



등록특허 10-2755258



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월15일

(11) 등록번호 10-2755258

(24) 등록일자 2025년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)  
*A61K 31/407* (2006.01) *A61K 31/4995* (2006.01)  
*A61K 31/551* (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2023.01) *A61P 37/00* (2006.01)  
*C07D 209/12* (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*C07D 487/04* (2022.08)  
*A61K 31/404* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7020518

(22) 출원일자(국제) 2018년12월18일

심사청구일자 2021년12월17일

(85) 번역문제출일자 2020년07월15일

(65) 공개번호 10-2020-0101398

(43) 공개일자 2020년08월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/066106

(87) 국제공개번호 WO 2019/126081

국제공개일자 2019년06월27일

(30) 우선권주장

62/607,388 2017년12월19일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2005524621 A\*

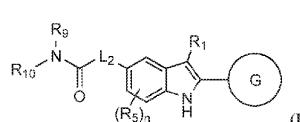
KR100681724 B1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 TLR 억제제로서 유용한 아미드 치환된 인돌 화합물

**(57) 요약**

(I), 그의 N-옥시드, 또는 염이 개시된다:

상기 식에서, G, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 및 n은 본원에 정의된다. 또한 톨-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9를 통한 신호전달의 억제제로서 이러한 화합물을 사용하는 방법 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 개시된다. 이들 화합물은 염증성 및 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/407* (2013.01)

*A61K 31/4995* (2013.01)

*A61K 31/551* (2013.01)

*A61P 19/02* (2018.01)

*A61P 29/00* (2023.02)

*A61P 37/00* (2018.01)

*C07D 209/12* (2013.01)

*C07D 401/04* (2013.01)

*C07D 401/12* (2013.01)

(72) 발명자

**무사리, 크리스토퍼 피.**

미국 08543 뉴저지주 프린斯顿 루트 206 앤드 프로  
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

**셔우드, 트레버 씨.**

미국 08543 뉴저지주 프린斯顿 루트 206 앤드 프로  
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

**하크, 타시르 샘술**

미국 19067 펜실베이니아주 앤들리 데니 드라이브  
351

**포시, 쇼샤나 엘.**

미국 08543 뉴저지주 프린斯顿 루트 206 앤드 프로  
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

**쿠마르, 스리칸타 라트나**

인도 560099 카르나타카 방갈로르 지가니 링크 로  
드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플  
롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코  
노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

**파수누리, 랙스만**

인도 560099 카르나타카 방갈로르 지가니 링크 로  
드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플  
롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코  
노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

**헥드, 수브라마냐**

인도 560099 카르나타카 방갈로르 지가니 링크 로  
드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플  
롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코  
노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

**아누풀라, 루시트 쿠마르**

인도 560099 카르나타카 방갈로르 지가니 링크 로  
드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플  
롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코  
노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

## 명세서

### 청구범위

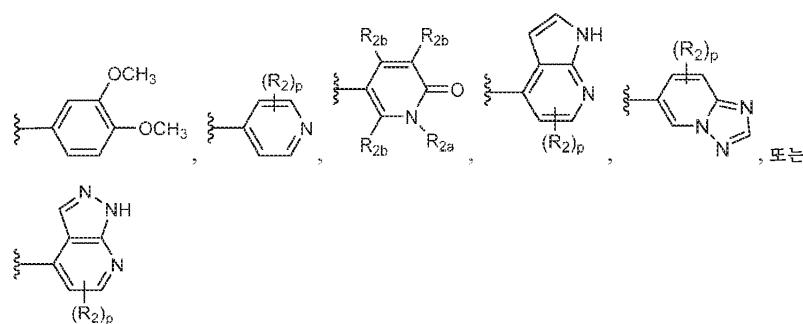
#### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염:



상기 식에서,

G는



L<sub>2</sub>는 결합, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-◦고;

R<sub>1</sub>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>◦고;

각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, 또는 -NH<sub>2</sub>◦고;

R<sub>2a</sub>는 -CH<sub>3</sub>◦고;

각각의 R<sub>2b</sub>는 독립적으로 H, Cl, 또는 -CH<sub>3</sub>◦고;

R<sub>9</sub>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHS(O)CH<sub>3</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>R<sub>9a</sub>◦고;

R<sub>9a</sub>는 시클로헥실, 시클로헵틸, 푸라닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸릴, 또는 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤릴이고, 각각은 -OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

R<sub>10</sub>은 H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 또는 시클로프로필이거나;

또는 R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.2.0]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 디아자스피로[4.5]데카닐, 디아제파닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 0 내지 2개의 R<sub>10a</sub>로 치환되고;

각각의 R<sub>10a</sub>는 독립적으로 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>(메틸트리아졸릴), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(페닐), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

(모르폴리닐),  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH_2NH(CH_3)$ ,  $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-C(O)(푸라닐)$ ,  $-O(페페리디닐)$ ,  $-C(O)CH_2(디에틸카르바모일페페리디닐)$ , 메틸페페라지닐, 페페리디닐, 메틸페페리디닐, 디에틸카르바모일페페리디닐, 이소프로필페페리디닐, 페리디닐, 트리플루오로메틸페리디닐, 페리미디닐, 및 디히드로벤조[d]이미다졸로닐로부터 선택되고;

n은 0이고;

p는 0, 1, 또는 2이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

$R_9$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(CH_2OH)_2$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $-CH_2S(O)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$ , 또는  $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고;

$R_{10}$ 은 H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ , 또는 시클로프로필인

화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염.

## 청구항 3

제1항에 있어서,

$R_9$  및  $R_{10}$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.2.0]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 디아자스피로[4.5]데카닐, 디아제파닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타하드로페롤로[3.4-c]페롤릴, 페페라지노닐, 페페라지닐, 페페리디닐, 및 페롤리디닐로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 0 내지 2개의  $R_{10a}$ 로 치환되는 것인

화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염.

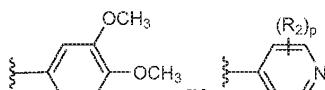
## 청구항 4

제1항에 있어서,  $L_2$ 는 결합인 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염.

## 청구항 5

제1항에 있어서,  $L_2$ 는  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2-$ 인 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염.

## 청구항 6



제1항에 있어서,  $G$ 는

## 청구항 7

제1항에 있어서, 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-{옥타하드로페롤로[3,4-c]페롤-2-카르보닐}-3-(프로판-2-일)-1H-인돌(1); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메타논(2); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-N,N-디메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드(3); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드(4); ((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)메타논(5); 2-{5-[2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(프로판-2-일)-1H-인돌-5-카르보닐]-옥타하드로페롤로[3,4-c]페롤-2-일}-N,N-디메틸아세트아미드(6); 2-{5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사하드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-N-메틸아세트아미드(7); 1-{2-{5-[2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(프로판-2-일)-1H-인돌-5-카르보닐]-옥타하드로페롤로[3,4-c]페롤-2-일}-2-옥소에틸)-N,N-디에틸페페리딘-



미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일)메타논 (64); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일) 메타논 (65); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(인돌린-1-일)메타논 (66); N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (67); N-(3-아미노-3-옥소프로필)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (68); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-N-(2-히드록시에틸)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (69); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드) 메탄술폰산 (70); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-N-(3-메틸-3-(메틸술폰아미도)부틸)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (71); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (72); 2-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N,3-디에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (73); 2-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (74); 2-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-에틸-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (75); 2-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-에틸-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (76); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-N,N-비스(2-메톡시에틸)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (77); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(피페라진-1-일)메타논 히드로클로라이드 (78); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (79); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(1-이소프로필파리딘-4-일) 피페라진-1-일) 메타논 (80); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(5-이소프로필헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (81); 2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-N-메틸아세트아미드 (82); N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N,3-디에틸-2-(1H-파롤로[2,3-b] 피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (83); N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N,3-디에틸-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (84); (3-에틸-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (85); (3-에틸-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(5-이소프로필헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일) 메타논 (86); 2-(2-아미노파리딘-4-일)-N-(4-(디메틸아미노)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (87); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 히드로클로라이드 (88); 1-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c] 파롤-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (89); 2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (90); 2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (91); (2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메타논 (92); N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-N-에틸-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (93); 2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (94); N-(3-(디메틸아미노)프로필)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (95); N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (96); 2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (97); (2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(4-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페라진-1-일)메타논 (98); N-벤질-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (99); 2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (100); 2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (101); 2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (102); N-(3-아미노벤질)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (103); (4-(디메틸아미노)파페리딘-1-일)(2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 메타논 (104); 2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-N-(2-히드록시에틸)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (105); 2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (106); (2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논, HCl (107); (2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(5-메틸헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (108); (2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(파페라진-1-일)메타논 (109); (2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(5-이소프로필헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (110); 2-(디메틸아미노)-1-(5-(2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논, HCl (111); (헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메타논, HCl (112); 3-이소프로필-N-(1-이소프로필파리딘-4-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (113); (3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메타논 (114); (3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(5-메틸헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (115); (3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(5-이소프로필헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (116); 2-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사

히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (117);  
 2-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-N-메틸아세트아미드 (118); 1-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-2-(메틸아미노)에타논 (119); 2-(디메틸아미노)-1-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논, HC1 (121); (3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (122); 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-N-(1-이소프로필파페리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (123); (3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메타논 (124); 3-(2,2-디플루오로에틸)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-N-에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (125); (헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (127); (3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (128); N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (129);  
 N-((R)-2-플루오로-3-히드록시-3-메틸부틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (130); N-(2-히드록시-2-메틸프로필)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (131); N-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (132); (R)-N-(2-플루오로-3-히드록시-3-메틸부틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (133); N-(2-아미노에틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (134); N-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (135); 3-(3-이소프로필-2-(1H-파라졸로[3,4-b]파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-1-모르폴리노프로판-1-온 (136); 3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-1-(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)프로판-1-온 (137); (S)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파롤리딘-3-일)프로판아미드 (138); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(1-이소프로필파페리딘-4-일)-2-메틸프로판아미드 (139); (R)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파페리딘-3-일)프로판아미드 (140); (R)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파롤리딘-3-일)프로판아미드 (141); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(퀴누클리딘-3-일)프로판아미드 (142); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파페리딘-4-일)프로판아미드 (143); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(옥타히드로시클로펜타[c]파롤-4-일)프로판아미드 (144); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(1-(파롤리딘-3-일)파페리딘-4-일)프로판아미드 (145); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(옥타히드로시클로펜타[c]파롤-4-일)프로판아미드 (146); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(옥타히드로시클로펜타[c]파롤-4-일)프로판아미드 (147); 1-(6-아미노-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (148); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(옥타히드로시클로펜타[c]파롤-4-일)프로판아미드 (149); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2-메틸-2,8-디아자스페로[4.5]데칸-8-일)프로판-1-온 (150); 1-(3-(아미노메틸)파롤리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (151); 1-(7-아미노-2-아자스페로[5.5]운데칸-2-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (152); 1-(4-아미노파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (153); 1-(3-(2-아미노에틸)파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (154); (S)-1-(3-아미노파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (155); 1-(3-(아미노메틸)파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (156); 1-(2-(아미노메틸)파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (157); 1-(4-(아미노메틸)파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (158); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파페리딘-2-일메틸)프로판아미드 (159); (S)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파롤리딘-3-일메틸)프로판아미드 (160); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N,2-디메틸-N-(파페리딘-3-일)프로판아미드 (161); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N,2-디메틸-N-(퀴누클리딘-3-일)프로판아미드 (162); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인

돌-5-일)-2-메틸-N-(페페리딘-3-일메틸)프로판아미드 (163); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(페페리딘-4-일메틸)프로판아미드  
 (164); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N,2-디메틸-N-(페페리딘-4-일)프로판아미드 (165); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-((1R,5S)-8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로판아미드 (166); N-(4-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (167); N-(3-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (168); N-((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (169); N-((1S,2R)-2-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (170); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(2-(페페리딘-3-일)에틸)프로판아미드 (171); N-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)메틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (172); N-((4-히드록시-1-메틸페페리딘-4-일)메틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (173); N-((3-히드록시퀴누클리딘-3-일)메틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (174); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (175); 1-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(페페라진-1-일)프로판-1-온 (176); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(4-(페페리딘-4-일옥시)페페리딘-1-일)프로판-1-온 (177); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)프로판-1-온 (178); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)프로판-1-온 (179); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2,6-디아자스피로[3.5]노난-6-일)프로판-1-온 (180); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)프로판-1-온 (181); 1-([2,4'-비페페리딘]-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (182); 1-(헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (183); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-일)프로판-1-온 (184); 1-(3,6-디아자비시클로[3.2.0]헵탄-3-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-일)프로판-1-온 (185); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(옥타히드로시클로펜타[c]페롤-4-일)프로판아미드 (186); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(옥타히드로시클로펜타[c]페롤-4-일)프로판아미드 (187); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((R)-페롤리딘-3-일)프로판아미드 (188); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((S)-페롤리딘-3-일)프로판아미드 (189); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((S)-페롤리딘-3-일)프로판아미드 (190); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(퀴누클리딘-3-일)프로판아미드 (191); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(퀴누클리딘-3-일)프로판아미드 (192); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(페페리딘-4-일)프로판아미드 (193); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(1-이소프로필페페리딘-4-일)프로판아미드 (194); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((R)-페페리딘-3-일)프로판아미드 (195); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((R)-페페리딘-3-일)프로판아미드 (196); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-1-(5-메틸헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)프로판-1-온 (197); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-1-(2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)프로판-1-온 (198); 1-(3-(아미노메틸)페롤리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (199); 1-(7-아미노-2-아자스피로[5.5]운데칸-2-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (200); 1-(7-아미노-2-아자스피로[5.5]운데칸-2-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (201); 1-(4-(아미노메틸)페페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (202); 1-(4-아미노페페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (203); 1-((S)-3-아미노페페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (204); 1-(3-(아미노메틸)페페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (205); 1-(3-(2-아미노에틸)페페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (206); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(페페리딘-4-일)프로판아미드 (207); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((R)-페롤리딘-3-일)프로판아미드 (208); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(페페리딘-3-일)프로판아미드 (209); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(페페리딘-3-일)프로판아미드 (210); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(퀴누클리딘-3-일)프로판아미드 (211); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((S)-페롤리딘-3-일)메틸)프로판아미드

(212); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(피페리딘-3-일메틸)프로판아미드 (213); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((1R,5S)-8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로판아미드 (214); N-((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (215); N-((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (216); N-(4-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (217); N-(3-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (218); N-(3-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (219); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(4-메틸페라진-1-카르보닐)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸파리딘-2(1H)-온 (220); 2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-N-시클로프로필-3-이소프로필-N-(1-프로필페라진-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (221); 및 2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로파리딘-3-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-이소프로필-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (222)로부터 선택되는 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염.

## 청구항 8

자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

## 청구항 9

자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

## 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환이 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다발성 경화증 (MS) 및 쇼그伦 증후군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

## 청구항 11

삭제

## 청구항 12

삭제

## 청구항 13

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 12월 19일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/607,388을 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.

[0003] 설명

[0004] 본 발명은 일반적으로 틀(Toll)-유사 수용체 7, 8, 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달의 억제제로서 유용한 아미드 치환된 인돌 화합물에 관한 것이다. 아미드 치환된 인돌 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 발명은 추가로 TLR 조정과 관련된 상태, 예컨대 염증성 및 자가면역 질환의 치료에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 포유동물에서 TLR의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0005] 틀/IL-1 수용체 패밀리 구성원은 염증 및 숙주 저항성의 중요한 조절제이다. 틀-유사 수용체 패밀리는 박테리아, 진균, 기생충, 및 바이러스를 포함한 감염성 유기체로부터 유래된 문자 패턴을 인식한다 (문헌 [Kawai, T.

et al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)]에서 검토됨). 수용체에의 리간드 결합은 이량체화 및 툴/IL-1 수용체 (TIR) 도메인으로 불리는 수용체 내의 보존된 세포질 모티프로의 어댑터 분자의 동원을 유도한다. TLR3 을 제외하고, 모든 TLR은 어댑터 분자 MyD88을 동원한다. IL-1 수용체 패밀리는 또한 세포질 TIR 모티프를 함유하고, 리간드 결합 시 MyD88을 동원한다 (문헌 [Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)]에서 검토됨).

[0006] 툴-유사 수용체 (TLR)는 일차 방어에 참여하는 진화적으로 보존된 막횡단 선천성 면역 수용체의 패밀리이다. 패턴 인식 수용체로서 TLR은 병원체 연관 분자 패턴 (PAMP)에 의해 활성화되어 외래 분자에 대해 보호하거나, 또는 위험 연관 분자 패턴 (DAMP)에 의해 활성화되어 손상된 조직으로부터 보호한다. 총 13종의 TLR 패밀리 구성원이 확인된 바 있고, 10종이 인간에서 확인되고, 이는 세포 표면 또는 엔도솜 구획에 걸쳐 있다. TLR7/8/9는 엔도솜에 위치하는 세트 중에 있으며, 단일-가닥 RNA에 반응하거나 (TLR7 및 TLR8) 또는 시토신-포스페이트-구아닌 (CpG) 모티프를 함유하는 비메틸화 단일-가닥 DNA에 반응한다 (TLR9).

[0007] TLR7/8/9의 활성화는 다양한 염증 반응 (시토카인 생산, B 세포 활성화 및 IgG 생산, 제I형 인터페론 반응)를 개시할 수 있다. 자가면역 장애의 경우에, TLR7/8/9의 이상 지속된 활성화는 질환 상태의 악화로 이어진다. 마우스에서의 TLR7의 과다발현은 자가면역 질환을 악화시키는 것으로 밝혀진 반면, 마우스에서의 TLR7의 녹아웃은 루푸스-경향 MRL/lpr 마우스에서 질환에 대해 보호적인 것으로 발견되었다. TLR7 및 9의 이중 녹아웃은 추가로 증진된 보호를 보여주었다.

[0008] 수많은 상태가 시토카인, IFN 생산 및 B 세포 활성의 조정을 수반하는 치료에 의해 이익을 얻을 수 있기 때문에, TLR7 및/또는 TLR8 및/또는 TLR9를 조정할 수 있는 신규 화합물 및 이들 화합물을 사용하는 방법이 매우 다양한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공할 수 있음이 바로 명백하다.

### 발명의 내용

[0009] 본 발명은 TLR7/8/9를 통한 신호전달의 효과적 억제제인 것으로 밝혀진 신규 부류의 아미드 치환된 인돌 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수, 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 것으로 제공된다.

[0010] 상세한 설명

[0011] 본 발명은 툴-유사 수용체 7, 8, 또는 9를 통한 신호전달의 억제제로서 유용하고 증식성 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환의 치료에 유용한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, N-옥시드, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 툴-유사 수용체 7, 8, 또는 9의 억제를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 툴-유사 수용체 7, 8, 또는 9의 억제 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명은 또한 툴-유사 수용체 7, 8, 또는 9 활성과 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 툴-유사 수용체 7, 8, 또는 9 활성과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 제조하는 방법 및 그를 위한 중간체를 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 툴-유사 수용체 7, 8, 또는 9 관련 상태, 예컨대 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 증식성 질환의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염,

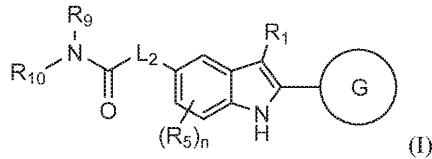
용매화물 및 전구약물의 용도를 제공한다.

[0019] 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 다양한 툴-유사 수용체 7, 8, 또는 9 관련 상태를 치료, 예방 또는 치유하는데 사용될 수 있다. 이를 화합물을 포함하는 제약 조성물은 다양한 치료 영역에서의 질환 또는 장애, 예컨대 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 중식성 질환을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 진행을 늦추는 데 유용하다.

[0020] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 본 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명의 제1 측면은 하기 화학식 I의 적어도 1종의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다:

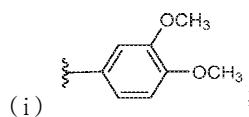


[0022]

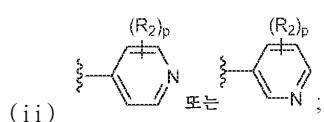
상기 식에서,

[0024]

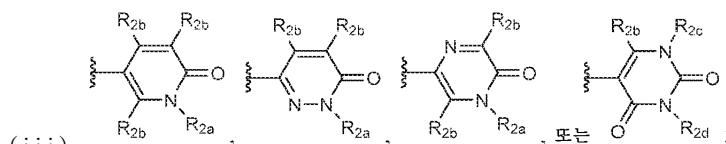
G는:



[0025]

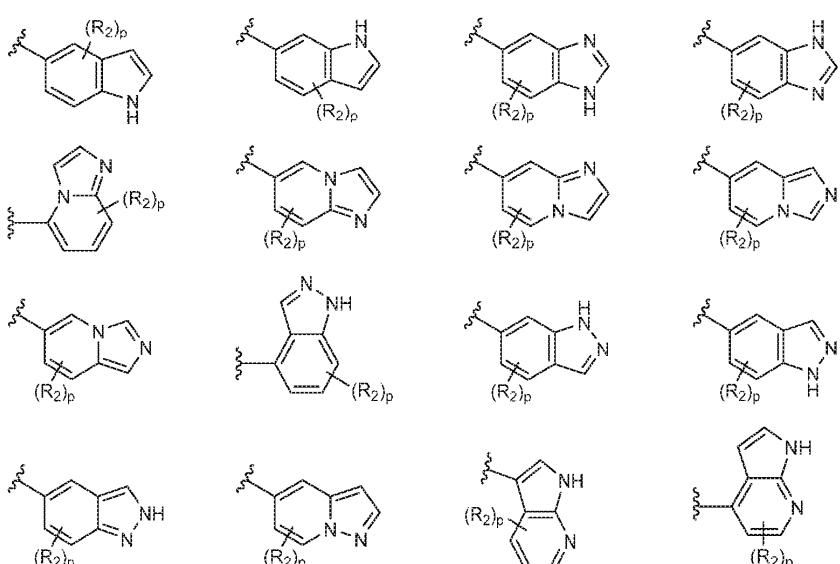


[0026]

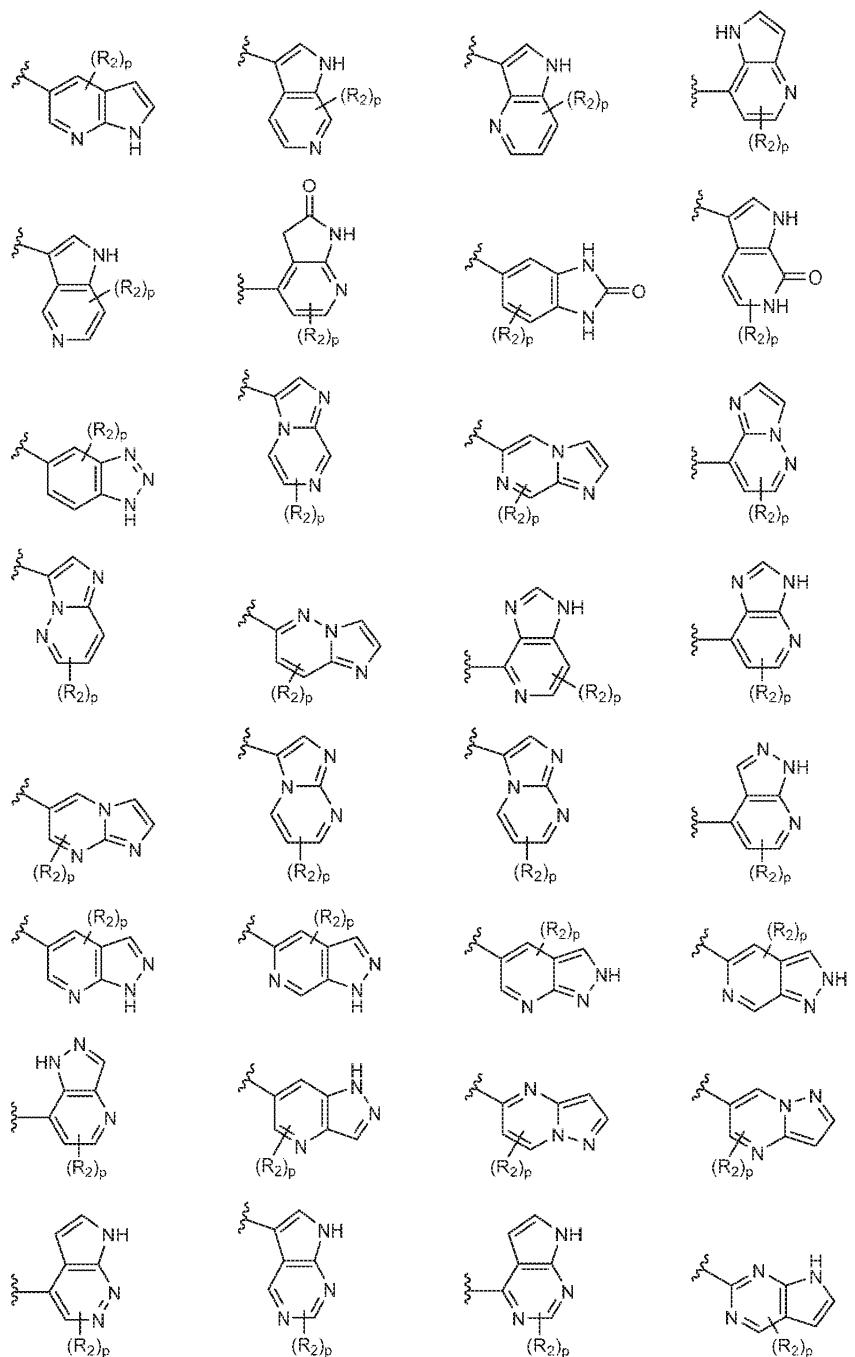


[0027]

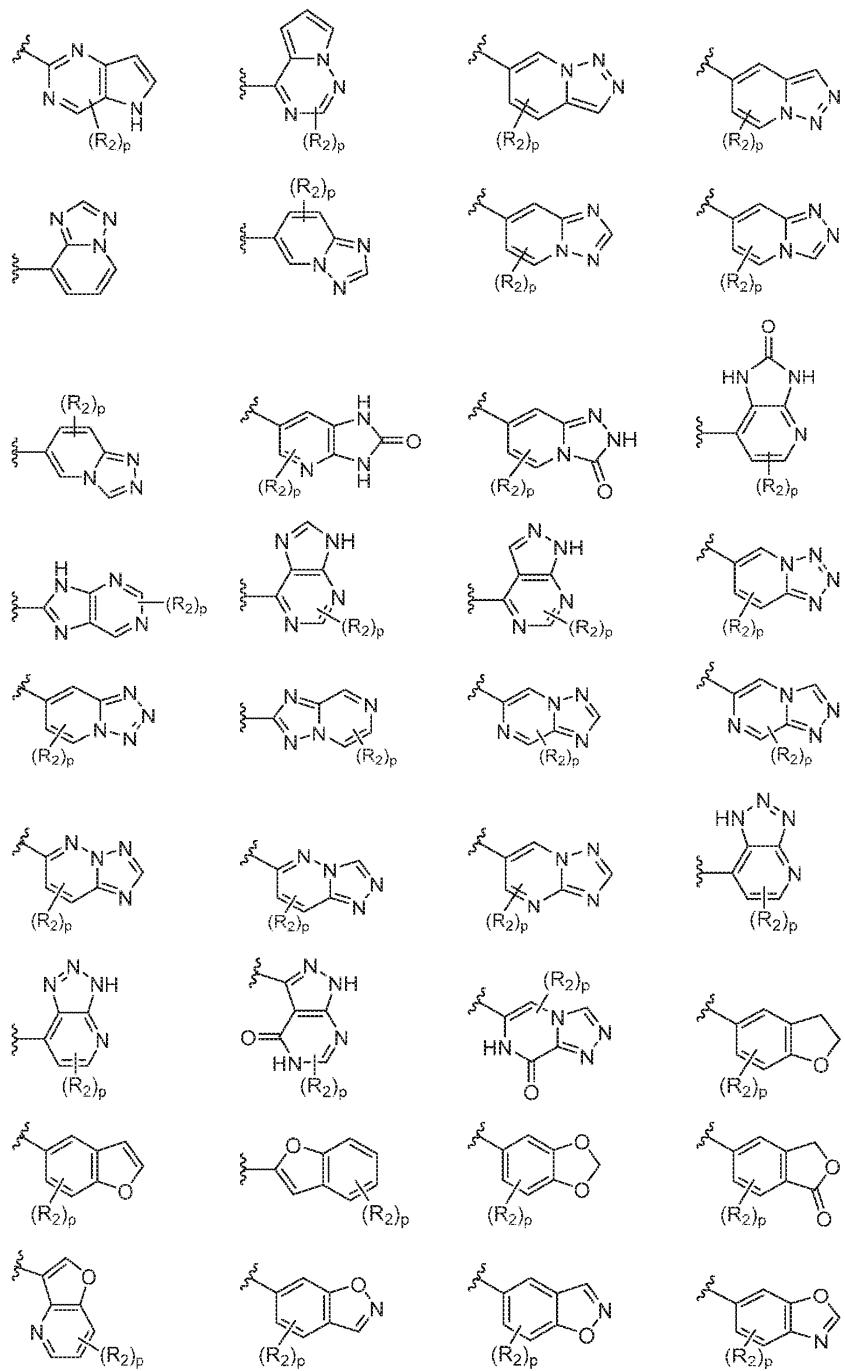
(iv) 하기로부터 선택된 9-원 헤테로시클릭 고리:



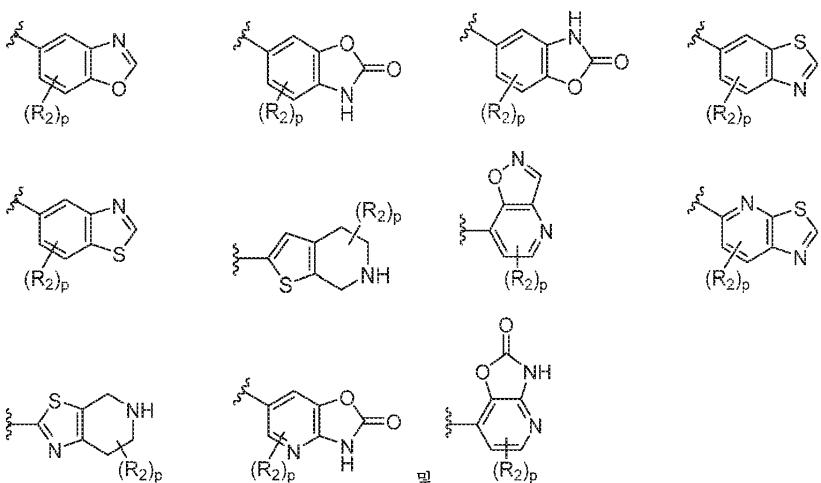
[0029]



[0030]



[0031]

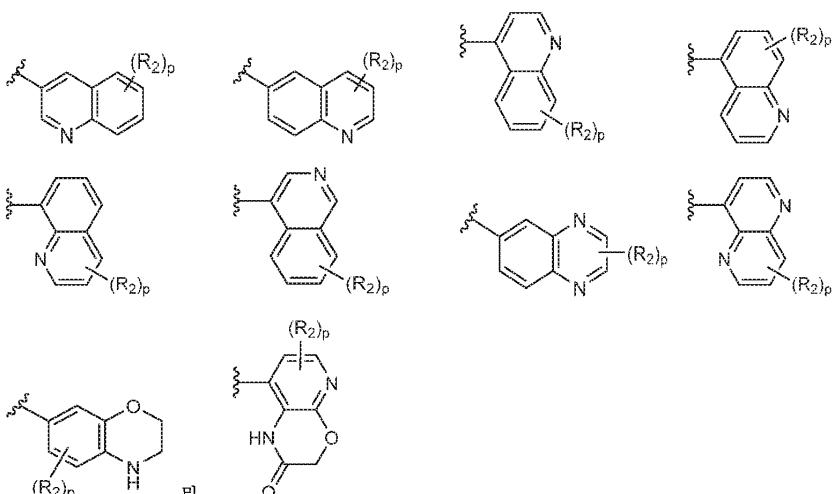


[0032]

또는

[0034]

(v) 하기로부터 선택된 10-원 헤테로시클릭 고리:



[0035]

이고;

[0037]

 $L_2$ 는 결합 또는  $-(CR_xR_x)_{1-3}-\circ$ 고;

[0038]

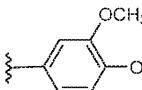
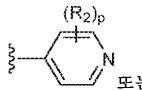
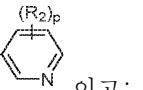
 $R_1$ 은  $H$ ,  $Cl$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-3}$  플루오로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-3}$  히드록시-플루오로알킬,  $-CR_v=CH_2$ ,  $C_{3-6}$  시클로알킬,  $-CH_2(C_{3-6})$  시클로알킬,  $-C(O)O(C_{1-3})$  알킬, 또는 테트라히드로페라닐이고;

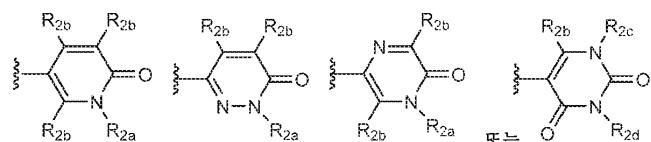
[0039]

각각의  $R_2$ 는 독립적으로 할로,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-2}$  플루오로알킬,  $C_{1-2}$  시아노알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-3}$  아미노알킬,  $-O(CH_2)_{1-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4})$  알킬,  $C_{1-3}$  플루오로알콕시,  $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3})$  알킬,  $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3})$  알킬,  $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ ,  $-C(O)O(C_{1-3})$  알킬,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$ ,  $-C(O)NR_x(C_{1-5})$  히드록시알킬,  $-C(O)NR_x(C_{2-6})$  알콕시알킬,  $-C(O)NR_x(C_{3-6})$  시클로알킬,  $-NR_yR_y$ ,  $-NR_y(C_{1-3})$  플루오로알킬,  $-NR_y(C_{1-4})$  히드록시알킬,  $-NR_xCH_2$ (페닐),  $-NR_xS(O)_2(C_{3-6})$  시클로알킬,  $-NR_xC(O)(C_{1-3})$  알킬,  $-NR_xCH_2(C_{3-6})$  시클로알킬,  $-S(O)_2(C_{1-3})$  알킬,  $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6})$  시클로알킬,  $-(CH_2)_{0-2}$ (페닐), 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 디메틸 피라졸릴, 메틸피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 또는  $-C(O)(티아졸릴)$ 이고;

[0040]

 $R_{2a}$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-3}$  플루오로알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬,  $C_{1-3}$  아미노알킬,  $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3})$  알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$ ,  $-CH_2(C_{3-6})$  시클로알킬,  $-CH_2$ (페닐), 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로페라닐, 또는 페닐이고;

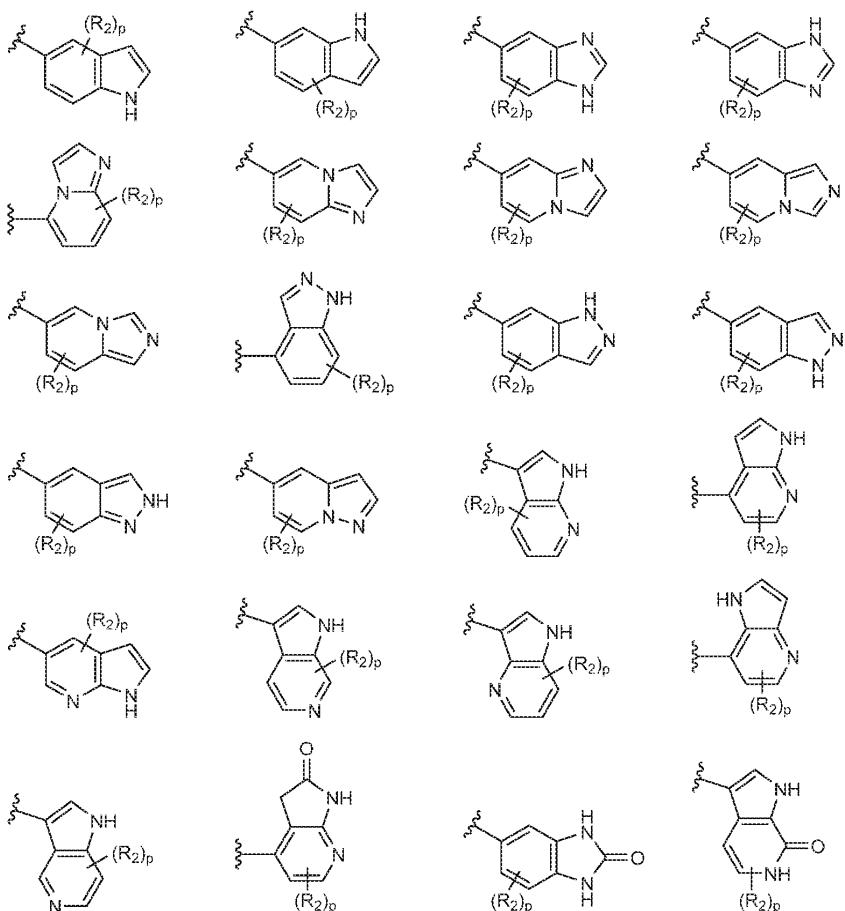
- [0041] 각각의  $R_{2b}$ 는 독립적으로 H, 할로,  $-CN$ ,  $-NR_xR_x$ ,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-3}$  플루오로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-3}$  플루오로알콕시,  $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$  알킬),  $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$  시클로알킬),  $-C(O)O(C_{1-3}$  알킬),  $-C(O)NR_x(C_{1-3}$  알킬),  $-CR_x=CR_xR_x$ , 또는  $-CR_x=CH(C_{3-6}$  시클로알킬)이고;
- [0042]  $R_{2c}$ 는  $R_{2a}$  또는  $R_{2b}$ 이고;
- [0043]  $R_{2d}$ 는  $R_{2a}$  또는  $R_{2b}$ 이고; 단  $R_{2c}$  및  $R_{2d}$  중 하나는  $R_{2a}$ 이고,  $R_{2c}$  및  $R_{2d}$  중 다른 하나는  $R_{2b}$ 이고;
- [0044] 각각의  $R_5$ 는 독립적으로 F, Cl,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-2}$  플루오로알킬, 또는  $-OCH_3$ 이고;
- [0045]  $R_9$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬,  $C_{1-6}$  히드록시 플루오로알킬,  $C_{1-3}$  아미노알킬,  $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$  알킬),  $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2OH$ ,  $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_xS(O)_2(C_{1-2}$  알킬), 또는  $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고;
- [0046]  $R_{9a}$ 는  $C_{3-7}$  시클로알킬, 푸라닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸릴, 또는 옥타히드로시클로펜타[c]페롤릴이고, 각각은 F, Cl,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-3}$  히드록시 플루오로알킬,  $C_{1-3}$  아미노알킬,  $-NR_yR_y$ , 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0047]  $R_{10}$ 은 H,  $C_{1-4}$  알킬,  $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-2}$  알킬), 또는  $C_{3-6}$  시클로알킬이거나;
- [0048] 또는  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.2.0]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 디아자스피로[4.5]데카닐, 디아제파닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로페롤로[3,4-c]페롤릴, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 혜테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의  $R_{10a}$ 로 치환되고;
- [0049] 각각의  $R_{10a}$ 는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  히드록시알킬,  $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$  알킬),  $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-2}(메틸트리아졸릴)$ ,  $-CH_2CH_2(페닐)$ ,  $-CH_2CH_2(모르폴리닐)$ ,  $-C(O)(C_{1-2}$  알킬),  $-C(O)NR_yR_y$ ,  $-C(O)CH_2NR_yR_y$ ,  $-NR_yR_y$ ,  $-NHC(O)(C_{1-3}$  알킬),  $-C(O)(푸라닐)$ ,  $-O(피페리디닐)$ ,  $-C(O)CH_2(디에틸카르바모일피페리디닐)$ , 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 메틸피페리디닐, 디에틸카르바모일피페리디닐, 이소프로필피페리디닐, 피리디닐, 트리플루오로메틸피페리디닐, 피리미디닐, 및 디히드로벤조[d]이미다졸로닐로부터 선택되고;
- [0050]  $R_v$ 는 H,  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $C_{1-2}$  플루오로알킬이고;
- [0051] 각각의  $R_x$ 는 독립적으로 H 또는  $-CH_3$ 이고;
- [0052] 각각의  $R_y$ 는 독립적으로 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;
- [0053] 각각의  $R_z$ 는 독립적으로 H 또는  $-CH_3$ 이고;
- [0054] n은 0, 1, 또는 2이고;
- [0055] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.
- [0056] 한 실시양태는 G는 이고;  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0057] 한 실시양태는 G는  또는 이고;  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.



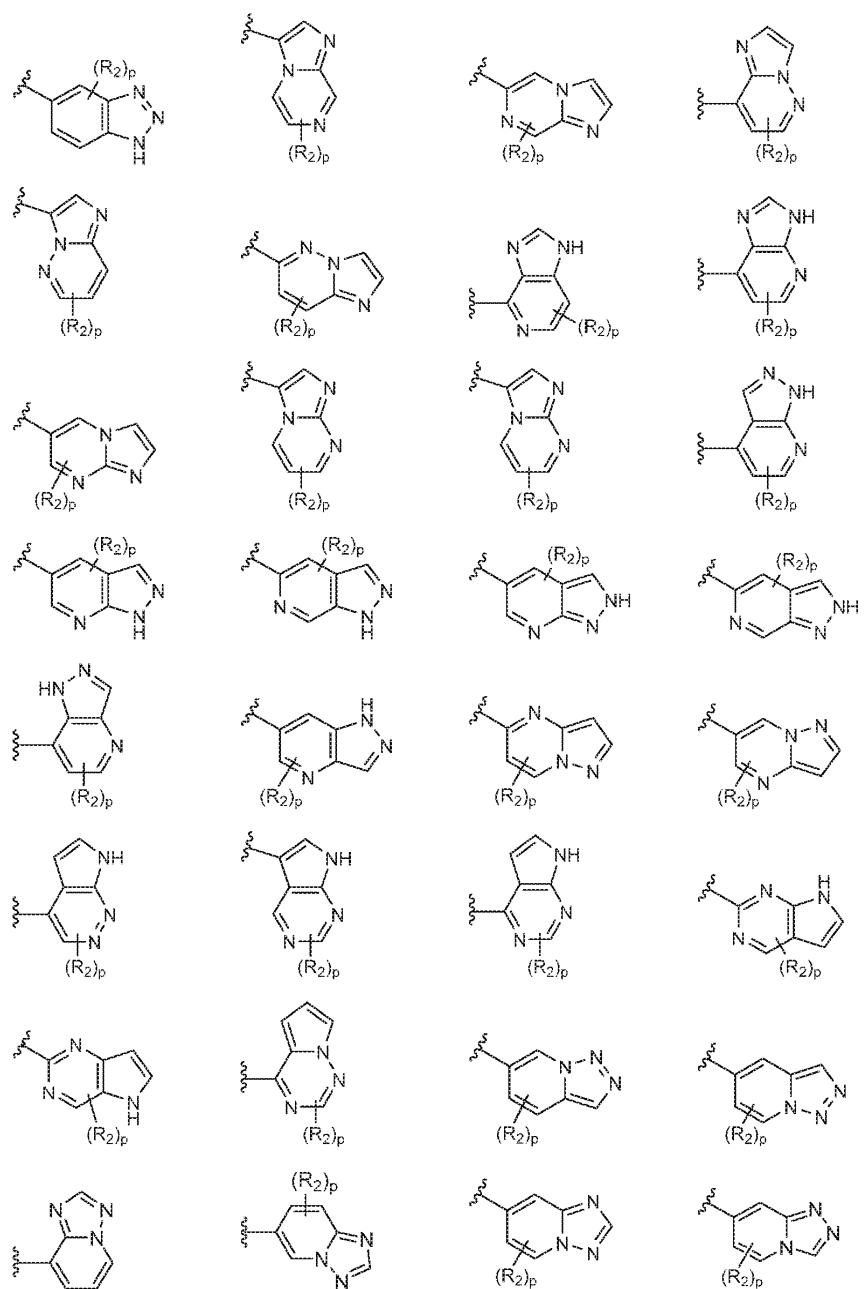
[0058] 한 실시양태는 G는  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는,  $\text{R}_{2a}$ 는  $\text{C}_{1-4}$  알킬,  $\text{C}_{1-2}$  플루오로알킬,  $\text{C}_{1-4}$  히드록시알킬,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}_{3-6}$  시클로알킬,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$  시클로알킬),  $-\text{CH}_2$ (페닐), 테트라하이드로푸라닐, 또는 페닐이고; 각각의  $\text{R}_{2b}$ 는 독립적으로 H, F, Cl, -CN,  $-\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-2}$  플루오로알킬,  $\text{C}_{1-3}$  히드록시알킬,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$  알킬),  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ ,  $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (시클로프로필),  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$  알킬),  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$  알킬),  $-\text{CR}_x=\text{CH}_2$ , 또는  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_{3-6}$  시클로알킬)인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는,  $\text{R}_{2a}$ 는  $-\text{CH}_3$ 이고; 각각의  $\text{R}_{2b}$ 는 독립적으로 H, Cl, 또는  $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0059] 한 실시양태는

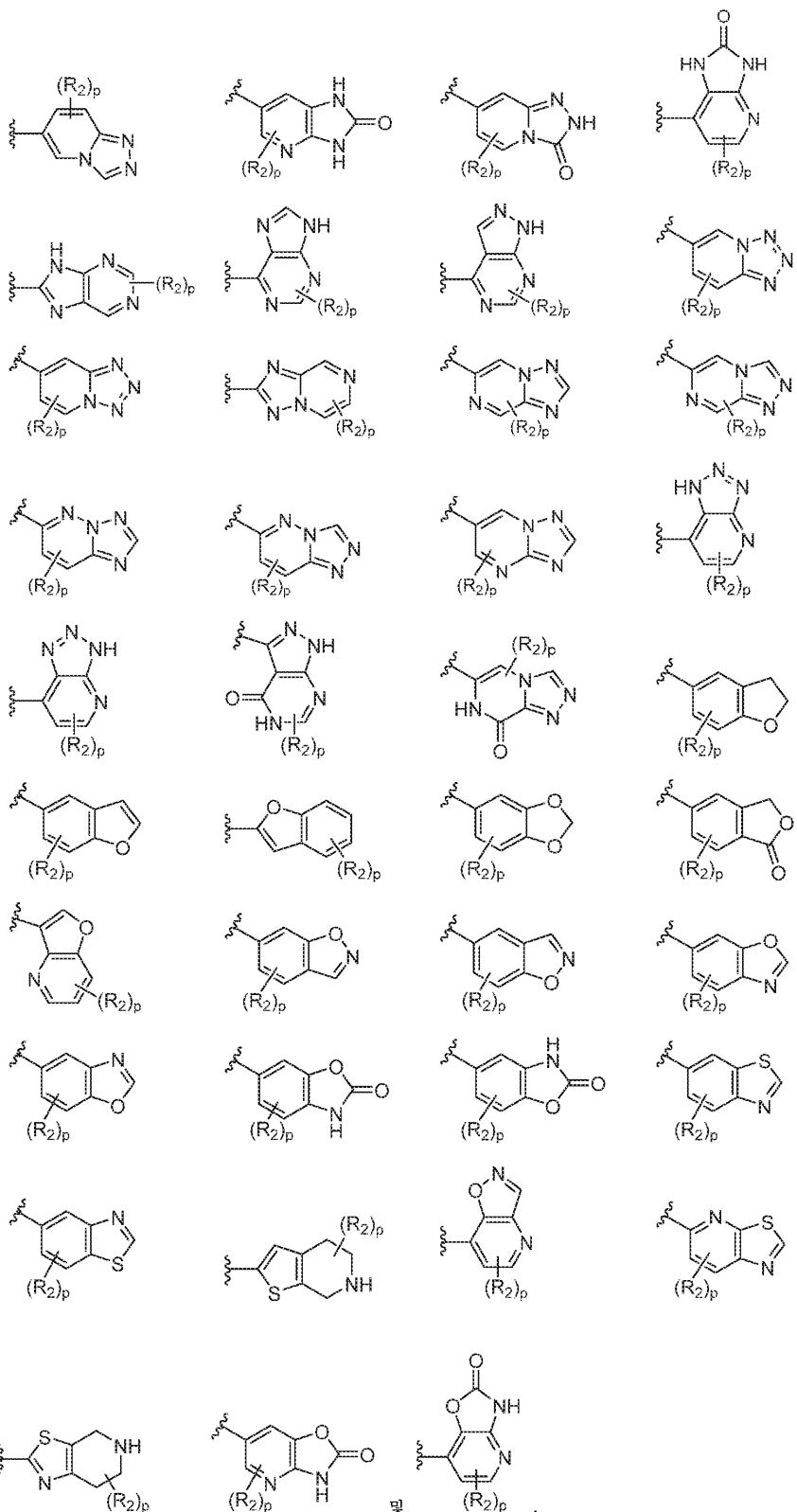
[0060] G는 하기로부터 선택된 9-원 헤테로시클릭 고리이고:

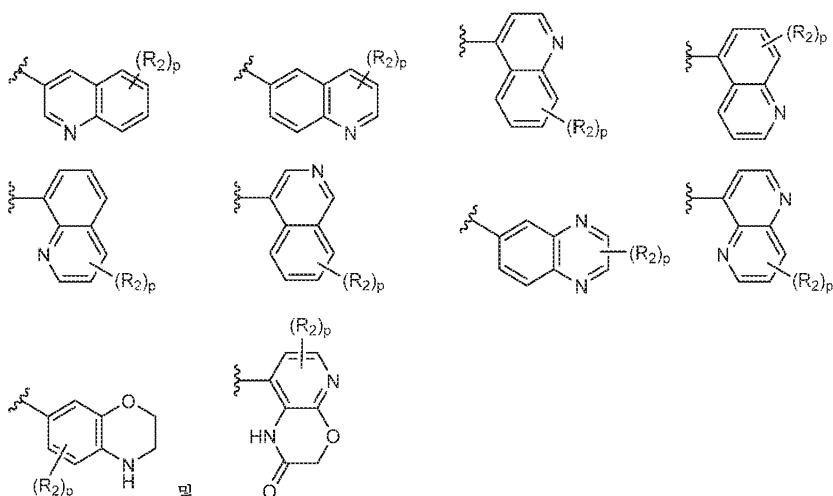


[0061]



[0062]



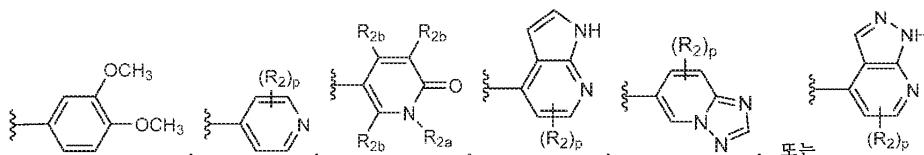


[0068]

[0069]  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $n$ , 및  $p$ 는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0070] 한 실시양태는 R<sub>1</sub>은 H, Cl, -CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-2</sub> 히드록시알킬, 또는 -C(O)O(C<sub>1-2</sub> 알킬)이고; 각각의 R<sub>2</sub>는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-2</sub> 시아노알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-2</sub> 아미노알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -CH<sub>2</sub>(페닐), 또는 페닐이고; R<sub>2a</sub>는 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OCH<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -CH<sub>2</sub>(페닐), 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고; 각각의 R<sub>2b</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(시클로프로필), -C(O)O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub>, 또는 -CH=CH(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬)이고; L<sub>2</sub>는 결합 또는 -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-이고; R<sub>9</sub>는 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-5</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-5</sub> 히드록시 플루오로알킬, C<sub>1-2</sub> 아미노알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>S(O)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>NHS(O)O<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>R<sub>9a</sub>이고; R<sub>9a</sub>는 C<sub>5-7</sub> 시클로알킬, 푸라닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 쿠누클리디닐, 티아졸릴, 또는 옥타히드로시클로펜타[c]페롤릴이고, 각각은 -OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; R<sub>10</sub>은 H, C<sub>1-3</sub> 알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), 또는 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬이거나; 또는 R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.2.0]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 디아자스피로[4.5]데카닐, 디아제파닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로페롤로[3,4-c]페롤릴, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R<sub>10a</sub>로 치환되고; 각각의 R<sub>10a</sub>는 독립적으로 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>(메틸트리아졸릴), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(페닐), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(모르폴리닐), -C(O)(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>1-2</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -NHC(O)(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)(푸라닐), -O(피페리디닐), -C(O)CH<sub>2</sub>(디에틸카르바모일피페리디닐), 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 메틸피페리디닐, 디에틸카르바모일피페리디닐, 이소프로필피페리디닐, 피리디닐, 트리플루오로메틸피리디닐, 피리미디닐, 및 디히드로벤조[d]이미다졸로닐로부터 선택되고; 각각의 R<sub>5</sub>는 독립적으로 F, Cl, -CN, C<sub>1-2</sub> 알킬, 또는 -OCH<sub>3</sub>이고; n은 0 또는 1이고; p는 0, 1, 2, 또는 3이고; G 및 R<sub>x</sub>는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0071]



[0072]

이고;  $R_1$ 은  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CHF_2$ , 또는  $-CH_2CF_3$ 이고; 각각의  $R_2$ 는 독립적으로  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ , 또는  $-NH_2$ 이고;  $R_{2a}$ 는  $-CH_3$ 이고; 각각의  $R_{2b}$ 는 독립적으로 H, Cl, 또는  $-CH_3$ 이고; L은 결합,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2-$ 이고;  $R_9$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(CH_2OH)_2$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $-CH_2S(O)OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$ , 또는  $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고;  $R_{9a}$ 는 시클로헥실, 시클로헵틸, 푸라닐, 폐닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸릴, 또는 옥타하드로시클로펜타[c]피롤릴이고, 각각은  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  알킬,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ , 옥세타닐, 폐닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;  $R_{10}$ 은 H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ , 또는 시클로프로필이거나; 또는  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.2.0]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 디아자스피로[4.5]데카닐, 디아제파닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타하드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 0 내지 2개의  $R_{10a}$ 로 치환되고; 각각의  $R_{10a}$ 는 독립적으로  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ ,  $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ ,  $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2$ (메틸트리아졸릴),  $-CH_2CH_2$ (폐닐),  $-CH_2CH_2$ (모르폴리닐),  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH_2NH(CH_3)$ ,  $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-C(O)(푸라닐)$ ,  $-O(피페리디닐)$ ,  $-C(O)CH_2$ (디에틸카르바모일피페리디닐), 메틸피페라지닐, 피페리디닐, 메틸피페리디닐, 디에틸카르바모일피페리디닐, 이소프로필피페리디닐, 피리디닐, 트리플루오로메틸피리디닐, 피리미디닐, 및 디히드로벤조[d]이미다졸로닐로부터 선택되고; n은 0이고; p는 0, 1, 또는 2인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0073]

한 실시양태는  $L_2$ 는 결합 또는  $-(CR_xR_x)_{1-2}-$ 이고; G,  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는,  $L_2$ 는 결합,  $-CR_xR_x-$ , 또는  $-CR_xR_xCH_2-$ 인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는,  $L_2$ 는 결합,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2-$ 인 화합물이 포함된다.

[0074]

한 실시양태는  $R_1$ 은 H, Cl,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-3}$  플루오로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-3}$  히드록시-플루오로알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬,  $-CH_2(C_{3-6}$  시클로알킬), 또는  $-C(O)O(C_{1-3}$  알킬)이고; G,  $L_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는,  $R_1$ 은 H, Cl,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-2}$  플루오로알킬,  $C_{1-2}$  히드록시알킬, 또는  $-C(O)O(C_{1-2}$  알킬)인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는,  $R_1$ 은  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CHF_2$ , 또는  $-CH_2CF_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0075]

한 실시양태는 각각의  $R_2$ 는 독립적으로 F, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-2}$  플루오로알킬,  $C_{1-2}$  시아노알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-3}$  아미노알킬,  $-O(CH_2)_{1-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$  알킬),  $C_{1-3}$  플루오로알콕시,  $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$  알킬),  $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-2}$  알킬),  $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ ,  $-C(O)O(C_{1-2}$  알킬),  $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$ ,  $-C(O)NR_x(C_{1-5}$  히드록시알킬),  $-C(O)NR_x(C_{2-6}$  알콕시알킬),  $-C(O)NR_x(C_{3-6}$  시클로알킬),  $-NR_xR_y$ ,  $-NR_y(C_{1-3}$  플루오로알킬),  $-NR_y(C_{1-4}$  히드록시알킬),  $-NR_xCH_2$ (폐닐),  $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$  시클로알킬),  $-NR_xC(O)(C_{1-2}$  알킬),  $-NR_xCH_2$ (시클로프로필),  $-S(O)_2(C_{1-2}$  알킬),  $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$  시클로알킬),  $-(CH_2)_{0-2}$ (폐닐), 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 디메틸 피라졸릴, 메틸 피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴이고; G,  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, 각각의  $R_2$ 는 독립적으로 F, Cl,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-2}$  플루오로알킬,  $C_{1-2}$  시아노알킬,  $C_{1-3}$  히드록

시알킬,  $C_{1-2}$  아미노알킬,  $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$  알킬),  $C_{3-6}$  시클로알킬,  $-NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ ,  $-CH_2(C_{3-6}$  시클로알킬),  $-CH_2$ (페닐), 또는 페닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, 각각의  $R_2$ 는 독립적으로  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ , 또는  $-NH_2$ 인 화합물이 포함된다.

[0076] 한 실시양태는  $R_9$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬,  $C_{1-6}$  히드록시 플루오로알킬,  $C_{1-3}$  아미노알킬,  $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$  알킬),  $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2OH$ ,  $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_xS(O)_2(C_{1-2}$  알킬), 또는  $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고;  $R_{10}$ 은 H,  $C_{1-4}$  알킬,  $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-2}$  알킬), 또는  $C_{3-6}$  시클로알킬이고; G, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>9a</sub>, R<sub>x</sub>, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, R<sub>9</sub>는  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-5}$  히드록시알킬,  $C_{2-5}$  히드록시 플루오로알킬,  $C_{1-2}$  아미노알킬,  $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$  알킬),  $-(CH_2)_{1-3}N(CH_3)_2$ ,  $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ ,  $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$ ,  $-(CH_2)_{1-2}CR_xR_xNHS(O)_2CH_3$ , 또는  $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고; R<sub>10</sub>은 H,  $C_{1-3}$  알킬,  $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$  알킬), 또는  $C_{3-6}$  시클로알킬인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, R<sub>9</sub>는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(CH_2OH)_2$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $-CH_2S(O)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$ , 또는  $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고; R<sub>10</sub>은 H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ , 또는 시클로프로필인 화합물이 포함된다.

[0077] 한 실시양태는 R<sub>9</sub>는  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-5}$  히드록시알킬,  $C_{2-5}$  히드록시 플루오로알킬,  $C_{1-2}$  아미노알킬,  $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$  알킬),  $-(CH_2)_{1-3}N(CH_3)_2$ ,  $-(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$ ,  $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$ ,  $-(CH_2)_{1-2}CR_xR_xNHS(O)_2CH_3$ , 또는  $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고; R<sub>9a</sub>는  $C_{5-7}$  시클로알킬, 푸라닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸릴, 또는 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴이고, 각각은  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  알킬,  $-NR_xR_x$ , 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; R<sub>10</sub>은 H,  $C_{1-3}$  알킬,  $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$  알킬), 또는  $C_{3-6}$  시클로알킬이고; G, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>x</sub>, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

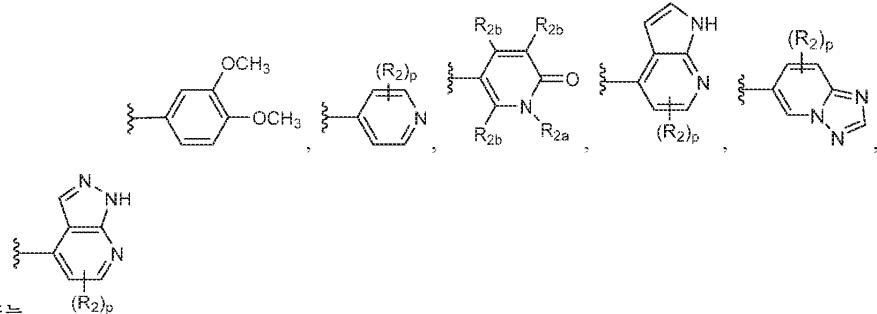
[0078] 한 실시양태는 R<sub>9</sub>는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(CH_2OH)_2$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $-CH_2S(O)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$ , 또는  $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고; R<sub>9a</sub>는 시클로헥실, 시클로헵틸, 푸라닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸릴, 또는 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴이고, 각각은  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  알킬,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ , 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; R<sub>10</sub>은 H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ , 또는 시클로프로필이고; G, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0079] 한 실시양태는 R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.2.0]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 디아자스피로[4.5]데카닐, 디아제파닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R<sub>10a</sub>로 치환되고; G, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>10a</sub>, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.2.0]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 디아자스피로[4.5]데카닐, 디아제파닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 피페라지노닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 0 내지 2개의 R<sub>10a</sub>로 치환되는 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, 각각의 R<sub>10a</sub>는 독립적으로  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ ,  $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ ,  $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2$ (메틸트리아졸릴),  $-CH_2CH_2$ (페닐),  $-CH_2CH_2$ (모르폴리닐),  $-C(O)CH_3$ ,

$-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH_2NH(CH_3)$ ,  $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-C(O)(푸라닐)$ ,  $-O(페페리디닐)$ ,  $-C(O)CH_2(디에틸카르바모일페페리디닐)$ , 메틸페페리지닐, 페페리디닐, 메틸페페리디닐, 디에틸카르바모일페페리디닐, 이소프로필페페리디닐, 페리디닐, 트리플루오로메틸페페리디닐, 페리미디닐, 및 디히드로벤조[d]이미다졸로닐로부터 선택되는 것인 화합물이 포함된다.

[0080]

한 실시양태는 G는



[0081] 또는  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는,  $R_9$ 는  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ ,  $-CH(CH_2OH)_2$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ ,  $-CH_2S(O)_2OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2NHS(O)_2CH_3$ , 또는  $-(CH_2)_{0-3}R_{9a}$ 이고;  $R_{9a}$ 는 시클로헥실, 시클로헵틸, 푸라닐, 페닐, 페페라지닐, 페페리디닐, 페라졸릴, 페리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸릴, 또는 옥타하드로시클로펜타[c]피롤릴이고, 각각은  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  알킬,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ , 옥세타닐, 페닐, 페페라지닐, 페페리디닐, 및 페롤리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;  $R_{10}$ 은 H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ , 또는 시클로프로필인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.1.1]헵타닐, 디아자비시클로[3.2.0]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 디아자스피로[4.5]데카닐, 디아제파닐, 인돌리닐, 모르폴리닐, 옥타하드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 페페라지노닐, 페페라지닐, 페페리디닐, 및 페롤리디닐로부터 선택된 혜테로시클릭 고리를 형성하고, 각각은 0 내지 2개의  $R_{10a}$ 로 치환되고; 각각의  $R_{10a}$ 는 독립적으로  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ ,  $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ ,  $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2$ (메틸트리아졸릴),  $-CH_2CH_2$ (페닐),  $-CH_2CH_2$ (모르폴리닐),  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH_2NH(CH_3)$ ,  $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-C(O)(푸라닐)$ ,  $-O(페페리디닐)$ ,  $-C(O)CH_2(디에틸카르바모일페페리디닐)$ , 메틸페페리지닐, 페페리디닐, 메틸페페리디닐, 디에틸카르바모일페페리디닐, 이소프로필페페리디닐, 페리디닐, 트리플루오로메틸페페리디닐, 페리미디닐, 및 디히드로벤조[d]이미다졸로닐로부터 선택되는 것인 화합물이 포함된다.

[0082] 한 실시양태는 G는  $\text{OCH}_3$  또는  $(R_2)_p$ 이고;  $L_2$ 는 결합이고;  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0083]

한 실시양태는 각각의  $R_5$ 는 독립적으로 F, Cl,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  알킬,  $-CF_3$ , 또는  $-OCH_3$ 이고; n은 0, 1, 또는 2이고; G,  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_9$ , 및  $R_{10}$ 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, 각각의  $R_5$ 는 독립적으로 F, Cl,  $-CN$ ,  $C_{1-2}$  알킬, 또는  $-OCH_3$ 이고; n은 0, 1, 또는 2인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, n은 0 또는 1인 화합물이 포함된다.

[0084]

한 실시양태는 n은 0 또는 1이고; p는 0, 1, 2, 또는 3이고; G,  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ , 및  $R_{10}$ 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, n은 0 또는 1이고; p는 0, 1, 또는 2인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, n은 0인 화합물이 포함된다.

[0085]

진-1-일)프로필)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (55); [1,4'-비페리딘]-1'-일(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)메타논 (56); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(페리미딘-2-일)페페라진-1-일)메타논 (57); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(페리딘-2-일)페페라진-1-일)메타논 (58); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(페리딘-2-일)페페라진-1-일)메타논 (59); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(푸란-2-카르보닐)페페라진-1-일)메타논 (60); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(5-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)페페라진-1-일)메타논 (61); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르보닐)페페라진-2-온 (62); 1-(1-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르보닐)페페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온 (63); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(페리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일)메타논 (64); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(페리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일)메타논 (65); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(인돌린-1-일)메타논 (66); N-(1,3-디히드록시프로판-2-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (67); N-(3-아미노-3-옥소프로필)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (68); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-N-(2-히드록시에틸)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (69); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복스아미도)메탄술폰산 (70); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-N-(3-메틸-3-(메틸술폰아미도)부틸)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (71); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-N-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (72); 2-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N,3-디에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (73); 2-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (74); 2-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (75); 2-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-에틸-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (76); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-N,N-비스(2-메톡시에틸)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (77); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(페페라진-1-일)메타논 히드로클로라이드 (78); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(헥사히드로파롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논 (79); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(1-이소프로필페리딘-4-일)페페라진-1-일)메타논 (80); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(5-이소프로필헥사히드로파롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논 (81); 2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-N-메틸아세트아미드 (82); N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N,3-디에틸-2-(1H-파롤로[2,3-b]페리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (83); N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N,3-디에틸-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (84); (3-에틸-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (85); (3-에틸-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(5-이소프로필헥사히드로파롤로[3,4c]파롤-2(1H)-일)메타논 (86); 2-(2-아미노페리딘-4-일)-N-(4-(디메틸아미노)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (87); (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 히드로클로라이드 (88); 1-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (89); 2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-N-메틸아세트아미드 (90); 2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-N-(1-이소프로필페리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (91); (2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메타논 (92); N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-N-에틸-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (93); 2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-N,N-디메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (94); N-(3-(디메틸아미노)프로필)-2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (95); N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (96); 2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (97); (2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(4-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)페페라진-1-일)메타논 (98); N-벤질-2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (99); 2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (100); 2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (101); 2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (102); N-(3-아미노벤질)-2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (103); (4-(디메틸아미노)페페리딘-1-일)(2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)메타논 (104); 2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-N-(2-히드록시에틸)-3-이소프로필-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (105); 2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (106); (2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논, HCl (107); (2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(페페라진-1-일)메타논 (108);

(2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(5-메틸헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논  
 (109); (2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(5-이소프로필헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논  
 (110);  
 2-(디메틸아미노)-1-(5-(2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)에타논  
 (111); (헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메타논, HCl (112); 3-이소프로필-N-(1-이소프로필파리딘-4-일)-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (113); (3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메타논 (114); (3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(5-메틸헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (115); (3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(5-이소프로필헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (116); 2-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (117); 2-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-N-메틸아세트아미드 (118); 1-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-2-(메틸아미노)에타논 (119); 2-(디메틸아미노)-1-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)에탄-1-온 (120); (헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(1H-파라졸로[3,4-b]파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메타논, HCl (121); (3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논  
 [3,4-c]파롤-2(1H)-일)메타논 (122);  
 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-N-(1-이소프로필파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (123); (3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메타논 (124); 3-(2,2-디플루오로에틸)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-N-에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (125); (헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)메타논 (126); 3-이소프로필-N-(1-이소프로필파리딘-4-일)-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (127); (3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)메타논 (128); N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]파리딘-6-일)-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (129);  
 N-((R)-2-플루오로-3-히드록시-3-메틸부틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (130); N-(2-히드록시-2-메틸프로필)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (131); N-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (132); (R)-N-(2-플루오로-3-히드록시-3-메틸부틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (133); N-(2-아미노에틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (134); N-(3-히드록시-3-메틸부틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (135); 3-(3-이소프로필-2-(1H-파라졸로[3,4-b]파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-1-모르폴리노프로판-1-온 (136); 3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-1-(헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)프로판-1-온 (137); (S)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파롤리딘-3-일)프로판아미드 (138); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(1-이소프로필파리딘-4-일)-2-메틸프로판아미드 (139); (R)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파페리딘-3-일)프로판아미드 (140); (R)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파롤리딘-3-일)프로판아미드 (141); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(퀴누클리딘-3-일)프로판아미드 (142); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파페리딘-4-일)프로판아미드 (143); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(옥타히드로시클로펜타[c]파롤-4-일)프로판아미드 (144); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(1-(파롤리딘-3-일)파페리딘-4-일)프로판아미드 (145); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(옥타히드로시클로펜타[c]파롤-4-일)프로판아미드 (146); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(옥타히드로시클로펜타[c]파롤-4-일)프로판아미드 (147); 1-(6-아미노-3-아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (148); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(옥타히드로시클로펜타[c]파롤-4-일)프로판-1-온 (149); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(5-메틸헥사히드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)프로판-1-온 (150); 1-(3-(아미노메틸)파롤리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (151); 1-(7-아미노-2-아자스피로[5.5]운데칸-2-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (152); 1-(4-아미노파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일)-1H-인돌-5-

일)-2-메틸프로판-1-온 (153); 1-(3-(2-아미노에틸)파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (154); (S)-1-(3-아미노파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (155); 1-(3-(아미노메틸)파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (156); 1-(2-(아미노메틸)파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (157); 1-(4-(아미노메틸)파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (158); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파페리딘-2-일메틸)프로판아미드 (159); (S)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파페리딘-3-일메틸)프로판아미드 (160); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N,2-디메틸-N-(파페리딘-3-일)프로판아미드 (161); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N,2-디메틸-N-(퀴누클리딘-3-일)프로판아미드 (162); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파페리딘-3-일메틸)프로판아미드 (163); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(파페리딘-4-일메틸)프로판아미드 (164); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N,2-디메틸-N-(파페리딘-4-일)프로판아미드 (165); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-((1R,5S)-8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로판아미드 (166); N-(4-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (167); N-(3-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (168); N-((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (169); N-((1S,2R)-2-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (170); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-N-(2-(파페리딘-3-일)에틸)프로판아미드 (171); N-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)메틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (172); N-((4-히드록시-1-메틸파페리딘-4-일)메틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (173); N-((3-히드록시퀴누클리딘-3-일)메틸)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (174); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판아미드 (175); 1-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(파페라진-1-일)프로판-1-온 (176); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)프로판-1-온 (177); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(4-(파페리딘-4-일옥시)파페리딘-1-일)프로판-1-온 (178); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)프로판-1-온 (179); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2,6-디아자스피로[3.5]노난-6-일)프로판-1-온 (180); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)프로판-1-온 (181); 1-([2,4'-비파페리딘]-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (182); 1-(헥사하이드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (183); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸-1-(2,7-디아자스피로[4.5]데칸-7-일)프로판-1-온 (184); 1-(3,6-디아자비시클로[3.2.0]헵탄-3-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-2-메틸프로판-1-온 (185); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N-(옥타하이드로시클로펜타[c]파롤-4-일)프로판아미드 (186); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N-(옥타하이드로시클로펜타[c]파롤-4-일)프로판아미드 (187); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N-(R)-파롤리딘-3-일)프로판아미드 (188); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N-((S)-파롤리딘-3-일)프로판아미드 (189); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N-((S)-파롤리딘-3-일)프로판아미드 (190); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N-(퀴누클리딘-3-일)프로판아미드 (191); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N-(퀴누클리딘-3-일)프로판아미드 (192); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N-(1-이소프로필파페리딘-4-일)프로판아미드 (193); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N-((R)-파페리딘-3-일)프로판아미드 (194); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N-((R)-파페리딘-3-일)프로판아미드 (195); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-N-((R)-파페리딘-3-일)프로판아미드 (196); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-1-(5-메틸헥사하이드로파롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)프로판-1-온 (197); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)-1-(2-메틸-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)프로판-1-온 (198); 1-(3-(아미노메틸)파롤리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (199); 1-(7-아미노-2-아자스피로[5.5]운데칸-2-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (200); 1-(7-아미노-2-아자스피로[5.5]운데칸-2-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸파리딘-4-일))-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (201); 1-(4-(아미노메틸)파페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸

피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (202); 1-(4-아미노페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (203); 1-((S)-3-아미노페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (204); 1-(3-(아미노메틸)페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (205); 1-(3-(2-아미노에틸)페리딘-1-일)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판-1-온 (206); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(페페리딘-4-일)프로판아미드 (207); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((R)-페롤리딘-3-일)메틸)프로판아미드 (208); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((R)-페롤리딘-3-일)프로판아미드 (209); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(페페리딘-3-일)프로판아미드 (210); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(퀴누클리딘-3-일)프로판아미드 (211); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((S)-페롤리딘-3-일)메틸)프로판아미드 (212); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(페페리딘-3-일)메틸)프로판아미드 (213); 2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-((1R,5S)-8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로판아미드 (214); N-((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (215); N-((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (216); N-(4-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (217); N-(3-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (218); N-(3-아미노시클로헥실)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)프로판아미드 (219); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(4-메틸페라진-1-카르보닐)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸페리딘-2(1H)-온 (220); 2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-N-시클로프로필-3-이소프로필-N-(1-프로필페리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (221); 및 2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로페리딘-3-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-이소프로필-N-메틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (222)로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0086]

본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합하여, 추가의 실시양태를 기재하도록 의도된 것으로 이해되어야 한다.

[0087]

정의

[0088]

본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 더 용이하게 이해될 수 있다. 명확성 이유로 인해, 상기에 기재되고 하기에 별개의 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특색들은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성 이유로 인해, 단일 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특색들은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시적이도록 의도된 것이며 제한적이도록 의도된 것은 아니다.

[0089]

본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수 형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

[0090]

본원에 사용된, 어구 "화합물 및/또는 그의 염"은 적어도 1종의 화합물, 화합물의 적어도 1종의 염 또는 그의 조합을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 염은 화학식 I의 1종의 화합물; 화학식 I의 2종의 화합물; 화학식 I의 화합물의 1종의 염; 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 1종 이상의 염; 및 화학식 I의 화합물의 2종 이상의 염을 포함한다.

[0091]

달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 만족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0092]

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

[0093]

본 발명을 기재하기 위해 사용된 다양한 용어의 정의는 하기에 열거되어 있다. 이들 정의는 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 본 명세서 전반에 걸쳐 이들이 사용된 바와 같은 (달리 구체적 경우에 제한되지 않는 한) 용어에 적용된다.

- [0094] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.
- [0095] 관련 기술분야에 사용되는 규정에 따르면,
- {—
- [0096]
- [0097] 는, 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하기 위해 사용된다.
- [0098] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br, 및 I를 지칭한다.
- [0099] 용어 "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.
- [0100] 용어 "아미노"는 기 -NH<sub>2</sub>를 지칭한다.
- [0101] 용어 "옥소"는 기 =O를 지칭한다.
- [0102] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸(예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸), 및 펜틸(예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸, 및 4-메틸펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C<sub>1-4</sub> 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.
- [0103] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C<sub>1-4</sub> 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, 및 C<sub>4</sub> 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 -CF<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0104] 용어 "아미노알킬"은 1개 이상의 아민 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "아미노알킬"은 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 및 C<sub>1-4</sub> 아미노알킬을 포함한다.
- [0105] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시알킬"은 -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 및 C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬을 포함한다.
- [0106] 용어 "히드록시-플루오로알킬"은 1개 이상의 히드록실 기 및 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시-플루오로알킬"은 -CHFCH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, 및 C<sub>1-4</sub> 히드록시-플루오로알킬을 포함한다.
- [0107] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유도된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C<sub>3-6</sub> 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.
- [0108] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 (-OCH<sub>3</sub>)를 지칭한다. 예를 들어, "C<sub>1-3</sub> 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.
- [0109] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.
- [0110] 화학식 I의 화합물은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 그의 1종 이상의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은 무기 및

/또는 유기 산 및 염기를 사용하여 형성된 산성 및/또는 염기성 염을 나타낸다. 또한, 용어 "염(들)"은, 예를 들어 화학식 I의 화합물이 염기성 모이아티, 예컨대 아민 또는 피리딘 또는 이미다졸 고리, 및 산성 모이아티, 예컨대 카르복실산 둘 다를 함유하는 경우에 콤비터이온 (내부 염)을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성인 생리학상 허용되는) 염, 예컨대 예를 들어 양이온이 염의 독성 또는 생물학적 활성에 유의하게 기여하지 않는, 허용되는 금속 및 아민 염이 바람직하다. 그러나, 예를 들어 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 다른 염이 유용할 수 있고, 따라서 이들이 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 화학식 I의 화합물의 염은, 예를 들어 화학식 I의 화합물을 일정량, 예컨대 등가량의 산 또는 염기와 매질 중에서, 예컨대 염이 침전되는 매질 중에서 또는 수성 매질 중에서 반응시킨 다음 동결건조시키는 것에 의해 형성될 수 있다.

[0111] 예시적인 산 부가염은 아세테이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어, 트리플루오로아세트산에 의해 형성된 것), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠슬포네이트, 비슬페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르슬포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실슬레이트, 에탄슬포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미슬페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산에 의해 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소에 의해 형성됨), 히드로아이오다이드, 말레이트 (말레산에 의해 형성됨), 2-히드록시에탄슬포네이트, 락테이트, 메탄슬포네이트 (메탄슬폰산에 의해 형성됨), 2-나프탈렌슬포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 퀘티네이트, 퍼슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 퍼크레이트, 퍼발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 슬레이트 (예컨대 황산에 의해 형성된 것), 슬포네이트 (예컨대 본원에 언급된 것), 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔슬포네이트 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0112] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬, 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 바륨, 아연, 및 알루미늄 염; 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민), 예컨대 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민, 프로카인, 디벤질아민, N-벤질- $\beta$ -페네틸아민, 1-에페나민, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 데히드로아비에틸아민, N-에틸페페리딘, 벤질아민, 디시클로헥실아민 또는 유사한 제약상 허용되는 아민과의 염 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신과의 염 등을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 작용제, 예컨대 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬슬레이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 슬레이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 테실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 폐네틸 브로마이드) 등으로 4급화될 수 있다. 바람직한 염은 모노히드로클로라이드, 히드로겐슬레이트, 메탄슬포네이트, 포스레이트 또는 니트레이트 염을 포함한다.

[0113] 화학식 I의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조가 화학식 I의 화합물을 고체로서 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0114] 화학식 I의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 유기이든지 무기이든지 간에 1종 이상의 용매 분자와 화학식 I의 화합물의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리 가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세토니트릴 용매화물, 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0115] 다양한 형태의 전구약물이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 하기 문현에 기재되어 있다:

[0116] a) [The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996)];

[0117] b) [Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)];

[0118] c) [A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991)]; 및

[0119] d) [Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)].

[0120] 또한, 화학식 I의 화합물을, 그의 제조에 후속하여 단리 및 정제하여 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있고, 이어서 이는 본원에 기재된 바와 같이

사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 I의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0121] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도된다.

[0122] "치료 유효량"은 TLR7/8/9에 억제제로서 작용하기에 효과적이거나 또는 자가면역 및/또는 염증성 질환 상태, 예컨대 SLE, IBD, 다발성 경화증 (MS), 쇼그렌 증후군, 및 류마티스 관절염을 치료 또는 예방하기에 효과적인 본 발명의 화합물 단독의 양 또는 청구된 화합물들의 조합물의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0123] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포함하며, 이는 (a) 포유동물에서, 특히 상기 포유동물이 질환-상태에 취약하지만 아직 이를 앓는 것으로 진단되지는 않은 경우, 질환-상태의 발생을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다.

[0124] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 <sup>13</sup>C 및 <sup>14</sup>C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 이용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0125] 화학식 I에 따른 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요에 따라 또는 전달될 화학식 I 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.

[0126] 또한 본 발명 내에는, 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 비-독성 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트 (집합적으로 본원에서 "담체" 물질로 지칭됨) 및, 원하는 경우에, 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 부류가 포함된다. 화학식 I의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 또는 비경구로 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 및 흉골내로, 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분, 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 봉해제, 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.

[0127] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 혼탁액, 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위의 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0128] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 혼탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물을 제조하기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맛이 우수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 찹색제, 완화제, 항산화제 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0129] 정제는, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨;

파립화제 및 봉해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 코팅되지 않거나, 또는 불쾌한 맛이 나는 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 또는 위장관에서의 활성 성분의 봉해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 보다 긴 기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0130] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 염을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대 예를 들어, 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0131] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0132] 수성 혼탁액은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 수성 혼탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 혼탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는 예를 들어 혼탁화제, 예컨대 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 겸 및 아카시아 겸; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리에틸렌 소르비坦 모노올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수성 혼탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파르탐을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 함유할 수 있다.

[0133] 유성 혼탁액은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일; 또는 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀 중에 혼탁시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 혼탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대 예를 들어 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 맛이 우수한 유성 혼탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 적어도 1종의 감미제, 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 혼탁액에 첨가될 수 있다. 유성 혼탁액은, 예를 들어 항산화제, 예컨대 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0134] 분산성 분말 및 파립은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 혼탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제, 및 혼탁화제는 상기에 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는 또한 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가로, 분산성 분말 및 파립은 또한 예를 들어, 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나 이에 제한되지 않는 적어도 1종의 부형제를 함유할 수 있다.

[0135] 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염의 에멀젼은, 예를 들어 수중유 에멀젼으로서 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물을 포함하는 에멀젼의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 예를 들어 소르비坦 모노올레이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비坦 모노올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 안정화제

(들) 포함 또는 불포함 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀젼은 또한 감미제, 향미제, 보존제, 및/또는 항산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀젼 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스팬(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 숤페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

[0136] 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 또한 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대 예를 들어 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀젼; 및 수성 또는 유질 혼탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0137] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 혼탁액의 형태일 수 있다. 이를 용액 및 혼탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하기 위한 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라가칸트 검, 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식이 제약 기술분야에 널리 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 포함한 적합한 담체, 또는 시클로텍스트린 (즉, 캡티솔(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0138] 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 혼탁액일 수 있다. 이중 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균, 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 혼탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해 임의의 무자극 고정 오일은 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 사용될 수 있다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제조에서의 용도를 확인한다.

[0139] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀젼은, 예를 들어 1) 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대 예를 들어 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 I 함유 유성 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 배합하고; 3) 배합물을 가공하여 마이크로에멀젼을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0140] 멸균 수성 또는 유질 혼탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 혼탁액은 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 혼탁액은 멸균 비-독성의 허용되는 용매 또는 혼탁 매질, 예컨대 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대 예를 들어 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.

[0141] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween), 폴리에톡실화 피마자 오일, 예컨대 크레모포르(CREMOPHOR) 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 숤페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 시클로텍스트린, 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-시클로텍스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 히드록시알킬시클로텍스트린, 예를 들어 2- 및 3-히드록시프로필-시클로텍스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는 데 유리하게 사용될 수 있다.

[0142] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하기 위해 통상적인 약학 방법에 따라 가공될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제, 및 퍼퓸제를 포함할 수 있다.

- [0143] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다. 따라서, 투여 요법은 폭넓게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 정례적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한다.
- [0144] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 표시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있는 바와 같이, 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.
- [0145] 본 발명의 제약 조성물은 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염, 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클로부터 선택되는 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함한다.
- [0146] 유용성
- [0147] 인간 면역계는 감염, 질환 또는 사망을 유발할 수 있는 미생물, 바이러스 및 기생충으로부터 신체를 방어하기 위해 진화해 왔다. 복잡한 조절 메카니즘은 면역계의 다양한 세포 성분이 개체에 대한 영구적 또는 중요한 손상을 유발하지 않으면서 외래 물질 또는 유기체를 표적화하는 것을 보장한다. 개시 사건은 현재 잘 이해되지는 않지만, 자가면역 질환 상태에서 면역계는 앓는 개체에서 표적 기관에 대해 그의 염증 반응을 지시한다. 상이한 자가면역 질환은 전형적으로 이환된 우세 또는 초기 표적 기관 또는 조직; 예컨대 류마티스 관절염의 경우에 관절, 하시모토 갑상선염의 경우에 갑상선, 다발성 경화증의 경우에 중추 신경계, 제I형 당뇨병의 경우에 체장, 및 염증성 장 질환의 경우에 장에 의해 특징화된다.
- [0148] 본 발명의 화합물은 틀-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달을 억제한다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 중 1종 이상을 통한 신호전달의 억제와 연관된 상태를 치료하는데 유용성을 갖는다. 이러한 상태는 시토카인 수준이 세포내 신호전달의 결과로서 조정되는 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 수용체 연관 질환을 포함한다.
- [0149] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환 상태의 치료를 포함하며, 이는 (a) 포유동물에서, 특히 상기 포유동물이 질환 상태에 취약하지만 아직 이를 앓는 것으로 진단되지는 않은 경우, 질환 상태의 발생을 예방 또는 지연시키는 것; (b) 질환 상태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 증상 또는 질환 상태의 완전한 또는 부분적 감소를 달성하고/거나 질환 또는 장애 및/또는 그의 증상을 완화하거나, 호전시키거나, 감소시키거나, 또는 치유하는 것을 포함한다.
- [0150] TLR7, TLR8, 또는 TLR9의 선택적 억제제로서의 그의 활성의 관점에서, 화학식 I의 화합물은 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 폐밀리 수용체 연관 질환, 비제한적으로, 염증성 질환, 예컨대 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성 폐 질환; 자가면역 질환, 예컨대 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부 루푸스, 건선; 자가-염증성 질환, 예컨대 크리오피린-연관 주기성 증후군 (CAPS), TNF 수용체 연관 주기성 증후군 (TRAPS), 가족성 지중해열 (FMF), 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염; 대사 질환, 예컨대 제2형 당뇨병, 아테롬성동맥경화증, 심근경색; 과괴성 골 장애, 예컨대 골 흡수 질환, 골관절염, 골다공증, 다발성 골수종-관련 골 장애; 중식성 장애, 예컨대 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애, 예컨대 고형 종양, 암구 신생혈관화 및 영아 혈관종과 같은 혈관신생 장애; 감염성 질환, 예컨대 폐혈증, 폐혈성 쇼크, 및 시겔라증; 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈, 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환, 종양성 및 바이러스성 질환, 예컨대 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 및 HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS 각각을 치료하는데 유용하다.
- [0151] 보다 특히, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 구체적 상태 또는 질환은, 비제한적으로, 체장염 (급성 또는 만성), 천식, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 류마티스 관절염, 전신 홍반

성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 케양성 결장염, 크론병, 건선, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유발된 염증성 반응, 결핵, 아데롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 통풍, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장  $\beta$ -세포 질환; 광범성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염 및 다른 관절 염, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 골 흡수 질환, 동종이식편 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 감염에 대해 속발성인 악액질, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 케양성 결장염, 발열, 인플루엔자, 골다공증, 골관절염, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수 종, 폐혈증, 폐혈성 쇼크, 및 시겔라증; 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈, 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 암구 신생혈관화, 및 영아 혈관종; 바이러스성 질환 예컨대 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS, ARC 또는 악성종양, 및 포진; 졸중, 심근 허혈, 졸중 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재판류 손상, 혈전증, 심장 비대, 트롬빈-유발 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도페옥시다제 신다제-2와 연관된 상태, 및 심상성 천포창을 포함한다. 이러한 실시양태에는, 상태가 루푸스 신염 및 전신 홍반성 루푸스 (SLE)를 포함하는 루푸스, 크론병, 케양성 결장염, 동종이식편 거부, 류마티스 관절염, 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 심상성 천포창으로부터 선택된 것인 치료 방법이 포함된다. 상태가 졸중으로부터 유발되는 뇌 허혈 재판류 손상 및 심근경색으로부터 유발되는 심장 허혈 재판류 손상을 포함한 허혈 재판류 손상으로부터 선택된 것인 치료 방법이 또한 포함된다. 또 다른 치료 방법은 상태가 다발성 골수종인 것이다.

[0152] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 발텐스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 피부 미만성 대 B 세포 림프종 및 원발성 CNS 림프종을 포함한 암을 치료하는데 유용하다.

[0153] 또한, 본 발명의 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 억제제는 유도성 염증유발 단백질, 예컨대 프로스타글란딘 엔도페옥시드 신타제-2 (PGHS-2) (또한 시클로옥시게나제-2 (COX-2)로도 지칭됨), IL1, IL-6, IL-18, 케모카인의 발현을 억제한다. 따라서, 추가의 TLR7/8/9 연관 상태는 부종, 무통각, 열 및 통증, 예컨대 신경근육 통증, 두통, 암으로 인한 통증, 치통 및 관절염 통증을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 수의학적 바이러스 감염, 예컨대 렌티바이러스 감염, 예컨대, 비제한적으로 말 감염성 빈혈 바이러스; 또는 레트로바이러스 감염, 예컨대 고양이 면역결핍 바이러스, 소 면역결핍 바이러스, 및 개 면역결핍 바이러스를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0154] 따라서, 본 발명은 이러한 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 이러한 상태를 치료하는 방법을 제공한다. "치료 유효량"은 자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환을 억제하기 위해 단독으로 또는 조합하여 투여되는 경우에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0155] TLR7, TLR8, 또는 TLR9 연관 상태를 치료하는 방법은 화학식 I의 화합물을 단독으로, 또는 서로 조합하고/거나 이러한 상태를 치료하는데 유용한 다른 적합한 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, "치료 유효량"은 또한 TLR7, TLR8, 또는 TLR9를 억제하고/거나 TLR7, TLR8, 또는 TLR9와 연관된 질환을 치료하는데 효과적인 청구된 화합물의 조합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0156] 예시적인 이러한 다른 치료제는 코르티코스테로이드, 롤리프람, 칼포스틴, 시토카인-억제성 항염증 약물 (CSAID), 인터류킨-10, 글루코코르티코이드, 살리실레이트, 산화질소 및 다른 면역억제제; 핵 전위 억제제, 예컨대 데옥시스페르구알린 (DSG); 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예컨대 이부프로펜, 셀레콕시브 및 로페록시브; 스테로이드, 예컨대 프레드니손 또는 텍사메타손; 항바이러스제, 예컨대 아바카비르; 항증식제, 예컨대 메토트렉세이트, 페플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그라프(PROGRAF)®); 항-말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸; 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파이드; TNF- $\alpha$  억제제, 예컨대 테니답, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 및 라파마이신 (시클리무스 또는 라파뮨(RAPAMUNE)®) 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0157] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우에, 예를 들어, 의사 처방 참고집 (PDR)에 제시된 그러한 양으로 또는 다르게는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물을 투여하기 전에, 투여와 동시에, 또는 투여한 후에 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 IL-1 폐밀리 수용체 매개 질환을 포함하는 TLR7/8/9 수용체-

연관 상태를 치료할 수 있는 제약 조성물을 제공한다.

- [0158] 본 발명의 조성물은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들어 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 바와 같은 기술에 따라 통상적인 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 목적하는 투여 방식에 적절한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용함으로써 제제화될 수 있다.
- [0159] 따라서, 본 발명은 추가로 화학식 I의 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0160] "제약상 허용되는 담체"는 생물학적 활성제의 동물, 특히, 포유동물로의 전달을 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및, 표적화될 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 설명은 용이하게 이용가능한 다양한 출처 예컨대, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)]에서 발견되며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0161] 화학식 I에 따른 화합물은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요에 따라 또는 전달될 화학식 I 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.
- [0162] 또한 본 발명 내에는, 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 비-독성 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트 (집합적으로 본원에서 "담체" 물질로 지칭됨) 및, 원하는 경우에, 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 부류가 포함된다. 화학식 I의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 또는 비경구로 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복장내로, 피하로, 근육내로, 및 흉골내로, 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분, 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 봉해제, 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.
- [0163] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 혼탁액, 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위의 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0164] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 혼탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물을 제조하기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맛이 우수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 항산화제 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.
- [0165] 정제는, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 코팅되지 않거나, 또는 불쾌한 맛이 나는 약물의 나쁜 맛을 차폐하

거나 또는 위장관에서의 활성 성분의 봉해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 보다 긴 기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맷 차페 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0166] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대 예를 들어, 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0167] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0168] 수성 혼탁액은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 수성 혼탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 혼탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는 예를 들어 혼탁화제, 예컨대 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-파롤리돈, 트라가칸트 겹 및 아카시아 겹; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 햅타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수성 혼탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파르탐을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 함유할 수 있다.

[0169] 유성 혼탁액은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일; 또는 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀 중에 혼탁시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 혼탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대 예를 들어 밀립; 경질 파라핀; 및 세틸알콜을 함유할 수 있다. 맛이 우수한 유성 혼탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 적어도 1종의 감미제, 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 혼탁액에 첨가될 수 있다. 유성 혼탁액은, 예를 들어 항산화제, 예컨대 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0170] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 혼탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제, 및 혼탁화제는 상기에 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는 또한 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가로, 분산성 분말 및 과립은 또한 예를 들어, 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나 이에 제한되지 않는 적어도 1종의 부형제를 함유할 수 있다.

[0171] 그의 화학식 I의 적어도 1종의 화합물의 에멀젼은, 예를 들어 수중유 에멀젼으로서 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물을 포함하는 에멀젼의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 예를 들어 소르비탄 모노올레이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들) 포함 또는 불포함 유화제(들)는 소위 유화왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀젼은 또한 감미제, 향미제, 보존제, 및/또는 항산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀젼 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스팬(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

- [0172] 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 또한 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대 예를 들어 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀젼; 및 수성 또는 유질 혼탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0173] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 혼탁액의 형태일 수 있다. 이를 용액 및 혼탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하기 위한 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨 용액, 트라가칸트 검, 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식이 제약 기술분야에 널리 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 포함한 적합한 담체, 또는 시클로덱스트린 (즉, 캡티솔(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0174] 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 혼탁액일 수 있다. 이중 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균, 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 혼탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해 임의의 무자극 고정 오일은 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 사용될 수 있다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제조에서의 용도를 확인한다.
- [0175] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀젼은, 예를 들어 1) 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대 예를 들어 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 I 함유 유성 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 배합하고; 3) 배합물을 가공하여 마이크로에멀젼을 형성함으로써 제조될 수 있다.
- [0176] 멸균 수성 또는 유질 혼탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 혼탁액은 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 혼탁액은 멸균 비-독성의 허용되는 용매 또는 혼탁 매질, 예컨대 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대 예를 들어 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0177] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween), 폴리에톡실화 피마자 오일, 예컨대 크레모포르(CREMOPHOR) 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 시클로덱스트린, 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-시클로덱스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 히드록시알킬시클로덱스트린, 예를 들어 2- 및 3-히드록시프로필-시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는 데 유리하게 사용될 수 있다.
- [0178] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하기 위해 통상적인 약학 방법에 따라 가공될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제, 및 퍼퓸제를 포함할 수 있다.
- [0179] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다. 따라서, 투여 요법은 폭넓게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 정례적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한

다.

[0180] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 표시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있는 바와 같이, 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.

[0181] 본 발명의 제약 조성물은 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클로부터 선택되는 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함한다.

[0182] 본 발명은 또한 제조 물품을 포괄한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나, 이에 제한되지 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 제1 용기 내에 배치된 제약 조성물 (여기서 조성물은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함함); 및 (c) 제약 조성물이 염증성 장애 및/또는 자가면역 질환의 치료에 사용될 수 있음 (이전에 정의된 바와 같음)이 기재되어 있는 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 염증성 장애 및/또는 자가면역 질환을 치료하기 위해 제약 조성물을 제2 치료제와 조합하여 사용할 수 있음 (이전에 정의된 바와 같음)을 언급한다. 제조 물품은 (d) 제2 용기를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내부에 배치되고, 성분 (c)는 제2 용기 내부에 또는 외부에 배치된다. 제1 및 제2 용기 내에 배치된다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.

[0183] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하는데 사용되는 리셉터를이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0184] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 제1 용기에 대한 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 배치된다. 제2 용기의 외부에 배치되는 경우에, 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

[0185] 패키지 삽입물은 제1 용기 내에 배치된 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 한 실시양태에서, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인되었다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 재료로 제조될 수 있다. 예를 들어, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 재료 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착성-이면 종이 또는 플라스틱 등)이다.

#### 제조 방법

[0187] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용되는 모든 참고문헌은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0188] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 중에서 수행된다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응을 위한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되어야 하는

것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성이 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 따라서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 대해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인지될 것이다. 숙련된 기술자에게 많은 대안을 기재하고 있는 권위 있는 설명은 [Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999)]이다.

[0189] 화학식 I의 화합물은 하기 반응식에 예시된 방법을 참조하여 제조될 수 있다. 그에 제시된 바와 같이, 최종 생성물은 화학식 I과 동일한 구조 화학식을 갖는 화합물이다. 화학식 I의 임의의 화합물은 적절한 치환과 함께 시약의 적합한 선택에 의해 반응식에 의해 제조될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 용매, 온도, 압력, 및 다른 반응 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조된다. 화합물의 구성성분은 여기에 또는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같다.

[0190] 실시예

[0191] 화학식 I의 화합물, 및 화학식 I의 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 제조는 하기 실시예에 제시된 절차 및 관련 절차를 사용하여 제조할 수 있다. 이들 실시예에 사용된 방법 및 조건, 및 이들 실시예에서 제조된 실제 화합물은 제한하려는 의도가 아니라, 화학식 I의 화합물이 어떻게 제조될 수 있는지를 입증하는 것을 의도한다. 이들 실시예에 사용된 출발 물질 및 시약은, 본원에 기재된 절차에 의해 제조되지 않는 경우에, 일반적으로 상업적으로 입수가능하거나, 또는 화학 문헌에 보고되어 있거나, 또는 화학 문헌에 기재된 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0192] 약어

[0193] Ac 아세틸

[0194] ACN 아세토니트릴

[0195] anhyd. 무수

[0196] aq. 수성

[0197] Bn 벤질

[0198] Boc-무수물 디-tert-부틸 디카르보네이트

[0199] Bu 부틸

[0200] Boc tert-부톡시카르보닐

[0201] CV 칼럼 부피

[0202] DCE 디클로로에탄

[0203] DCM 디클로로메탄

[0204] DMAP 디메틸아미노피리딘

[0205] DMF 디메틸포름아미드

[0206] DMSO 디메틸су阜시드

[0207] EtOAc 에틸 아세테이트

[0208] Et 에틸

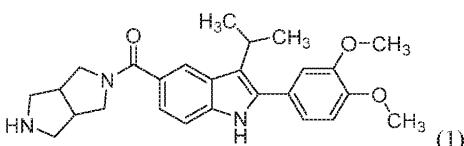
[0209] Et<sub>3</sub>N 트리에틸아민

[0210] H 또는 H<sub>2</sub> 수소

[0211]	h, hr 또는 hrs	시간
[0212]	hex	헥산
[0213]	i	이소
[0214]	HCl	염산
[0215]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0216]	LC	액체 크로마토그래피
[0217]	LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광측정법
[0218]	LiAlH <sub>4</sub>	수소화알루미늄리튬
[0219]	M	몰
[0220]	mM	밀리몰
[0221]	Me	메틸
[0222]	MeOH	메탄올
[0223]	MHz	메가헤르츠
[0224]	min.	분
[0225]	mins	분
[0226]	M <sup>+1</sup>	(M+H) <sup>+</sup>
[0227]	MS	질량 분광측정법
[0228]	n 또는 N	노르말
[0229]	NBS	n-브로모숙신이미드
[0230]	NCS	n-클로로숙신이미드
[0231]	nm	나노미터
[0232]	nM	나노몰
[0233]	NMP	N-메틸피롤리디논
[0234]	Pd/C	탄소 상 팔라듐
[0235]	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-B]스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
[0236]	Ph	페닐
[0237]	Pr	프로필
[0238]	PSI	제곱 인치당 파운드
[0239]	Ret Time	체류 시간
[0240]	sat.	포화
[0241]	SFC	초임계 유체 크로마토그래피
[0242]	TEA	트리에틸아민
[0243]	TFA	트리플루오로아세트산
[0244]	THF	테트라히드로푸란
[0245]	Tr	트리틸: 트리페닐메틸

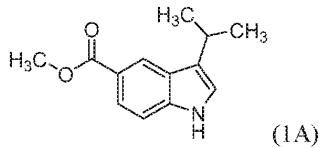
- [0246] Ts 토실: *p*-톨루엔솔포닐
- [0247] XPhos 전축매 G2 클로로(2-디시클로헥실포스파노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)
- [0248] 분석용 및 정제용 HPLC 조건:
- [0249] QC-ACN-AA-XB: 칼럼: 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0250] QC-ACN-TFA-XB: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0251] 방법 A1: L3 액퀴티: 칼럼: (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상: (A) 물; (B) 아세토니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0 내지 1분) 98% B (1.5분까지) 98%-2% B (1.6분까지); 구배 시간: 1.6분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서 UV; 검출기 2: MS (ESI<sup>+</sup>).
- [0252] 방법 B1: L2 액퀴티; 칼럼: (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상: (A) 물; (B) 아세토니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0 내지 1분), 98%-2% B (1.5분까지); 구배 시간: 1.8분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서 UV; 검출기 2: MS (ESI<sup>+</sup>).
- [0253] 방법 C1 SCP: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함. 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0254] 방법 D1 SCP: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0255] 방법 D2 SCP: 칼럼: 엑스브리지(XBridge) C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분 검출: 220 nm에서 UV.
- [0256] 방법 D3 SCP: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 6-46% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분 검출: 220 nm에서 UV.
- [0257] 방법 E1 iPAC: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18 4.6 x 50 mm 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함. 온도: 50°C; 구배: 1분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 4 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0258] 방법 F1 iPAC: 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH C18 2.1x50 mm 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 2.20분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 0.800 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0259] (A): 칼럼-아센티스 익스프레스(Ascentis Express) C18 (50 x 2.1 mm-2.7 μm) 이동상 A: 물 중 10 mM NH<sub>4</sub>COOH: ACN (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM NH<sub>4</sub>COOH: ACN (02:98), 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 유량 = 1 mL/분.
- [0260] (B): 워터스 액퀴티 BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm; 완충제: 5 mM 아세트산암모늄 (HCOOH를 사용하여 pH 5로 조정됨), 용매 A: 완충제:ACN (95:5), 용매 B: 완충제:ACN (5:95), 방법:%B: 0분-5%: 1.1분 -95%: 1.7분-95%, 유량: 0.8 mL/분.

- [0261] (C): 칼럼-아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1 mm-2.7 μm) 이동상 A: 물 중 0.1% HCOOH; 이동상 B: ACN. 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.0 mL/분.
- [0262] (D): 키нетекс(Kinetex) XB-C18 (75 x 3 mm) 2.6 μm; 용매 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (02:98); 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0263] (E): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1)mm, 2.7 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM NH<sub>4</sub>OAc 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM NH<sub>4</sub>OAc 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분.
- [0264] (F): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1)mm, 2.7 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분.
- [0265] (G): 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 μm; 용매 A = 100% 물, 0.05% TFA 포함; 용매 B = 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA 포함; 구배 = 1분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0266] (H): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1 mm) 1.7 μm, 아센티스 C8 NH<sub>4</sub>COOH 5 min. M, 이동상 A:-10 mM 포름산암모늄: ACN (98:2), 이동상 B: -10 mM 포름산암모늄: ACN (2:98), 구배: 20%-100% B (0-4분); 100% B (4-4.6분); 유량: 1 mL/분.
- [0267] (I) 칼럼: 선파이어(Sunfire) C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.05% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.05% TFA 포함; 온도: 50°C; 구배: 12분에 걸쳐 10-100% B; 유량: 1 mL/분.
- [0268] (J) 칼럼: 선파이어 C18 (4.6 x 150)mm, 3.5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.05% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.05% TFA 포함.
- [0269] (K) 워터스 액퀴티 SDS; 이동상: A: 물 B: ACN; 5%-95% B 1분 내; 구배 범위: 50%-98% B (0-0.5분); 98% B (0.5 분-1분); 98%-2% B (1-1.1분); 실행 시간: 1.2분; 유량: 0.7 mL/분; 분석 시간: 1.7분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서 UV; 검출기 2: MS (ES<sup>+</sup>).
- [0270] (L) 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm. 완충제: 5 mM 아세트산암모늄; 이동상 A: 완충제:ACN (95:5); 이동상 B:완충제:ACN (5:95) 방법: %B: 0분-20%:1.1분 -90%:1.7분-90%. 실행 시간: 2.25분; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서 UV; 검출기 2: MS (ES<sup>+</sup>).
- [0271] (M): 키네텍스 SBC18 (4.6 x 50 mm) 5 μm; 용매 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (02:98); 온도: 50°C; 구배: 30-100% B (0-4분), 100% B (4-4.6분), 100-30% B (4.6-4.7분), 30% B (4.7-5.0분); 유량: 1.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0272] (N): 칼럼-아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1 mm-2.7 μm) 이동상 A: 물 중 10 mM NH<sub>4</sub>COOH: ACN (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM NH<sub>4</sub>COOH: ACN (02:98), 구배: 0-100% B (0-1.7분); 100% B (1.7-3.4분). 유량 = 1 mL/분.
- [0273] (O) 워터스 액퀴티 SDS 칼럼 BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm. 상 A: 물 중 완충제; 이동상 B: ACN 중 완충제, 구배: 20-98% B (0-1.25분); 98% B (1.25-1.70분); 98%-2% B (1.70-1.75분); 유량 = 0.8 mL/분.
- [0274] 실시예 1
- [0275] 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-{옥타하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2-카르보닐}-3-(프로판-2-일)-1H-인돌



[0276]

[0277] 중간체 1A: 메틸 3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트



[0278]

MeOH (80.00 mL) 및 DMF (80.00 mL) 중 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (4.00 g, 16.80 mmol)의 용액에 아세트산팔라듐 (II) (0.754 g, 1.119 mmol) 및 DPPF (2.79 g, 5.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하고, TEA (7.02 mL, 50.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 CO 기체의 존재 하에 5 kg 압력으로 100°C에서 오토클레이브 중에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시켰다. 고체를 여과하고, EtOAc (2 X 30 mL)로 세척하고, 합한 여과물을 수집하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 120 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (3.42 g, 15.74 mmol, 94% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[0280]

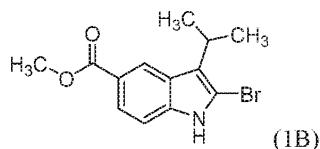
LCMS 체류 시간 0.96분 [G].

[0281]

MS m/z: 218.6 [M+H]<sup>+</sup>.

[0282]

중간체 1B: 메틸 2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트



[0283]

DCE (20 mL) 중 메틸 3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.790 g, 2.69 mmol)의 용액에 실온에서 NBS (0.479 g, 2.69 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 물 (5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 X 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% EtOAc로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.582 g, 1.965 mmol, 73.0% 수율)을 연갈색 고체로서 수득하였다.

[0285]

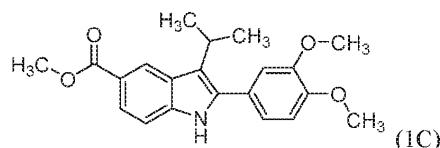
LCMS 체류 시간 1.05분 [G].

[0286]

MS m/z: 298 [M+2]+H]<sup>+</sup>.

[0287]

중간체 1C: 메틸-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트



[0288]

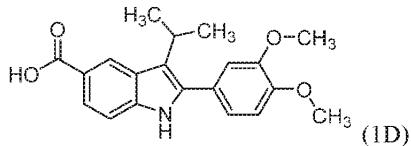
디옥산 (12.00 mL) 및 물 (3.00 mL) 중 메틸 2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.570 g, 1.925 mmol), (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.736 g, 4.04 mmol) 및 탄산세슘 (1.881 g, 5.77 mmol)의 용액을 30분 동안 탈기하였다. 다음에, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.222 g, 0.192 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 물 (5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 X 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해, 24g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% EtOAc로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 2-

(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.520 g, 1.471 mmol, 76% 수율)을 연한 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0290] LCMS 체류 시간 1.13분 [G].

[0291] MS m/z: 354 [M+H]<sup>+</sup>.

[0292] 중간체 1D: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산



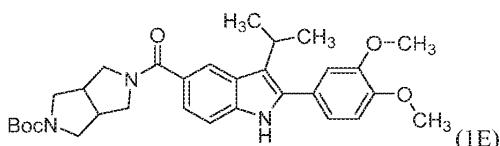
[0293]

[0294] THF (8.00 mL), MeOH (4.00 mL) 및 물 (2.000 mL) 용매 혼합물을 중 메틸 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.325g, 0.920 mmol)의 용액에 수산화리튬 (0.110 g, 4.60 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질이 남아있음을 나타내었다. 반응 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물/고체를 물 (20 mL)에 첨가하고, EtOAc (1 X 20 mL)로 세척하고, 이어서 수성 슬러리를 1.5 N HCl을 사용하여 산 pH가 되도록하고, 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산 (0.210 g, 0.619 mmol, 67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0295] LCMS 체류 시간 0.97분 [G].

[0296] MS m/z: 340.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0297] 중간체 1E: tert-부틸 5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로 피롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트



[0298]

[0299] DCM (2.00 mL) 및 DMF (2.00 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산 (0.095 g, 0.280 mmol)의 용액에 실온에서 tert-부틸 헥사히드로피롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.059 g, 0.280 mmol) 및 EDC (0.080 g, 0.420 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 물 (5 mL)의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 10% MeOH (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 (10 mL), 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 12 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 순수한 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로 피롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.101 g, 0.189 mmol, 67% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0300] LCMS 체류 시간 1.12분 [G].

[0301] MS m/z: 534 [M+H]<sup>+</sup>.

[0302] 실시예 1:

[0303] 디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로피롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.190 g, 0.356 mmol)에 0°C에서 디옥산 중 4 N HCl의 용액 (0.50 mL, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (2 X 5 mL)로 연화처리하여 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(헥사히드로피롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일) 메타논 히드로클로라이드 (0.161 g, 0.343 mmol, 96% 수율)을 연황색 고체로서

수득하였다.

[0304] LCMS 체류 시간 0.82분 [G].

[0305] MS m/z: 434.2 [M+H]<sup>+</sup>;

[0306] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.24 (s, 1 H), 9.22 (bs, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.15-7.03 (m, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78-3.72 (m, 3 H), 3.65-3.51 (m, 2 H), 3.48-3.27 (m, 3 H), 3.14-2.98 (m, 3 H), 1.45-1.42 (m, 6 H).

[0307] 표 1의 실시예를 실시예 1에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

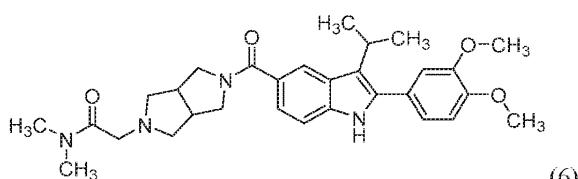
[0308] 표 1

Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS MH <sup>+</sup>	체류 시간(분)	HPLC 방법
2		435.57	436	1.398	E
3		366.46	367	1.633	F
4		352.43	353	1.478	F
5		419.53	420	1.26	E

[0309]

[0310] 실시예 6

[0311] 2-{5-[2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(프로판-2-일)-1H-인돌-5-카르보닐]-옥타하드로피롤로 [3,4-c]페롤-2-일}-N,N-디메틸아세트아미드



[0312]

[0313] THF (2.00 mL) 및 DMF (1.00 mL) 중 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) (헥사하드로피롤로 [3,4-c]페롤-2(1H)-일) 메타논 히드로클로라이드 (0.040 g, 0.085 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.036 mL, 0.255 mmol) 및 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (0.016 g, 0.128 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 역상 정제용 HPLC에 의해 방법 D2를 사용하여

정제하였다. 화합물을 함유하는 분획을 합하고, 진백(Genevac)을 사용하여 증발 건조시켜 2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로피롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드(0.032 g, 0.059 mmol, 69% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0314] LCMS 체류 시간 2.10분 [H], MS m/z: 519.2 (M+H);

[0315]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.12–7.04 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.88–3.82 (m, 3 H), 3.38–3.36 (m, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 2.98 – 2.93 (m, 5 H), 2.86 – 2.42 (m, 5 H), 1.45–1.42 (m, 6 H).

[0316] 표 2의 실시예를 실시예 6에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

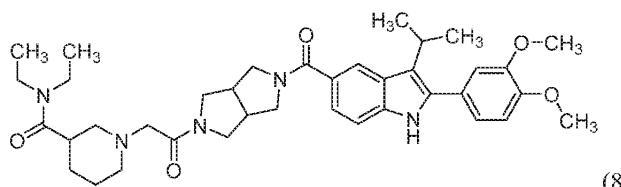
[0317] 표 2

Ex No.	구조	Mol Wt.	LCMS MH <sup>+</sup>	체류 시간 (분)	HPLC 방법
7		504.63	505.4	1.461	E

[0318]

[0319] 실시예 8

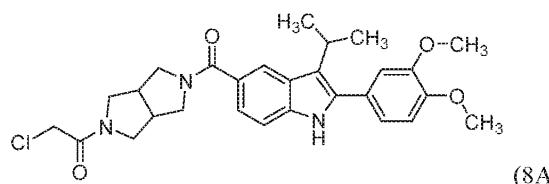
[0320] 1-(2-{5-[2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(프로판-2-일)-1H-인돌-5-카르보닐]-옥타히드로피롤로[3,4-c]페롤-2-일}-2-옥소에틸)-N,N-디에틸페페리딘-3-카르복스아미드



(8)

[0321]

[0322] 중간체 8A: 2-클로로-1-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로 피롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)에타논



(8A)

[0323]

[0324] THF (5.00 mL) 중 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(헥사히드로피롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)에타논 히드로클로라이드 (0.160 g, 0.340 mmol)의 용액 (화합물이 완전히 용해되지는 않았음)에 0°C에서 DIPEA (0.178 mL, 1.021 mmol)를 첨가하였다 (화합물이 완전히 용해되지는 않았음). 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 클로로아세틸 클로라이드 (0.030 mL, 0.374 mmol)를 동일한 온도에서 첨가하였다. 교반을 실온에서 12시간 동안 계속하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 12%의 출발 물질이 남아있음을 나타내었다. 추가량의 클로로아세틸 클로라이드 (0.2 당량)를 첨가하고, 추가로 3시간 동안 반응이 진행되도록 하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 물의 첨가로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 X 20 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 2-클로로-1-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로 피롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)에타논 (0.168 g, 0.329 mmol, 97% 수율)을 점착성 고체로서 수득하였다.

[0325] LCMS 체류 시간 1.08분 [G].

[0326] MS m/z: 510.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0327] 실시예 8:

[0328] THF (2.00 mL) 중 2-클로로-1-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)에타논 (0.100 g, 0.196 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.082 mL, 0.588 mmol) 및 N,N-디에틸니페코트아미드 (0.055 mL, 0.294 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하고, 농축시켜 조화합물을 수득하였다. 조 샘플을 역상 정제용 HPLC에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물 함유 분획을 수집하고, 농축시키고, 동결건조시켜 1-(2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복스아미드, TFA (0.072 g, 0.089 mmol, 45% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0329] LCMS 체류 시간 1.08분 [G].

[0330] MS m/z: 658.4 [M+H]<sup>+</sup>;

[0331] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11.21 (s, 1 H), 9.69-9.46 (br m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.38-7.31 (m, 1 H), 7.29-7.22 (m, 1 H), 7.15-7.04 (m, 3 H), 4.29-2.88 (m, 28 H), 1.92-1.78 (m, 4 H), 1.42-1.40 (m, 6 H), 1.17-1.11 (m, 3 H), 1.09-0.93 (m, 3 H).

[0332] 하기 실시예를 실시예 8에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

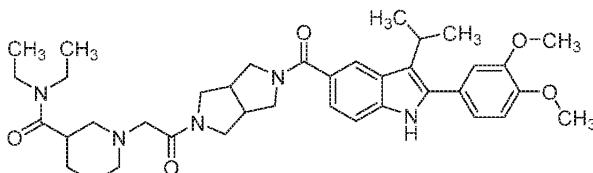
[0333] 표 3

Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS MH <sup>+</sup>	체류 시간 (분)	HPLC 방법
9		518.66	519.4	1.126	F

[0334]

[0335] 실시예 10 및 11

[0336] 1-(2-{5-[2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(프로판-2-일)-1H-인돌-5-카르보닐]-옥타히드로 페롤로[3,4-c]페롤-2-일}-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복스아미드.



(10-11)

[0337]

[0338] 실시예 8의 라세미 혼합물을 분리하여 2개의 개별 거울상이성질체를 수득하였다. 하기 칼럼을 사용하는 키랄 (Chiral) HPLC: 키랄팩(Chiralpak) IA (250 X 4.6)mm, 5 μm, 실행 시간: 25분, 유량: 0.7 mL/분, 이동상: 0.2% DEA n-헥산:에탄올:50:50, 파장: 220 라세미. 정제용 정제 후, 거울상이성질체를 개별적으로 수집하고, 농축시키고, 동결건조시켜 백색 고체로서의 1-(2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸 피페리딘-3-카르복스아미드 (0.022 g, 0.032 mmol, 34.0% 수율) (피크-1, 키랄 HPLC RT-10.456) 및 백색 고체로서의 1-(2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복스아미드 (0.026 g, 0.039 mmol, 42% 수율) (피크-2, 키랄 HPLC RT-12.331)을 수득하였다.

[0339] 실시예 10: 거울상이성질체 1:

[0340] LCMS 채류 시간 1.861분 [H], MS m/z: 658.4 (M+H);

[0341]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.21 (s, 1 H), 9.69–9.46 (br m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.38–7.31 (m, 1 H), 7.29–7.22 (m, 1 H), 7.15–7.04 (m, 3 H), 4.29–2.88 (m, 28 H), 1.92–1.78 (m, 4 H), 1.42–1.40 (m, 6 H), 1.17–1.11 (m, 3 H), 1.09–0.93 (m, 3 H).

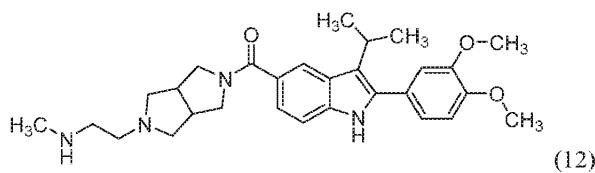
[0342] 실시예 11: 거울상이성질체 2:

[0343] LCMS 채류 시간 1.853분 [H], MS m/z: 658.4 (M+H);

[0344]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.21 (s, 1 H), 9.69–9.46 (br m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.38–7.31 (m, 1 H), 7.29–7.22 (m, 1 H), 7.15–7.04 (m, 3 H), 4.29–2.88 (m, 28 H), 1.92–1.78 (m, 4 H), 1.42–1.40 (m, 6 H), 1.17–1.11 (m, 3 H), 1.09–0.93 (m, 3 H).

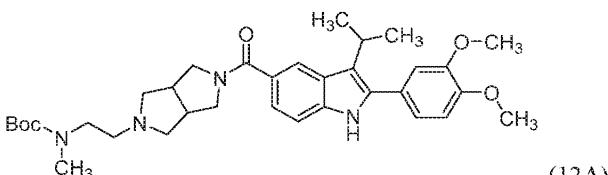
[0345] 실시예 12

[0346] (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(5-(2-(메틸아미노)에틸)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논



[0347]

[0348] 중간체 12A: tert-부틸 (2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로 페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트



[0349]

[0350] MeOH (3 mL) 중 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) (헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일) 메타논 히드로클로라이드 (0.050 g, 0.106 mmol)의 용액에 0°C에서 N-Boc-(메틸아미노)아세트알데히드 (0.028 g, 0.160 mmol) 및 TEA (0.030 mL, 0.213 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 아세트산 (0.20 mL, 3.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 다시 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (0.012 g, 0.319 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 정지하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 회전증발기를 사용하여 혼합물로부터 메탄올을 제거하고, 잔류물을 DCM 중 10% MeOH (2 X 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 농축시켜 조 tert-부틸 (2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트를 점착성 고체로서 수득하였다.

[0351] LCMS 채류 시간 1.10분 [H], MS m/z: 591.4 (M+H).

[0352] 실시예 12:

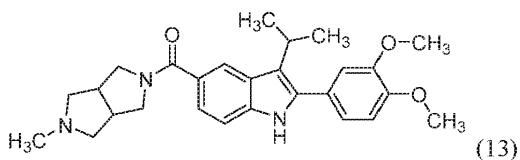
[0353] DCM (2.00 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (0.063 g, 0.106 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LCMS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(5-(2-(메틸아미노)에틸)헥사히드로 페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논 (0.014 g, 0.028 mmol, 26% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0354] LCMS 체류 시간 1.90분 [E], MS m/z: 491.2 (M+H):

[0355]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11.20 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 8.4Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.12–7.04 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.76–3.74 (m, 2 H), 3.55–3.42 (m, 3 H), 2.86 –2.74 (m, 4 H), 2.66–2.52 (m, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.48–2.40 (m, 3 H), 1.43 (d, J = 12.4 Hz, 6 H).

[0356] 실시예 13

[0357] (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-օ]소프로필-1H-인돌-5-일)(5-메틸헥사히드로 피롤로[3,4-c] 피롤-2(1H)-일)메타논



[0358]

MeOH (3.00 mL) 중 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-օ]소프로필-1H-인돌-5-일) (헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메타논 히드로클로라이드 (0.044 g, 0.094 mmol)의 용액에 0°C에서 물 중 포름알데히드 (0.1 mL, 1.271 mmol) 및 아세트산 (0.016 mL, 0.281 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 다시 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (10.63 mg, 0.281 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 회전증발기를 사용하여 반응 혼합물로부터 메탄올을 제거하고, 잔류물을 DCM 중 10% MeOH (2 X 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LCMS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-օ]소프로필-1H-인돌-5-일)(5-메틸헥사히드로 피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메타논 (0.027 g, 0.058 mmol, 62% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0360] LCMS 체류 시간 1.966분 [E], MS m/z: 448.2 (M+H);

[0361]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7.93 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.11–7.06 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.89–3.81 (m, 2 H), 3.80–3.72 (m, 2 H), 3.48–3.37 (m, 1 H), 3.09–2.95 (m, 4 H), 2.65–2.54 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

[0362] 표 4의 실시예를 실시예 13에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0363] 표 4

Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS MH <sup>+</sup>	체류 시간 (분)	HPLC 방법
14		475.63	476.4	6.564	I
15		530.71	531	1.356	E

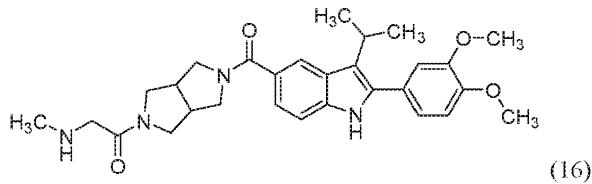
[0364]

[0365]

실시예 16

[0366]

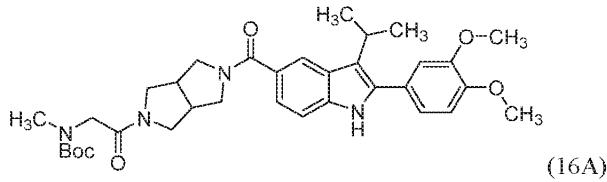
1-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로 피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-(메틸아미노)에타논



[0367]

[0368]

중간체 16A: tert-부틸 (2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로 피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트



[0369]

[0370]

DMF (3.00 mL) 중 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) (헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메타논 히드로클로라이드 (0.030 g, 0.064 mmol)의 용액에 0°C에서 TEA (0.027 mL, 0.191 mmol), 2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)아세트산 (0.018 g, 0.096 mmol), 및 HATU (0.049 g, 0.128 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM 중 10% MeOH (2 X 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 농축시켜 조 tert-부틸 (2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-옥소에틸) (메틸)카르바메이트를 점착성 고체로서 수득하였다.

[0371]

LCMS 체류 시간 0.92분 [G].

[0372]

MS m/z: 505.8 [ $\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$ ]<sup>+</sup>.

[0373]

실시예 16:

[0374]

DCM (2.00 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-옥소에틸) (메틸)카르바메이트 (0.039 g, 0.064 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.2 mL, 2.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 조 물질을 정제용 LCMS 방법 D2에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 1-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-(메틸아미노)에타논, TFA (0.015 g, 0.024 mmol, 38% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0375]

LCMS 체류 시간 1.148분 [E].

[0376]

MS m/z: 505.4 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>;

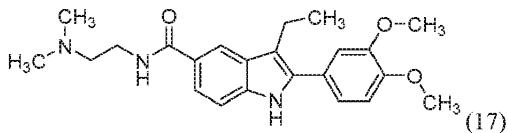
[0377]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 11.20 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.26 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1 H), 7.11-7.04 (m, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80-3.75 (m, 2 H), 3.66-3.58 (m, 2 H), 3.46-3.31 (m, 4 H), 3.27-3.22 (m, 2 H), 3.02-2.97 (m, 1 H), 2.91-2.83 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 6 H).

[0378]

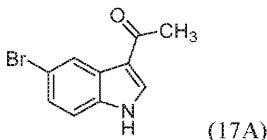
실시예 17

[0379] 2-(3,4-디메톡시페닐)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드



[0380]

[0381] 중간체 17A: 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)에타논



[0382]

[0383] 툴루엔 (10 mL) 중 5-브로모-1H-인돌 (1 g, 5.10 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (0.725 mL, 10.20 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 이어서 염화주석 (IV) (10.20 mL, 10.20 mmol)을 적가하였다. 반응 온도를 주위 온도로 올리고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. LC/MS은 반응의 완결을 나타내었다. 반응물을 냉수로 켄칭하였다. 황색 고체를 침전시키고, 여과에 의해 수집하였다. 반응 고체를 진공 여과로 공기 건조시켰다. 잔류물을 물로 세척하고, 진공 하에 12시간 동안 건조시켰다. 건조된 고체를 건조 툴루엔으로 추가로 연화처리하고, 수집하여 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)에타논 (1 g, 82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0384]

LCMS 체류 시간 2.13분 [D].

[0385]

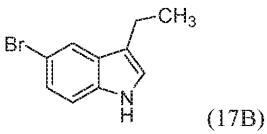
MS m/z: 237 (M+H).

[0386]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.11 (br. s., 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.33-8.29 (m, 1 H), 7.43 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H).

[0387]

중간체 17B: 5-브로모-3-에틸-1H-인돌



[0388]

[0389] THF (30 mL) 중 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)에타논 (3 g, 12.60 mmol)의 용액에 주위 온도에서 LAH (6.30 mL, 12.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. LC/MS은 반응의 완결을 나타내었다. 반응물을 냉수로 천천히 켄칭하였다. 백색 잔류물이 침전되었다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 유기 층을 농축시키고, 용리액으로서 석유 에테르:에틸 아세테이트 (8:2)을 사용하여 24 g 실리카 칼럼 상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-3-에틸-1H-인돌 (1.8 g, 64% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0390]

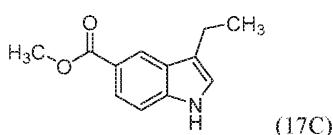
LCMS 체류 시간 2.35분 [D].

[0391]

MS m/z: 224 (M+H).

[0392]

중간체 17C: 메틸 3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트



[0393]

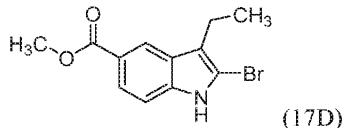
[0394] 메탄올 (20 mL) 및 DMSO (20 mL) 중 5-브로모-3-에틸-1H-인돌 (2g, 8.92 mmol)의 용액에 DPPF (0.990 g, 1.785 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.200 g, 0.892 mmol)를 첨가하였다. 용액을 아르곤을 사용하여 10분 동안 탈기하였다. 반응물을 CO 기체로 포화시킨 후, TEA (3.11 mL, 22.31 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 CO의 존재 하에

80°C로 12시간 동안 가열하였다. LC/MS은 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 에스테르를 수득하였으며, 이를 추가로 40 g 실리카 칼럼을 이용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 석유 에테르: 에틸 아세테이트 (6:4)로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.75 g, 41% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0395] LCMS 체류 시간 2.21분 [D].

[0396] MS m/z: 204.2 (M+H).

[0397] 중간체 17D: 메틸 2-브로모-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트



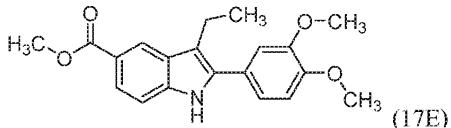
[0398]

DCE (40 mL) 중 메틸 3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.75 g, 3.69 mmol)에 주위 온도에서 DCE (40 mL) 중 NBS (0.657 g, 3.69 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. LC/MS은 반응의 완결을 나타내었다. 반응물을 아황산나트륨 용액 5 mL로 켄칭하였다. 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 DCM (15 mL)에 녹이고, 여과하고, 40g 실리카 겔 칼럼 상에 로딩하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 용리시켰다. 분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 2-브로모-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.56 g, 53% 수율)을 백색 밤포체로서 수득하였다.

[0400] LCMS 체류 시간 2.36분 [D].

[0401] MS m/z: 282 (M+H).

[0402] 중간체 17E: 메틸 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트



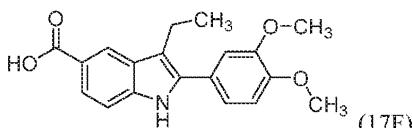
[0403]

메틸 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.45 g, 83% 수율)을, 출발 중간체로서 메틸 2-브로모-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트 (560 mg, 1.985 mmol)를 사용하여 중간체 1C의 제조에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0405] LCMS 체류 시간 2.1분 [D].

[0406] MS m/z: 340.2 (M+H).

[0407] 중간체 17F: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실산



[0408]

2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실산 카르복실레이트 (0.35 g, 81% 수율)을, 출발 중간체로서의 메틸 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.45 g, 1.326 mmol)을 사용하여 중간체 1D에 기재된 일반적 제조에 따라 제조하였다.

[0410] LCMS 체류 시간 2.1분 [D].

[0411] MS m/z: 326.2 (M+H).

[0412] 실시예 17:

2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실산 (10 mg, 0.031 mmol), HATU (14.02 mg, 0.037 mmol) 및 상

응하는 아민 (0.037 mmol)이 들은 바이알에 DMF (0.5 mL) 및 DIPEA (0.016 mL, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 조 샘플을 역상 정제용 HPLC에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하였다. 화합물을 함유하는 분획을 합하고, 진백을 사용하여 증발 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복스아미드 (6.1 mg, 0.015 mmol, 50% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[0414] LCMS 체류 시간 1.037분 [E].

[0415] MS m/z; 396.2 (M+H);

[0416]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11.25 (s, 1 H), 8.25 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.63 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.20–7.10 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.42–3.36 (m, 2 H), 2.92 – 2.86 (m, 2 H), 2.46 – 2.42 (m, 2 H), 2.21 (s, 6 H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

[0417] 표 5의 실시예를 실시예 17에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0418] 표 5

Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS MH <sup>+</sup>	체류 시간 (분)	HPLC 방법
18		428.5	429	1.48	E
19		449.6	450.2	1.054	E
20		420.55	421.2	3.012	E
21		446.51	447	1.42	E
22		429.52	430.2	2.463	E
23		518.68	519.4	1.201	E

[0419]

24		443.55	444	1.58	E
25		490.65	491.2	1.133	E
26		435.52	436.2	2.181	E
27		422.53	423.2	2.642	E
28		408.5	409.2	2.369	E
29		421.54	422.3	1.373	E
30		421.54	422.3	1.374	E
31		435.57	436.2	1.077	E

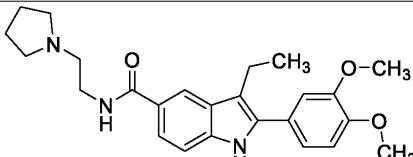
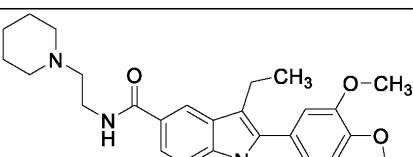
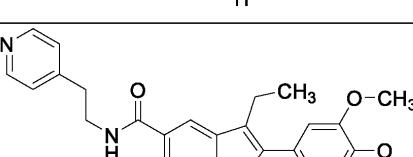
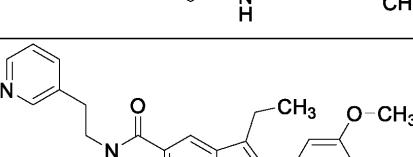
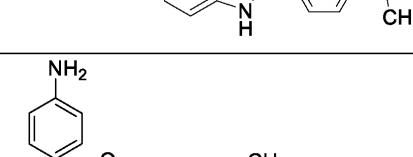
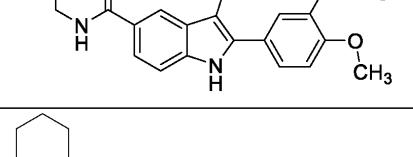
[0420]

32		420.55	421.3	2.070	E
33		491.63	492.2	2.578	E
34		435.52	436.2	2.124	E
35		449.55	450.2	2.229	E
36		490.65	491.2	2.181	E
37		497.64	498.2	2.924	E
38		435.57	436.2	1.499	E
39		421.54	422.3	1.493	E
40		437.54	438.2	2.130	E

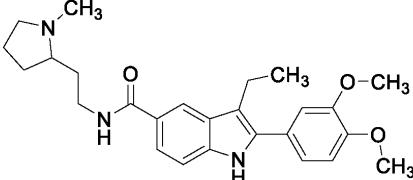
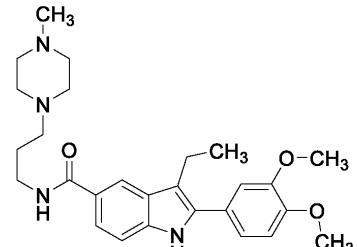
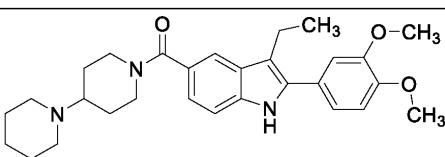
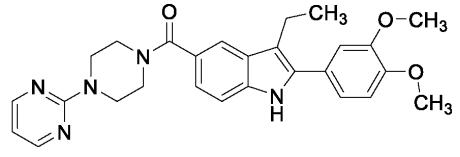
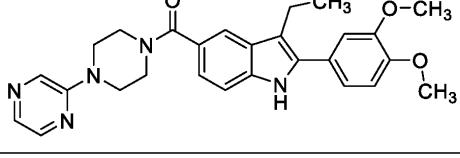
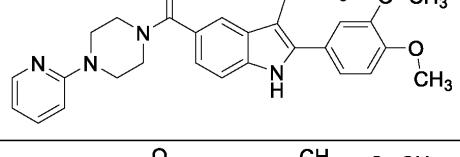
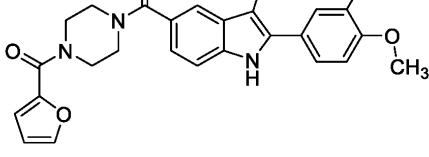
[0421]

41		451.57	452.3	1.481	E
42		506.65	507.4	1.353	E
43		404.47	405.3	1.681	E
44		415.49	416.2	2.416	E
45		497.61	498.2	2.940	E
46		498.63	499.4	1.262	E
47		421.54	422.2	0.997	E

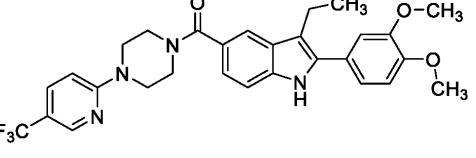
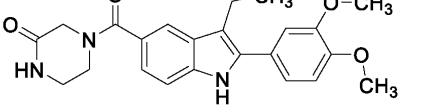
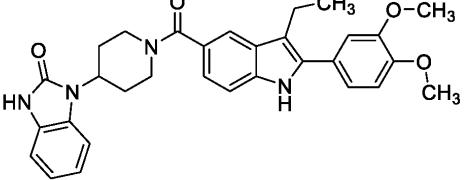
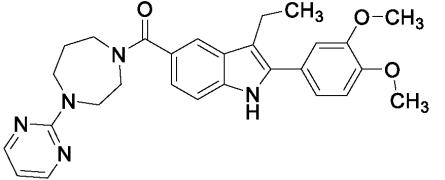
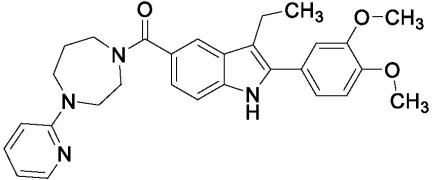
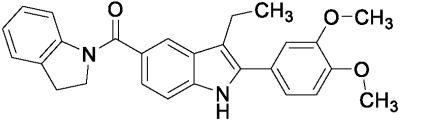
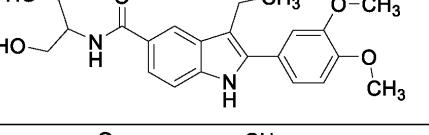
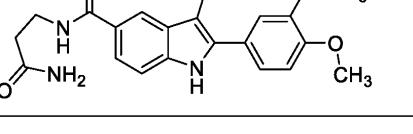
[0422]

48		421.54	422.2	1.054	E
49		435.57	436.2	1.203	E
50		429.52	430	1.366	E
51		429.52	430	1.383	E
52		429.52	430.3	1.505	E
53		449.6	450.4	1.238	E

[0423]

54		435.57	436.2	1.086	E
55		464.61	465.2	1.088	E
56		475.63	476.2	1.204	E
57		471.56	472	1.642	E
58		471.56	472	1.508	E
59		470.57	471	1.711	E
60		487.56	488.3	1.538	E

[0424]

61		538.57	539.2	3.103	E
62		407.47	408.2	2.091	E
63		524.62	525.2	2.511	E
64		485.59	486.3	1.703	E
65		484.6	485.3	1.792	E
66		426.52	427.3	2.057	E
67		398.46	399.2	2.070	E
68		395.46	396	1.092	E

[0425]

69		368.43	369.3	1.213	E
70		418.46	417	1.905	E
71		487.62	488	1.51	E
72		410.51	411.3	1.570	E
73		423.56	424.2	1.263	E
74		423.56	424.2	1.092	E
75		409.53	410.2	2.040	E

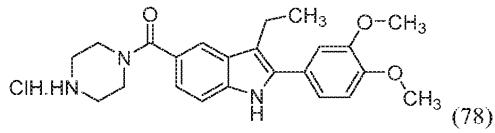
[0426]

76		409.53	410.2	1.173	E
77		440.54	441.2	2.539	E

[0427]

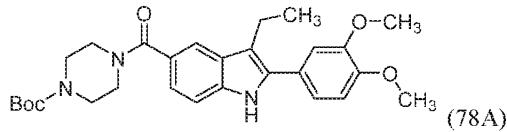
설시예 78

[0429] (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(피페라진-1-일)메타논 히드로클로라이드



[0430]

[0431] 중간체 78A: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르보닐) 피페라진-1-카르복실레이트



[0432]

[0433] tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.025 g, 0.048 mmol, 95% 수율)을, 출발 물질로서 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실산 (0.03 g, 0.092 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.021 g, 0.111 mmol)를 사용하여 중간체 1E의 제조에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0434]

LCMS 체류 시간 2.1분 [G].

[0435]

MS m/z: 494 [M+H]<sup>+</sup>.

[0436]

실시예 78:

[0437]

(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(피페라진-1-일)메타논 히드로클로라이드 (0.035 g, 99% 수율)을, 출발 중간체로서 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.081 mmol)를 사용하여 실시예 1에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0438]

LCMS 체류 시간 2.1분 [G].

[0439]

MS m/z: 430 [M+H]<sup>+</sup>;

[0440]

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 11.25 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (d, J = 11.20 Hz, 1H), 7.10–7.13 (m, 4H), 3.84 (d, J = 12.80 Hz, 6H), 3.51–3.75 (m, 4H), 2.85–2.87 (m, 4H), 2.72–2.77 (m, 2H), 2.60–2.62 (m, 4H), 1.82–1.89 (m, 5H), 1.80 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 1.35–1.39 (m, 3H), 0.99 (d, J = 5.60 Hz, 6H).

[0441]

표 6의 실시예를 실시예 78에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0442]

표 6

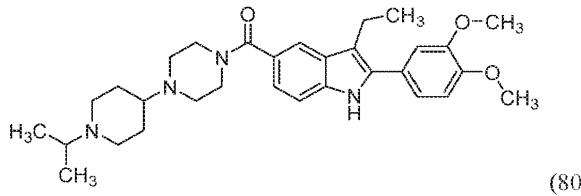
Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS MH <sup>+</sup>	체류 시간(분)	HPLC 방법
79		419.53	420	1.02	E

[0443]

[0444] 실시예 80

[0445]

(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(1-이소프로필페리딘-4-일) 피페라진-1-일) 메타논



(80)

[0446]

[0447] 베탠올 (2 mL) 중 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(페페라진-1-일)메타논 (35 mg, 0.089 mmol)의 용액에 실온에서 1-이소프로필페리딘-4-온 (12.56 mg, 0.089 mmol), TEA (0.031 mL, 0.222 mmol) 및 아세트산 (5.09  $\mu$ L, 0.089 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (18.85 mg, 0.089 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 12시간 동안 교반하였다. 조 LC/MS은 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LCMS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(4-(1-이소프로필페리딘-4-일)페페라진-1-일)메타논 (0.0027 g, 5.15% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0448]

LCMS 체류 시간 1.72분 [E], MS m/z: 519.2 (M+H);

[0449]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.25 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.14–7.18 (m, 4H), 3.86 (d, J = 7.20 Hz, 6H), 3.77–3.81 (m, 4H), 2.76–2.86 (m, 4H), 2.51–2.64 (m, 4H), 2.49 (d, J = 1.60 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 7.60 Hz, 6H), 0.99–1.13 (m, 6H).

[0450]

표 7의 실시예를 실시예 80에 대한 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0451]

豆 7

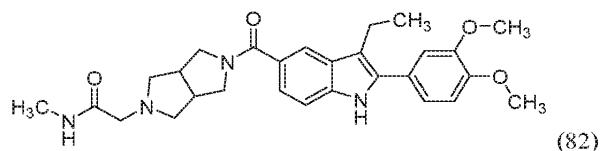
Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS $MH^+$	체류 시간 (분)	HPLC 방법
81		461.61	462	1.28	E

[0452]

실시예 82

[0454]

2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-N-메틸아세트아미드



(82)

[0455]

2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로피롤로 [3,4-c]피롤-2(1H)-일)-N-메틸아세트아미드 (0.006 g, 25.4% 수율)을, 출발 중간체로서 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일) 메타논 (20 mg, 0.048 mmol)을 사용하여 실시예 6에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

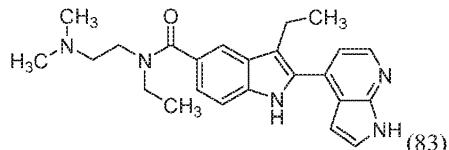
[0457]

LCMS 체류 시간 1.02분 [E], MS m/z: 491 (M+H);

[0458]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11.25 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.25–7.28 (m, 1H), 7.14–7.18 (m, 3H), 3.86 (d, J = 7.20 Hz, 6H), 3.77–3.81 (m, 3H), 2.76–2.86 (m, 2H), 2.51–2.64 (m, 2H), 2.49 (d, J = 1.60 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.60 Hz, 3H).

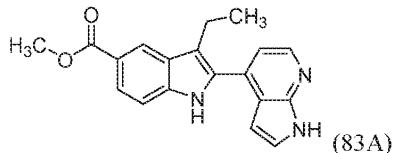
[0459] 실시예 83

[0460] N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N,3-디에틸-2-(1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드



[0461]

[0462] 중간체 83A: 메틸 3-에틸-2-(1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트



[0463]

[0464] 메틸 3-에틸-2-(1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.18 g, 79% 수율)을, 출발 중간체로서 메틸 2-브로모-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.2 g, 0.709 mmol)을 사용하여 중간체 1C의 제조에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0465]

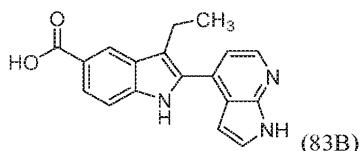
LCMS 체류 시간 2.34분 [D].

[0466]

MS m/z: 320.2 (M+H).

[0467]

중간체 83B: 3-에틸-2-(1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산



[0468]

[0469] 3-에틸-2-(1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산 (0.12 g, 60% 수율)을, 출발 중간체로서 메틸 3-에틸-2-(1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.18 g, 0.564 mmol)을 사용하여 중간체 1D의 제조에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0470]

LCMS 체류 시간 1.61분 [D].

[0471]

MS m/z: 306.2 (M+H).

[0472]

실시예 83:

[0473]

N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N,3-디에틸-2-(1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (0.006 g, 0.048 mmol, 30% 수율)을, 출발 중간체로서 3-에틸-2-(1H-피롤로[2,3-b]파리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산 (15 mg, 0.049 mmol)을 사용하여 실시예 17에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0474]

LCMS 체류 시간 1.06분 [G].

[0475]

MS m/z: 404 [M+H]<sup>+</sup>.

[0476]

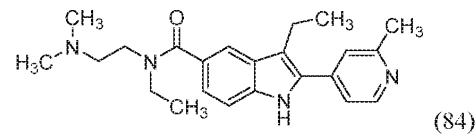
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11.83 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 1.13 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.28 (t, J=7.50 Hz, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 2.65–2.69 (m, 1 H) 2.95 (q, J=7.53 Hz, 2 H).

[0477]

실시예 84

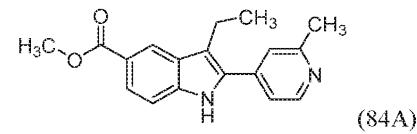
[0478]

N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N,3-디에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드



[0479]

중간체 84A: 메틸 3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트



[0481]

[0482] 메틸 3-에틸-2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.12 g, 62% 수율)을, 출발 중간체로서 메틸 2-브로모-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.15 g, 0.532 mmol)을 사용하여 중간체 1C의 제조에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0483]

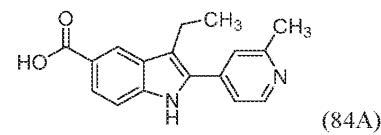
LCMS 체류 시간 2.38분 [D].

[0484]

MS m/z: 295.2 (M+H).

[0485]

중간체 84B: 3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산



[0486]

[0487] 3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산 (0.1 g, 62% 수율)을, 출발 중간체로서 메틸 3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.15g, 0.510 mmol)을 사용하여 중간체 1D의 제조에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0488]

LCMS 체류 시간 1.61분 [D].

[0489]

MS m/z: 281.2 (M+H).

[0490]

실시예 84:

[0491]

[0491] DMF (2 mL) 중 3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산 (15 mg, 0.054 mmol)의 용액에 실온에서 N1-에틸-N2,2-디메틸에탄-1,2-디아민 (12.44 mg, 0.107 mmol), DIPEA (0.028 mL, 0.161 mmol) 및 HATU (30.5 mg, 0.080 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 백색 고체가 반응 혼합물로부터 침전되었다. 고체를 여과하고, 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LCMS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N,3-디에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (0.006 g, 0.007 mmol, 35% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0492]

LCMS 체류 시간 1.78분 [E].

[0493]

MS m/z: 379 [M+H]<sup>+</sup>;

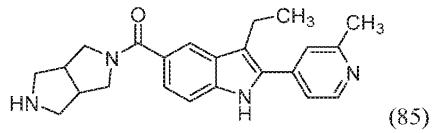
[0494]

[0494] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.56 (s, 1 H), 8.56 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.42-7.46 (m, 2 H), 7.18-7.23 (m, 1 H), 2.95 (q, J=7.53 Hz, 2 H), 2.65-2.69 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 1.28 (t, J=7.50 Hz, 3 H), 1.13 (t, J=7.03 Hz, 3 H).

[0495]

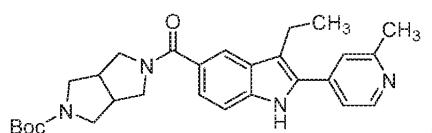
실시예 85

[0496] (3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논



(85)

[0497] 중간체 85A: tert-부틸 5-(3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트



(85A)

[0500] tert-부틸 5-(3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐) 헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트를, 출발 중간체로서 3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산 (0.1 g, 62% 수율)을 사용하여 실시예 84의 제조에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0501] LCMS 체류 시간 1.91분 [E].

[0502] MS m/z: 476 (M+H).

[0503] 실시예 85:

[0504] (3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논 (0.003 g, 11% 수율)을, 출발 중간체로서 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르보닐)페페라진-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.081 mmol)을 사용하여 실시예 78에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

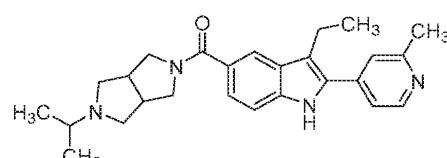
[0505] LCMS 체류 시간 1.54분 [G].

[0506] MS m/z: 375 [M+H]<sup>+</sup>.

[0507] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.55 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43 (t, J = 4.40 Hz, 1H), 7.40 -7.42 (m, 2H), 7.30 (q, J = 1.60 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.87-3.99 (m, 3H), 3.10-3.28 (m, 3H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.49 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.27 (t, J = 7.60 Hz, 3H).

[0508] 실시예 86

[0509] (3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(5-이소프로필헥사하이드로페롤로[3,4c]페롤-2(1H)-일)메타논



(86)

[0510] 메탄올 (5 mL) 중 (3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일) (헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논 히드로클로라이드 (20 mg, 0.049 mmol)의 용액에 실온에서 프로판-2-온 (7.07 mg, 0.122 mmol), 티타늄(IV) 이소프로포시드 (0.036 mL, 0.122 mmol), 및 TEA (0.014 mL, 0.097 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 이어서 소듐 시아노보로히드라이드 (7.65 mg, 0.122 mmol)를 첨가하고, 실온에서 5시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 회색하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LCMS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N,3-디에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (0.007 g, 33% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

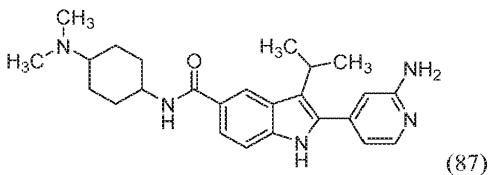
[0512] LCMS 체류 시간 1.93분 [G].

[0513] MS m/z: 417 [M+H]<sup>+</sup>.

[0514] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.55 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43 (t, J = 4.40 Hz, 1H), 7.40–7.42 (m, 2H), 7.30 (q, J = 1.60 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.87–3.99 (m, 3H), 3.10–3.28 (m, 3H), 2.83–2.86 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31–2.49 (m, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.21 (t, J = 7.60 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.20 Hz, 6H).

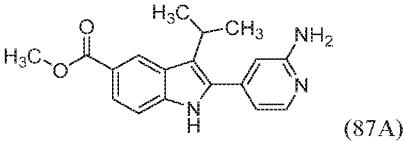
[0515] 실시예 87

[0516] 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(4-(디메틸아미노)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드



[0517]

[0518] 중간체 87A: 메틸 2-(2-아미노피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트



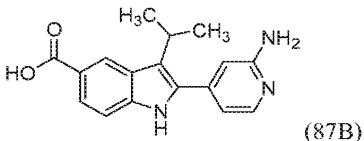
[0519]

[0520] 메틸 2-(2-아미노피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (350 mg, 67% 수율)을, 출발 중간체로서 메틸 2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (500 mg, 1.688 mmol)을 사용하여 중간체 1C에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0521] LCMS 체류 시간 1.25분 [D].

[0522] MS m/z: 310.2 (M+H).

[0523] 중간체 87B: 2-(2-아미노피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산



[0524]

[0525] 2-(2-아미노피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산 (250 mg, 0.846 mmol, 82% 수율)을, 출발 중간체로서 메틸 2-(2-아미노피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (320 mg, 1.034 mmol)을 사용하여 중간체 1D에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0526] LCMS 체류 시간 0.61분 [D].

[0527] MS m/z: 296.3 (M+H).

[0528] 실시예 87:

[0529] 2-(2-아미노피리딘-4-일)-N-(4-(디메틸아미노)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복스아미드 (4.7 mg, 0.011 mmol, 11% 수율)을, 출발 중간체로서 2-(2-아미노피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산 (30 mg, 0.102 mmol)을 사용하여 실시예 17에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0530] LCMS 체류 시간 0.84분 [G].

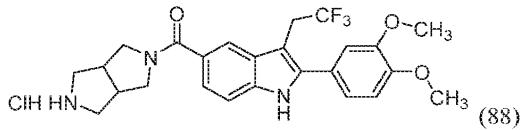
[0531] MS m/z: 420 [M+H]<sup>+</sup>;

[0532] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.0

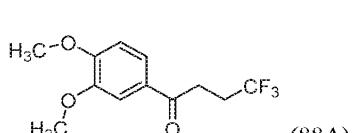
Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.66–6.55 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 2.81 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.73–2.62 (m, 1H), 2.25–2.10 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.65–1.57 (m, 2H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 4H), 0.98 (d, J=6.5 Hz, 6H).

[0533] 실시예 88

[0534] (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)(헥사히드로피롤로[3,4-c]파롤 -2(1H)-일)메타논 히드로클로라이드



[0535] 중간체 88A: 1-(3,4-디메톡시페닐)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온

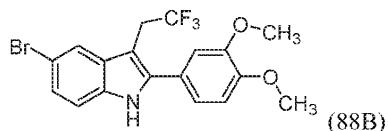


[0536] 0°C에서 톨루엔 (100 mL) 중 4,4,4-트리플루오로부탄산 (10 g, 70.4 mmol)의 용액에 1,2-디메톡시벤젠 (9.00 mL, 70.4 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼탁액을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 폴리인산 (141 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 (15.2 g)을 무색 액체로서 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 120 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 1-(3,4-디메톡시페닐)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온 (8 g, 30.5 mmol, 43.3% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[0537] LCMS 체류 시간 2.305분 [D].

[0540] MS m/z: 263.2 (M+H).

[0541] 중간체 88B: 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌

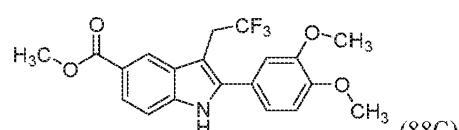


[0542] [0543] 실온에서 (4-브로모페닐)히드라진 (1.070 g, 5.72 mmol), 1-(3,4-디메톡시페닐)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온 (1.5 g, 5.72 mmol) 및 (4-브로모페닐) 히드라진 (1.070 g, 5.72 mmol)의 혼합물에 폴리인산 (3.40 mL, 5.72 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼탁액을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 155°C에서 10–20분 동안 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 (15.2 g)을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 20–25% 에틸 아세테이트/석유-에테르로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (900 mg, 2.173 mmol, 38.0% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0544] LC 체류 시간 2.62분 [D].

[0545] MS m/z: 413.0 (M-H).

[0546] 중간체 88C: 메틸 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실레이트



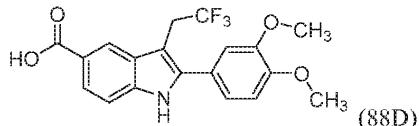
[0547]

[0548] 메틸 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (650 mg, 1.652 mmol, 86% 수율)을, 출발 중간체로서 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (800 mg, 1.931 mmol)을 사용하여 중간체 1A에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0549] LCMS 체류 시간 1.0분 [D].

[0550] MS m/z: 394.1 (M+H).

[0551] 중간체 88D: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실산



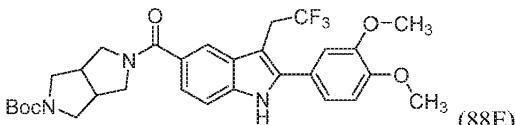
[0552]

[0553] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실산 (160 mg, 0.422 mmol, 83% 수율)을, 출발 중간체로서 5-브로모-메틸 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (200 mg, 0.508 mmol)을 사용하여 중간체 1D에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0554] LCMS 체류 시간 0.86분 [D].

[0555] MS m/z: 378.0 (M-H).

[0556] 중간체 88E: tert-부틸 5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르보닐) 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트



[0557]

[0558] tert-부틸 5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르보닐) 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (162 mg, 0.282 mmol, 63.0% 수율)을, 출발 중간체로서 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실산 (170 mg, 0.448 mmol)을 사용하여 중간체 1E에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0559] LCMS 체류 시간 0.99분 [D].

[0560] MS /z: 574.3 (M+H).

[0561] 실시예 88:

[0562] (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) (헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일) 메타논 히드로클로라이드 (110 mg, 0.216 mmol, 74% 수율)을, 출발 중간체로서 tert-부틸 5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르보닐) 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (168 mg, 0.293 mmol)을 사용하여 실시예 1에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

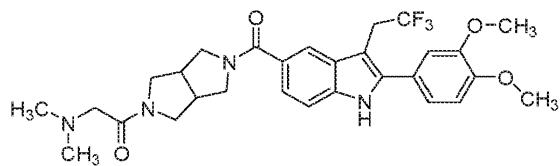
[0563] LCMS 체류 시간 0.71분 [F].

[0564] MS m/z: 474.3 (M+H);

[0565]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  ppm 7.85 (s, 1 H), 7.49 (dd,  $J = 8.4, 0.4$  Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 3.98-3.95 (m, 2 H), 3.93 (s, 6 H), 3.80-3.65 (m, 4 H), 3.62-3.51 (m, 2 H), 3.24-3.15 (m, 4 H).

[0566] 실시예 89

[0567] 1-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르보닐) 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온



(89)

[0568]

[0569] 1-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르보닐)-헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (15 mg)을, 출발 중간체로서 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)(헥사하이드로 페롤로[3,4-c] 페롤-2(1H)-일)메타논 히드로클로라이드 (20 mg, 0.039 mmol)을 사용하여 실시예 17에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0570]

LCMS 체류 시간 0.83분 [E].

[0571]

MS m/z: 559.3 (M+H).

[0572]

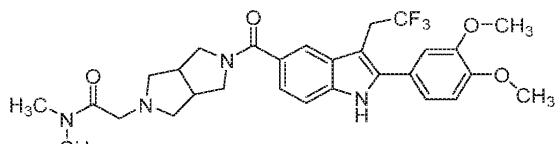
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.65 (s, 1H), 7.80 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz 1 H), 7.21-7.13 (m, 3 H), 3.85 (s, 6 H), 3.78-3.74 (m, 2 H), 3.65-3.51 (m, 2 H), 3.10-2.91 (m, 4 H), 2.25-2.18 (m, 6 H).

[0573]

실시예 90

[0574]

2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르보닐)-헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드



(90)

[0575]

[0576] 2-(5-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (15 mg)를, 출발 중간체로서 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)(헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논 히드로클로라이드 (20 mg, 0.039 mmol)을 사용하여 실시예 6에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0577]

LCMS 체류 시간 1.467분 [E].

[0578]

MS m/z: 559.4 (M+H);

[0579]

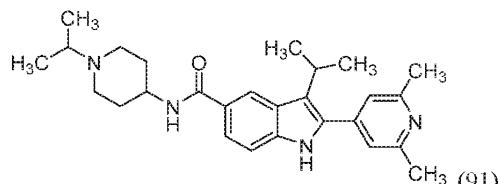
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.63 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 1 H) 7.40-7.44 (m, 1 H) 7.26-7.30 (m, 1 H) 7.18-7.22 (m, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 3.85 (d, J=3.70 Hz, 8 H) 3.71-3.80 (m, 2H) 3.21-3.24 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 2.81 (s, 5 H).

[0580]

실시예 91

[0581]

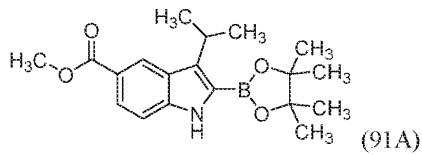
2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-3-이소프로필-N-(1-이소프로필페리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드



(91)

[0582]

[0583] 중간체 91A: 메틸 3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트



[0584]

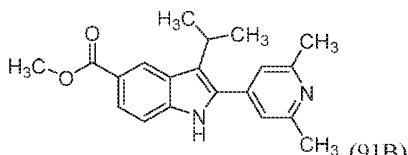
TEA (2.131 mL, 15.19 mmol) 및 피나콜보란 (3.95 mL, 25.3 mmol)을 디옥산 (25 mL) 중 메틸 2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (1.5 g, 5.06 mmol), 비스(벤조니트릴)염화팔라듐 (II) (0.194 g, 0.506 mmol) 및 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (0.208 g, 0.506 mmol)의 탈기된 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉된 퓨브 중에서 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르중 25% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (1.0 g, 2.91 mmol, 57.5% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0586]

LCMS 체류 시간 1.44분. MS m/z: 344.3 (M+H).

[0587]

중간체 91B: 메틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트



[0588]

디옥산 (15.00 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 메틸 3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (1.00 g, 2.91 mmol), 4-브로모-2,6-디메틸피리딘 (1.084 g, 5.83 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (1.855 g, 8.74 mmol)의 교반 용액을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 다음에, PdCl2(dppf)-CH2Cl2 부가물 (0.238 g, 0.291 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 및 DCM (30 mL)으로 희석하였다. 두 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 X 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (Na2SO4)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 80% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.860 g, 2.67 mmol, 92% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0590]

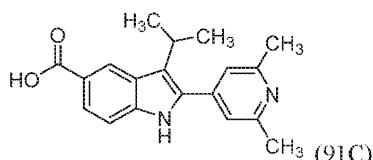
LCMS 체류 시간 1.27분 [G].

[0591]

MS m/z: 323.6 (M+H).

[0592]

중간체 91C: 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산



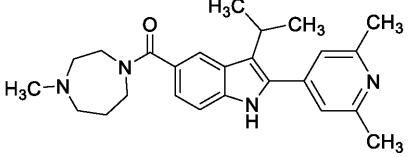
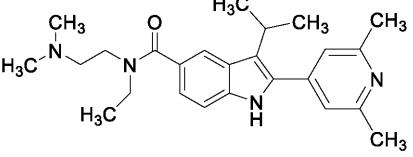
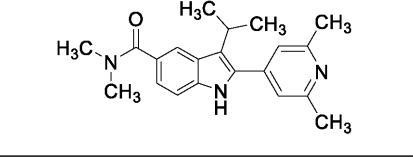
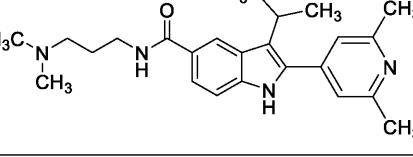
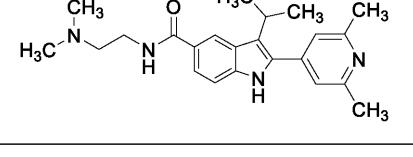
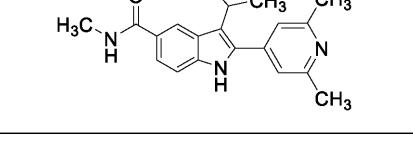
[0593]

THF (4.00 mL), MeOH (2.000 mL) 및 물 (1.000 mL) 중 메틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.250 g, 0.775 mmol)의 용액에 실온에서 수산화리튬 (0.093 g, 3.88 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 농축시켜 THF 및 MeOH를 제거하고, 잔류물을 물 (2 mL)로 희석하고, 이어서 0.1 M HCl을 사용하여 중성 pH가 되도록 하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산 (0.204 g, 0.662 mmol, 85% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

- [0595] LCMS 체류 시간 0.69분 [G].
- [0596] MS m/z: 309.3 (M+H).
- [0597] 실시예 91:
- [0598] DMF (1.500 mL) 중 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산, HCl (0.050 g, 0.145 mmol)의 용액에 실온에서 1-이소프로필페리딘-4-아민 (0.031 g, 0.217 mmol), TEA (0.2 mL, 1.435 mmol) 및 HATU (0.110 g, 0.290 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 정체용 LCMS 정체에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-N-(1-이소프로필페리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복스아미드 (0.055 g, 0.123 mmol, 85% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.
- [0599] LCMS 체류 시간 1.425분 [E].
- [0600] MS m/z: 433.3 (M+H);
- [0601]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.37 (d, J = 0.4 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.42 (dd, 8.8, 0.4 Hz, 1 H), 7.25 (s, 2 H), 4.17-4.11 (m, 1 H), 3.48-3.34 (m, 4 H), 3.16-2.98 (m, 2 H), 2.58 (s, 6 H), 2.28 -2.20 (m, 2 H), 1.98-1.88 (m, 2 H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6 H).
- [0602] 표 8의 실시예를 실시예 91에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0603]

표 8

Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS $\text{MH}^+$	채류 시간(분)	HPLC 방법
92		404.56	405.2	0.942	F
93		406.57	407.3	1.56	E
94		335.45	336.2	1.725	E
95		392.55	393.2	1.34	E
96		378.52	379.2	1.38	E
97		321.42	322.2	1.569	E

[0604]

98		471.61	472.4	1.36	QC-ACN-AA-XB
99		411.55	412.2	2.1	QC-ACN-AA-XB
100		412.54	413.1	0.95	QC-ACN-TFA-XB
101		418.59	419.2	0.95	QC-ACN-TFA-XB
102		425.58	426.2	1.58	QC-ACN-TFA-XB
103		426.56	427.4	1.03	QC-ACN-TFA-XB
104		418.59	419.3	0.92	QC-ACN-TFA-XB

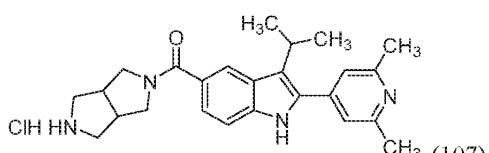
[0605]

105		365.48	366.2	1.47	QC-ACN-AA-XB
106		379.5	380.2	1.72	QC-ACN-AA-XB

[0606]

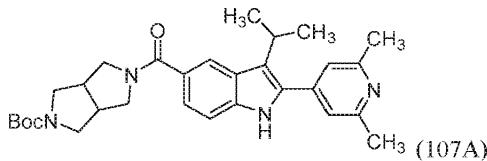
실시예 107

(2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-օ|소프로필-1H-인돌-5-일)(헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논, HC1



[0609]

[0610] 중간체 107A: tert-부틸 5-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로 피롤로 [3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트



[0611]

[0612] DMF (2.00 mL) 중 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산, HCl (0.060 g, 0.174 mmol) 1)의 용액에 실온에서 tert-부틸 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.055 g, 0.261 mmol), TEA (0.2 mL, 1.435 mmol) 및 HATU (0.132 g, 0.348 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 X 10 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 농축시켜 조 tert-부틸 5-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트를 점착성 고체로서 수득하였다.

[0613]

LCMS 체류 시간 0.78분 [G].

[0614] MS m/z: 503.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0615] 실시예 107:

[0616] 디옥산 (1.0 mL) 중 tert-부틸 5-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.087 g, 0.174 mmol)에 실온에서 디옥산 중 4 M HCl (1 mL)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC 방법 D2에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 (2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메타논, 2 HCl (0.065 g, 0.137 mmol, 78% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[0617]

LCMS 체류 시간 1.323분 [E].

[0618] MS m/z: 403.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0619]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.13 (d,  $J = 0.4$  Hz, 1 H), 7.75 (s, 2 H), 7.56-7.53 (m, 1 H), 7.49-7.47 (m, 1 H), 4.00-4.93 (m, 2 H), 3.76-3.52 (m, 6 H), 3.28-3.17 (m, 3 H), 2.80 (s, 6 H), 1.58 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H).

[0620] 표 9의 실시예를 실시예 107에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

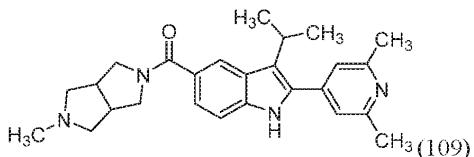
[0621] 표 9

Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS $\text{MH}^+$	체류 시간 (분)	HPLC 방법
108		376.5	377.1	1.12	QC-ACN-AA-XB

[0622]

[0623] 실시예 109

[0624] (2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(5-메틸헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논



[0625]

[0626] MeOH (3.00 mL) 중 (2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) (헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논, 2 HCl (0.048 g, 0.101 mmol)에 물 중 포름알데히드의 용액 (0.5 mL, 7.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 아세트산 (0.20 mL, 3.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 다시 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 소듐 시아노보로히드라이드 (0.032 g, 0.505 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 메탄올을 제거하고, DCM 중 10% MeOH (2 X 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC 방법 D2에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 (2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)(5-메틸헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논 (0.0181 g, 0.043 mmol, 42.5% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[0627]

LCMS 체류 시간 1.371분 [E].

[0628]

MS m/z: 417.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>;

[0629]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.99 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.33 (dd,  $J = 8.8$ , 1.6 Hz, 1 H), 7.24 (s, 2 H), 3.88–3.81 (m, 2 H), 3.78–3.55 (m, 2 H), 3.48–3.40 (m, 1 H), 3.14–2.92 (m, 4 H), 2.58–2.52 (m, 8 H), 2.49 (s, 3 H), 1.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6 H).

[0630]

표 10의 실시예를 실시예 109에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0631]

표 10

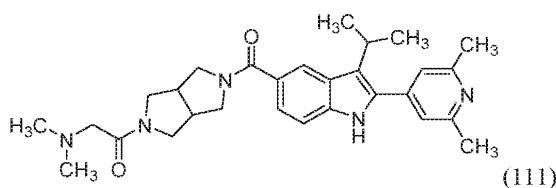
Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS $\text{MH}^+$	체류 시간 (분)	HPLC 방법
110		444.62	445.3	1.463	E

[0632]

실시예 111

[0633]

2-(디메틸아미노)-1-(5-(2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)에타논



[0634]

[0636] DMF (2.00 mL) 중 (2-(2,6-디메틸파리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) (헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논, 2 HCl (0.025 g, 0.053 mmol) 및 2-(디메틸아미노)아세트산 (8.13 mg, 0.079 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.1 mL, 0.717 mmol) 및 HATU (0.040 g, 0.105 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 조 물질을 정제용 HPLC 방법 D2에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜

2-(디메틸아미노)-1-(5-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)에타논 (0.0138 g, 0.027 mmol, 52% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

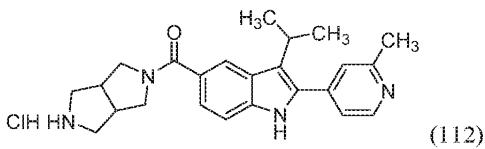
[0637] LCMS 체류 시간 1.393분 [E].

[0638] MS m/z: 488.3 [M+H]<sup>+</sup>;

[0639] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.02 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.24 (s, 2 H), 3.98 – 3.90 (m, 2 H), 3.89–3.51 (m, 8 H), 3.49–3.40 (m, 3 H), 2.57 (s, 6 H), 2.53 (bs, 6 H), 1.94 (s, 6 H), 1.50 (d, J = 7.2 Hz, 6 H).

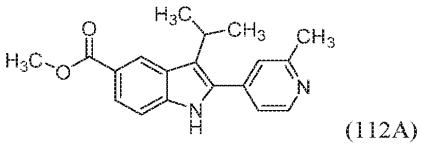
[0640] 실시예 112

[0641] (헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(2-메틸 피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메타논, HC1



[0642]

[0643] 중간체 112A: 메틸 3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트



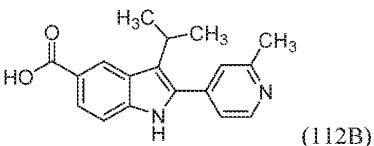
[0644]

[0645] 디옥산 (10.00 mL) 및 물 (2.500 mL) 중 메틸 2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.400 g, 1.351 mmol), 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (0.621 g, 2.84 mmol) 및 탄산세슘 (1.320 g, 4.05 mmol)의 용액을 30분 동안 탈기하였다. 다음에, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.312 g, 0.270 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 X 40 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 에틸 아세테이트 중에 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.550 g, 0.856 mmol, 63% 수율)을 점착성 고체로서 수득하였다.

[0646] LCMS 체류 시간 0.76분 [G].

[0647] MS m/z: 309.6 (M+H);

[0648] 중간체 112B: 3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산



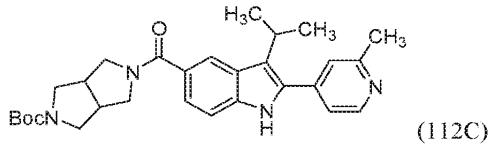
[0649]

[0650] THF (8.00 mL), MeOH (4.00 mL) 및 물 (2.000 mL) 중 메틸 3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.552 g, 0.859 mmol)의 용액에 실온에서 수산화리튬 (0.103 g, 4.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 농축시켰다. 슬러리를 물 (10 mL) 중에 용해시키고, 수성 층을 EtOAc (20 mL)로 세척하였다. 수성 층을 0°C에서 1.5 N HC1을 사용하여 산성화시켰다. 생성된 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산 (0.216 g, 0.734 mmol, 85% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0651] LCMS 체류 시간 0.60분 [G].

[0652] MS m/z: 295.1 (M+H).

[0653] 중간체 112C: tert-부틸 5-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로 [3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트



[0654]

DCM (4.00 mL) 및 DMF (4.00 mL) 중 3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산 (0.200 g, 0.679 mmol) 및 tert-부틸 헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.144 g, 0.679 mmol)의 용액에 실온에서 EDC (0.130 g, 0.679 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM 중 10% MeOH (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 12 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 에틸 아세테이트 중에 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 5-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.201 g, 0.411 mmol, 60.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0656] LCMS 체류 시간 0.88분 [G].

[0657] MS m/z: 489.3 (M+H).

[0658] 실시예 112:

[0659] 디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 5-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.200 g, 0.409 mmol)의 용액에 0°C에서 디옥산 중 4N HCl (1.00 mL, 4.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (2 X 5 mL)로 연화처리하여 (헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메타논, HCl (0.162 g, 0.357 mmol, 87% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0660] LCMS 체류 시간 1.74분 [E].

[0661] MS m/z: 389.2 [M+H]<sup>+</sup>;

[0662]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 11.52 (s, 0.4 H, CD<sub>3</sub>OD로 교환됨), 8.69 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.00–7.97 (m, 2 H), 7.56–7.48 (m, 2 H), 3.98–3.91 (m, 2 H), 3.78–3.51 (m, 5 H), 3.34–3.16 (m, 4 H), 2.85 (s, 3 H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 6 H).

[0663] 표 11의 실시예를 실시예 112에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0664]

표 11

Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS $\text{MH}^+$	체류 시간 (분)	HPLC 방법
113		418.59	419	1	E
114		390.53	391.3	0.536	F

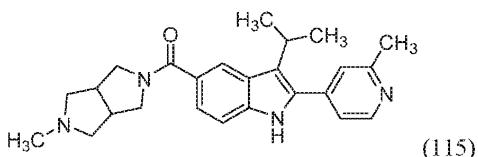
[0665]

[0666]

실시예 115

[0667]

(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(5-메틸헥사하이드로페롤로[3,4-c] 피롤-2(1H)-일)메타논



[0668]

[0669]

MeOH (2.50 mL) 중 (헥사하이드로페롤로[3,4-c] 피롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메타논 히드로클로라이드 (0.021 g, 0.049 mmol)에 0°C에서 물 중 포름알데히드의 용액 (0.1 mL, 1.271 mmol) 및 아세트산 (0.1 mL, 1.747 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 다시 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (5.61 mg, 0.148 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응 물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC 방법 D2에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 (3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(5-메틸헥사하이드로페롤로[3,4-c] 피롤-2(1H)-일) 메타논 (0.009 g, 0.022 mmol, 45% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[0670]

LCMS 체류 시간 1.039분 [E].

[0671]

MS m/z: 403.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0672]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.49 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 8.00 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1 H), 7.46–7.44 (m, 2 H), 7.40 (dd,  $J = 5.2$ , 1.2 Hz, 1 H), 7.34 (dd,  $J = 8.2$ , 1.2 Hz, 1 H), 3.88–3.78 (m, 2 H), 3.75–3.54 (m, 2 H), 3.50–3.41 (m, 2 H), 3.13–2.87 (m, 4 H), 2.62 (s, 3 H), 2.60–2.51 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 1.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6 H).

[0673]

하기 실시예를 실시예 115의 생성물과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0674]

표 12

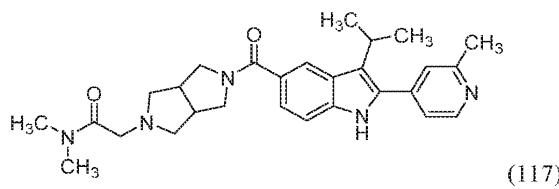
Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS MH <sup>+</sup>	체류 시간 (분)	HPLC 방법
116		430.6	431	1.12	E

[0675]

[0676] 실시예 117

[0677]

2-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[0678]

[0679]

THF (2.00 mL) 및 DMF (0.500 mL) 용매 혼합물을 중 (헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메타논 히드로클로라이드 (0.021 g, 0.049 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.1 mL, 0.717 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (9.01 mg, 0.074 mmol)를 첨가하였다. 교반을 동일한 온도에서 16시간 동안 계속하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC 방법 D2에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 2-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (0.009 g, 0.018 mmol, 37% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[0680]

LCMS 체류 시간 1.172분 [E].

[0681]

MS m/z: 474.4 [M+H]<sup>+</sup>;

[0682]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.46 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.41–7.38 (m, 2 H), 7.31 (dd, 6.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.26 (dd, 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 3.74–3.69 (m, 2 H), 3.53–3.45 (m, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.79–2.72 (m, 2 H), 2.60–2.51 (m, 8 H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 6 H).

[0683]

표 13의 실시예를 실시예 117에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0684]

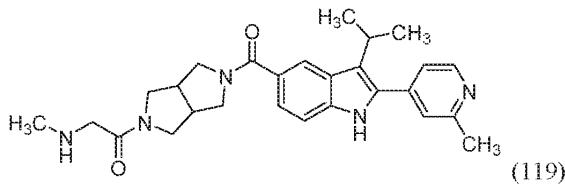
표 13

Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS MH <sup>+</sup>	체류 시간 (분)	HPLC 방법
118		459.59	460	1.2	E

[0685]

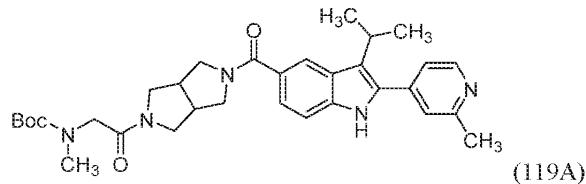
[0686] 실시예 119

[0687] 1-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-2-(메틸아미노)에타논



[0688]

[0689] 중간체 119A: 2-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[0690]

[0691] DMF (2.00 mL) 중 (헥사히드로페롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메타논 히드로클로라이드 (0.023 g, 0.054 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.023 mL, 0.162 mmol), 2-((tert-부톡시카르보닐) (메틸)아미노)아세트산 (0.015 g, 0.081 mmol) 및 HATU (0.041 g, 0.108 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 물로 켓칭하고, DCM 중 10% MeOH (2 X 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 농축시켜 조 tert-부틸 (2-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (0.039 g, 0.054 mmol, 99% 수율)을 점착 성 고체로서 수득하였다.

[0692]

LCMS 체류 시간 0.71분 [E].

[0693]

MS m/z: 560.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0694]

실시예 119:

[0695]

DCM (2.00 mL) 중 tert-부틸 (2-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (0.030 g, 0.054 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA (0.15 mL, 1.947 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC 방법 D2에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 1-(5-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]파롤-2(1H)-일)-2-(메틸아미노)에타논, TFA (0.001 g, 1.692  $\mu\text{mol}$ , 3% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[0696]

LCMS 체류 시간 0.91분 [E].

[0697]

MS m/z: 460.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

[0698]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 11.45 (s, 1 H), 8.55 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.43–7.38 (m, 2 H), 7.33–7.27 (m, 2 H), 3.79–3.71 (m, 4 H), 3.43–3.34 (m, 3 H), 3.32–3.17 (m, 3 H), 3.03–2.84 (m, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.43 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6 H).

[0699]

표 14의 실시예를 실시예 119에 대한 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0700]

표 14

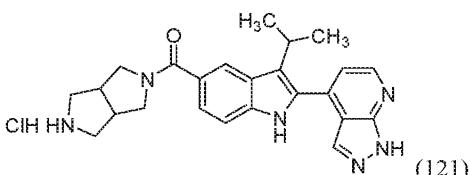
Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS MH <sup>+</sup>	체류 시간 (분)	HPLC 방법
120		473.62	474	0.99	E

[0701]

[0702] 실시예 121

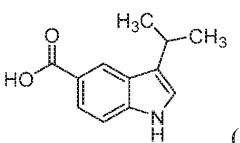
[0703]

(헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메타논, HCl



[0704]

[0705] 중간체 121A: 3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산



[0706]

[0707]

THF (12.00 mL), MeOH (6.00 mL) 및 THF (12.00 mL)의 용매 혼합물 중 메틸 3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (1.350 g, 6.21 mmol)의 용액에 실온에서 LiOH (0.744 g, 31.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 75 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 물 (5 mL) 중에 용해시키고, 1.5 N HCl을 사용하여 산성 pH가 되도록 하고, 이어서 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산 (1.015 g, 4.99 mmol, 80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0708]

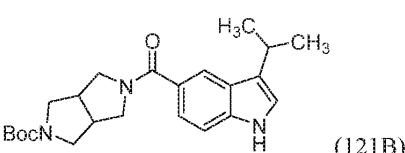
LCMS 체류 시간 0.81분 [G].

[0709]

MS m/z: 204.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0710]

중간체 121B: tert-부틸 5-(3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트



[0711]

[0712]

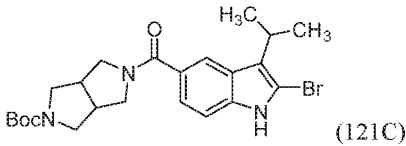
DCM (10.00 mL) 및 DMF (10.00 mL) 용매 중 3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실산 (0.500 g, 2.460 mmol) 및 tert-부틸 헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.574 g, 2.71 mmol)의 용액에 실온에서 EDC (0.707 g, 3.69 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 물 (10 mL)로 켄칭하고, DCM (2 X 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 24g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 에틸 아세테이트 중에 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 5-(3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-

2(1H)-카르복실레이트 (0.866 g, 2.179 mmol, 89% 수율)을 점착성 물질로서 수득하였다.

[0713] LCMS 체류 시간 0.95분 [G].

[0714] MS m/z: 342.6 [M+H-tBu]<sup>+</sup>.

[0715] 중간체 121C: tert-부틸 5-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트

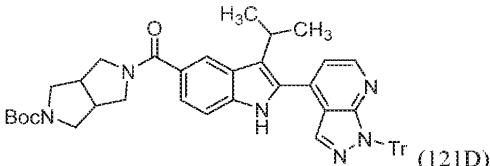


[0716] DCE (25.00 mL) 중 tert-부틸 5-(3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로 [3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.510 g, 1.283 mmol)의 용액에 DCE (20 mL) 중 NBS (0.206 g, 1.155 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 두 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM (30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 90% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 5-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.164 g, 0.344 mmol, 27% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0717] LCMS 체류 시간 1.10분 [G].

[0718] MS m/z: 422.1 [M+2]+H-tBu<sup>+</sup>.

[0720] 중간체 121D: tert-부틸 5-(3-이소프로필-2-(1-트리틸-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트



[0721] 디옥산 (4.00 mL) 및 물 (1.000 mL) 중 tert-부틸 5-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.075 g, 0.157 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (0.050 g, 0.236 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1-트리틸-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘 (0.092 g, 0.189 mmol)의 용액을 질소로 20분 동안 탈기하였다. 다음에,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  부가물 (6.43 mg, 7.87  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 반응물 중 추가의 변화를 나타내지 않았다. 반응 혼합물을 DCM (20 mL) 및 물 (1 mL)로 회석하고, 두 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 12 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 80% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 5-(3-이소프로필-2-(1-트리틸-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.060 g, 0.079 mmol, 50% 수율)을 점착성 고체로서 수득하였다.

[0722] LCMS 체류 시간 1.10분 [G].

[0723] MS m/z: 757.5 [M+H]+:

[0724] 실시예 121:

[0725] 디옥산 (2.00 mL) 중 tert-부틸 5-(3-이소프로필-2-(1-트리틸-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.032 g, 0.042 mmol)의 용액에 0°C에서 디옥산 중 염산 4M (1.00 mL, 32.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생

성물의 형성 및 출발 물질의 부재를 나타내었다. 반응물을 농축시키고, 디에틸 에테르 (2 X 2 mL)로 연화처리하여 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC 방법 D2에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 (헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메타논, HCl (0.002 g, 4.43 μmol, 10% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

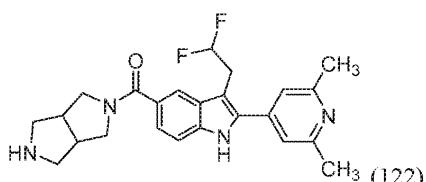
[0727] LCMS 체류 시간 1.10분 [E].

[0728] MS m/z: 415.3 [M+H]<sup>+</sup>;

[0729] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.8, 0.4 Hz, 1 H), 7.741 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.98-3.91 (m, 2 H), 3.78-3.46 (m, 2 H), 3.49-3.38 (m, 3 H), 3.18-2.96 (m, 4 H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 6 H).

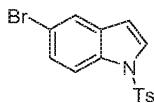
[0730] 실시예 122

[0731] (3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸페리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논



[0732]

[0733] 중간체 122A: 5-브로모-1-토실-1H-인돌



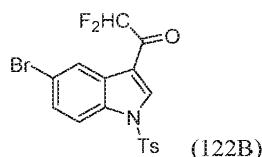
[0734]

[0735] 톨루엔 (100 mL) 중 5-브로모-1H-인돌 (5.0 g, 25.5 mmol), TsCl (6.03 g, 31.6 mmol) 및 테트라부틸암모늄 히드로겐 술페이트 (0.63 g, 1.855 mmol)의 교반 용액에 NaOH (물 중 50% 용액, 10.20 g, 255 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 생성된 두 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 4% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-1-토실-1H-인돌 (7.1 g, 20.27 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0736] LCMS 체류 시간 = 2.230분 [A].

[0737] MS m/z: 393.3 (M-H).

[0738] 중간체 122B: 1-(5-브로모-1-토실-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄-1-온



[0739]

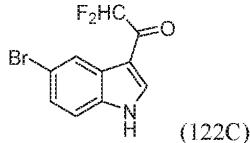
[0740] 디플루오로아세트산 무수물 (4.47 g, 25.7 mmol)을 DCM (50 mL) 중 AlCl<sub>3</sub> (6.85 g, 51.4 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, DCM (30 mL) 중 5-브로모-1-토실-1H-인돌 (3 g, 8.57 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 X 50 mL)으로 추출하고, 합한 추출물을 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카

칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 10% EtOAc로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 1-(5-브로모-1-토실-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에타논 (2.21 g, 4.1 mmol)을 결정질 고체로서 수득하였다.

[0741] LCMS 체류 시간 = 2.732분 [A].

[0742] MS m/z: 428.0 (M+H).

[0743] 중간체 122C: 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄-1-온



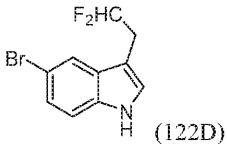
[0744]

THF (4 mL) 및 MeOH (4.00 mL) 중 1-(5-브로모-1-토실-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에타논 (0.2 g, 0.467 mmol)의 용액에 실온에서 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.45 g, 1.381 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 최소량의 물로 희석하고 미용해 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에타논 (105 mg, 0.244 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0745] LC 체류 시간 = 2.233분 [A].

[0747] MS m/z: 276 (M+2)+H.

[0748] 중간체 122D: 5-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌



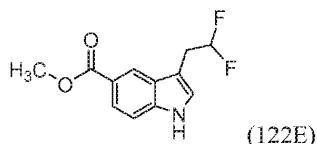
[0749]

THF (10 mL) 중 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에타논 (0.25 g, 0.912 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 0°C에서 BH<sub>3</sub>DMS (1.368 mL, 2.74 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 물 (2 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 중탄산나트륨 (2 x 25 mL) 및 물 (2 x 25 mL)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 8% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌 (120 mg, 0.438 mmol)을 오일로서 수득하였다.

[0750] LCMS 체류 시간 = 2.802분 [D].

[0752] MS m/z: 260 (M+H).

[0753] 중간체 122E: 메틸 3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실레이트:



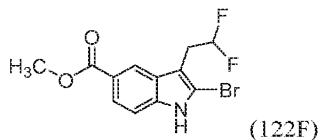
[0754]

메탄올 (100 mL) 및 DMF (100 mL) 중 5-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌 (3.0 g, 11.53 mmol)의 용액에 TEA (3.22 mL, 23.07 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.518 g, 2.307 mmol) 및 DPPF (1.918 g, 3.46 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하고, 일산화탄소 분위기 (80 psi) 하에 90°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 칼럼 80 g 을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시

켜 메틸 3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (2.4 g, 10.03 mmol, 87% 수율)을 담갈색 액체로서 수득하였다.

[0756] LCMS 체류 시간 0.99분 [D] MS m/z: 240.2 (M+H).

[0757] 중간체 122F: 메틸 2-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실레이트:

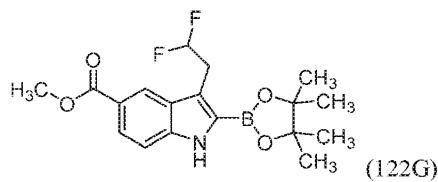


[0758]

DCE (120 mL) 중 NBS (1.607 g, 9.03 mmol)의 용액을 0°C에서 DCE (120 mL) 중 메틸 3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (2.4 g, 10.03 mmol)의 냉각된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉수로 켄칭하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 실리카 칼럼 40 g을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 25% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 2-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (1.8 g, 5.66 mmol, 56% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0760] LCMS 체류 시간 1.05분, [D] MS m/z: 320.0 ((M+2)+H).

[0761] 중간체 122G: 메틸 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사 보롤란-2-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트

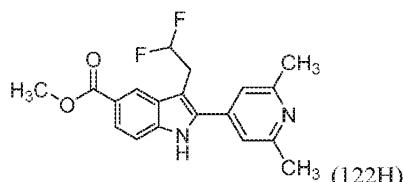


[0762]

디옥산 (25 mL) 중 메틸 2-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (1.6 g, 5.03 mmol), 비스(벤조니트릴)염화팔라듐 (II) (0.411 g, 0.503 mmol) 및 SPhos (0.206 g, 0.503 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (2.117 mL, 15.09 mmol) 및 피나콜보란 (6.51 mL, 25.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 칼럼 40 g을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 25% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사 보롤란-2-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (1.3 g, 3.56 mmol, 71% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0764] LCMS 체류 시간 1.32분 [G], MS m/z: 366.3 (M+H).

[0765] 중간체 122H: 메틸 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트:



[0766]

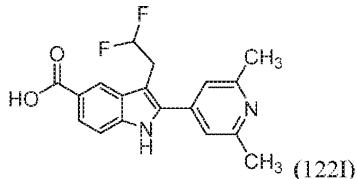
디옥산 (30.0 mL) 및 물 (5.0 mL) 중 메틸 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (1.2 g, 3.29 mmol) 및 4-브로모-2,6-디메틸피리딘 (0.734 g, 3.94 mmol)의 탈기된 용액에 PdCl<sub>2</sub> (dpff)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 부가물 (0.268 g, 0.329 mmol) 및 인산삼칼륨 (2.093 g, 9.86 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 95°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황

산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 칼럼 40 g을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 55-65% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.850 g, 2.468 mmol, 75% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0768] LCMS 체류 시간 1.07분 [D].

[0769] MS m/z: 345.2 (M+H);

[0770] 중간체 122I: 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산

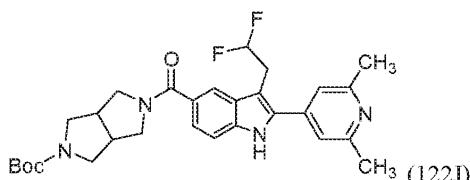


[0771]

[0772] 물 (2.0 mL) 중 수산화리튬 (0.087 g, 3.63 mmol)의 용액을 THF (5.0 mL) 및 MeOH (5.0 mL) 중 메틸 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.250 g, 0.726 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고, 10% HCl을 사용하여 중성화시키고, 30분 동안 교반하고, 생성된 고체 화합물을 여과하고, 최소량의 물 및 석유 에테르로 세척하여 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산 (0.200 g, 0.605 mmol, 83% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0773] LCMS 체류 시간 0.55분 [G], MS m/z: 331.2 (M+H).

[0774] 중간체 122J: tert-부틸 5-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사하드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트:



[0775]

[0776] 0°C에서 DMF (4.0 mL) 중 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산 (0.040 g, 0.121 mmol) 및 tert-부틸 헥사하드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.039 g, 0.182 mmol)의 용액에 TEA (0.051 mL, 0.363 mmol) 및 HATU (0.055 g, 0.145 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 과량의 DCM으로 용해시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 5-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사하드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.055 g, 0.105 mmol, 87% 수율)을 수득하였다.

[0777] LCMS 체류 시간 1.09분 [G].

[0778] MS m/z: 525.3 (M+H).

[0779] 실시예 122:

[0780] 디옥산 (3.0 mL) 중 tert-부틸 5-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사하드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.055 g, 0.105 mmol)의 용액에 실온에서 4 M 디옥산-HCl (0.655 mL, 2.62 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC 방법 D2에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 (3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)(헥사하드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)메타논 (2.0 mg, 5%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0781] LCMS 체류 시간 1.08분 [E].

[0782] MS m/z: 425.2 (M+H);

[0783]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7.96 (s, 1H), 7.77 (br. s., 2H), 7.60–7.48 (m, 2H), 6.43–6.07 (m, 1H), 3.94 (dd,  $J=12.1, 7.2$  Hz, 2H), 3.64 (td,  $J=17.7, 3.9$  Hz, 8H), 3.35 (s, 2H), 3.24–3.10 (m, 3H), 2.75 (s, 8H), 2.04 (s, 1H), 1.29 (br. s., 2H).

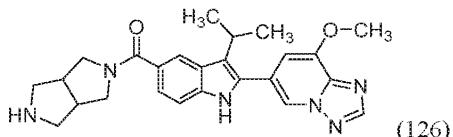
[0784] 표 15의 실시예를 실시예 122에 대한 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0785] 15

[0786]

[0787] 실시예 126

[0788] (헥사하이드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)메타논



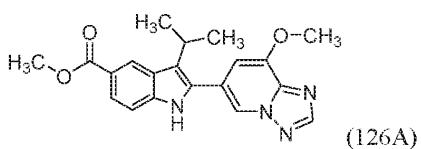
[0789]

중간체

126A:

메탈

3-이소프로필-2-(8-메틸시-[1.2.4]트리아졸로[1.5-a]페리도-6-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트:



[0791]

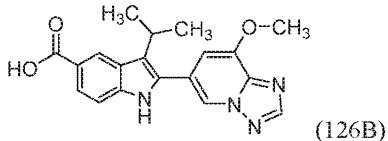
[0792] 디옥산 (20.0 mL) 및 물 (5.0 mL) 중 메틸 2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-카르복실레이트 (1.0 g, 3.38 mmol) 및 8-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (1.393 g, 5.06 mmol)의 탈기된 용액에 실온에서  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  부가물 (0.276 g, 0.338 mmol) 및 인산칼륨 (1.764 g, 10.13 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 95°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 유기 총을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 실리카 칼럼 40 g을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 65% 에틸 아세테이트로 용리시키고,

분획을 수집하고, 농축시켜 메틸 3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.8 g, 2.195 mmol, 65% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0793] LCMS 체류 시간 1.21분 [L].

[0794] MS m/z: 365.5 (M+H).

[0795] 중간체 126B: 3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)-1H-인돌-5-카르복실산:



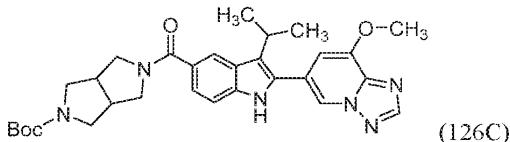
[0796]

[0797] THF (5.0 mL), MeOH (5.0 mL), 및 물 (2.0 mL)의 용매 혼합물을 중 메틸 3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트 (0.620 g, 1.701 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (0.340 g, 8.51 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65°C에서 2시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 1 N HCl 용액을 사용하여 산성 pH가 되도록 하였다. 침전된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)-1H-인돌-5-카르복실산 (0.410 g, 1.170 mmol, 69% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0798] LCMS 체류 시간 0.59분 [L].

[0799] MS m/z: 351.4 (M+H).

[0800] 중간체 126C: tert-부틸 5-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트:



[0801]

[0802] HATU (0.043 g, 0.114 mmol)를 0°C에서 DMF (3.0 mL) 중 3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)-1H-인돌-5-카르복실산 (0.040 g, 0.114 mmol), tert-부틸 헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.032 g, 0.148 mmol), TEA (0.080 mL, 0.571 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 과량의 DCM으로 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 tert-부틸 5-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.065 g, 0.119 mmol, 105% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다.

[0803] LCMS 체류 시간 1.20분. (L), MS m/z: 543.5 (M-H).

[0804] 실시예 126:

[0805] 디옥산 (2.0 mL) 중 tert-부틸 5-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)-1H-인돌-5-카르보닐)헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-카르복실레이트 (0.060 g, 0.110 mmol)의 용액에 10°C에서 디옥산 중 4 M HCl (0.551 mL, 2.203 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC 방법 D2에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 (헥사히드로페롤로[3,4-c]페롤-2(1H)-일)(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 메타논 (32.0 mg, 62.7%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0806] LCMS 체류 시간 1.05분 [E].

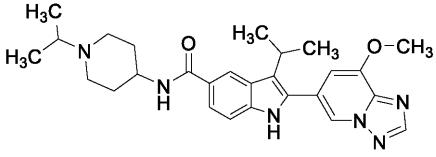
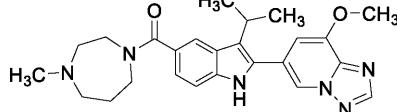
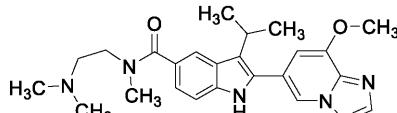
[0807] MS m/z: 445.1 (M+H);

[0808] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.56–8.45 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.42 (d,

$J=8.6$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.99 (dd,  $J=12.2$ , 7.1 Hz, 2H), 3.86–3.70 (m, 5H), 3.63 (br. s., 2H), 3.48–3.37 (m, 1H), 3.25 (br. s., 4H), 1.62–1.39 (m, 6H).

[0809] 표 16의 실시예를 실시예 126에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0810] 표 16

Ex. No.	구조	Mol Wt.	LCMS $MH^+$	체류 시간(분)	HPLC 방법
127		474.61	475.2	1.217	E
128		446.56	447.2	1.27	E
129		434.54	435.2	1.27	E

[0811]

[0812] 표 17의 실시예를 상기 실시예에 대한 일반적 절차에 따라 제조하였다.



137		461.606	462	1.2	QC-ACN-AA-XB
138		404.558	405.3	0.9	QC-ACN-AA-XB
139		460.666	461.1	1.33	QC-ACN-AA-XB
140		418.585	419.2	1.21	QC-ACN-TFA-XB
141		404.558	404.9	1.14	QC-ACN-TFA-XB
142		444.623	445.3	1.67	QC-ACN-TFA-XB
143		418.585	419.1	0.94	QC-ACN-TFA-XB
144		444.623	445.2	1.32	QC-ACN-AA-XB
145		487.69	488.4	0.92	QC-ACN-TFA-XB

[0815]

146		444.62	445.5	0.67	B1
147		444.62	445.5	0.67	B1
148		430.6	431.3	1.34	QC-ACN-AA-XB
149		444.623	445.2	1.33	QC-ACN-AA-XB
150		472.677	473.2	0.97	QC-ACN-TFA-XB
151		418.585	419.3	0.89	QC-ACN-TFA-XB
152		486.704	487	1.3	QC-ACN-TFA-XB
153		418.585	419.2	0.9	QC-ACN-AA-XB
154		446.639	447.4	1.65	QC-ACN-TFA-XB

[0817]

164		432.612	433	1.54	QC-ACN-AA-XB
165		432.612	433.2	0.93	QC-ACN-TFA-XB
166		458.65	459.4	0.99	QC-ACN-AA-XB
167		432.612	433.4	1.62	QC-ACN-TFA-XB
168		432.612	433.2	1.26	QC-ACN-AA-XB
169		432.612	433.1	1.29	QC-ACN-AA-XB
170		432.612	433.2	1.4	QC-ACN-AA-XB
171		446.639	447.2	1.34	QC-ACN-AA-XB

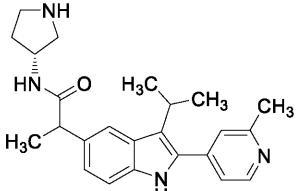
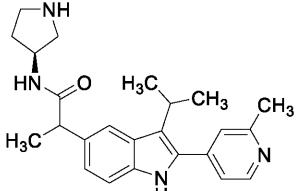
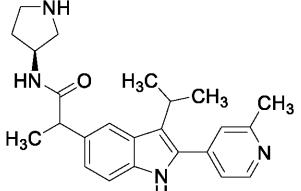
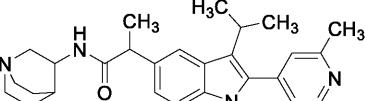
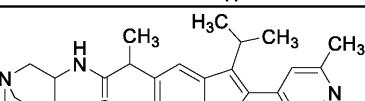
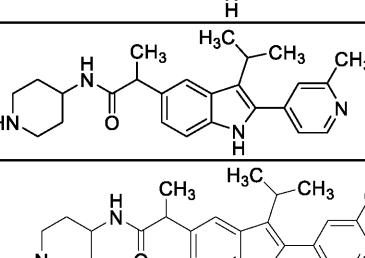
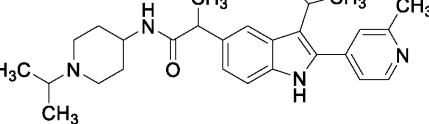
[0818]

172		446.639	447.3	1.34	QC-ACN-AA-XB
173		462.638	463.3	1.18	QC-ACN-TFA-XB
174		474.649	475.2	1.31	QC-ACN-AA-XB
175		404.558	405.2	0.89	QC-ACN-AA-XB
176		416.569	417.1	1.16	QC-ACN-TFA-XB
177		502.703	503.3	1	QC-ACN-TFA-XB
178		444.623	445.2	0.92	QC-ACN-TFA-XB
179		444.623	445.3	1.26	QC-ACN-AA-XB

[0819]

180		444.623	445.2	0.96	QC-ACN-TFA-XB
181		458.65	459.3	0.95	QC-ACN-TFA-XB
182		486.704	487.2	1.39	QC-ACN-AA-XB
183		430.596	431.2	1.25	QC-ACN-AA-XB
184		458.65	459.4	1.77	QC-ACN-AA-XB
185		416.57	417.1	0.97	QC-ACN-TFA-XB
186		430.6	431.1	1.11	QC-ACN-AA-XB
187		430.6	431.1	1.18	QC-ACN-AA-XB

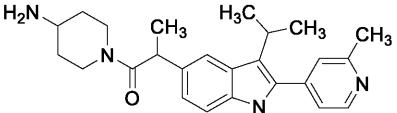
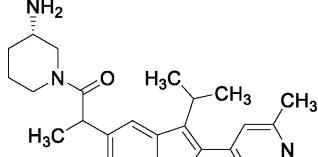
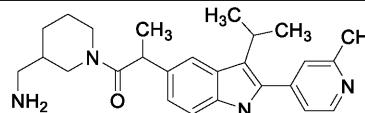
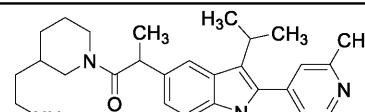
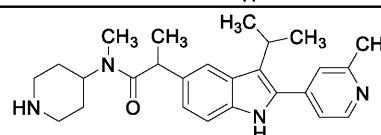
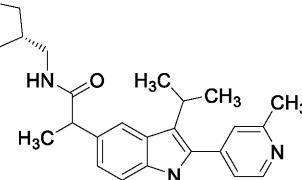
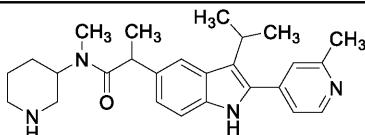
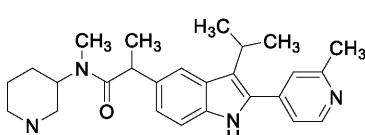
[0820]

188		390.53	391.3	0.84	QC-ACN-TFA-XB
189		390.53	391.3	0.84	QC-ACN-TFA-XB
190		390.53	391.3	1.51	QC-ACN-AA-XB
191		430.6	431.3	1.53	QC-ACN-AA-XB
192		430.6	431.1	1.18	QC-ACN-AA-XB
193		404.558	405.3	0.83	QC-ACN-TFA-XB
194		446.639	447.2	0.89	QC-ACN-TFA-XB

[0821]

195		404.56	405.4	1.51	QC-ACN-AA-XB
196		404.56	405.3	0.91	QC-ACN-TFA-XB
197		430.6	431.1	1.17	QC-ACN-AA-XB
198		458.65	459.1	1.21	QC-ACN-AA-XB
199		404.558	405	0.84	QC-ACN-TFA-XB
200		472.677	473.4	1.01	QC-ACN-TFA-XB
201		472.677	473.4	1.81	QC-ACN-AA-XB
202		418.585	419.4	1.48	QC-ACN-AA-XB

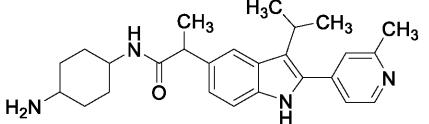
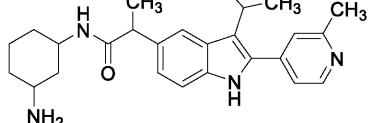
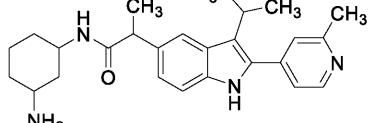
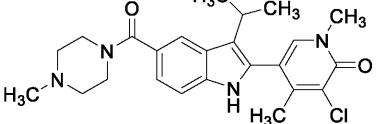
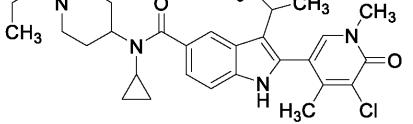
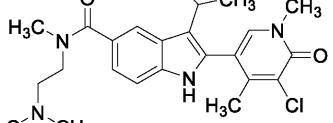
[0822]

203		404.56	405.3	1.12	QC-ACN-AA-XB
204		404.56	405.3	0.89	QC-ACN-TFA-XB
205		418.585	419.1	1.25	QC-ACN-AA-XB
206		432.61	433.1	0.95	QC-ACN-TFA-XB
207		418.585	419.3	0.87	QC-ACN-TFA-XB
208		404.56	405.3	1.46	QC-ACN-AA-XB
209		418.59	419.1	1.22	QC-ACN-AA-XB
210		418.59	419.1	0.88	QC-ACN-TFA-XB

[0823]

211		444.62	445.23	0.96	QC-ACN-TFA-XB
212		404.56	405.3	1.47	QC-ACN-AA-XB
213		418.585	419.3	1.39	QC-ACN-AA-XB
214		444.62	445.1	0.91	QC-ACN-TFA-XB
215		418.59	419.3	1.61	QC-ACN-AA-XB
216		418.59	419.3	0.98	QC-ACN-TFA-XB

[0824]

217		418.59	419.1	0.9	QC-ACN-TFA-XB
218		418.59	419.3	1.54	QC-ACN-AA-XB
219		418.59	419.1	1.18	QC-ACN-AA-XB
220		440.97	441	1.17	QC-ACN-AA-XB
221		523.12	523.4	1.21	QC-ACN-TFA-XB
222		442.99	443.3	1.06	QC-ACN-AA-XB

[0825]

생물학적 검정

[0826]

본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에 의해 확인할 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정은 본 발명의 화합물을 사용하여 수행하였다.

[0827]

TLR7/8/9 억제 리포터 검정

[0828]

인간 TLR7, TLR8 또는 TLR9 수용체를 과다발현하는 HEK-블루(Blue)<sup>TM</sup>-세포 (인비보젠(Invivogen))를 사용하여, 5개의 NF-κB 및 AP-1-결합 부위에 융합된 IFN-β 최소 프로모터의 제어 하에 유도성 SEAP (분비 배아 알칼리성 포스파타제) 리포터 유전자를 사용하여 이를 수용체의 억제제를 스크리닝하였다. 간략하게, 세포를 그라이너(Greiner) 384 웰 플레이트 내에 시딩한 다음 (TLR7의 경우 웨일 15000개 세포, TLR8의 경우 20,000개 세포 및 TLR9의 경우 25,000개 세포), 0.05 nM - 50 μM의 최종 용량 반응 농도 범위를 생성하도록 DMSO 중의 시험 화합물로 처리하였다. 실온에서 30분 동안 화합물 사전-처리 후, 이어서 세포를 TLR7 리간드 (최종 농도 7.5 μM의 가르디퀴모드(gardiquimod)), TLR8 리간드 (최종 농도 15.9 μM의 R848) 또는 TLR9 리간드 (최종 농도 5 nM의 ODN2006)로 자극하여 SEAP의 생산을 유도하는 NF-κB 및 AP-1을 활성화시켰다. 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 22시간 인큐베이션 후, SEAP 수준을 제조업체의 설명서에 따라, SEAP의 검출을 가능하게 하는 세포 배양 배지인 HEK-블루<sup>TM</sup> 검출 시약 (인비보젠)을 첨가하여 결정하였다. 퍼센트 억제는 공지된 억제제로 처리된 웰과 비교하여, 효능제 + DMSO 단독으로 처리된 웰에 존재하는 HEK-블루 신호의 % 감소로서 결정하였다.

[0829]

표 18

[0830]

TLR7/8/9 리포터 검정 데이터

[0831]

(범위: A = &lt;100 nM; B = 100 내지 1000 nM; C = &gt;1000 내지 50000 nM;

[0833] NA-1 = >3125 nM; NA-2 = > 50000 nM; NT = 시험하지 않음.)

Ex. No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)		Ex. No.	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
1	30	49	375		112	335	36	334
2	45	4.0	3011		113	50	0.8	1269
3	153	79	>50000		114	135	2.4	3626
4	145	27	30483		115	147	3.5	1579
5	43	43	1381		116	117	3.6	985
6	180	180	5227		117	730	20	3696
7	343	267	4016		118	4046	165	22744
8	129	126	7519		119	2608	226	2227
9	76	54	5348		120	870	47	752
10	111	114	7630		121	1596	122	3333
11	606	645	36012		122	2264	5654	1460
12	274	175	1216		123	83	25	231
13	61	61	2160		124	128	36	1117
14	40	26	1186		125	19	23	727
15	99	54	429		126	29	233	2411
16	280	194	3937		127	2.5	1.7	916
17	115	7.9	2506		128	3.8	2.6	1399
18	1659	260	13832		129	1.8	2.3	3347
19	104	NT	1392		130	748	818	>50000
20	2312	858	>50000		131	657	979	>50000
21	764	132	37377		132	947	964	NT
22	356	264	37579		133	284	399	>50000
23	362	43	885		134	63	110	1087
24	1791	581	31404		135	202	551	>50000
25	186	14	3710		136	1760	411	>50000
26	1612	931	>50000		137	109	32	840
27	1738	782	>50000		138	52	64	1168
28	1351	220	>50000		139	25	154	1144
29	188	34	6176		140	40	32	1215
30	632	191	4161		141	58	68	895
31	296	NT	4927		142	16	120	790

[0834]

32	1975	545	5100	143	35	147	562
33	1116	897	16753	144	26	64	672
34	1184	218	>50000	145	554	783	4495
35	595	190	>50000	146	160	122	979
36	138	NT	1934	147	109	92	1212
37	1303	14	9942	148	88	79	2640
38	299	1.2	5266	149	17	277	3051
39	367	2.2	4407	150	22	141	1488
40	545	5.7	8699	151	72	125	2094
41	1141	12	26730	152	31	46	2638
42	751	15	9667	153	159	91	566
43	2495	572	>50000	154	58	256	NT
44	1941	412	44839	155	113	143	2037
45	2238	1037	>50000	156	53	52	922
46	391	60	931	157	6.3	28	997
47	150	NT	2794	158	79	500	3026
48	144	4.8	2696	159	139	18	855
49	144	NT	2409	160	164	1028	5091
50	382	NT	19866	161	42	31	1738
51	705	NT	>50000	162	24	135	3516
52	2384	243	>50000	163	238	676	1877
53	258	8.1	2002	164	331	617	2530
54	206	12	1814	165	61	63	908
55	954	16	2092	166	22	135	8234
56	112	13	2194	167	63	36	2902
57	577	218	>50000	168	96	44	2674
58	194	110	NT	169	16	7.1	899
59	1141	NT	>50000	170	11	51	1663
60	206	115	>50000	171	67	602	5218
61	4124	1623	10209	172	58	325	1804
62	493	381	>50000	173	57	150	691
63	801	464	13592	174	54	550	2055
64	1278	2187	16637	175	167	36	1014
65	1210	1630	7245	176	260	211	8394
66	3936	1170	>50000	177	128	58	1465

[0835]

67	1770	412	>50000	178	61	859	1659
68	1707	277	>50000	179	35	1127	4931
69	968	274	>50000	180	147	306	1000
70	441	243	>50000	181	76	1243	1947
71	1630	439	>50000	182	15	81	716
72	579	408	>50000	183	30	103	387
73	25	4.0	4336	184	91	139	533
74	156	16	5884	185	71	554	11855
75	124	7.6	250	186	146	100	599
76	56	3.9	4888	187	223	496	1350
77	714	480	40270	188	458	387	2621
79	296	124	1054	189	268	246	1677
80	177	2.9	836	190	137	211	957
81	418	87	1922	191	175	209	1292
82	515	446	21907	192	71	142	1533
83	16	0.5	2348	193	203	147	3372
84	49	2.1	2521	194	152	106	3891
85	776	160	386	195	273	75	912
86	469	28	1569	196	51	88	866
87	1049	27	438	197	200	130	3289
88	401	278	593	198	46	72	1308
89	914	217	5865	199	443	303	1207
90	866	344	4052	200	12	69	690
91	9.2	2.1	670	201	74	70	1869
92	32	3.2	2473	202	174	534	1348
93	2.9	1.4	594	203	296	365	746
94	18	23	>50000	204	74	119	939
95	50	3.6	516	205	277	341	2461
96	75	7.3	1501	206	517	126	686
97	45	30	>50000	207	172	156	396
98	82	45	>50000	208	1287	2571	7309
99	201	481	1833	209	103	96	685
100	46	320	>50000	210	280	210	718
101	1.9	0.34	776	211	50	51	472
102	185	418	5062	212	821	1473	4998

[0836]

103	54	192	27053	213	466	241	2643
104	14	12	373	214	107	167	4624
105	33	59	20807	215	148	174	1368
106	51	105	>50000	216	131	159	1057
107	73	58	264	217	167	316	999
108	7.3	1.5	247	218	803	1077	1401
109	18	2.3	116	219	256	182	1751
110	49	11	410	220	141	2.1	NT
111	171	74	668	221	5.2	0.7	2941
				222	22	10	6920

[0837]