 4H, 2xNCH_2), 1.64-1.69(m, 4H, 2xCH_2)

[0819] **실시예 80**

[0820] N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드

[0821] 

[0822] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일)-폼아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로 -1H-인돌-5-일}-폼아미드(48mg, 87.9%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

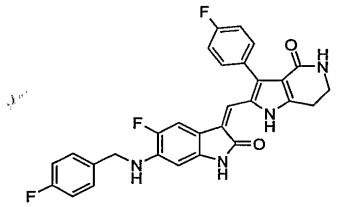
[0823] MS m/z(ESI): 434[M+1]

[0824] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.874-7.870(d, 1H, -ArH), 7.508(s, 1H, -CH), 7.336-7.310(dd, 1H, -ArH),

1.666-1.659(m, 6H, 3x-CH_2)

[0825] **실시예 81**

[0826] 2-[5-플루오로-6-(4-플루오로-벤질아미노)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-(4-플루오로-페닐)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0827]

[0828] 40㎖의 에탄올 중에서 실시예 6에 수득된 6-아미노-5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(2.26g, 13.6mmol)의 교반된 용액을 얼음-물 배스의 0℃에서 4-플루오로-벤즈알데하이드(1.5㎖, 13.6mmol)에 첨가하였다. 결과의 용액을 1시간 동안 교반시키고, 나트륨 보로하이드라이드(1.08g, 28.5mmol)에 첨가한 후 환류 하에 밤새 가열시켰다. 침전물이 형성될 때까지 결과의 혼합물을 물에 첨가하였다. 고체를 여과시키고, 물(50㎖ x 3)로 세척하였다. 조질의 물질을 다이클로로메테인 및 메탄올(20:1)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-플루오로-6-(4-플루오로-벤질아미노)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(1.67g, 45%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0829] MS m/z(ESI): 275[M+1]

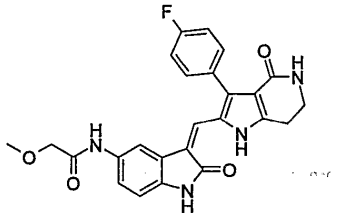
[0830] 표제 화합물을 실시예 46에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-6-(4-플루오로-벤질아미노)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[5-플루오로-6-(4-플루오로-벤질아미노)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-(4-플루오로-페닐)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(34mg, 43.5%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0831] MS m/z(ESI): 515[M+1]

[0832] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 9.020(s, 1H, -ArH), 7.220-7.176(t, 1H, -ArH), 7.141-7.097(t, 1H, -ArH), 2.863-2.830(t, 1H, -NH)

[0833] **실시예 82**

[0834] N-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-2-메톡시-아세트아미드



[0835]

[0836] 표제 화합물을 실시예 46에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 2-메톡시-N-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일)-아세트아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[3-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-2-메톡시-아세트아미드(46mg, 68.7%)를 적색 고체로서 수득하였다.

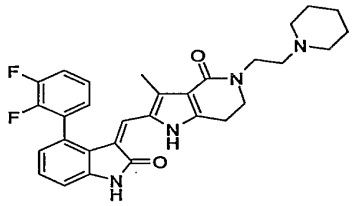
[0837] MS m/z(ESI): 461[M+1]

[0838] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 9.020(s, 1H, -ArH), 7.220-7.176(t, 1H, -ArH), 7.141-7.097(t, 1H, -Ar<u>H</u>),

2.863-2.830(t, 1H, -NH)

[0839] **실시예 83**

[0840] 2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0841]

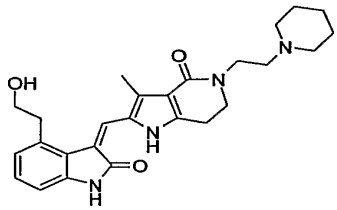
[0842] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(2,3-다이플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(70mg, 70.7%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0843] MS m/z(ESI): 517[M+1]

[0844] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.643-7.642(q, 1H, -ArH), 7.335-7.301(q, 1H, -ArH), 7.281-7.243(t, 1H, -ArH), 7.019-6.999(dd, 1H, -ArH), 6.896-6.877(d, 1H, -ArH), 3.575-3.541(t, 2H, $-CH_2$), 2.977-2.944(t, 2H, $-CH_2$), 2.077-1.969(t, 2H, $-CH_2$), 1.869(s, 3H, $-CH_3$)

[0845] **실시예 84**

[0846] 2-[4-(2-하이드록시-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0847]

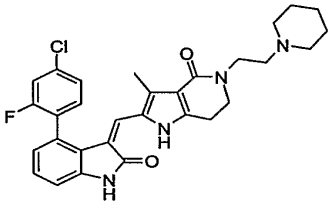
[0848] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(2-하이드록시-에틸)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 2004186160 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(70mg, 70.7%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0849] MS m/z(ESI): 449[M+1]

[0850] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.630(s, 1H, -CH), 7.091-7.052(t, 1H, -ArH), 6.846-6.828(d, 1H, -ArH), 6.795-6.776(d, 1H, -ArH), 3.732-3.695(t, 2H, $-CH_2$), 3.614-3.580(t, 2H, $-CH_2$), 3.105-3.068(t, 2H, $-CH_2$), 3.007-2.973(t, 2H, $-CH_2$), 2.469(s, 3H, $-CH_3$), 1.491-1.466(q, 4H, 2x$-CH_2$), 1.377-1.366(t, 2H, $-CH_2$)

[0851] **실시예 85**

[0852] 2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0853]

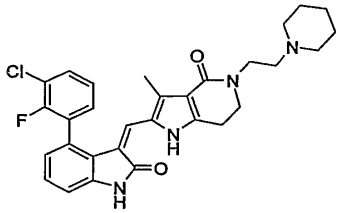
[0854] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건 하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(45mg, 44.2%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0855] MS m/z(ESI): 534[M+1]

[0856] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.690-7.665(d, 1H, -ArH), 7.248-7.229(t, 1H, -ArH), 7.004-6.984(d, 1H, -ArH), 6871-6.852(d, 1H, -ArH), 6.604(s, 1H, -NH), 3.574-3.544(t, 2H, $-CH_2$), 2.955-2.940(t, 2H, $-CH_2$), 1.887(s, 3H, $-CH_3$), 1.365(t, 2H, $-CH_2$)

[0857] **실시예 86**

[0858] 2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0859]

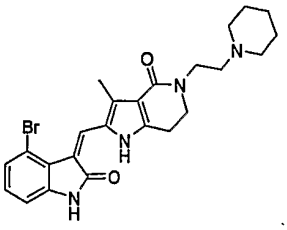
[0860] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(3-클로로-2-플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(40mg, 53.1%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0861] MS m/z(ESI): 534[M+1]

[0862] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.773-7.755(m, 1H, -ArH), 7.281-7.243(t, 1H, -ArH), 7.021-7.001(d, 1H, -ArH), 6.886-6.867(d, 1H, -ArH), 6.656-6.652(d, 1H, -ArH), 3.575-3.541(t, 2H, $-CH_2$), 2.974-2.941(t, 2H, $-CH_2$), 1.869(s, 3H, $-CH_3$), 1.470-1.459(m, 4H, 2x$-CH_2$), 1.373-1.361(m, 2H, $-CH_2$)

[0863] **실시예 87**

[0864] 2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0865]

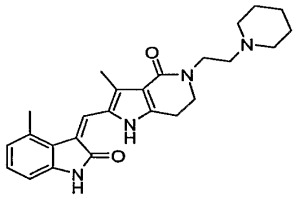
[0866] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-브로모-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 20030225127 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(4-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(58mg, 84.9%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0867] MS m/z(ESI): 484[M+1]

[0868] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.575(s, 1H, -CH), 7.239-7.218(d, 1H, -ArH), 7.099-7.060(t, 1H, -ArH), 6.957-6.938(d, 1H, -ArH), 3.629-3.595(t, 2H, -CH_2), 3.029-2.996(t, 2H, -CH_2), 2.483(s, 3H, -CH_3), 1.505-1.452(m, 4H, 2x-CH_2)

[0869] **실시예 88**

[0870] 3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0871]

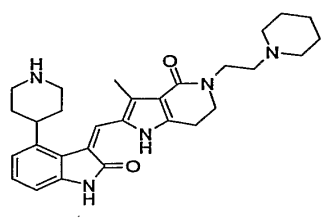
[0872] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-메틸-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 6114371 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(41mg, 75.9%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0873] MS m/z(ESI): 419[M+1]

[0874] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.558(s, 1H, -CH), 7.081-7.043(t, 1H, -ArH), 6.841-6.822(d, 1H, -ArH), 6.794-6.775(d, 1H, -ArH), 3.618-3.584(t, 2H, -CH_2), 3.009-2.975(t, 2H, -CH_2), 2.585(s, 3H, -CH_3), 2.461(s, 3H, -CH_3), 1.486-1.473(m, 4H, 2x-CH_2), 1.384-1.373(m, 2H, -CH_2)

[0875] **실시예 89**

[0876] 3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0877]

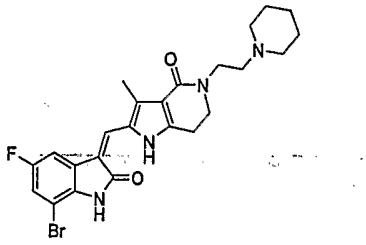
[0878] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-피페리딘-4-일-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 3-메틸-2-(2-옥소-4-피페리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(18mg, 27.9%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0879] MS m/z(ESI): 488[M+1]

[0880] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.505(s, 1H, -CH), 7.172-7.133(t, 1H, -ArH), 6.946-6.926(d, 1H, -ArH), 6.808-6.789(d, 1H, -ArH), 3.619-3.585(t, 2H, $-CH_2$), 3.013-2.980(t, 2H, $-CH_2$), 1.763-1.738(m, 4H, 2x-CH_2), 1.379-1.369(m, 2H, $-CH_2$)

[0881] **실시예 90**

[0882] 2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0883] 

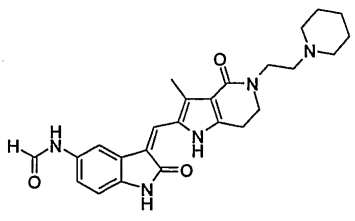
[0884] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-7-브로모-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(7-브로모-5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3- 일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(57mg, 87.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0885] MS m/z(ESI): 502[M+1]

[0886] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.891-7.863(dd, 1H, -ArH), 7.807(s, 1H, -CH), 7.283-7.255(dd, 1H, -ArH), 3.638-3.604(t, 2H, $-CH_2$), 3.507-3.462(m, 2H, $-CH_2$), 3.053-3.022(t, 2H, $-CH_2$), 2.557(s, 3H, $-CH_3$), 1.487(m, 4H, 2x-CH_2), 1.384(m, 2H, $-CH_2$)

[0887] **실시예 91**

[0888] N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드

[0889] 

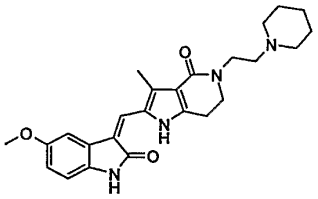
[0890] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일)-폼아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로 -1H-인돌-5-일}-폼아미드(34mg, 78.7%)를 적색 고체로서 수득하였다.

[0891] MS m/z(ESI): 448[M+1]

[0892] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 10.001(s, 1H, -NH), 8.246-8.242(d, 1H, -ArH), 7.310-7.306(d, 1H, -ArH), 3.629-3.595(t, 2H, $-CH_2$), 3.017-2.984(t, 2H, $-CH_2$), 1.488(m, 4H, 2x$-CH_2$)

[0893] **실시예 92**

[0894] 2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0895]

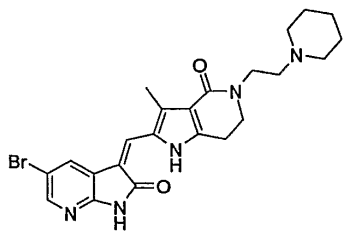
[0896] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-메톡실-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(미국 특허 제 6114371 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-메톡시-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(17 mg, 39.9%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0897] MS m/z(ESI): 435[M+1]

[0898] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.698(s, 1H, -CH), 7.499-7.493(d, 1H, -ArH), 6.795-6.773(d, 1H, -ArH), 6.739-6.733(d, 1H, -ArH), 3.784(s, 3H, $-OCH_3$), 3.634-3.600(t, 2H, $-CH_2$), 3.012-2.998(m, 2H, $-CH_2$), 2.546(s, 3H, $-CH_3$)

[0899] **실시예 93**

[0900] 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0901]

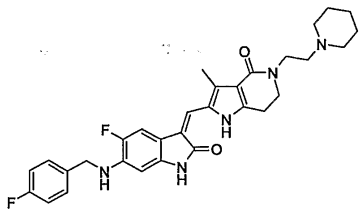
[0902] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-브로모-1,3-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(32mg, 65.1%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0903] MS m/z(ESI): 485[M+1]

[0904] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.502-8.496(d, 1H,-ArH), 8.126-8.121(d, 1H, -ArH), 7.897(s, 1H, -CH), 3.637-3.603(t, 2H, $-CH_2$), 3.050-3.017(t, 2H, $-CH_2$), 2.556(s, 3H, $-CH_3$), 1.489(m, 4H, 2x$-CH_2$), 1.381(m, 2H, $-CH_2$)

[0905] **실시예 94**

[0906] 2-[5-플루오로-6-(4-플루오로-벤질아미노)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0907]

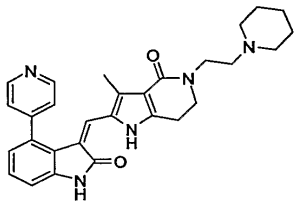
[0908] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-6-(4-플루오로-벤질아미노)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[5-플루오로-6-(4-플루오로-벤질아미노)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(44mg, 65.1%)을 적색 고체로서 수득하였다.

[0909] MS m/z(ESI): 546[M+1]

[0910] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.614-7.584(d, 1H, -ArH), 6.431(t, 1H, -ArH), 6.056-6.038(d, 1H, -ArH), 4.362-4.347(d, 2H, $-CH_2$), 3.600-3.566(t, 2H, $-CH_2$), 3.485(t, 2H, $-CH_2$), 2.957-2.923(t, 2H, $-CH_2$), 2.467(s, 3H, $-CH_3$), 1.484(m, 4H, 2x$-CH_2$)

[0911] **실시예 95**

[0912] 3-메틸-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0913]

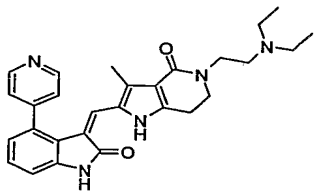
[0914] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-피리딘-4-일-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 3-메틸-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(50mg, 73.1%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0915] MS m/z(ESI): 482[M+1]

[0916] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 6.905-6.883(dd, 1H, -ArH), 6.733-6.712(dd, 1H, -ArH), 6.694(s, 1H, -CH), 2.864-2.830(t, 2H, $-CH_2$), 1.708(s, 3H, $-CH_3$)

[0917] **실시예 96**

[0918] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0919]

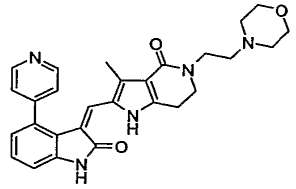
[0920] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-피리딘-4-일-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-2-(4-메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(48mg, 64.9%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0921] MS m/z(ESI): 470[M+1]

[0922] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.652-8.637(m, 2H, 2x-CH), 6.902-6.880(dd, 1H, -ArH), 6.732-6.711(dd, 1H, -ArH), 6.695(s, 1H, -CH), 3.482-3.448(t, 2H, $-CH_2$), 2.864-2.830(t, 2H, $-CH_2$)

[0923] **실시예 97**

[0924] 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0925]

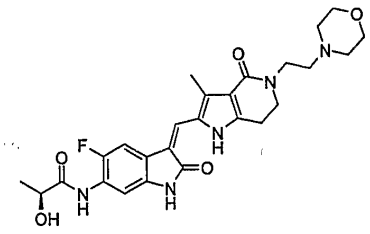
[0926] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-피리딘-4-일-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸) -1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(54mg, 72.0%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0927] MS m/z(ESI): 484[M+1]

[0928] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 8.649-8.634(d, 2H, 2x-CH), 6.900-6.881(dd, 1H, -ArH), 6.730-6.711(d, 1H, -ArH), 6.689(s, 1H, -CH), 3.392-3.359(t, 2H, $-CH_2$), 2.870-2.837(t, 2H, $-CH_2$), 1.710(s, 3H, $-CH_3$)

[0929] **실시예 98**

[0930] (S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드



[0931]

[0932] 10mℓ의 테트라하이드로퓨란 중의 5-플루오로-6-아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(450mg, 2.71mmol)의 교반된

용액을 피페리딘(0.4㎖)에 첨가하였다. 혼합물을 아세톤-드라이 아이스 배스에서 -40℃로 냉각시키고 10㎖의 테트라하이드로퓨란 중의 (S)-아세트산 1-클로로카본일-에틸 에스터(423mg, 2.71mmol)에 적하시켰다. 첨가의 완료 후에, 침전물이 형성될 때까지 결과의 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 메탄올로 재결정하여 아세트산 1-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일카바모일)-에틸 에스터(750mg, 99%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0933] MS m/z(ESI): 279[M-1]

[0934] 메탄올(5㎖) 및 물(5㎖) 중의 아세트산 1-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일카바모일)-에틸 에스터(750mg, 2.67mmol)의 교반된 혼합물을 수산화 나트륨(240mg, 60mmol)에 첨가하였다. 결과의 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔유물을 에틸 아세테이트(100㎖ x 3) 및 물(100㎖ x 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 (S)-N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-프로피온아미드(270mg, 42%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0935] MS m/z(ESI): 237[M-1]

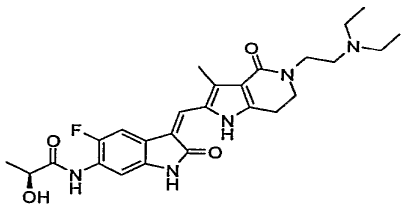
[0936] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 (S)-N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-프로피온아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 (S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드(44mg, 61.3%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0937] MS m/z(ESI): 512[M+1]

[0938] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.773-7.745(d, 1H, -ArH), 7.638-7.622(d, 1H, -ArH), 4.142-4.091(q, 1H, -OH), 3.530-3.496(t, 2H, $-CH_2$), 2.915-2.882(t, 2H, $-CH_2$), 1.247-1.230(d, 3H, $-CH_3$)

[0939] **실시예 99**

[0940] (S)-N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드



[0941]

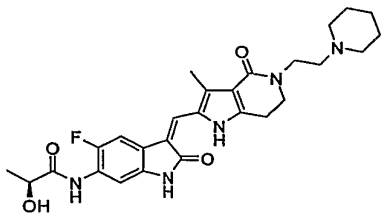
[0942] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 (S)-N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-프로피온아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 (S)-N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드(37mg, 50.3%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0943] MS m/z(ESI): 498[M+1]

[0944] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.779-7.751(d, 1H, -ArH), 7.641-7.625(d, 1H, -ArH), 4.122-4.105(q, 1H, -OH), 3.532-3.498(t, 2H, $-CH_2$), 2.907-2.873(t, 2H, $-CH_2$), 1.243-1.226(d, 3H, $-CH_3$), 0.887-0.852(t, 6H, 2x-CH_3)

[0945] **실시예 100**

[0946] (S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드



[0947]

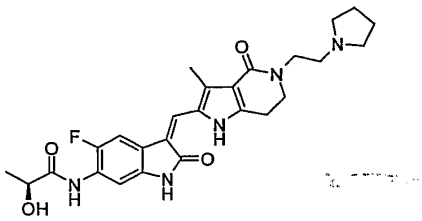
[0948] 표제 화합물을 실시예 25에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드, 및 (S)-N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-프로피온아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 (S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피페리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드(44mg, 58.4%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0949] MS m/z(ESI): 510[M+1]

[0950] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.763-7.735(s, 1H, -ArH), 7.632-7.616(d, 1H, -ArH), 4.120-4.103(q, 1H, -OH), 3.514-3.480(t, 2H, $-CH_2$), 2.900-2.866(t, 2H, $-CH_2$), 1.242-1.225(d, 3H, $-CH_3$)

[0951] **실시예 101**

[0952] (S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드



[0953]

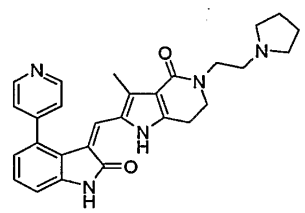
[0954] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 (S)-N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-프로피온아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 (S)-N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-프로피온아미드(48mg, 67.9%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0955] MS m/z(ESI): 496[M+1]

[0956] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d*6*) 7.776-7.748(d, 1H, -ArH), 7.641-7.625(d, 1H, -ArH), 4.122-4.105(q, 1H, -OH), 3.524-3.491(t, 2H, $-CH_2$), 3.426-3.391(t, 2H, $-CH_2$), 2.908-2.874(t, 2H, $-CH_2$), 1.244-1.226(d, 3H, $-CH_3$)

[0957] **실시예 102**

[0958] 3-메틸-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[0959]

[0960] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-

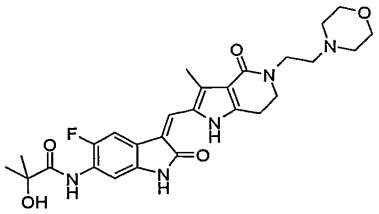
4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-피리딘-4-일-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 3-메틸-2-(2-옥소-4-피리딘-4-일-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(31mg, 63.9%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0961] MS m/z(ESI): 468[M+1]

[0962] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.156-7.136(t, 1H, -ArH), 6.906-6.886(d, 1H, -ArH), 6.739-6.719(d, 1H, -ArH), 6.704(s, 1H, -CH), 3.483-3.450(t, 2H, $-CH_2$), 2.875-2.841(t, 2H, $-CH_2$), 1.719(s, 3H, $-CH_3$)

[0963] **실시예 103**

[0964] N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드

[0965] 

[0966] 10mℓ의 테트라하이드로퓨란 중의 5-플루오로-6-아미노-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(410mg, 2.46mmol)의 교반된 용액을 피페리딘(0.3mℓ)에 첨가하였다. 혼합물을 아세톤-드라이아이스 배스에서 -40℃로 냉각시키고 10mℓ의 테트라하이드로퓨란 중의 아세트산 1-클로로카본일-1-메틸-에틸 에스터(405mg, 2.46mmol)에 적하시켰다. 첨가의 완료 후에, 침전물이 형성될 때까지 결과의 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 여과시키고, 물로 세척하고 메탄올로 재결정하여 아세트산 1-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일카바모일)-1-메틸-에틸 에스터(720mg, 99.5%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0967] MS m/z(ESI): 293[M-1]

[0968] 메탄올(5mℓ) 및 물(5mℓ) 중의 아세트산 1-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일카바모일)-에틸 에스터(720mg, 2.45mmol)의 교반된 혼합물을 수산화 나트륨(200mg, 50mmol)에 첨가하였다. 결과의 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔유물을 에틸 아세테이트(100mℓ x 3) 및 물(100mℓ x 3)로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드(220mg, 35.6%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0969] MS m/z(ESI): 251[M-1]

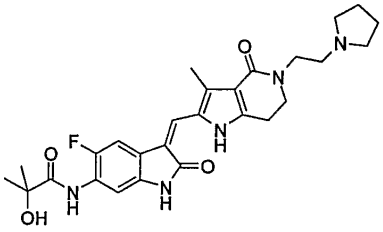
[0970] 표제 화합물을 실시예 15에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{5-플루오로-3-[3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸 -프로피온아미드(46mg, 63.3%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0971] MS m/z(ESI): 526[M+1]

[0972] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.903-7.875(d, 1H, -ArH), 7.795-7.779(d, 1H, -ArH), 6.055(s, 1H, -CH), 3.632-3.599(t, 2H, $-CH_2$), 3.538-3.504(t, 2H, $-CH_2$), 3.020-2.986(t, 2H, $-CH_2$), 2.524(s, 3H, $-CH_3$)

[0973] **실시예 104**

[0974] N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드



[0975]

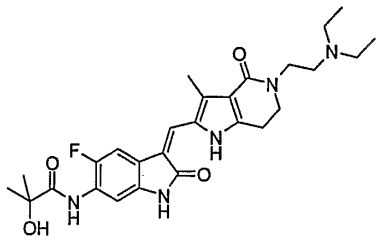
[0976] 표제 화합물을 실시예 13에 기술된 바와 동일한 조건하에서 3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{5-플루오로-3-[3-메틸-4-옥소-5-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드(40mg, 43%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0977] MS m/z(ESI): 510[M+1]

[0978] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.903-7.875(t, 1H, -ArH), 7.794-7.778(d, 1H, -ArH), 6.055(s, 1H, -CH), 3.630-3.596(t, 2H, $-CH_2$), 3.531-3.496(t, 2H, $-CH_2$), 3.013-2.980(t, 2H, $-CH_2$)

[0979] **실시예 105**

[0980] N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드



[0981]

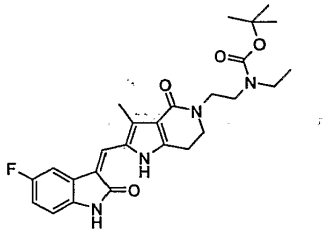
[0982] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2- 메틸-프로피온아미드(48mg, 65.7%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0983] MS m/z(ESI): 512[M+1]

[0984] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.901-7.873(d, 1H, -ArH), 7.794-7.778(d, 1H, -ArH), 6.055(s, 1H, -CH), 3.635-3.602(t, 2H, $-CH_2$), 3.467-3.434(t, 2H, $-CH_2$), 3.011-2.977(t, 2H, $-CH_2$), 1.377(s, 6H, 2x$-CH_3$), 0.989-0.954(t, 6H, 2x$-CH_3$)

[0985] **실시예 106**

[0986] 5-(2-에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[0987] 

[0988] 에틸 아세테이트(98㎖, 1mol) 중의 에테인-1,2-다이아민(200㎖, 3mol)의 용액을 실온에서 4일 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 N-(2-아미노-에틸)-아세트아미드(79g, 71%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0989] MS m/z(ESI): 103.0[M+1]

[0990] 다이클로로메테인(100㎖) 중의 2-카복시메틸-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(2.78g, 13.17mmol)의 교반된 용액을 얼음-물 배스에서 N-(2-아미노-에틸)-아세트아미드(1.478g, 14.5mmol), N-에틸-N'-(다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(6.65g, 34.25mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(4.6g, 34.25mmol)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 반응 혼합물을 실온에서 아르곤 대기 하에 밤새 교반시켰다. 결과의 혼합물을 냉수(100㎖)에 첨가하고, 1M 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 pH를 14로 조절하고 에틸 아세테이트(200㎖)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(200㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 2-[(2-아세틸아미노-에틸카바모일)-메틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(3.5g, 95.7%)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0991] MS m/z(ESI): 296[M+1]

[0992] 무수 테트라하이드로퓨란(10㎖) 중의 2-[(2-아세틸아미노-에틸카바모일)-메틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(500mg, 1.695mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 테트라하이드로퓨란 중의 1M 보레인-테트라하이드로퓨란 착체(6.75㎖, 6.75mmol)에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 7시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔유물을 물(10㎖)에 첨가하고, 2N의 염산을 사용하여 pH를 3으로 조절하였다. 2N 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 결과의 혼합물의 pH를 14로 조절하고, 에틸 아세테이트(10㎖ x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 2-[2-(2-에틸아미노-에틸아미노)-에틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(400mg, 88%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0993] MS m/z(ESI): 268[M+1]

[0994] 25㎖의 옥살산 중의 2-[2-(2-에틸아미노-에틸아미노)-에틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(400mg, 1.498mmol), 및 수산화 리튬 일수화물(503mg, 11.985mmol)의 교반된 혼합물을 135℃에서 교반 하에 가열시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물(10㎖)에 첨가하고 다이클로로메테인(20㎖ x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 5-(2-에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(100mg, 30.2%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0995] MS m/z(ESI): 222[M+1]

[0996] 아이소프로판올(5㎖) 및 물(6㎖) 중의 5-(2-에틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(100mg, 0.45mmol), 다이-3급-뷰틸 다이카본에이트(115mg, 0.54mmol) 및 탄산 칼륨(74.9mg, 0.54mmol)의 용액을 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물(10㎖)에 첨가하고, 에틸 아세테이트(20㎖ x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 에틸 아세테이트: n-헥세인(1:3)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔유물을 정제하여 에틸-[2-(3-메틸-4-옥소-1,4,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)-에틸]-카밤산 3급-뷰틸 에스터(74mg, 51.37%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0997] MS m/z(ESI): 322[M+1]

[0998] 다이클로로메테인(10㎖) 및 N,N'-다이메틸 폼아미드(0.25㎖)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 온도를 -10℃로 유지하면서 포스포러스 옥시클로라이드(269㎕, 1.62mmol)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 -10℃ 내지 0℃에서 15분 동안 교반시키고, 염이 있는 얼음-물 배스에서 -10℃까지 냉각시켰다. 3㎖의 다이클로로메테인 중의 에틸-[2-(3-메틸-4-옥소-1,4,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)-에틸]-카밤산 3급-뷰틸

에스터(400mg, 1.246mmol)의 혼합물을 상기 용액에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 -10℃ 내지 0℃에서 1시간 동안, 그리고 실온에서 다시 2.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 냉수(20㎖)에 첨가하고, 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 pH를 11 내지 12로 조절하고, 에틸 아세테이트(80㎖ x 5)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 포화 암모니아:아세톤:메탄올:다이클로로메테인(0.1:1:1:40)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔유물을 정제하여 에틸-[2-(2-폼일-3-메틸-4-옥소-1,4,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)-에틸]-카밤산 3급-뷰틸 에스터(160mg, 37%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

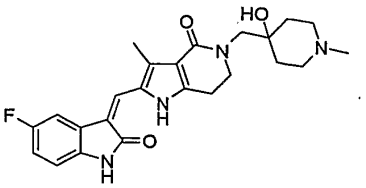
[0999] MS m/z(ESI): 350[M+1]

[1000] 0.803㎖의 에탄올 중의 에틸-[2-(2-폼일-3-메틸-4-옥소-1,4,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일)-에틸]-카밤산 3급-뷰틸 에스터(160mg, 0.458mmol) 및 5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(65.76mg, 0.435mmol)의 교반된 용액을 무수 피페리딘(0.022㎖)에 적하하였다. 침전물이 형성될 때까지 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 침전물을 감압 하에서 여과시키고, 에탄올(0.3㎖ x 3)로 세척하여 에틸-{2-[2-(6-플루오로-2-옥소-인단-1-일리덴메틸)-3-메틸-4-옥소-1,4,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2c]피리딘-5-일]-에틸}-카밤산 3급-뷰틸 에스터(111mg, 50%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1001] MS m/z(ESI): 483[M+1]

[1002] **실시예 107**

[1003] 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[1004]

[1005] 다이메틸 설폭사이드(2㎖) 중의 60%의 수산화 나트륨 수용액(117mg, 2.92mmol)의 교반된 용액을 질소 대기 하에서 트라이메틸 설폭시늄 요오다이드(627mg, 2.79mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 얼음-물 배스에서 45분 동안 교반시키고, 온도를 10℃ 미만으로 유지시키면서 4-옥소-피페리딘-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(500mg, 2.5mmol)에 천천히 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 얼음-물 배스에서 5분 동안 교반시키고, 오일 배스에서 25℃에서 다시 2시간 동안 교반시켰다. 결과의 혼합물을 냉수(20㎖)에 첨가하고, 에틸 에터(20㎖ x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 1-옥사-6-아자-스피로[2.5]옥테인-6-카복실산 3급-뷰틸 에스터(479mg, 85.5%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1006] MS m/z(ESI): 213[M+1]

[1007] 에탄올(60㎖) 중의 1-옥사-6-아자-스피로[2.5]옥테인-6-카복실산 3급-뷰틸 에스터(9.0g, 42.2mmol)의 교반된 용액을 암모니아(100㎖)에 첨가하였다. 결과의 혼합물을 질소 대기 하에 밤새 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔유물을 물(50㎖)에 첨가하고, 에틸 아세테이트(150㎖ x 3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 다이클로로메테인: 메탄올(20:1)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔유물을 정제하여 4-아미노메틸-4-하이드록시-피페리딘-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(5.87g, 60.5%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1008] MS m/z(ESI): 231[M+1]

[1009] 테트라하이드로퓨란(15㎖) 중의 4-아미노메틸-4-하이드록시-피페리딘-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(529mg, 2.3mmol)의 교반된 혼합물을 0 내지 5℃의 온도로 유지하면서 리튬 알루미늄 수화물(0.88g, 23mmol)에 천천히 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 오일 배스의 80℃에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 칼륨 나트륨 타트레이트 사수화물(6.3g, 22.3mmol)에 첨가하고, 실온에서 8시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과시키고 테트라하이드로퓨란(10㎖ x 3)으로 세척하였다. 조합된 유기 추출물을 감압 하에 농축시켜 4-아미노메틸-1-메틸-피페리딘-4-올(245mg, 74%)을 백색 고체로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1010] MS m/z(ESI): 145[M+1]

[1011] 얼음-물 배스에서 다이클로로메테인(91㎖) 중의 2-카복시메틸-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(3.717g, 17.62mmol)의 용액을 4-아미노메틸-1-메틸-피페리딘-4-올(4g, 19.38mmol), N,N'-다이메틸폼아미드(9.1㎖), N-에틸-N'-(다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(8.751g, 45.6mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(3.577g, 26.5mmol)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 결과의 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 얼음에 첨가하여 반응을 급냉시키고, 포화 탄산 칼륨 용액(10㎖ x 3) 및 염수(50㎖ x 3)로 세척하였다. 결과의 혼합물을 분배시키고, 유기 상을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 2-{[(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-카바모일]-메틸}-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(8.891g)를 갈색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1012] MS m/z(ESI): 338[M+1]

[1013] 테트라하이드로퓨란(50㎖) 중의 2-{[(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-카바모일]-메틸}-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(5.937g, 17.62mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 테트라하이드로퓨란 중의 1M 보레인-테트라하이드로퓨란 착체(52.1㎖, 52.1mmol)에 천천히 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반시키고, 1.5시간 동안 환류 하에 가열시키고 실온에서 밤새 교반시켰다. 결과의 혼합물을 테트라하이드로퓨란 중의 1M 보레인-테트라하이드로퓨란 착체(36㎖, 36mmol)에 첨가하고, 실온에서 0.5시간 동안 교반시킨 후, 다시 5시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 혼합물을 얼음-물 배스에서 2N 염산에 적하시켰다. 2N 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 결과의 혼합물의 pH를 8로 조절하고 감압 하에서 증류시켰다. 잔유물을 에틸 아세테이트(80㎖ x 8)로 추출하였다. 조합된 추출물을 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 2-{2-[(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미노]-에틸}-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(5.931g)를 오렌지색 고체로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1014] MS m/z(ESI): 324[M+1]

[1015] 글라이콜(257㎖) 중의 2-{2-[(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-아미노]-에틸}-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(5.931g, 18.36mmol)의 교반된 혼합물을 수산화 리튬 일수화물(6.169g, 147mmol)에 첨가하였다. 결과의 혼합물을 4시간 동안 135℃로 가열시켰다. 혼합물을 냉수(250㎖)로 세척하고, 얼음-물 배스에서 2N 염산을 사용하여 pH를 14 내지 12로 조절하였다. 혼합물을 10:1의 다이클로로메테인 및 메탄올의 용매 혼합물(200㎖ x 8)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 감압 하에서 농축시키고 다이클로로메테인:메탄올:암모니아(600:45:2)를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔유물을 정제하여 5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(11.837g)을 명갈색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1016] MS m/z(ESI): 278[M+1]

[1017] 다이클로로메테인(26㎖) 중의 N,N'-다이메틸 폼아미드(1.2㎖)의 교반된 용액을 얼음-물 배스에서 온도를 0℃로 유지하면서 포스포러스 옥시클로라이드(1.4㎖, 15.06mmol)에 천천히 적하하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시키고, 얼음-물 배스에서 0℃로 냉각시킨 후, 다이클로로메테인(8㎖) 중의 5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(1.391g, 5.02mmol)의 용액에 첨가하고, 1시간 동안 얼음-물 배스에서 교반시켰다. 결과의 혼합물을 실온에서 다시 3시간 동안 교반시킨 후, 얼음에 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 얼음-물 배스에서 2N 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 혼합물의 pH를 11로 조절하였다. 결과의 혼합물을 7:1의 다이클로로메테인 및 메탄올의 용매 혼합물(50㎖ x 4)로 추출하였다. 조합된 추출물을 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 다이클로로메테인:메탄올:암모니아(600:55:2)를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 고체를 정제하여 5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(147mg, 9%)를 명갈색 고체로서 수득하였다.

[1018] MS m/z(ESI): 306[M+1]

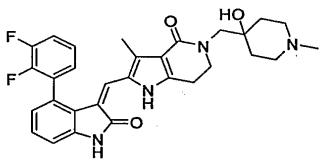
[1019] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(16mg, 37.98%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1020] MS m/z(ESI): 439[M+1]

[1021] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.671-7.665(d, 1H, -ArH), 7.638(s, 1H, -CH), 6.882-6.830(t, 1H, -ArH), 6.785-6.753(q, 1H, -ArH), 3.643-3.610(t, 2H, $-NCH_2$), 3.291(s, 2H, $-NCH_2$), 2.928-2.895(t, 2H, $-CH_2$), 2.341-2.314(t, 2H, $-CH_2$), 2.165-2.118(t, 2H, $-CH_2$), 2.048(s, 3H, $-CH_3$)

[1022] **실시예 108**

[1023] 2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[1024] 

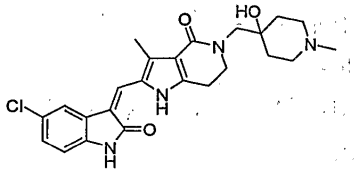
[1025] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(2,3-다이플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(67mg, 74.98%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1026] MS m/z(ESI):533[M+1]

[1027] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.532-7.512(q, 1H, -ArH), 7.345-7.333(q, 1H, -ArH), 6.942-6.923(d, 1H, -ArH), 6.800-6.781(d, 1H, -ArH), 6.615(s, 1H, -ArH), 3.597-3.564(t, 2H, $-CH_2$), 3.349(s, 2H, $-NCH_2$), 1.780(s, 3H, $-CH_3$)

[1028] **실시예 109**

[1029] 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[1030] 

[1031] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-클로로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(44mg, 59.14%)을 황색 고체로서 수득하였다.

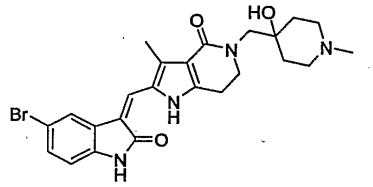
[1032] MS m/z(ESI): 455[M+1]

[1033] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.894-7.889(d, 1H, -ArH), 7.700(s, 1H, -CH), 7.078-7.052(dd, 1H, -ArH), 6.807-6.787(d, 1H, -ArH), 3.647-3.614(t, 2H, $-NCH_2$), 3.295(s, 2H, $-NCH_2$), 2.934-2.902(t, 2H, $-CH_2$), 2.445(s, 3H, $-CH_3$), 2.051(s, 3H, $-CH_3$)

[1034] **실시예 110**

[1035] 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-

1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[1036]

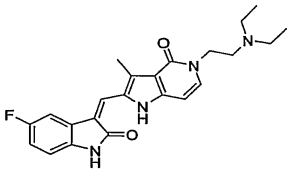
[1037] 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-브로모-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(4-하이드록시-1-메틸-피페리딘-4-일메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(39mg, 48.05%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1038] MS m/z(ESI): 450[M+1]

[1039] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 8.009-8.005(d, 1H, -ArH), 7.696(s, 1H, -CH), 7.204-7.179(dd, 1H, -ArH), 6.767-6.746(d, 1H, -ArH), 3.643-3.610(t, 2H, $-NCH_2$), 3.294(s, 2H, $-NCH_2$), 2.932-2.899(t, 2H, $-CH_2$), 2.064(s, 3H, $-CH_3$)

[1040] **실시예 111**

[1041] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[1042]

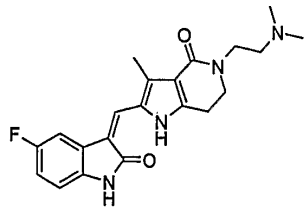
[1043] 아세트산(3.5mℓ) 중의 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(150mg, 0.366mmol)의 교반된 용액을 얼음-물 배스에서 15℃로 냉각시켰다. 혼합물을 아세트산 납(130mg, 0.293mmol)에 첨가하고, 실온에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 1N 수산화 나트륨 수용액(60mℓ)에 첨가하고, 5:1의 다이클로로메테인 및 메탄올의 용매 혼합물(40mℓ x 4)로 추출하였다. 추출물을 조합시키고, 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시킨 후, 감압 하에 농축시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(32mg)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1044] MS m/z(ESI): 409[M+1]

[1045] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.848-7.842(d, 1H, -ArH), 7.428-7.409(d, 1H, -ArH), 6.989-6.984(t, 1H, -ArH), 6.550-6.531(d, 1H, -CH), 3.396(s, 3H, 2x-CH_3), 2.705(s, 3H, $-CH_3$), 2.642-2.609(t, 2H, $-CH_2$)

[1046] **실시예 112**

[1047] 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[1048]

[1049] N,N-다이메틸폼아미드(5㎖) 및 다이클로로메테인(50㎖) 중의 2-카복시메틸-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(2.11g, 10mmol)의 교반된 용액을 얼음-물 배스에서 $N^{*}1^{*},N^{*}1^{*}$-다이메틸-에테인-1,2-다이아민(968mg, 11mmol), N-에틸-N'-(다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(5g, 26mmol) 및 1-하이드록시벤조트라이아졸(1.5g, 11mmol)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 냉수(50㎖)에 첨가하고 다이클로로메테인(50㎖ x 3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 중탄산 나트륨 용액(50㎖), 물(50㎖), 및 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 2-[(2-다이메틸아미노-에틸카바모일)-메틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(28.1g, 90.9%)를 무색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1050] MS m/z(ESI): 282[M+1]

[1051] 무수 테트라하이드로퓨란(2㎖) 중의 2-[(2-다이메틸아미노-에틸카바모일)-메틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(281mg, 1mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 테트라하이드로퓨란 중의 1M 보레인-테트라하이드로퓨란 착체(3㎖, 3mmol)에 천천히 적하하였다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 다시 5시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 혼합물을 냉수(5㎖) 및 1N 염산(2㎖)에 첨가하고, 5분 동안 교반시켰다. 10% 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 결과의 용액의 pH를 10으로 조절하고 에틸 아세테이트(10㎖ x 5)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 2-[2-(2-다이메틸아미노-에틸아미노)-에틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(300mg)를 갈색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1052] MS m/z(ESI): 268[M+1]

[1053] 5㎖의 톨루엔 중의 2-[2-(2-다이메틸아미노-에틸아미노)-에틸]-4-메틸-1H-피롤-3-카복실산 에틸 에스터(267mg, 1mmol)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 톨루엔 중의 2M 트라이메틸 알루미늄(1㎖, 2mmol)에 적하시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고 다시 4시간 동안 환류 하에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 얼음-물 배스에서 0℃까지 냉각시키고, 1N 염산(10㎖) 및 냉수(10㎖)에 첨가하였다. 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 혼합물의 pH를 12로 조절하고, 다이클로로메테인(25㎖ x 5)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 무수 황산 나트륨을 사용하여 여액을 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(242mg, 97%)을 갈색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1054] N,N-다이메틸폼아미드(2㎖)의 교반된 용액을 아르곤 대기 하에서 온도를 0℃로 유지시키면서 포스포러스 옥시클로라이드(104㎕, 1.1mmol)에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시키고, 얼음-물 배스에서 0 내지 5℃까지 냉각시켰다. 1.2㎖의 N,N-다이메틸폼아미드 중의 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(221mg, 1mmol)의 혼합물을 상기 용액에 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반시키고 냉수(15㎖)에 첨가하고, 5분 동안 교반시켰다. 10%의 수산화 나트륨 수용액을 사용하여 결과의 혼합물의 pH를 12로 조절하고 다이클로로메테인(15㎖ x 6)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 트라이에틸아민:메탄올:다이클로로메테인(1:20:500)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔유물을 정제하여 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(105mg, 38%)를 핑크색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1055] MS m/z(ESI):248[M-1]

[1056] 0.66㎖의 에탄올 중의 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7- 테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(67mg, 0.267mmol), 및 5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(40mg, 0.267mmol)의 교반된 용액을 무수 피페리딘(0.1㎖)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 결과의 고체를 감압

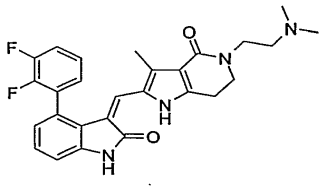
하에서 여과시키고, 에탄올(1mℓ x 3)로 세척하고 용리액으로서 트라이에틸아민:메탄올:다이클로로메테인(1:20:500)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(60mg, 54.8%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1057] MS m/z(ESI): 383[M+1]

[1058] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.76(d, 1H, ArH), 7.74(s, 1H, CH), 6.95(td, 1H, ArH), 6.85-6.88(m, 1H, ArH), 3.62(t, 2H, CH_2), 3.48(t, 2H, CH_2), 3.45(t, 2H, CH_2), 2.99(t, 2H, CH_2), 2.53(s, 3H, CH_3), 2.49(q, 4H, 2xNCH_2), 0.97(t, 6H, 2xNCH_2CH_3).

[1059] **실시예 113**

[1060] 2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[1061] 

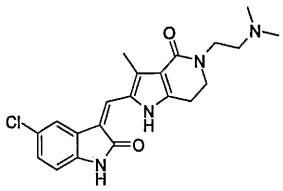
[1062] 표제 화합물을 실시예 112에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(2,3-다이플루오로-페닐)-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(국제 특허 공개 제 2002055517 호에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-5-(2- 다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(45mg, 61.6%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1063] MS m/z(ESI): 477[M+1]

[1064] ^{1}H NMR(DMSO-D6, 400MHz) 7.279-7.240(t, 1H, -ArH), 7.017-6.998(d, 1H, -ArH), 6.900-6.881(d, 1H, -ArH), 6.715(s, 1H, -CH), 3.580-3.546(t, 2H, $-CH_2$), 3.478-3.444(t, 2H, $-CH_2$), 2.981-2.947(t, 2H, $-CH_2$), 2.398-2.365(t, 2H, $-CH_2$), 2.178(s, 6H, 2x-CH_3), 1.888(s, 3H, $-CH_3$)

[1065] **실시예 114**

[1066] 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

[1067] 

[1068] 표제 화합물을 실시예 112에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 5-클로로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-클로로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(40mg, 65.5%)을 황색 고체로서 수득하였다.

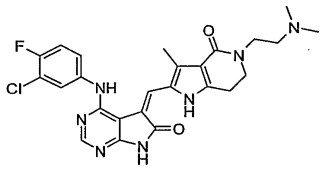
[1069] MS m/z(ESI): 399[M+1]

[1070] ^{1}H NMR(DMSO-D6, 400MHz) 7.167-7.142(dd, 1H, -ArH), 6.890-6.869(d, 1H, -ArH), 3.624-3.590(t, 2H, $-CH_2$), 3.515-3.481(t, 2H, $-CH_2$), 3.019-2.986(t, 2H, $-CH_2$), 2.550(s, 3H, $-CH_3$), 2.424-2.390(t, 2H, $-CH_2$),

2.194(s, 6H, 2x-CH_2)

[1071] **실시예 115**

[1072] 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온



[1073]

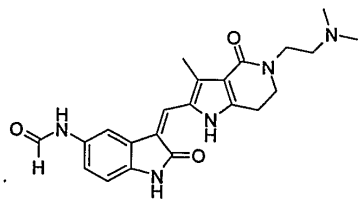
[1074] 표제 화합물을 실시예 102에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온(문헌[*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12(16), 2153-2157, 2002]에 따라 제조됨)을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온(240mg, 61.5%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1075] MS m/z(ESI): 510[M+1]

[1076] ^{1}H NMR(DMSO-D6, 400MHz) 8.322(s, 1H, -CH), 7.735-7.713(dd, 1H, -ArH), 3.625-3.591(t, 2H, -CH_2), 3.508-3.474(t, 2H, -CH_2), 3.039-3.005(t, 2H, -CH_2),

[1077] **실시예 116**

[1078] N-{3-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드



[1079]

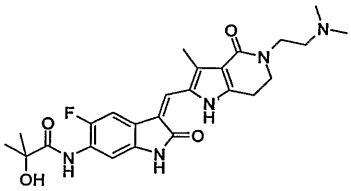
[1080] 표제 화합물을 실시예 112에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일)-폼아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-5-일}-폼아미드(43mg, 69.3%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1081] MS m/z(ESI): 408[M+1]

[1082] ^{1}H NMR(DMSO-D6, 400MHz) 7.513(s, 1H, -CH), 7.335-7.310(d, 1H, -ArH), 3.623-3.590(t, 2H, -CH_2), 3.513-3.469(t, 2H, -CH_2), 3.013-2.979(t, 2H, -CH_2), 2.416-2.382(t, 2H, -CH_2), 2.189(s, 6H, 2x-CH_3)

[1083] **실시예 117**

[1084] N-{3-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드



[1085]

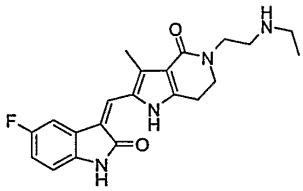
[1086] 표제 화합물을 실시예 112에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 N-(5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일)-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드를 출발 물질로서 사용하여 제조하여 N-{3-[5-(2-다이메틸아미노-에틸)-3-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5-플루오로-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-인돌-6-일}-2-하이드록시-2-메틸-프로피온아미드(40mg, 41.8%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1087] MS m/z(ESI): 484[M+1]

[1088] ^{1}H NMR(DMSO-D6, 400MHz) 7.903-7.875(d, 1H, -ArH), 7.795-7.779(d, 1H, -ArH), 7.669(s, 1H, -CH), 6.055(s, 1H, -OH), 3.620-3.587(t, 2H, $-CH_2$), 3.514-3.481(t, 2H, $-CH_2$), 3.011-2.977(t, 2H, $-CH_2$), 2.492-2.396(t, 2H, $-CH_2$), 2.199(s, 6H, 2x$-CH_3$)

[1089] **실시예 118**

[1090] 5-(2-에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



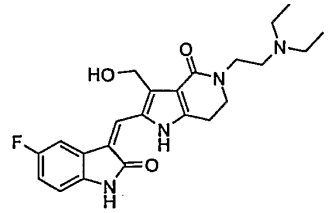
[1091]

[1092] 다이클로로메테인(25㎖) 중의 실시예 116으로부터 수득된 에틸-{2-[2-(6-플루오로-2-옥소-인단-1-일리덴메틸)-3-메틸-4-옥소-1,4,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-5-일]-에틸}-카밤산 3급-뷰틸 에스터(1.2g, 2.5mmol)의 교반된 용액을 2.5㎖의 트라이플루오로아세트산에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후에, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-(2-에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(0.94g, 98%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1093] MS m/z(ESI): 383[M+1]

[1094] **실시예 119**

[1095] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-하이드록시메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[1096]

[1097] 2㎖의 테트라클로로메테인 중의 실시예 1로부터 제조된 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(82mg, 0.2mmol)의 교반된 용액을 아세트산(20㎖), N-브로모석신이미드(43mg, 0.24mmol) 및 아조비스아이소뷰티로나이

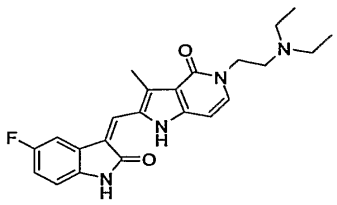
트릴(2mg, 0.012mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 45분 동안 환류 하에 가열시키고, 실온까지 냉각시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 결과의 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-브로모-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 및 3-브로모메틸-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온의 혼합물(21mg)을 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1098] 10㎖의 메탄올 중의 7-브로모-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 및 3-브로모메틸-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온의 용액을 포화 탄산 칼륨(2㎖)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 물(20㎖)에 첨가한 후, 다이클로로메테인 및 메탄올(10㎖ x 4)의 6:1의 혼합물로 추출하였다. 조합된 추출물을 농축시켜 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-하이드록시메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(13mg, 72%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1099] MS m/z(ESI): 427[M+1]

[1100] **실시예 120**

[1101] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

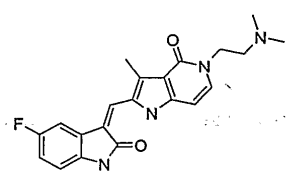
[1102] 

[1103] 4㎖의 아세트산 중의 실시예 1에서 제조된 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(150mg, 0.37mmol)의 교반된 용액을 15℃의 온도로 조절된 얼음-물 배스에서 아세트산 납(160mg, 0.37mmol)에 첨가하였다. 첨가의 완료 후에, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 1N의 수산화 나트륨(60㎖)에 첨가하고, 다이클로로메테인 및 메탄올의 5:1의 용매 혼합물(40㎖ x 4)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50㎖) 및 물(50㎖)로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔유물을 HPLC에 의해 정제하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(64mg, 42.6%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1104] MS m/z(ESI): 409[M+1]

[1105] **실시예 121**

[1106] 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온

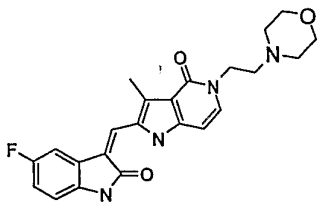
[1107] 

[1108] 표제 화합물을 실시예 120에 기술된 바와 동일한 조건하에서 실시예 112에서 수득된 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(40mg, 50.8%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1109] MS m/z(ESI): 381[M+1]

[1110] **실시예 122**

[1111] 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



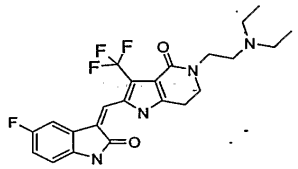
[1112]

[1113] 표제 화합물을 실시예 120에 기술된 바와 동일한 조건하에서 실시예 13에서 수득된 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 5-(2-다이메틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5-다이하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(50mg, 45%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1114] MS m/z(ESI): 423[M+1]

[1115] **실시예 123**

[1116] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-트라이플루오로메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온



[1117]

[1118] 빙초산 중의 4,4,4-트라이플루오로-3-옥소-뷰티르산 에틸 에스터(3.822g, 20.75mmol)의 교반된 용액을 0 내지 5 ℃의 온도로 유지하면서 아질산 나트륨 수용액(4㎖, 20.75mmol)에 적하시켰다. 첨가의 완료 후, 1㎖의 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 얼음 배스에서 교반시키고, 실온에서 다시 3시간 동안 교반시켰다. 4,4,4-트라이플루오로-2-하이드록시이미노-3-옥소-뷰티르산 에틸 에스터의 용액을 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1119] 에탄올(140㎖) 중의 4,4,4-트라이플루오로-2-하이드록시이미노-3-옥소-뷰티르산 에틸 에스터(55g, 0.258mol)의 교반된 용액을 활성 탄소 상의 팔라듐 및 4N의 염산(90㎖)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.3MPa의 수소 하에 파르(Parr) 진탕기에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여액을 농축시켜 2-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3-옥소-뷰티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드(37.56g, 61.8%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1120] MS m/z(ESI): 234[M-1]

[1121] 180㎖의 다이옥세인 중의 실시예 41에서 수득된 [3-(2,2-다이메틸-4,6-다이옥소-[1,3]다이옥신-5-일리덴)-3-하이드록시-프로필]-카밤산 3급-뷰틸 에스터(9.2g, 29.2mmol)의 교반된 용액을 2시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 혼합물을 감압 하에서 증발시켜 조질 생성물인 2,4-다이옥소-피페리딘-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(6.4g)를 황색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1122] MS m/z(ESI): 212[M-1]

[1123] 물(35㎖) 및 다이옥세인(35㎖) 중의 2-아미노-4,4,4-트라이플루오로-3-옥소-뷰티르산 에틸 에스터 하이드로클로라이드(7.54g, 32mmol), 2,4-다이옥소-피페리딘-1-카복실산 3급-뷰틸 에스터(6.2g, 29.1mmol) 및 아세트산 나트륨(2.39g, 29.1mmol)의 교반된 혼합물을 2시간 동안 환류 하에 가열시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 15:1의 에틸 아세테이트 및 메탄올의 용매 혼합물(160㎖ x 3)로 추출하고, 조합된 유기 상을 포화 염화 나트륨

으로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켜 다이클로로메테인:테트라하이드로퓨란:메탄올(40:5:1)을 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔유물을 정제하여 3-트라이플루오로메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카복실산 에틸 에스터(2.8g, 35%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1124] MS m/z(ESI): 275[M-1]

[1125] 40㎖의 N,N-다이메틸폼아미드 중의 3-트라이플루오로메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카복실산 에틸 에스터(2.6g, 9.4mmol)의 교반된 혼합물을 얼음-물 배스에서 0℃까지 냉각시키고, 수산화나트륨에 천천히 첨가하였다. 첨가의 완료 후에, 반응 혼합물을 -30 내지 -40℃까지 냉각시키고, 15㎖의 N,N-다이메틸폼아미드 중의 (2-브로모-에틸)-다이에틸-아민 하이드로브로마이드(2.95g, 11.3mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 포화 염화 나트륨(100㎖) 및 다이클로로메테인(100㎖)으로 추출하였다. 조합된 유기 상을 포화 염화 나트륨으로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 다이클로로메테인:메탄올:암모니아(16:1:0.1)을 용리액으로 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔유물을 정제하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-트라이플루오로메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카복실산 에틸 에스터(1g, 28.4)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1126] MS m/z(ESI): 376[M+1]

[1127] 6㎖의 무수 테트라하이드로퓨란 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(396mg, 10.43mmol)의 교반된 용액을 얼음-물 배스에서 0℃까지 냉각시키고, 10㎖의 테트라하이드로퓨란 중의 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-트라이플루오로메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카복실산 에틸 에스터(1.63g, 4.35mmol)에 천천히 적하시켰다. 첨가의 완료 후에, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반시키고 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여액을 감압 하에서 증발시켜 조질 생성물인 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-하이드록시메틸-3-트라이플루오로메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(1.208g, 83.4%)을 황색 오일로서 수득하고, 이것을 그대로 사용하였다.

[1128] MS m/z(ESI): 334[M+1]

[1129] 8㎖의 N,N-다이메틸 설폭사이드 중의 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-하이드록시메틸-3-트라이플루오로메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(1.208g, 3.63mmol) 및 4-메틸벤젠설폰산 일수화물(690mg, 3.63mmol)의 교반된 용액을 8㎖의 N,N-다이메틸설폭사이드 중의 2-요오도옥시벤조산(1.63g, 5.8mmol)에 적하시켰다. 첨가의 완료 후에, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 얼음에 첨가하여 반응을 급냉시키고 여과시켰다. 여액을 포화 탄산 나트륨에 첨가하여 pH를 9 내지 10으로 조절하고 다이클로로메테인(50㎖ x 5)으로 추출하였다. 조합된 유기 상을 포화 탄산 나트륨(10㎖) 및 포화 염화 나트륨(10㎖)으로 세척하고, 무수 황산 나트륨을 사용하여 건조시키고, 여과시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 다이클로로메테인:n-헥세인:메탄올:암모니아(200:20:10:0.5)를 용리액으로서 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔유물을 정제하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-트라이플루오로메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(407mg, 28%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1130] MS m/z(ESI): 332[M+1]

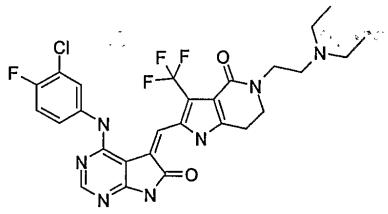
[1131] 0.4㎖의 에탄올 중의 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-트라이플루오로메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드(40mg, 0.121mmol), 및 5-플루오로-1,3-다이하이드로-인돌-2-온(18mg, 0.12mmol)의 교반된 용액을 무수 피페리딘(0.1㎖)에 적하하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 결과의 고체를 감압 하에서 여과시키고 무수 에탄올(1㎖ x 3)로 세척한 후, 용리액으로서 트라이에틸아민:메탄올:다이클로로메테인(1:20:500)을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-트라이플루오로메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(46mg, 83.6%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1132] MS m/z(ESI): 465[M+1]

[1133] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) 7.75(d, 1H, ArH), 7.62(m, 1H, CH), 7.10(m, 1H, ArH), 6.91(m, 1H, ArH), 3.66(t, 2H, CH_2), 3.46(t, 2H, CH_2), 3.05(t, 2H, CH_2), 2.54(t, 2H, CH_2), 2.49(q, 4H, 2x-NCH_2), 0.96(t, 6H, 2x-NCH_2CH_3).

[1134] **실시예 124**

[1135] 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-4-옥소-3-트라이플루오로메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온

[1136] 

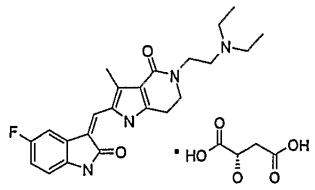
[1137] 표제 화합물을 실시예 123에 기술된 바와 동일한 조건하에서 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-3-트라이플루오로메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-카브알데하이드 및 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]-피리미딘-6-온을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5-[5-(2-다이에틸아미노-에틸)-4-옥소-3-트라이플루오로메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2-일메틸렌]-5,7-다이하이드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-온(43mg, 48.5%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1138] MS m/z(ESI): 592[M+1]

[1139] ^{1}H NMR(400 MHz, OMSO-*d6*) 8.40(s, 1H, -CH), 7.69(dd, 1H, -ArH), 7.32-7.39(m, 3H, 2x-ArH, -CH), 3.65(t, 2H, $-CH_2$), 3.46(t, 2H, $-CH_2$), 3.05(t, 2H, $-CH_2$), 2.58(t, 2H, $-CH_2$), 2.51(q, 4H, 2x-NCH_2), 1.00(t, 6H, 2x-NCH_2CH_3).

[1140] **실시예 125**

[1141] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트

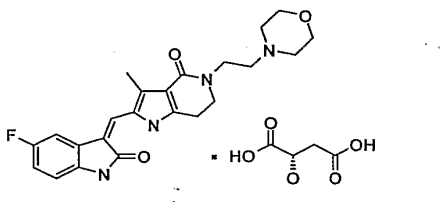
[1142] 

[1143] 600㎖의 메탄올 중의 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2- 다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(27g, 66mmol)의 교반된 황색 현탁액을 2-하이드록실-석신산(9.26g, 69mmol)에 첨가하였다. 결과의 용액을 30분 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔유물을 100㎖의 아세토나이트릴에 첨가하였다. 결과의 용액을 1.5시간 동안 환류 하에 가열시키고, 실온까지 냉각시킨 후 여과시켰다. 필터 케이크를 냉각된 아세토나이트릴(100㎖ x 3) 및 에탄올(100㎖ x 3)로 세척하고 진공에서 건조시켜 표제 화합물인 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트(35g, 95%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1144] MS m/z(ESI): 545[M+1]

[1145] **실시예 126**

[1146] 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트

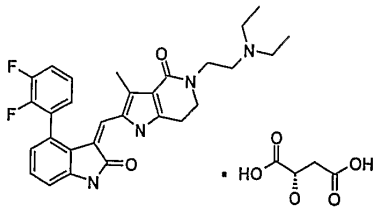


[1147]

[1148] 표제 화합물을 실시예 132에 기술된 바와 동일한 조건 하에서 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 및 2-하이드록실-석신산을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-5-(2-몰폴린-4-일-에틸)-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트(20g, 95%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1149] **실시예 127**

[1150] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트

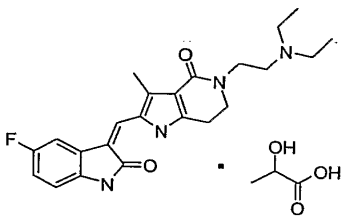


[1151]

[1152] 표제 화합물을 실시예 132에 기술된 바와 동일한 조건 하에 실시예 39에서 제조된 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 및 2-하이드록실-석신산을 출발 물질로서 사용하여 제조하여 2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-[4-(2,3-다이플루오로-페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸]-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레이트(15g, 94%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1153] **실시예 128**

[1154] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 락테이트



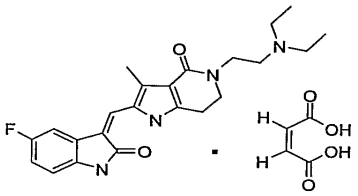
[1155]

[1156] 메탄올(8㎖) 및 다이클로로메테인(16㎖) 중의 실시예 1에서 제조된 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(193mg, 0.47mmol)의 교반된 황색 현탁액을 실온에서 락트산(40㎕, 0.47mmol)에 첨가하였다. 결과의 용액을 30분 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔유물을 10㎖의 아세토나이트릴에 첨가하였다. 결과의 용액을 45분 동안 환류 하에 가열시키고, 실온까지 냉각시키고 여과시켰다. 필터 케이크를 냉각된 아세토나이트릴(0.5㎖ x 3) 및 에탄올(0.5㎖ x 3)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물인 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 락테이트(208mg, 88.9%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1157] MS m/z(ESI): 501[M+1]

[1158] **실시예 129**

[1159] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레에이트



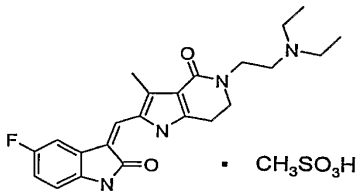
[1160]

[1161] 메탄올(4㎖) 및 다이클로로메테인(8㎖) 중의 실시예 1에서 제조된 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(200mg, 0.49mmol)의 교반된 황색 현탁액을 실온에서 말레산(57mg, 0.49mmol)에 첨가하였다. 결과의 용액을 30분 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔유물을 5㎖의 아세토나이트릴에 첨가하였다. 결과의 용액을 30분 동안 환류 하에 가열시키고, 실온까지 냉각시키고 여과시켰다. 필터 케이크를 냉각된 아세토나이트릴(0.5㎖ x 3) 및 에탄올(0.5㎖ x 3)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물인 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 말레에이트(202mg, 66.2%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1162] MS m/z(ESI): 527[M+1]

[1163] **실시예 130**

[1164] 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 메실레이트



[1165]

[1166] 메탄올(4㎖) 및 다이클로로메테인(8㎖) 중의 실시예 1에서 제조된 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온(200mg, 0.49mmol)의 교반된 황색 현탁액을 실온에서 설폰산(332㎕, 0.49mmol)에 첨가하였다. 결과의 용액을 30분 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 증발시키고, 잔유물을 5㎖의 아세토나이트릴에 첨가하였다. 결과의 용액을 30분 동안 환류 하에 가열시키고, 실온까지 냉각시키고 여과시켰다. 필터 케이크를 냉각된 아세토나이트릴(0.5㎖ x 3) 및 에탄올(0.5㎖ x 3)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물인 5-(2-다이에틸아미노-에틸)-2-(5-플루오로-2-옥소-1,2-다이하이드로-인돌-3-일리덴메틸)-3-메틸-1,5,6,7-테트라하이드로-피롤로[3,2-c]피리딘-4-온 메실레이트(174mg, 73.1%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1167] MS m/z(ESI): 507[M+1]

[1168] 실시예 1 내지 130의 표제 화합물들의 대응하는 염은 실시예 131, 134, 135 및 136에 기술된 바와 동일한 조건하에서 제조될 수 있다.

[1169] **실시예 131**

[1170] 경구 투여를 위한 정제의 조성은 다음과 같다:

[1171]

실시예 131의 화합물(활성 성분)	100g
옥수수 전분	50g
슈크로즈	20g
미세결정질 셀룰로즈	10g

0.5% CMC	적당한 양
스테아르산 마그네슘	5g
	1000개의 알약

[1172] 전형적인 절차: 성분들을 철저하게 혼합하고, 통상의 습식 공정에 의해 그래뉼화시키고, 정제화한 후 포장한다.

[1173] **실시예 132**

[1174] 경구 투여를 위한 캡슐은 다음에 따라 제조된다:

[1175)

실시예 132의 화합물(활성 성분)	100g
락토즈	40g
옥수수 전분	5g
슈크로즈	5g
미세 결정질 셀룰로즈	10g
1% HPMC	적당한 양
	1000개의 알약

[1176] 전형적인 절차: 성분들을 철저하게 혼합하고, 통상의 습식 공정에 의해 그래뉼화시키고, 젤라틴 캡슐에 충전시킨 후 포장한다.

[1177] 생물학적 분석

[1178] **실시예 I**: 세포 증식 억제 VEGF-R2 분석

[1179] 하기 실험실 내 분석은 사람의 암 세포-HUVEC 세포를 크게 발현시키는 내피 성장 인자 수용체(VEGFR)의 증식 억제(세포 독성)에 대한 본 발명의 여러 화합물의활성 및 효과의 수준을 측정하는데 사용될 수 있다.

[1180] 본원에서 기술된 세포 분석은 실험실 내에서 암 세포에 대해 VVEGFR를 통한 상기 화합물의 항-혈관신생 및 증식 억제 활성 및 효과를 측정하는 것이다. 효과 및 활성은 암 세포를 사멸시키는 IC_{50} 값으로 제시된다. 분석에 대한 일반적인 절차는 다음과 같다: VVEGFR를 크게 발현시키는 사람의 세포를 선택하여 96-웰 세포 배양 플레이트에 적당한 농도(발현된 5000세포수/㎖ 배지)로 시드화시킨다. 이어서, 세포가 약 85%로 융합될 때까지 이산화 탄소(CO_2) 배양기에서 세포들을 배양시킨다. 이어서, 상기 세포 배양 배지를 연속 농도(일반적으로 6 내지 7개의 농도)로 첨가된 시험 화합물을 갖는 새로운 배양 배지로 대체시킨다. 이어서, 세포를 배지에 다시 넣고, 계속하여 72시간 동안 배양시킨다. 72시간 후, 화합물에 노출시킨 세포 및 대조 세포를 설포르호다민(Sulforhodamine) B(SRB) 방법을 사용하여 그것의 증식에 대해 분석한다. 연속 농도의 시험 화합물의 억제율의 데이터에 의해 시험된 세포에 대한 화합물 IC_{50} 값을 계산한다.

[1181] 재료 및 방법:

[1182] a. 다이메틸 설폭사이드(시노프마 케미칼 리전트 컴패니(Sinophma chemical reagent company), 카탈로그 번호 T20050806)

[1183] b. HUVEC 세포(인스티튜트 오브 바이오케미스트리 앤 셀 바이올로지(Institute of biochemistry and cell biology)로부터 구매)

[1184] c. 팔콘(Falcon) 100mm 세포 배양 플레이트(바톤 딕키슨 랩웨어(Baton Dickison Labware), 바톤 디키슨 앤 컴패니(Baton Dickison and company), 카탈로그 번호 18677)

[1185] d. 코닝(corning) 96-웰 배양 클러스터(코닝 인코포레이티드(Corning Incorporated), 카탈로그 번호 3599)

[1186] e. 피셔 피펫(Fisher Pipette)(피셔 사이언티픽(Fisher scientific), 카탈로그 번호 03-692-164)

[1187] f. DMEM/F12 세포 배지(깁코(Gibco), 카탈로그 번호 12400-024)

[1188] g. 우태 혈청(오스트레일리아로부터 유래)(깁코, 카탈로그 번호 10099-141)

[1189] h. 인산염 완충된 염수(깁코, 카탈로그 번호 10010-072)

[1190] i. 0.25% 트립신-EDTA(깁코, 카탈로그 번호 25200-056)

[1191] j. 설포르호다민 B(시그마(Sigma), 카탈로그 번호 3520-42-1)

[1192] k. 아세트산(시노프마 케미칼 리전트 컴패니, 카탈로그 번호 T20060508)

[1193] 1. 트라이클로로아세트산(시노프마 케미칼 리전트 컴패니, 카탈로그 번호 T20060305)

[1194] m. 트라이스 염기(암레스코(Amresco), 카탈로그 번호 0826)

[1195] n. 유형 II A/B3 바이올로지컬 세이프티 캐비넷(Biological safety cabinet)(써모포마(ThermoForma) 카탈로그 번호 HBO053-03)

[1196] 0. 시리즈(Series) II 물 자켓화 CO_2 배양기(써머포마 모델: 3111)

[1197] p. 원심분리(피셔 사이언티픽 마라톤(Fisher Scientific Marathon) 8 k, 카탈로그 번호 0027-02)

[1198] q. 노바스타 플레이트 판독기(Novastar Plate reader)(BMG 랩테크(Labtech), 카탈로그 번호 700-0081)

[1199] r. 오비탈 진탕기(Orbital Shaker)(퀼린바이어(Qilinbeier), 카탈로그 번호 TS-1)

[1200] 프로토콜:

[1201] 하기 프로토콜을 사용하여 HUVEC 세포에 대한 본 발명의 시험된 화합물의 IC_{50} 값의 세포 독성 활성을 분석한다:

[1202] 1. 37℃ 및 5% CO_2에서 융합될 때까지 10mm 코닝 배양 플레이트의 성장 배지(DMEM/F12, 10% FBS로 보충) 중에서 HUVEC 세포를 성장시킨다.

[1203] 2. 100mm 플레이트 중의 HUVEC 세포를 PBS로 세척하고, 트립신화에 의해 세포를 수확하고, 배경으로서 6웰수/각각의 빈 플레이트를 남기면서 50000세포수/㎖의 농도로 코닝 96-웰 세포 배양 플레이트에 세포를 시드화시킨다.

[1204] 3. 85%가 융합될 때까지 37℃ 및 5% CO_2에서 시드화된 96-웰 플레이트를 성장시킨다.

[1205] 4. 20mM의 농도로 DMSO 용해 후보 화합물을 사용하여 화합물의 원료 용액을 제조한다. 이어서, DMSO를 사용하여 시험 화합물 용액의 연속 농도(즉, 2mM, 1mM, 0.2mM, 20μM, 2μM, 0.2μM)로 원료 용액을 희석시킨다.

[1206] 5. 세포 배양 배지(본 경우, DMEM/F12 +10 % FBS)를 사용하여 상기에서 제조된 화합물의 용액을 희석시킨다. 5㎕ DMSO 화합물 용액을 95㎕ 배양 배지에 첨가한 후, 와류에 의해 잘 혼합시킨 배양 배지를 사용하여 각 DMSO 연속 농도 화합물 용액을 20배로 희석시킨다. 이로 인해 HUVEC 세포가 노출되는 DMSO 농도는 0.5%를 초과하지 않게 된다.

[1207] 6. HUVEC 세포를 접시의 바닥에 부착시켜 약 85%로 융합시킨 후, 배양 배지를 10% FBS가 더해진 새로운 DMEM/F12로 변경시킨다. 각 웰에 180㎕ 배지를 첨가한 후, 단계 5에서 제조된 시험 화합물의 20㎕의 배지 용액을 각 웰에 첨가한다. 대조 군 세포를 위해, 0.5%의 순수한 DMSO를 함유한 20㎕의 배양 배지를 첨가한다. 그리하여 현재 HUVEC 세포가 100μM, 10μM, 5μM, 1μM, 0.1μM, 0.01μM, 및 0.001μM의 연속 최종 농도로 각 시험 화합물에 노출된다. 각 96-웰 플레이트에서, 대조군 세포를 갖는 3개의 화합물에 대해 시험할 수 있다.

[1208] 7. 배양 플레이트를 다시 배양기에 넣고, 37℃의 5% CO_2에서 72시간 동안 배양시킨다.

[1209] 8. 72시간 후, 배양기로부터의 배양물을 멸균 작업장으로 이동시킨다.

[1210] 9. 시약 등급의 물을 TCA(트라이클로로아세트산)에 첨가하여 정착액(50 % 트라이클로로아세트산-TCA)을 제조하고, 성장 배지의 상부에 냉각된 50㎕의 TCA 용액의 층을 부드럽게 형성시켜 세포를 정착시킨다.

[1211] 10. 4℃에서 1시간 동안 플레이트를 배양시킨 후, 물로 여러번 세정하여 TCA, 혈청 단백질 등을 제거한다. 플레이트들을 공기 건조시켜 사용할 때까지 보관한다. 세포가 없는 성장 배지를 사용하여 배양시킨 웰에서 블랭크 배경 광학 밀도를 측정한다.

[1212] 11. 10%의 아세트산 용액을 사용하여 0.4% 설포르호다민 B 용액을 제조한다. 50㎕의 설포르호다민 B 용액을 96-웰 플레이트 중의 각 웰에 첨가한다.

[1213] 12. 세포를 30분 동안 염색시킨다.

[1214] 13. 10%의 아세트산의 세척 용액을 제조한다. 염색 기간의 종결 시에 염색물을 제거하고 세포들을 빠르게 1%의 아세트산으로 세정한다. 혼입되지 않은 염료가 제거될 때까지 반복한다. 단백질-결합 염료의 탈착이 최소로

감소될 때까지 세척을 계속한다. 세정 후, 수분이 눈에 보이지 않을 때까지 배양물을 공기 건조시킨다.

[1215] 14. 이어서, 원래 부피의 배양 배지와 동일한 일정 부피의 설포르호다민 B 분석 가용화 용액(10mM 트라이스)에서 혼입된 염료를 가용화시킨다. 실온에서 5분 동안 배양물을 방치시킨다. 회전하는 진탕기에서 부드럽게 교반시켜 염료의 혼합을 증진시킨다.

[1216] 15. 플레이트 판독기(BMG)를 사용하여 565nm의 파장에서 흡광도를 분광광도계적으로 측정한다. 690nm에서 96-웰 플레이트의 배경 흡광도를 측정하여 565nm에서의 측정치로부터 차감한다.

[1217] 16. 억제율(IR)을 하기 수학식 1에 따라 계산한다:

수학식 1

[1218] IR = 100 x (대조 세포의 흡광도 - 각 농도의 시험 화합물에 노출된 세포의 흡광도)/대조 세포의 흡광도(%)

[1219] IC_{50} 값은 상이한 농도 구배에서의 화합물의 IR로부터 유도될 수 있다.

[1220] 본 발명의 화합물의 활성도

[1221] 본 발명의 화합물의 생물학적 활성도는 상술된 분석을 사용하여 시험된다. IC_{50} 값을 측정하여 하기 표에 기재하였다.

실시예	IC_{50} (VEGFR/HUVEC)(μM)
1	0.002
2	0.41
3	0.15
4	3.6
5	10.53
7	1.38
8	3.14
9	5.8
10	0.36
11	0.17
12	3.0
13	0.41
14	1.05
15	5.64
16	0.58
17	2.26
19	2.56
20	15.3
21	2.1
24	2.42
30	0.22
31	0.19
33	0.67
34	0.12
35	0.13
36	0.11
37	0.11
38	1.28

[1222]

39	0.05
40	0.13
41	0.22
42	0.28
44	1.32
45	1.15
46	10.5
50	1.16
51	0.78
52	0.26
55	3.72
58	3.99
59	0.30

[1223]

[1224] **실시예 II**: VEGF-R2 키나제 분석

[1225] 본 분석을 사용하여 ELISA 분석에서 재조합 사람의 VEGF-R2의 실험실 내 키나제 활성을 측정한다.

[1226] 재료 및 시약

[1227] a. 세척 완충액(PBS-T 완충액): 1 x PBS(137mM NaCl, 2.7mM KCl, 4.3mM Na_2HPO_4, 1.4mM KH_2PO_4, pH를 7.2로 조절) 및 0.05 % Tween-20.

[1228] b. PBS-T 중의 1% 소의 혈청 알부민(Bovine Serum Albumin: BSA, 칼바이오켐(Calbiochem) #136593).

[1229] c. 종결 완충액: 50mM EDTA, pH 8.0.

[1230] d. 델피아(DELFIA: 등록상표) 유로퓸-표지화 항-마우스 IgG(퍼킨엘머 라이프 사이언스(PerkinElmer Life Sciences) #AD0124).

[1231] e. 델피아(등록상표) 개량 용액(퍼킨엘머 라이프 사이언스 #1244-105).

[1232] f. 델피아(등록상표) 스트렙타비딘(Streptavidin) 코팅된 96-웰 황색 플레이트(퍼킨엘머 라이프 사이언스 #AAAND-0005).

[1233] g. 재조합 사람의 VEGF-R2 키나제(50mM 트라이스-HCl(pH 8.0), 100mM NaCl, 5mM DTT, 15mM 환원된 글루타티온 및 20 % 글라이세롤로 보충. 셀 시그널링 테크놀로지(Cell signaling technology) #7787).

[1234] h. 10mM ATP 용액(셀 시그널링 테크놀로지 #9804).

[1235] i. 비오틴-가스트린 전구물질(Biotin-Gastrin Precursor)(Tyr87) 펩타이드(셀 시그널링 테크놀로지 #1310).

[1236] j. 포스포-티로신 마우스 mAb(P-Tyr-100)(셀 시그널링 테크놀로지 #9411).

[1237] k. HT스캔(HTScan; 상표명) 티로신 키나제 완충액(4x)

[1238] 1 x 키나제 완충액:

[1239] 60mM HEPES

[1240] 5mM $MgCl_2$

[1241] 5mM $MnCl_2$

[1242] 3 μM Na_3VO_4

[1243] (셀 시그널링 테크놀로지 #9805).

[1244] l. 1.25M DTT(1000 x)(셀 시그널링 테크놀로지).

[1245] 절차:

[1246] 하기 프로토콜이 사용되었다:

[1247] 1. DMSO를 사용하여 시험 화합물을 바라는 최종 분석 농도로 희석시킨다. 각 분석을 위해 1㎕의 시험 화합물을 음의 대조군(어떠한 시험 화합물도 받지 않는 샘플)에 첨가하고, 1㎕ DMSO를 첨가한다.

[1248] 2. dH_2O를 사용하여 6μM 기질 펩타이드(Tyr87)(1:1)를 희석시키고, 각 분석물 마다 15㎕를 첨가한다.

[1249] 3. VEGF-R2 효소를 -80℃로부터 얼음으로 즉시 옮긴다. 효소를 얼음에서 냉동시킨다.

[1250] 4. 효소 튜브에서 2.2μg VEGF-R2 효소를 취한다.

[1251] 5. 10㎕의 DTT(1.25M)를 2.5㎖의 4 x HT스캔(상표명) 티로신 키나제 완충액(240mM HEPES, pH 7.5, 20mM $MgCl_2$, 20mM $MnCl_2$, 12μM Na_3VO_4)에 첨가하여 DTT/키나제 완충액을 제조한다.

[1252] 6. 각 효소 튜브에 0.75㎖의 DTT/키나제 완충액을 옮겨 4 x 반응 칵테일을 제조한다. 7.5㎕의 4 x 반응 칵테일을 각 분석물에 첨가한다.

[1253] 7. 2㎕의 ATP(10mM)를 498㎕ dH_2O에 첨가하고, 각 분석을 위해 7.5㎕를 취한다. 30㎕의 반응을 위한 최종 분석 조건은 다음과 같다:

[1254] 60mM HEPES pH 7.5

[1255] 5mM $MgCl_2$

[1256] 5mM $MnCl_2$

[1257] 3μM Na_3VO_4

[1258] 1.25mM DTT

[1259] 10μM ATP

[1260] 1.5μM 기질 펩타이드

[1261] 22ng VEGF-R2 키나제

[1262] 8. 반응 튜브를 25℃에서 30분 동안 배양시킨다.

[1263] 9. 30㎕/분석 종결 완충액(50mM EDTA, pH 8.0)을 첨가하여 반응을 종결시킨다.

[1264] 10. 25㎕의 각 반응물 및 75㎕의 dH_2O/웰을 96-웰 스트렙타비딘 코팅된 플레이트로 옮기고 60분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1265] 11. 200㎕/웰 PBS-T 완충액을 사용하여 3번 세척한다. 종이 타월로 플레이트를 두드려서 과량의 액체를 제거한다.

[1266] 12. 1%의 BSA가 있는 PBS-T 완충액에서 1차 항체인 포스포-티로신 mAb(P-Tyr-100)(1:1000)을 희석시킨다. 100㎕의 희석된 1차 항체를 각 웰에 첨가한다.

[1267] 13. 60분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1268] 14. 상기 단계 11에서 기술된 바와 같이 세척한다.

[1269] 15. 1%의 BSA가 있는 PBS-T 완충액에서 유로퓸 표지화 항-마우스 IgG(1:500)를 희석시킨다. 100㎕의 희석된 항체를 각 웰에 첨가한다.

[1270] 16. 30분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1271] 17. 200㎕/웰 PBS-T 완충액으로 5번 세척한다. 종이 타월로 플레이트를 두드려서 과량의 액체를 제거한다.

[1272] 18. 100㎕/웰 델피아(등록상표) 개량 용액을 첨가한다.

[1273] 19. 5분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1274] 20. 적당한 시간-해상 플레이트 판독기(Time-Resolved Plate Reader)를 사용하여 615nm 형광 방출을 검출한다.

[1275] 억제율을 하기 수학식 2를 사용하여 계산한다:

수학식 2

[1276] IR(%) =100-100*(X-B)/(N-B)

[1277] 상기 식에서,

[1278] X는 시험 화합물을 함유한 웰의 형광값이고;

[1279] N은 음의 대조군의 값이고;

[1280] B는 블랭크의 값이다.

[1281] IC_{50} 값은 상이한 농도 구배에서 화합물의 IR로부터 유도될 수 있다.

[1282] 본 발명의 화합물의 활성도

[1283] 본 발명의 화합물의 생물학적 활성도는 상술된 분석을 사용하여 시험된다. IC_{50} 값을 측정하여 하기 표에 기재하였다.

[1284]

실시예	IC_{50} (VEGFR/바이오)(μM)
1	0.03
2	<0.01
3	0.016
12	1.89
15	0.025
16	0.044
24	0.68
30	0.094
31	0.035
34	0.011
36	0.01
37	0.07
39	0.0071
40	0.047
52	1.27

[1285]

[1286] **실시예 III**: 세포 증식 억제 EGFR 분석

[1287] 하기 실험실 내 분석은 사람의 암 세포-A431 세포를 크게 발현시키는 내피 성장 인자 수용체(EGFR)의 증식 억제(세포 독성)에 대한 본 발명의 여러 화합물의활성 및 효과의 수준을 측정하는데 사용될 수 있다.

[1288] 본원에서 기술된 세포 분석은 실험실 내에서 암 세포에 대해 EGFR를 통한 화합물의 항-혈관신생 및 증식 억제 활성 및 효과를 측정하는 것이다. 효과 및 활성은 암 세포를 사멸시키는 IC_{50} 값으로 제시된다. 분석에 대한 일반적인 절차는 다음과 같다: EGFR을 크게 발현시키는 사람의 세포를 선택하여 96-웰 세포 배양 플레이트에 적당한 농도(발현된 5000세포수/㎖ 배지)로 시드화시킨다. 이어서, 세포가 약 85%로 융합될 때까지 이산화 탄소

(CO_2) 배양기에서 세포를 배양시킨다. 이어서, 세포 배양 배지를 연속 농도(일반적으로 6 내지 7개의 농도)로 첨가된 시험 화합물을 갖는 새로운 배양 배지로 대체시킨다. 이어서, 세포를 배지에 다시 넣고, 계속하여 72시간 동안 배양시킨다. 72시간 후, 화합물에 노출시킨 세포 및 대조 세포를 설포르호다민 B(SRB) 방법을 사용하여 이의 증식에 대해 분석한다. 연속 농도의 시험 화합물의 억제율의 데이터에 의해 시험된 세포에 대한 화합물의 IC_{50} 값을 계산한다.

[1289] 재료 및 방법:

[1290] a. 다이메틸 설폭사이드(시노프마 케미칼 리전트 컴패니, 카탈로그 번호 T20050806)

[1291] b. A431 세포(인스티튜트 오브 바이오케미스트리 앤 셀 바이올로지로부터 구매)

[1292] c. 팔콘 100mm 세포 배양 플레이트(바톤 딕키슨 랩웨어, 바톤 디키슨 앤 컴패니, 카탈로그 번호 18677)

[1293] d. 코닝 96-웰 배양 클러스터(코닝 인코포레이티드, 카탈로그 번호 3599)

[1294] e. 피셔 피펫(피셔 사이언티픽, 카탈로그 번호 03-692-164)

[1295] f. DMEM/F12 세포 배지(깁코, 카탈로그 번호 12400-024)

[1296] g. 우태 혈청(오스트레일리아로부터 유래)(깁코, 카탈로그 번호 10099-141)

[1297] h. 인산염 완충된 염수(깁코, 카탈로그 번호 10010-072)

[1298] i. 0.25 % 트립신-EDTA(깁코, 카탈로그 번호 25200-056)

[1299] j. 설포르호다민 B(시그마, 카탈로그 번호 3520-42-1)

[1300] k. 아세트산(시노프마 케미칼 리전트 컴패니, 카탈로그 번호 T20060508)

[1301] 1. 트라이클로로아세트산(시노프마 케미칼 리전트 컴패니, 카탈로그 번호 T20060305)

[1302] m. 트라이스 염기(암레스코(Amresco), 카탈로그 번호 0826)

[1303] n. 유형 II A/B3 바이올로지컬 세이프티 캐비넷(써모포마 카탈로그 번호 HBO053-03)

[1304] 0. 시리즈 II 물 자켓화 CO_2 배양기(써머포마 모델: 3111)

[1305] p. 원심분리(피셔 사이언티픽 마라톤 8 k, 카탈로그 번호 0027-02)

[1306] q. 노바스타 플레이트 판독기(BMG 랩테크, 카탈로그 번호 700-0081)

[1307] r. 오비탈 진탕기(Orbital Shaker)(퀄린바이어, 카탈로그 번호 TS-1)

[1308] 프로토콜:

[1309] 하기 프로토콜을 사용하여 A431 세포에 대한 본 발명의 시험된 화합물의 IC_{50} 값의 세포 독성 활성을 분석한다:

[1310] 1. 37℃ 및 5% CO_2에서 융합될 때까지 10mm 코닝 배양 플레이트의 성장 배지(DMEM/F12, 10% FBS로 보충) 중에서 A431 세포를 성장시킨다.

[1311] 2. 100mm 플레이트 중의 A431 세포를 PBS로 세척하고, 트립신화에 의해 세포를 수확하고, 배경으로서 6웰수/각각의 플레이트를 남기면서 50000세포수/㎖의 농도로 코닝 96-웰 세포 배양 플레이트에 세포를 시드화시킨다.

[1312] 3. 85%가 융합될 때까지 37℃ 및 5% CO_2에서 시드화된 96-웰 플레이트를 성장시킨다.

[1313] 4. 20mM의 농도로 DMSO 용해 후보 화합물을 사용하여 화합물의 원료 용액을 제조한다. 이어서, DMSO를 사용하여 시험 화합물 용액의 연속 농도(즉, 2mM, 1mM, 0.2mM, 20㎛M, 2㎛M, 0.2㎛M)로 원료 용액을 희석시킨다.

[1314] 5. 세포 배양 배지(본 경우, DMEM/F12 +10% FBS)를 사용하여 상기에서 제조된 화합물의 용액을 희석시킨다. 5㎕ DMSO 화합물 용액을 95㎕ 배양 배지에 첨가한 후, 와류에 의해 잘 혼합시킨 배양 배지를 사용하여 각 DMSO 연속 농도 화합물 용액을 20배로 희석시킨다. 이로 인해 A431 세포가 노출되는 DMSO 농도는 0.5%를 초과하지 않게 된다.

[1315] 6. A431 세포를 접시의 바닥에 부착시켜 약 85%로 융합시킨 후, 배양 배지를 10% FBS가 더해진 새로운 DMEM/F12

로 변경시킨다. 각 웰에 180㎕ 배지를 첨가한 후, 단계 5에서 제조된 시험 화합물의 20㎕의 배지 용액을 각 웰에 첨가한다. 대조 군 세포를 위해, 0.5%의 순수한 DMSO를 함유한 20㎕의 배양 배지를 첨가한다. 그리하여 현재 A431 세포가 100μM, 10μM, 5μM, 1μM, 0.1μM, 0.01μM, 및 0.001μM의 연속 최종 농도로 각 시험 화합물에 노출된다. 각 96-웰 플레이트에서, 대조군 세포를 갖는 3개의 화합물에 대해 시험할 수 있다.

[1316] 7. 배양 플레이트를 다시 배양기에 넣고, 37℃의 5% CO_2에서 72시간 동안 배양시킨다.

[1317] 8. 72시간 후, 배양기로부터의 배양물을 멸균 작업장으로 이동시킨다.

[1318] 9. 시약 등급의 물을 TCA(트라이클로로아세트산)에 첨가하여 정착액(50 % 트라이클로로아세트산-TCA)을 제조하고, 성장 배지의 상부에 냉각된 50㎕의 TCA 용액의 층을 부드럽게 형성시켜 세포를 정착시킨다.

[1319] 10. 4℃에서 1시간 동안 플레이트를 배양시킨 후, 물로 여러번 세정하여 TCA, 혈청 단백질 등을 제거한다. 플레이트들을 공기 건조시켜 사용할 때까지 보관한다. 세포가 없는 성장 배지를 사용하여 배양시킨 웰에서 블랭크 배경 광학 밀도를 측정한다.

[1320] 11. 10%의 아세트산 용액을 사용하여 0.4% 설포르호다민 B 용액을 제조한다. 50㎕의 설포르호다민 B 용액을 96-웰 플레이트 중의 각 웰에 첨가한다.

[1321] 12. 세포를 30분 동안 염색시킨다.

[1322] 13. 10%의 아세트산의 세척 용액을 제조한다. 염색 기간의 종결 시에 염색물을 제거하고 세포들을 빠르게 1%의 아세트산으로 세정한다. 혼입되지 않은 염료가 제거될 때까지 반복한다. 단백질-결합 염료의 탈착이 최소로 감소될 때까지 세척을 계속한다. 세정 후, 수분이 눈에 보이지 않을 때까지 배양물을 공기 건조시킨다.

[1323] 14. 이어서, 원래 부피의 배양 배지와 동일한 일정 부피의 설포르호다민 B 분석 가용화 용액(10mM 트라이스)에서 혼입된 염료를 가용화시킨다. 실온에서 5분 동안 배양물을 방치시킨다. 회전하는 진탕기에서 부드럽게 교반시켜 염료의 혼합을 증진시킨다.

[1324] 15. 플레이트 판독기(BMG)를 사용하여 565nm의 파장에서 흡광도를 분광광도계적으로 측정한다. 690nm에서 96-웰 플레이트의 배경 흡광도를 측정하여 565nm에서의 측정치로부터 차감한다.

[1325] 16. 억제율(IR)을 하기 수학식 1에 따라 계산한다:

[1326] 수학식 1

[1327] IR = 100 x (대조 세포의 흡광도 - 각 농도의 시험 화합물에 노출된 세포의 흡광도)/대조 세포의 흡광도(%)

[1328] IC_{50} 값은 상이한 농도 구배에서의 화합물의 IR로부터 유도될 수 있다.

[1329] 본 발명의 화합물의 활성도

[1330] 본 발명의 화합물의 생물학적 활성도는 상술된 분석을 사용하여 시험된다. IC_{50} 값을 측정하여 하기 표에 기재하였다.

화합물	IC_{50} (A431)(μM)
1	1.09
2	1.04
3	1.26
4	12.6
5	1.38
6	1.38
7	10.5
8	0.37
9	9.29
12	0.067
13	1.31
14	10.7
15	1.35
16	10.2
22	2.85
24	0.33
30	0.33
31	0.35
33	0.84
34	3.23
35	4.35
36	7.32
37	3.85
38	3.89
39	0.38
42	16.5
48	6.11

[1331]

50	15.9
52	1.9
59	2.19
61	1.25
63	0.53
64	0.18
65	3.06
67	2.03
68	13.82
69	0.2
71	0.59
75	1.68
90	0.27
91	0.12
93	1.66
94	0.34

[1332]

[1333] **실시예 IV**: EGFR 키나제 분석

[1334] 하기에 기술된 바에 따라 실험실 내에서 EGFR 키나제 활성을 측정하였다.

[1335] 재료 및 시약

[1336] a. 세척 완충액(PBS-T 완충액): 1 x PBS(137mM NaCl, 2.7mM KCl, 4.3mM Na_2HPO_4, 1.4mM KH_2PO_4, pH를 7.2로 조절) 및 0.05 % Tween-20.

[1337] b. PBS-T 중의 1% 소의 혈청 알부민(BSA, 칼바이오켐 #136593).

[1338] c. 종결 완충액: 50mM EDTA, pH 8.0.

[1339] d. 델피아(등록상표) 유로퓸-표지화 항-마우스 IgG(퍼킨엘머 라이프 사이언스 #AD0124).

[1340] e. 델피아(등록상표) 개량 용액(퍼킨엘머 라이프 사이언스 #1244-105).

[1341] f. 델피아(등록상표) 스트렙타비딘 코팅된 96-웰 황색 플레이트(퍼킨엘머 라이프 사이언스 #AAAND-0005).

[1342] g. EGFR 키나제(50mM 트라이스-HCl(pH 8.0), 100mM NaCl, 5mM DTT, 15mM 환원된 글루타티온 및 20% 글라이세롤로 보충. 셀 시그널링 테크놀로지 #7908).

[1343] h. 10mM ATP 용액(셀 시그널링 테크놀로지 #9804).

[1344] i. PTP1B(Tyr66) 비오틴일화 펩타이드(셀 시그널링 테크놀로지 #1325).

[1345] j. 포스포-티로신 마우스 mAb(P-Tyr-100)(셀 시그널링 테크놀로지 #9411).

[1346] k. HT스캔(상표명) 티로신 키나제 완충액(4x)

[1347] 1 x 키나제 완충액:

[1348] 60mM HEPES

[1349] 5mM $MgCl_2$

[1350] 5mM $MnCl_2$

[1351] 3 μM Na_3VO_4

[1352] (셀 시그널링 테크놀로지 #9805).

[1353] l. 1.25 M DTT(1000 x)(셀 시그널링 테크놀로지).

[1354] 절차:

[1355] 하기 프로토콜이 사용되었다:

[1356] 1. DMSO를 사용하여 시험 화합물을 바라는 최종 분석 농도로 희석시킨다. 각 분석을 위해 1㎕의 시험 화합물을 음의 대조군(어떠한 시험 화합물을 받지 않는 샘플)에 첨가하고, 1㎕ DMSO를 첨가한다.

[1357] 2. dH_2O를 사용하여 6μM 기질 펩타이드(Tyr66)(1:1)을 희석시키고, 각 분석물에 15㎕를 첨가한다.

[1358] 3. EGFR 효소를 -80℃로부터 얼음으로 즉시 옮긴다. 효소를 얼음에서 냉동시킨다.

[1359] 4. 효소 튜브에서 3μg EGFR 효소를 취한다.

[1360] 5. 10㎕의 DTT(1.25M)을 2.5㎖의 4 x HT스캔(상표명) 티로신 키나제 완충액(240mM HEPES, pH 7.5, 20mM $MgCl_2$, 20mM $MnCl_2$, 12μM Na_3VO_4)에 첨가하여 DTT/키나제 완충액을 제조한다.

[1361] 6. 각 효소 튜브에 0.75㎖의 DTT/키나제 완충액을 옮겨 4 x 반응 칵테일을 제조한다. 7.5㎕의 4 x 반응 칵테일을 각 분석물에 첨가한다.

[1362] 7. 4㎕의 ATP(10mM)를 496㎕ dH_2O에 첨가하고, 각 분석을 위해 7.5㎕를 취한다. 30㎕의 반응을 위한 최종 분석 조건은 다음과 같다:

[1363] 60mM HEPES pH 7.5

[1364] 5mM $MgCl_2$

[1365] 5mM $MnCl_2$

[1366] 3μM Na_3VO_4

[1367] 1.25mM DTT

[1368] 20μM ATP

[1369] 1.5μM 기질 펩타이드

[1370] 30ng EGFR 키나제

[1371] 8. 반응 튜브를 25℃에서 45분 동안 배양시킨다.

[1372] 9. 30㎕/분석 종결 완충액(50mM EDTA, pH 8.0)을 첨가하여 반응을 종결시킨다.

[1373] 10. 25㎕의 각 반응물 및 75㎕의 dH_2O/웰을 96-웰 스트렙타비딘 코팅된 플레이트로 옮기고 60분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1374] 11. 200㎕/웰 PBS-T 완충액을 사용하여 3번 세척한다. 종이 타월로 플레이트를 두드려서 과량의 액체를 제거한다.

[1375] 12. 1%의 BSA가 있는 PBS-T 완충액에서 1차 항체인 포스포-티로신 mAb(P-Tyr-100)(1:1000)을 희석시킨다. 100㎕의 희석된 1차 항체를 각 웰에 첨가한다.

[1376] 13. 60분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1377] 14. 상기 단계 11에서 기술된 바와 같이 세척한다.

[1378] 15. 1%의 BSA가 있는 PBS-T 완충액에서 유로퓸 표지화 항-마우스 IgG(1:500)를 희석시킨다. 100㎕의 희석된 항체를 각 웰에 첨가한다.

[1379] 16. 30분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1380] 17. 200㎕/웰 PBS-T 완충액으로 5번 세척한다. 종이 타월로 플레이트를 두드려서 과량의 액체를 제거한다.

[1381] 18. 100㎕/웰 델피아(등록상표) 개량 용액을 첨가한다.

[1382] 19. 5분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1383] 20. 적당한 시간-해상 플레이트 판독기를 사용하여 615nm 형광 방출을 검출한다.

[1384] 억제율을 하기 수학식 2를 사용하여 계산한다:

[1385] 수학식 2

[1386] IR(%) =100-100*(X-B)/(N-B)

[1387] 상기 식에서,

[1388] X는 시험 화합물을 함유한 웰의 형광값이고;

[1389] N은 음의 대조군의 값이고;

[1390] B는 블랭크의 값이다.

[1391] IC_{50} 값은 상이한 농도 구배에서 화합물의 IR로부터 유도될 수 있다.

[1392] 본 발명의 화합물의 활성도

[1393] 본 발명의 화합물의 생물학적 활성도는 상술된 분석을 사용하여 시험된다. IC_{50} 값을 측정하여 하기 표에 기재한다.

[1394]

실시예	IC_{50} (EGFR)(μM)
1	0.28
2	0.29
3	0.49
12	0.06
13	0.19
24	0.31
30	4.95
31	0.21
34	0.94
35	3.32
36	0.18
37	2.89
39	0.34
40	0.76
41	6.01
50	0.51

[1395]

[1396] **실시예 V**: HER-2 키나제 분석

[1397] 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA)을 실시하여 실험실 내에서 HER-2의 키나제 활성을 측정한다.

[1398] 재료 및 시약

[1399] a. 세척 완충액(PBS-T 완충액): 1 x PBS(137mM NaCl, 2.7mM KCl, 4.3mM Na_2HPO_4, 1.4mM KH_2PO_4, pH를 7.2로 조절) 및 0.05 % Tween-20.

[1400] b. PBS-T 중의 1% 소의 혈청 알부민(BSA, 칼바이오켐 #136593).

[1401] c. 종결 완충액: 50mM EDTA , pH 8.0.

[1402] d. 델피아(등록상표) 유로퓸-표지화 항-마우스 IgG(퍼킨엘머 라이프 사이언스 #AD0124).

[1403] e. 델피아(등록상표) 개량 용액(퍼킨엘머 라이프 사이언스 #1244-105).

[1404] f. 델피아(등록상표) 스트렙타비딘 코팅된 96-웰 황색 플레이트(퍼킨엘머 라이프 사이언스 #AAAND-0005).

[1405] g. HER-2/ErbB2 키나제(인비트로겐 코포레이션(Invitrogen corporation) #PV3366).

[1406] h. 10mM ATP 용액(셀 시그널링 테크놀로지 #9804).

[1407] i. FLT(Tyr589) 비오틴일화 펩타이드(셀 시그널링 테크놀로지 #1305).

[1408] j. 포스포-티로신 마우스 mAb(P-Tyr-100)(셀 시그널링 테크놀로지 #9411).

[1409] k. HT스캔(상표명) 티로신 키나제 완충액(4x)

[1410] 1 x 키나제 완충액:

[1411] 60mM HEPES

[1412] 5mM $MgCl_2$

[1413] 5mM $MnCl_2$

[1414] 3μM Na_3VO_4

[1415] (셀 시그널링 테크놀로지 #9805).

[1416] l. 1.25 M DTT(1000 x)(셀 시그널링 테크놀로지).

[1417] 절차:

[1418] 하기 프로토콜이 사용되었다:

[1419] 1. DMSO를 사용하여 시험 화합물을 바라는 최종 분석 농도로 희석시킨다. 각 분석을 위해 1㎕의 시험 화합물을 음의 대조군(어떠한 시험 화합물을 받지 않는 샘플)에 첨가하고, 1㎕ DMSO를 첨가한다.

[1420] 2. dH_2O를 사용하여 6μM 기질 펩타이드(Tyr589)(1:1)를 희석시키고, 각 분석물에 15㎕를 첨가한다.

[1421] 3. HER-2 효소를 -80℃로부터 얼음으로 즉시 옮긴다. 효소를 얼음에서 냉동시킨다.

[1422] 4. 효소 튜브에서 4.5μg HER-2 효소를 취한다.

[1423] 5. 10㎕의 DTT(1.25M)을 2.5㎖의 4 x HT스캔(상표명) 티로신 키나제 완충액(240mM HEPES, pH 7.5, 20mM $MgCl_2$, 20mM $MnCl_2$, 12μM Na_3VO_4)에 첨가하여 DTT/키나제 완충액을 제조한다.

[1424] 6. 각 효소 튜브에 0.75㎖의 DTT/키나제 완충액을 옮겨 4 x 반응 칵테일을 제조한다. 7.5㎕의 4 x 반응 칵테일을 각 분석물에 첨가한다.

[1425] 7. 4㎕의 ATP(10mM)를 496㎕ dH_2O에 첨가하고, 각 분석을 위해 7.5㎕를 취한다. 30㎕의 반응을 위한 최종 분석 조건은 다음과 같다:

[1426] 60mM HEPES pH 7.5

[1427] 5mM $MgCl_2$

[1428] 5mM $MnCl_2$

[1429] 3μM Na_3VO_4

[1430] 1.25mM DTT

[1431] 20μM ATP

[1432] 1.5μM 기질 펩타이드

[1433] 45ng HER-2 키나제

[1434] 8. 반응 튜브를 25℃에서 60분 동안 배양시킨다.

[1435] 9. 30㎕/분석 종결 완충액(50mM EDTA, pH 8.0)을 첨가하여 반응을 종결시킨다.

[1436] 10. 25㎕의 각 반응물 및 75㎕의 dH_2O/웰을 96-웰 스트렙타비딘 코팅된 플레이트로 옮기고 60분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1437] 11. 200㎕/웰 PBS-T 완충액을 사용하여 3번 세척한다. 종이 타월로 플레이트를 두드려서 과량의 액체를 제거한다.

[1438] 12. 1%의 BSA가 있는 PBS-T 완충액에서 1차 항체인 포스포-티로신 mAb(P-Tyr-100)(1:1000)을 희석시킨다. 100㎕의 희석된 1차 항체를 각 웰에 첨가한다.

[1439] 13. 60분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1440] 14. 상기 단계 11에서 기술된 바와 같이 세척한다.

[1441] 15. 1%의 BSA가 있는 PBS-T 완충액에서 유로퓸 표지화 항-마우스 IgG(1:500)를 희석시킨다. 100㎕의 희석된 항체를 각 웰에 첨가한다.

[1442] 16. 30분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1443] 17. 200㎕/웰 PBS-T 완충액으로 5번 세척한다. 종이 타월로 플레이트를 두드려서 과량의 액체를 제거한다.

[1444] 18. 100㎕/웰 델피아(등록상표) 개량 용액을 첨가한다.

[1445] 19. 5분 동안 실온에서 진탕시키면서 배양시킨다.

[1446] 20. 적당한 시간-해상 플레이트 판독기를 사용하여 615nm 형광 방출을 검출한다.

[1447] 억제율을 하기 수학식 2를 사용하여 계산한다:

[1448] 수학식 2

[1449] IR(%) =100-100*(X-B)/(N-B)

[1450] 상기 식에서,

[1451] X는 시험 화합물을 함유한 웰의 형광값이고;

[1452] N은 음의 대조군의 값이고;

[1453] B는 블랭크의 값이다.

[1454] IC_{50} 값은 상이한 농도 구배에서 화합물의 IR로부터 유도될 수 있다.

[1455] 본 발명의 화합물의 활성도

[1456] 본 발명의 화합물의 생물학적 활성도는 상술된 분석을 사용하여 시험된다. IC_{50} 값을 측정하여 하기 표에 기재하였다.

화합물	IC_{50} (Her-2)(μM)
12	0.09
24	0.83
31	0.98
39	0.27
42	41.1
49	36.1
52	8.32
59	0.72
64	0.68
68	0.53
69	0.91
71	1.09

[1457]