

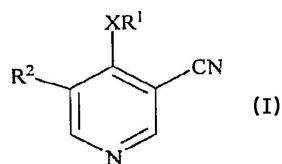
 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0018612 (43) 공개일자 2009년02월20일
(51) Int. Cl. <i>C07D 213/85</i> (2006.01) <i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>C07D 417/14</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2008-7028580 (22) 출원일자 2008년11월21일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2008년11월21일 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/013954 국제출원일자 2007년06월13일 (87) 국제공개번호 WO 2007/146376 국제공개일자 2007년12월21일 (30) 우선권주장 60/813,060 2006년06월13일 미국(US)	(71) 출원인 와이어쓰 미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지랄다-팜즈 (우 편번호 07940-0874) (72) 발명자 콜리 데릭 세실 미국 뉴욕주 10956 뉴 시티 렌프루 로드 14 보첼리 디안 해리스 미국 뉴욕주 10956 뉴 시티 엘리제 드라이브 3에 이 (뒷면에 계속) (74) 대리인 김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 단백질 키나제 억제제로서의 치환된 3-시아노피리딘

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 에스테르를 제공한다:



상기 식에서,

R¹, R² 및 X는 명세서에서 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법 및 인간을 포함한 포유동물에게 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물(들)을 투여하여 자가면역 질환 및 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

(72) 발명자

왕 야농 다니엘

미국 뉴저지주 07059 웨렌 슈만 테라스 39

아셀린 마그다

미국 뉴저지주 070430 마와 액커만 드라이브 64

조셉-맥카시 디안 마리

미국 매사추세츠주 02478 벨몬트 찰튼 서클 46

프라샤드 아마노쓰 샤스트리

미국 뉴욕주 10956 뉴 시티 팔리어먼트 드라이브 18

위스너 엘런

미국 뉴욕주 10502 아드슬레이 우드 애브뉴 31

듀신 러셀

미국 뉴욕주 10524 개리슨 사우스 마운틴 패스 188

우 비키

미국 뉴욕주 10954 나뉴엣 올드 미들타운 로드 24

터미 로렌스 나탄

미국 뉴욕주 12553 뉴 원저 쇼르 드라이브 562

니우 추안 에스.

미국 커네티컷주 06410 체셔 랜캐스터 웨이 246

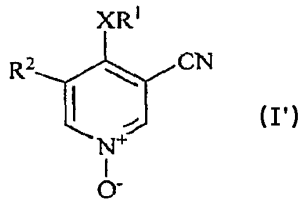
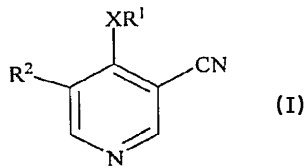
첸 호안

미국 뉴욕주 11354 플러싱 149쓰 플레이스 38-07

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 또는 (I')의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르:



상기 식에서,

X는 a) $-\text{NR}^3-\text{Y}-$, b) $-\text{O}-\text{Y}-$, c) $-\text{S}(\text{O})_m-\text{Y}-$, d) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^3-\text{Y}-$, e) $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_m-\text{Y}-$, f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3-\text{Y}-$, g) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^3-\text{Y}-$, h) $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})-\text{Y}-$, i) $-\text{NR}^3\text{C}(\text{S})-\text{Y}-$, j) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Y}-$, k) $-\text{OC}(\text{O})-\text{Y}-$ 및 l) 공유 결합 중에서 선택되고;

Y는 각 경우에 독립적으로 a) 2가 C_{1-10} 알킬기, b) 2가 C_{2-10} 알케닐기, c) 2가 C_{2-10} 알키닐기, d) 2가 C_{1-10} 할로 알킬기 및 e) 공유 결합 중에서 선택되며;

R^1 은 a) C_{1-10} 알킬기, b) C_{3-14} 사이클로알킬기, c) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기, d) C_{8-14} 다환식 아릴기 및 e) 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되고, 여기서 각 기는 1 내지 4개의 $-\text{Y}-\text{R}^4$ 로 임의로 치환되며;

R^2 는 C_{6-14} 아릴기 또는 5-14 원 헤테로아릴기이고, 여기서 각 기는 $-\text{Y}-\text{R}^4$ 또는 $-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^4$ 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되며;

R^3 은 a) H, b) C_{1-10} 알킬기, c) C_{2-10} 알케닐기, d) C_{2-10} 알키닐기 및 e) C_{1-10} 할로알킬기 중에서 선택되고;

R^4 는 각 경우에 독립적으로 a) 할로젠, b) $-\text{CN}$, c) $-\text{NO}_2$, d) 옥소, e) $-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^5$, f) $-\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$, g) $-\text{N}(\text{O})\text{R}^6-\text{Y}-\text{R}^7$, h) $-\text{S}(\text{O})_m-\text{Y}-\text{R}^5$, i) $-\text{S}(\text{O})_m\text{O}-\text{Y}-\text{R}^5$, j) $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$, k) $-\text{C}(\text{O})-\text{Y}-\text{R}^5$, l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Y}-\text{R}^5$, m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$, n) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^6-\text{Y}-\text{R}^7$, o) C_{1-10} 알킬기, p) C_{2-10} 알케닐기, q) C_{2-10} 알키닐기, r) C_{1-10} 할로알킬기, s) C_{3-14} 사이클로알킬기, t) C_{6-14} 아릴기, u) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 v) 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 o) 내지 v)는 각각 1 내지 4개의 $-\text{Y}-\text{R}^8$ 기로 임의로 치환되고;

R^5 는 각 경우에 독립적으로 a) H, b) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, c) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, d) C_{1-10} 알킬기, e) C_{2-10} 알케닐기, f) C_{2-10} 알키닐기, g) C_{1-10} 할로알킬기, h) C_{3-14} 사이클로알킬기, i) C_{6-14} 아릴기, j) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 k) 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 d) 내지 k)는 각각 1 내지 4개의 $-\text{Y}-\text{R}^8$ 기로 임의로 치환되고;

R^6 및 R^7 은 각 경우에 독립적으로 a) H, b) $-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^9$, c) $-\text{S}(\text{O})_m-\text{Y}-\text{R}^9$, d) $-\text{S}(\text{O})_m\text{O}-\text{Y}-\text{R}^9$, e) $-\text{C}(\text{O})-\text{Y}-\text{R}^9$, f) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Y}-\text{R}^9$, g) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-\text{Y}-\text{R}^{11}$, h) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{10}-\text{Y}-\text{R}^{11}$, i) C_{1-10} 알킬기, j) C_{2-10} 알케닐기, k) C_{2-10} 알키닐기, l) C_{1-10} 할로알킬기, m) C_{3-14} 사이클로알킬기, n) C_{6-14} 아릴기, o) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 p) 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 o) 내지 p)는 각각 1 내지 4개의 $-\text{Y}-\text{R}^8$ 기로 임의로 치환되고;

테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 i) 내지 p)는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환되고;

R^8 은 각 경우에 독립적으로 a) 할로젠, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) 옥소, e) $-O-Y-R^9$, f) $-NR^{10}-Y-R^{11}$, g) $-N(O)R^{10}-Y-R^{11}$, h) $-S(O)_m-Y-R^9$, i) $-S(O)_mO-Y-R^9$, j) $-S(O)_mNR^{10}-Y-R^{11}$, k) $-C(O)-Y-R^9$, l) $-C(O)O-Y-R^9$, m) $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, n) $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$, o) C_{1-10} 알킬기, p) C_{2-10} 알케닐기, q) C_{2-10} 알키닐기, r) C_{1-10} 할로알킬기, s) C_{3-14} 사이클로알킬기, t) C_{6-14} 아릴기, u) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 v) 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 o) 내지 v)는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환되고;

R^9 는 각 경우에 독립적으로 a) H, b) $-C(O)-C_{1-10}$ 알킬, c) $-C(O)OH$, d) $-C(O)O-C_{1-10}$ 알킬, e) C_{1-10} 알킬기, f) C_{2-10} 알케닐기, g) C_{2-10} 알키닐기, h) C_{1-10} 할로알킬기, i) C_{3-14} 사이클로알킬기, j) C_{6-14} 아릴기, k) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 l) 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 C_{1-10} 알킬기, C_{2-10} 알케닐기, C_{2-10} 알키닐기, C_{1-10} 할로알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환되고;

R^{10} 및 R^{11} 은 각 경우에 독립적으로 a) H, b) $-OH$, c) $-SH$, d) $-NH_2$, e) $-NH-C_{1-10}$ 알킬, f) $-N(C_{1-10} 알킬)_2$, g) $-S(O)_m-C_{1-10}$ 알킬, h) $-S(O)_2OH$, i) $-S(O)_m-OC_{1-10}$ 알킬, j) $-C(O)-C_{1-10}$ 알킬, k) $-C(O)OH$, l) $-C(O)-OC_{1-10}$ 알킬, m) $-C(O)NH_2$, n) $-C(O)NH-C_{1-10}$ 알킬, o) $-C(O)N(C_{1-10} 알킬)_2$, p) $-C(S)NH_2$, q) $-C(S)NH-C_{1-10}$ 알킬, r) $-C(S)N(C_{1-10} 알킬)_2$, s) C_{1-10} 알킬기, t) C_{2-10} 알케닐기, u) C_{2-10} 알키닐기, v) C_{1-10} 알콕시기, w) C_{1-10} 할로알킬기, x) C_{3-14} 사이클로알킬기, y) C_{6-14} 아릴기, z) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 aa) 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 C_{1-10} 알킬기, C_{2-10} 알케닐기, C_{2-10} 알키닐기, C_{1-10} 알콕시기, C_{1-10} 할로알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환되고;

R^{12} 는 각 경우에 독립적으로 a) 할로젠, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) 옥소, e) $-OH$, f) $-NH_2$, g) $-NH(C_{1-10} 알킬)$, h) $-N(C_{1-10} 알킬)_2$, i) $-SH$, j) $-S(O)_m-C_{1-10}$ 알킬, k) $-S(O)_2OH$, l) $-S(O)_m-OC_{1-10}$ 알킬, m) $-C(O)-C_{1-10}$ 알킬, n) $-C(O)OH$, o) $-C(O)-OC_{1-10}$ 알킬, p) $-C(O)NH_2$, q) $-C(O)NH-C_{1-10}$ 알킬, r) $-C(O)N(C_{1-10} 알킬)_2$, s) $-C(S)NH_2$, t) $-C(S)NH-C_{1-10}$ 알킬, u) $-C(S)N(C_{1-10} 알킬)_2$, v) C_{1-10} 알킬기, w) C_{2-10} 알케닐기, x) C_{2-10} 알키닐기, y) C_{1-10} 알콕시기, z) C_{1-10} 할로알킬기, aa) C_{3-14} 사이클로알킬기, ab) C_{6-14} 아릴기, ac) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 ad) 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되며;

m은 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-NH-CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-$ 및 공유 결합 중에서 선택되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 C_{8-14} 다환식 아릴기 또는 5-14 원 헤테로아릴기이고, 여기서 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^4$ 기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 4

제1항 내지 제4항중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 벤즈이미다졸릴기, 벤조디옥솔릴기, 벤조디옥시닐기, 벤조디옥사닐기, 벤조푸라닐기, 벤조티에닐기, 벤조사디아졸릴기, 벤조사졸릴기, 벤즈이속사졸릴기, 벤조티아디아졸릴기,

벤조티아졸릴기, 벤즈이소티아졸릴기, 벤조[c]이소티아졸릴기, 벤조[c]티에닐기, 벤조트리아졸릴기, 인다졸릴기, 인데닐기, 인다닐기, 인돌릴기, 이소벤조푸라닐기, 이소인돌릴기, 이소퀴놀리닐기, 나프틸기, 인돌리닐기, 피라졸릴기, 피리디닐기, 피롤로피리디닐기, 피롤릴기, 퀴놀리닐기 및 테트라하이드로나프탈레닐기 중에서 선택되고, 여기서 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^4$ 기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 5

제1항 내지 제5항중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 인돌릴기 또는 피롤로피리디닐기이고, 이들은 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^4$ 기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 6

제1항 내지 제6항중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 1H-인돌-4-일기, 1H-인돌-5-일기, 1H-인돌-6-일기 또는 1H-인돌-7-일기이고, 여기서 각 기는 할로젠, C_{1-4} 알킬기 및 C_{1-4} 알콕시기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 C_{3-14} 사이클로알킬기 또는 3-14 원 사이클로헥테로알킬기이고, 여기서 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^4$ 기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 8

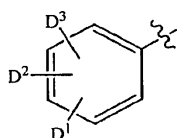
제7항에 있어서, R^1 이 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헵틸기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 모르폴리닐기 및 티오모르폴리닐기 중에서 선택되고, 여기서 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^4$ 기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 9

제1항 내지 제8항중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 페닐기, C_{8-14} 아릴기 및 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되고, 여기서 각 기는 $-Y-R^4$ 및 $-O-Y-R^4$ 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 10

제1항 내지 제9항중 어느 한 항에 있어서, R^2 가



이고, 여기에서 D^1 , D^2 및 D^3 은 독립적으로 H, $-Y-R^4$ 기 또는 $-O-Y-R^4$ 기인 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 11

제10항에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나가 $-Y-R^4$ 기 또는 $-O-Y-R^4$ 기이고, 여기서 Y는 각 경우에 독립적으로 2가 C_{1-4} 알킬기 또는 공유 결합이며, R^4 는 각 경우에 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$,

$-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)-Y-R^5$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, C_{1-10} 알킬기, C_{1-10} 할로알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-10} 알킬기, C_{1-10} 할로알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 12

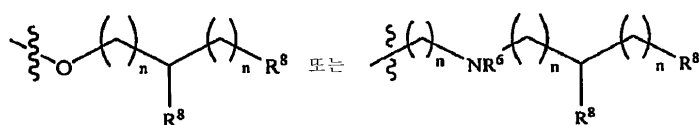
제11항에 있어서, $-Y-R^4$ 기 및 $-O-Y-R^4$ 기가 $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$, $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$, $-O-(CH_2)_n-3-14$ 원 사이클로헥테로알킬기 및 $-(CH_2)_n-3-14$ 원 사이클로헥테로알킬기 중에서 선택되고, 여기서 각 3-14 원 사이클로헥테로알킬기는 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환되며, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4인 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 13

제12항에 있어서, $-O-(CH_2)_n-3-14$ 원 사이클로헥테로알킬기 및 $-(CH_2)_n-3-14$ 원 사이클로헥테로알킬기의 3-14 원 사이클로헥테로알킬기가 피롤리디닐기, 모르폴리닐기, 피페라지닐기, 피페리디닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기 및 티오모르폴리닐 기 중에서 선택되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 14

제11항에 있어서, $-Y-R^4$ 기 및 $-O-Y-R^4$ 기가



이고, 여기에서 R^8 은 각 경우에 독립적으로 $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, C_{6-14} 아릴기 및 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 C_{6-14} 아릴기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환되고, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4인 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 15

제11항 내지 제14항중 어느 한 항에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나가 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, C_{1-10} 알킬기 및 C_{1-10} 할로알킬기 중에서 선택되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 16

제11항 내지 제15항중 어느 한 항에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나가 C_{6-14} 아릴기 또는 5-14 원 헤테로아릴기이고, 여기서 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 17

제16항에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나가 벤조티에닐기, 벤조푸릴기, 푸릴기, 피리딜기, 피리미디닐기,

피롤릴기 및 티에닐기 중에서 선택되고, 여기서 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환되며, Y는 각 경우에 독립적으로 C_{1-4} 알킬기 또는 공유 결합이고, R^8 은 각 경우에 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-C(O)-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_2-Y-R^9$, $-S(O)_2NR^{10}-Y-R^{11}$ 및 C_{1-4} 알킬기로 임의로 치환된 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 중에서 독립적으로 선택되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 18

제1항 내지 제9항중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 C_{8-14} 이환식 아릴기 또는 5-14 원 헤테로아릴기이고, 여기서 각 기는 $-Y-R^4$ 및 $-O-Y-R^4$ 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되는 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 19

제18항에 있어서, R^2 가 피리딜기, 피리미딜기, 피라지닐기, 푸릴기, 티에닐기, 티아졸릴기, 옥사졸릴기, 벤조푸라닐기, 벤조티에닐기, 인돌릴기, 벤조디옥시닐기, 벤조디옥솔릴기, 벤조디옥사닐기, 디벤조푸라닐기, 디벤조티에닐기, 벤조인돌릴기, 인다닐기, 인테닐기, 이소티아졸릴기, 피리다지닐기, 피라졸릴기, 테트라하이드로나프틸기, 이속사졸릴기, 퀴놀리닐기, 나프틸기, 이미다졸릴기 및 피롤릴기 중에서 선택되고, 여기서 각 기는 $-(CH_2)_n-R^4$ 및 $-O-(CH_2)_n-R^4$ 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되며, 여기서 n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고, R^4 는 각 경우에 독립적으로 $-NR^6-Y-R^7$ 또는 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환된 3-14 원 사이클로헥테로알킬기인 것인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 20

제1항에 있어서, 하기 화합물들:

- 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
- 4-(2,1,3-벤조티아디아졸-4-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴,
- 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(이소퀴놀린-5-일아미노)니코티노니트릴,
- 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(퀴놀린-5-일아미노)니코티노니트릴,
- 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일아미노)니코티노니트릴,
- 4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴,
- 4-(2,3-디하이드로-1H-인텐-5-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴,
- 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-6-일아미노)니코티노니트릴,
- 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
- 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
- 4-(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴,
- 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(2-나프틸아미노)니코티노니트릴,
- 5-(3-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
- 5-(3-브로모페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
- 5-(2-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
- 5-(4-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
- 5-(3'-아미노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,

5-(4'-시아노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(4'-아미노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 N-{3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-일}아세트아미드,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-피리딘-4-일페닐)니코티노니트릴,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N,N-디메틸비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로헥실비페닐-4-카복사미드,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(1H-피롤-3-일)페닐]니코티노니트릴,
 5-(2-브로모페닐)-4-[(7-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(2-브로모페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3'-메틸비페닐-3-일)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4'-메틸비페닐-3-일)니코티노니트릴,
 5-(2'-클로로비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(3'-클로로비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(4'-클로로비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(3'-시아노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-3-카복실산,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복실산,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복실산,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(2-티에닐)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-피리딘-3-일페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-피리미딘-2-일페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(4-메틸-2-티에닐)페닐]니코티노니트릴,
 5-[3-(5-아세틸-2-티에닐)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(3-티에닐)페닐]니코티노니트릴,
 5-[3-(3-푸릴)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(2'-클로로비페닐-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(3'-클로로비페닐-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(4'-클로로비페닐-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[2-(3-티에닐)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-티에닐)페닐]니코티노니트릴,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로헥실비페닐-4-카복사미드,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4'-(피롤리딘-1-일카보닐)비페닐-3-일]니코티노니트릴,
 5-[3-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-니트로페닐)니코티노니트릴,
 N-{3-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]페닐}아세트아미드,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴,

4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1,3-벤조티아졸-6-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-(1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1,3-벤조티아졸-6-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-6-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-[3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-(3-{2-[(2-하이드록시에틸)아미노]에톡시}페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-{2-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 5-[3-(2-클로로에톡시)-4-메톡시페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{3-[2-(디에틸아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{3-[2-(디소프로필아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{3-[2-(벤질아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-2-티에닐}페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-[5-(모르폴린-4-일메틸)-2-티에닐]페닐}니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-[5-(피페리딘-1-일메틸)-2-티에닐]페닐}니코티노니트릴,
 5-(3-{5-[(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(3-브로모-4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,

4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-티에닐)페닐]니코티노니트릴,
 5-(4'-클로로-6-메톡시비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(3'-클로로-6-메톡시비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로펜틸-2'-메톡시비페닐-4-카복사미드,
 5-(2'-클로로-6-메톡시비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[3-(벤질옥시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[4-(벤질옥시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-메틸비페닐-4-카복사미드,
 N-부틸-3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(1-에틸프로필)비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(2-하이드록시에틸)비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(2-메톡시에틸)비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로프로필비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로헥실비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(2-피롤리딘-1-일에틸)비페닐-4-카복사미드,
 N-벤질-3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복사미드,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4'-(피롤리딘-1-일카보닐)비페닐-3-일]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4'-(모르폴린-4-일카보닐)비페닐-3-일]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{4'-[(4-메틸피페라진-1-일)카보닐]비페닐-3-일}니코티노니트릴,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로펜틸비페닐-3-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(4-하이드록시부틸)비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(3-하이드록시프로필)비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-[2-(메틸아미노)에틸]비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(피리딘-2-일메틸)비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(피리딘-3-일메틸)비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(피리딘-4-일메틸)비페닐-4-카복사미드,
 N-부틸-3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N-(2-하이드록시에틸)비페닐-4-카복사미드,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(7-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[1H-인돌-5-일(메틸)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일옥시)니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일)니코티노니트릴,
 5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(5-포르밀-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{5-[(디메틸아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,

5-(4-하이드록시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(4-([(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]옥시}페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(5-포르밀-1-벤조티엔-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴,
 5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조티엔-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{4-메톡시-3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시}페닐}니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-피페라진-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-티오모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-{3-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(3-{2-[비스(2-하이드록시에틸)아미노]에톡시}-4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{3-[2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(피리딘-3-일메틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(피리딘-4-일메틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(피리딘-2-일메틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-페닐에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 5-{3-[2-(사이클로펜틸아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{3-[2-(사이클로헥실아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(3-{2-[(2-푸릴메틸)아미노]에톡시}-4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(2-브로모-4,5-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(2-브로모-4,5-디메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-(3-{2-[(2-하이드록시에틸)아미노]에톡시}-4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-피리딘-2-일에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-피리딘-4-일에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 5-[3-(디메틸아미노)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(메틸설포닐)페닐]니코티노니트릴,
 N-{3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]페닐}메탄설포나미드,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-페닐니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-티에닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,

4-(1H-인돌-5-일아미노)-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴,
 5-(3-푸릴)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(1H-인돌-5-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-피리미딘-5-일니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(2-티에닐)니코티노니트릴,
 5-(1-벤조푸란-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[3-(하이드록시메틸)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{3-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{5-[(프로프-2-인-1-일아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}니코티노니트릴,
 5-{5-[(부틸아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(5-{[(2-하이드록시에틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(5-{[(3-하이드록시프로필)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(3-메톡시프로필)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴,
 5-(5-{[(4-하이드록시부틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{5-[(사이클로프로필아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(5-{[(사이클로프로필메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(피롤리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(모르폴린-4-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(2-모르폴린-4-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴,
 5-(5-{[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸}-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조티엔-2-일]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{5-[(벤질아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(2-페닐에틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(피리딘-2-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(피리딘-3-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(피리딘-4-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴,
 5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-(피리딘-3-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-(1H-인다졸-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-(1H-인다졸-6-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-[(5-하이드록시-1H-피라졸-3-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-(1H-인다졸-5-일아미노)-5-(3-메톡시페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인다졸-6-일아미노)-5-(3-메톡시페닐)니코티노니트릴,

4-[5-하이드록시-1H-피라졸-3-일)아미노]-5-(3-메톡시페닐)니코티노니트릴,
 5-(3-브로모페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{4-메톡시-3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 5-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{3-[2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[3-(2-클로로에톡시)-4-메톡시페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[3-(2-티에닐)페닐]니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-에틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[3-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3-{5-[(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N-(4-하이드록시부틸)비페닐-4-카복사미드,
 3'-[5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일]-N-(4-하이드록시부틸)비페닐-4-카복사미드,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]니코티노니트릴,
 5-(3-시아노페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N,N-디메틸벤즈아미드,
 3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N,N-디메틸벤젠설포아미드,
 3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]벤즈아미드,
 5-(3-{5-[(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 2-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N,N-디메틸벤젠설포아미드,
 N-{4-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]페닐}메탄설포아미드,
 5-(1-벤조푸란-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-디벤조[b,d]푸란-4-일-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{1-[(4-메틸페닐)설포닐]-1H-인돌-3-일}니코티노니트릴,
 5-(1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시페닐)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(2-메톡시페닐)니코티노니트릴,
 5-(1H-인돌-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N,N-디메틸벤젠설포아미드,
 3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]벤조산,
 5-[3-(아미노메틸)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[3-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,

4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(5-메틸-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(2,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-{[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-[3-(2-{[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노}에톡시)-4-메톡시페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[3-(피롤리딘-1-일)프로필]아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-{[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-(4-메톡시-3-{2-[3-(페닐프로필)아미노}에톡시)페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{4-메톡시-3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3-메톡시-4-{2-[3-(페닐프로필)아미노}에톡시)페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-3-메톡시페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3-브로모페닐)-4-[(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-{2-[3-(페닐프로필)아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2-메틸-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-(1-벤조푸란-3-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[2-(페닐에틸)아미노]에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[2-(피리딘-3-일에틸)아미노]에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(4-{2-[3-(페닐프로필)아미노]에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 6'-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-(1H-인돌-4-일아미노)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 6'-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 5-(3-하이드록시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴,
 N-({2-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-1-벤조티엔-5-일}메틸)-b-알라닌아미드,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-6'-[(2-모르폴린-4-일에틸)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-6'-[(2-모르폴린-4-일에틸)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 5-{2-클로로-4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[3-(모르폴린-4-일)프로필]아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-[3-(2-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}에톡시)-4-메톡시페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(3-{[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]옥시}페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{5-[(벤질아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{4-[2-(4-부틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,

5-[5-(1,3-디옥산-2-일)-1-벤조푸란-2-일]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-[5-(1,3-디옥산-2-일)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[4-(2-클로로에톡시)-3-메톡시페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(1-벤조푸란-2-일)-4-(1H-인다졸-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(4-하이드록시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(2-클로로-6-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[3-메톡시-4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{3-메톡시-4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[3-메톡시-4-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인다졸-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(2,3-디클로로페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{5-[(디메틸아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(5-{[(2-하이드록시에틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(5-{[(3-하이드록시프로필)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(5-{[(2,3-디하이드록시프로필)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(5-{[(2,3-디하이드록시프로필)(메틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{5-[(사이클로헥실아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(모르폴린-4-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피롤리딘-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-{[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-({[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]아미노}메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴,
 5-(5-{[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[4-(피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴,
 5-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[4-(모르폴린-4-일피페리딘-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴,
 5-[5-({4-[2-(디메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[4-(피리딘-2-일피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-{[(피리딘-2-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-{[(피리딘-3-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴,

4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-{[(피리딘-4-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(모르폴린-4-일메틸)-2-푸릴]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-2-푸릴]니코티노니트릴,
 5-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)-2-푸릴]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)메틸]-2-푸릴}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-일)메틸]-2-푸릴}니코티노니트릴,
 5-{5-[(디에틸아미노)메틸]-2-푸릴}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{5-[(디부틸아미노)메틸]-2-푸릴}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{5-[(벤질아미노)메틸]-2-푸릴}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-{[(3-페닐프로필)아미노]메틸}-2-푸릴)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피롤리딘-1-일메틸)-2-푸릴]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(티오모르폴린-4-일메틸)-2-푸릴]니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(4-{2-[(2-하이드록시에틸)아미노]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(4-{2-[(3-하이드록시프로필)아미노]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(4-{2-[(2-에톡시에틸)아미노]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[4-(2-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-{4-[2-(벤질아미노)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(4-{2-[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(2-{[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-(4-{2-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 5-{4-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{4-[2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(4-{2-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[4-(2-{[4-[2-(디메틸아미노)에틸]피페라진-1-일]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[4-(2-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-피리딘-4-일피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(4-{2-[(피리딘-2-일메틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(4-{2-[(피리딘-3-일메틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(4-{2-[(피리딘-4-일메틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴,

4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-페닐피페리딘-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 5-(5-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]메틸}-2-푸릴)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{5-[4-이소프로필피페라진-1-일]메틸}-2-푸릴)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-{[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]아미노}니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-{[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노}니코티노니트릴,
 4-({[트랜스-4-(아미노메틸)사이클로헥실]메틸}아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴,
 4-({[트랜스-4-아미노사이클로헥실]메틸}아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴,
 4-({[시스-3-(아미노메틸)사이클로헥실]메틸}아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2-피페리딘-4-일에틸)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(피페리딘-4-일메틸)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(시스-4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-{[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]아미노}니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-{{[1-메틸피페리딘-4-일]메틸}아미노}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)페닐]니코티노니트릴,
 5-{4-[4-(디메틸아미노)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-2'-(모르폴린-4-일메틸)-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{3-[4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[3-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[3-(모르폴린-4-일메틸)페닐]니코티노니트릴,
 5-{3-[4-(디메틸아미노)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(4-{[(2R)-2-아미노-3-페닐프로필]옥시}페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴,
 5-{2-플루오로-4-[4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴,
 5-(5-포르밀-2-티에닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-2-티에닐}니코티노니트릴,
 5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3-메틸-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-2-푸릴}니코티노니트릴,
 2'-클로로-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴,
 5-{2-클로로-4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,

2'-클로로-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(3-모르폴린-4-일프로폭시)페닐]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(3-피페리딘-1-일프로폭시)페닐]니코티노니트릴,
 5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴,
 5-{5-[(4-사이클로헥실피페라진-1-일)메틸]-2-푸릴}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{5-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]-2-푸릴}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(5-포르밀-2-푸릴)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[4-(4-메틸피페라진-1-일)부톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)아미노]-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴,
 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴,
 5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{5-[(디에틸아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[3-(4-클로로부톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{3-[4-(4-메틸피페라진-1-일)부톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-푸릴}니코티노니트릴,
 4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴,
 5-{4-[2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에톡시]페닐}-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-6'-모르폴린-4-일-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-6'-피페리딘-1-일-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-피리미딘-5-일니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(2-피페리딘-1-일피리미딘-5-일)니코티노니트릴,

4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(2-모르폴린-4-일피리미딘-5-일)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-일)니코티노니트릴,
 5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(1-벤조티엔-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(5-포르밀-3-티에닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(4-포르밀-2-푸릴)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-티에닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조티엔-2-일}니코티노니트릴,
 4-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴,
 4-[(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴,
 1-부틸-3-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)우레아,
 메틸 (4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)카바메이트,
 벤질 (4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로페닐)카바메이트,
 4-메톡시벤질 (4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로페닐)카바메이트,
 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-7-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴,
 5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 t-부틸 4-[(2-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}-1-벤조푸란-5-일)메틸]피페라진-1-카복실레이트,
 5-(2-포르밀-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-{[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]메틸}-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{1-메틸-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1H-이미다졸-5-일}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1,3-티아졸-2-일)니코티노니트릴,
 5-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1,3-티아졸-4-일)니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-7-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-메톡시-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,

5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-플루오로-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴,
 t-부틸 4-[(2-{4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-시아노피리딘-3-일}-1-벤조푸란-5-일)메틸]피페라
 진-1-카복실레이트,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{2-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(5-포르밀-2-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{2-메톡시-5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-{5-[(4-에틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸-4-옥시도피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트
 릴,
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(1,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 3-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}벤조산,
 5-(2-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(4-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-페닐니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(2-티에닐)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(3-티에닐)니코티노니트릴,
 5-(3-푸릴)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4'-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴,
 1-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-3-사이클로프로필우레아,
 1-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-3-메틸 우레아,
 3-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-1,1-디메틸우레아,
 N-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)모르폴린-4-카복사미드,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(4-니트로페닐)니코티노니트릴,
 5-(4-아미노페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(3-아미노페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(2-아미노페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-[3-(디메틸아미노)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 N-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)아세트아미드,
 N-(2-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)아세트아미드,
 N-(3-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)아세트아미드,
 N-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-2-메틸 프로판아미드,

4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}-N-메틸벤즈아미드,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1-나프틸)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(2-나프틸)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1H-피라졸-4-일)니코티노니트릴,
 5-(1-벤조티오펜-3-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(1-메틸-1H-인돌-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(1H-인돌-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 5-(1H-인돌-6-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-퀴놀린-3-일니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-퀴놀린-8-일니코티노니트릴,
 5-(1-벤조푸란-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-(퀴놀린-5-일)니코티노니트릴,
 5-(디벤조[b,d]티오펜-3-일)-4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(벤조[b]티오펜-5-일)-4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 5-(1H-인돌-4-일)-4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴,
 4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴,
 4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[6-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[(피페라진-1-일)메틸]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}니코티노니트릴,
 4-(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-3-메톡시페닐}-4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴,
 4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴,
 4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-2'-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-2'-((피페라진-1-일)메틸)-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴,
 4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-(모르폴리노메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴,
 4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-((피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴,
 4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴,
 4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6-(모르폴리노메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴,
 4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6-((피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴,
 4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-4-(모르폴리노메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴,
 4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴,

4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-4-((피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴,
 4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5'-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5'-((피페라진-1-일)메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5'-((모르폴리노메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6'-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6'-((피페라진-1-일)메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6'-((모르폴리노메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴,
 4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-(피페라진-1-일메틸)페닐)니코티노니트릴,
 4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)니코티노니트릴,
 4-([시스-4-(아미노메틸)사이클로헥실]메틸)아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 및
 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 1-옥사이드 중에서 선택되는 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 거울상 이성체 형태로 존재하는 것인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 23

포유동물에서 단백질 키나제에 의해 매개되는 병리학적 상태 또는 장애를 치료 또는 억제하는 방법으로서, 포유 동물에게 유효량의 제1항 내지 제21항중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르를 제공하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 단백질 키나제가 단백질 키나제 C인 것인 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 병리학적 상태 또는 장애가 천식, 대장염, 다발성 경화증, 건선, 관절염, 류마티스성 관절염, 골관절염 및 관절염증 중에서 선택되는 염증성 질환 또는 자가면역 질환인 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제21항중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르.

청구항 27

포유동물에서 단백질 키나제에 의해 매개되는 병리학적 상태 또는 장애를 치료 또는 억제하기 위한 의약을 제조하는데 있어서 제1항 내지 제21항중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르의 용도.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 단백질 키나제를 억제할 수 있는 치환된 3-시아노피리딘(니코티노니트릴로도 알려져 있음)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 치환된 시아노피리딘의 제조 방법 및 그의 사용 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명

의 화합물은 천식 및 관절염과 같은 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

배경 기술

- <2> 단백질 키나제는 포스페이트 기를 아데노신 트리포스페이트(ATP)로부터 단백질 상의 아미노산 잔기(예: 티로신, 세린, 트레오닌 또는 히스티딘)로 전달하는 것을 촉매화하는 효소이다. 이러한 단백질 키나제의 조절은 증식 및 이동을 포함하는 광범위 세포 이벤트를 조절하는데 필수적이다. 각종 염증성 질환 및 자가면역 질환, 예컨대 천식, 대장염, 다발성 경화증, 건선, 관절염, 류마티스성 관절염, 골관절염 및 관절 염증을 비롯한 수많은 질환들이 이들 키나제로 매개되는 이상 세포 이벤트와 관련이 있다. 예를 들면, 문헌[Salek-Ardakami, S. et al. (2004), *J. Immunology*, 173(10): 6440-47; Marsland, B. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 200(2): 181-89; Tan, S. et al. (2006), *J. Immunology*, 176: 2872-79; Salek-Ardakami, S. et al. (2005), *J. Immunology*, 175(11): 7635-41; Anderson, K. et al. (2006), *Autoimmunity*, 39(6): 469-78; Healy, A. et al. (2006), *J. Immunology*, 177(3): 1886-93; Sun, Z. et al. (2000), *Nature*, 404: 402-7; 및 Pfeifhofer, C. et al. (2003), *J. Exp. Med.*, 197(11): 1525-35]을 참조할 수 있다.
- <3> 세린/트레오닌 키나제의 한 부류는 단백질 키나제 C(PKC) 패밀리이다. 이 키나제 그룹은 서열 및 구조적 상동성을 공유하는 10개의 멤버로 구성된다. PKC는 세 그룹으로 분류되며, 이에겐 전형 아이소형, 신규 아이소형 및 비정형 아이소형이 포함된다. 세타 아이소형(PKC θ)은 PKC의 새로운 칼슘-의존성 부류의 멤버이다(Baier, G. et al. (1993), *J. Biol. Chem.*, 268: 4997-5004). PKC θ 는 T 세포에서 고발현되며(Mischak, H. et al. (1993), *FEBS Lett.*, 326: 51-5), 일부 발현이 비만 세포(Liu, Y. et al. (2001), *J. Leukoc. Biol.*, 69: 831-40), 내피 세포(Mattila, P. et al. (1994), *Life Sci*, 55: 1253-60) 및 골격근(Baier, G. et al. (1994), *Eur. J. Biochem.*, 225: 195-203)에서 보고되었다. PKC θ 는 T 세포 수용체(TCR)-매개 신호전달에서 중요한 역할을 담당하는 것으로 입증되었다(Tan, S.L. et al. (2003), *Biochem. J.*, 376: 545-52). 구체적으로, 두 비의존성 PKC θ 녹아웃(knockout) 마우스계에서 입증된 바와 같이, PKC θ 신호 전달의 억제는 T 세포 활성화 및 인터류킨-2(IL-2) 생산의 결손으로 이어지는 것으로 나타났다(Sun, Z. et al. (2000), *Nature*, 404: 402-7; Pfeifhofer, C. et al. (2003), *J. Exp. Med.*, 197: 1525-35). PKC θ -결핍 마우스는 Th2-의존성 무린 천식 모델에서 바이러스 제거 및 Th1-의존성 세포독성 T 세포 기능의 결함없이 폐염증 및 기도 과민성(AHR) 약화를 나타내는 것으로 또한 나타났다(Berg-Brown, N.N. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 199: 743-52; Marsland, B.J. et al. (2004), *J. Exp. Med.*, 200: 181-9). Th2 세포 반응 장애는 인터류킨-4(IL-4) 및 면역글로불린 E(IgE)의 수준 감소로 이어져 AHR 및 염증성 병태생리에 기여하게 된다.
- <4> PKC θ 가 비만 세포의 IgE 수용체(Fc ϵ RI)-매개 반응에 관여한다는 증거도 있다(Liu, Y. et al. (2001), *J. Leukoc. Biol.*, 69: 831-840). 인간-배양 비만 세포(HCMC)에서, PKC 키나제 활성화는 Fc ϵ RI 교차-결합후 막으로 신속히(5 분 미만내) 국소화되는 것으로 판명되었다(Kimata, M. et al. (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257(3): 895-900). 야생형 및 PKC θ -결핍 마우스로부터 유래된 골수 비만 세포(BMMC)의 시험관내 활성화를 조사한 최근 연구에 따르면 Fc ϵ RI 교차-결합시에 PKC θ -결핍 마우스로부터의 BMMC가 야생형 마우스로부터의 BMMC에 비해 감소된 수준의 인터류킨-6(IL-6), 종양 괴사 인자-알파(TNF α) 및 인터류킨-13(IL-13)을 생산함으로써 T 세포 활성화 외에, 비만 세포 사이토킨 생산에서 PKC θ 에 잠재적인 역할을 제시하는 것으로 나타났다(Ciarletta, A.B. et al. (2005), 2005 American Thoracic Society International Conference에서 포스터 발표).
- <5> 기타 세린/트레오닌 키나제로는 MAP 키나제(MAPK) (예: erk) 및 MAPK 키나제(MAPKK) (예: mek 및 그의 기질)로 구성된 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK) 경로의 것이 포함된다. 키나제의 raf 패밀리 멤버는 mek 상의 잔기를 인산화한다. cdc2/사이클린 B, cdk2/사이클린 A, cdk2/사이클린 E 및 cdk4/사이클린 D 등을 비롯한 사이클린-의존성 키나제(cdk)는 포유동물의 세포 분열을 조절하는 세린/트레오닌 키나제이다. 추가의 세린/트레오닌 키나제로서 단백질 키나제 A 및 B가 포함된다. 이들 키나제는 PKA 또는 환형 AMP-의존성 단백질 키나제 및 PKB(Akt)로 알려져 있으며 신호 전달 경로에 중요한 역할을 한다.
- <6> 티로신 키나제(TK)는 비-막투과 TK 및 막투과 성장 인자 수용체 TK(RTK)의 두 부류로 분류된다. 표피 성장 인자(EGF)와 같은 성장 인자는 RTK를 활성화하는 세포 표면에서 이의 파트너인 RTK의 세포외 도메인과 결합하여 각종 세포 반응을 조절하는 신호 전달 캐스케이드(cascade)를 개시한다. EGF 외에, FGFR(섬유모세포 성장 인자(FGF)에 대한 수용체); flk-1(KDR로도 알려짐) 및 flt-1(혈관 내피 성장 인자(VEGF)에 대한 수용체); 및 PDGFR(혈소판 유래 성장 인자(PDGF)에 대한 수용체)을 비롯한 기타 다수의 RTK가 존재한다. 그밖의 다른 RTK로서 tie-1 및 tie-2, 집락 자극 인자 수용체, 신경 성장 인자 수용체 및 인슐린-유사 성장 인자 수용체가 포함된다.

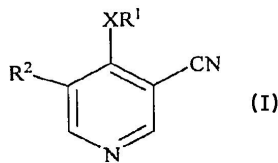
다. RTK 외에도 세포질 단백질 또는 비-수용체 TK로 불리는 다른 TK 패밀리가 있다. 세포질 단백질 TK는 고유 키나제 활성을 가지며, 세포질과 핵에 존재하고, 다양한 신호전달 경로에 참여한다. Src, Lck, Lyn, Fyn 등을 포함하는 Src 패밀리 키나제(SFK)와 Abl, Jak, Fak, Syk, Zap-70 및 Csk를 비롯한 다수의 비-수용체 TK가 존재한다.

<7> 특정의 피리딘 및 피리미딘 유도체가 키나제 억제제로서 주목을 받고 있다. 이들 화합물은 본 발명의 화합물과 비교하여 볼 때 다양한 위치에서의 치환체 특성 및 배치 모두가 다르다.

발명의 상세한 설명

<8> 발명의 개요

<9> 본 발명은 하기 화학식 (I)의 치환된 3-시아노피리딘, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 에스테르에 관한 것이다:



<10>

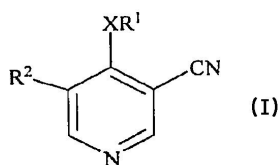
<11> 상기 식에서,

<12> R^1 , R^2 및 X는 본 원에 정의된 바와 같다.

<13> 본 발명은 또한 약학적 유효량의 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물(그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 에스테르 포함) 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 에스테르의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 에스테르의 사용 방법을 제공한다. 일부 구체예에 있어서, 본 발명은 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물(또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르)을 인간을 포함한 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하여, 자가면역 및 염증성 질환, 예컨대 천식, 대장염, 다발성 경화증, 건선, 관절염, 류마티스성 관절염, 골관절염 및 관절 염증을 치료하는 방법을 제공한다.

<14> 발명의 상세한 설명

<15> 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 에스테르를 제공한다:



<16>

<17> 상기 식에서,

<18> X는 a) $-NR^3-Y-$, b) $-O-Y-$, c) $-S(O)_m-Y-$, d) $-S(O)_mNR^3-Y-$, e) $-NR^3S(O)_m-Y-$, f) $-C(O)NR^3-Y-$, g) $-C(S)NR^3-Y-$, h) $-NR^3C(O)-Y-$, i) $-NR^3C(S)-Y-$, j) $-C(O)O-Y-$, k) $-OC(O)-Y-$ 및 l) 공유 결합 중에서 선택되고;

<19> Y는 각 경우에 독립적으로 a) 2가 C_{1-10} 알킬기, b) 2가 C_{2-10} 알케닐기, c) 2가 C_{2-10} 알키닐기, d) 2가 C_{1-10} 할로알킬기 및 e) 공유 결합 중에서 선택되며;

<20> R^1 은 a) C_{1-10} 알킬기, b) C_{3-14} 사이클로알킬기, c) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기, d) C_{8-14} 다환식 아릴기 및 e) 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되고, 여기서 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^4$ 로 임의로 치환되며;

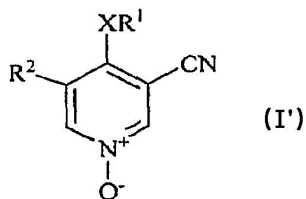
<21> R^2 는 C_{6-14} 아릴기 또는 5-14 원 헤테로아릴기이고, 여기서 각 기는 $-Y-R^4$ 또는 $-O-Y-R^4$ 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환되며;

- <22> R^3 은 각 경우에 독립적으로 a) H, b) C_{1-10} 알킬기, c) C_{2-10} 알케닐기, d) C_{2-10} 알키닐기 및 e) C_{1-10} 할로알킬기 중에서 선택되고;
- <23> R^4 는 각 경우에 독립적으로 a) 할로젠, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) 옥소, e) $-O-Y-R^5$, f) $-NR^6-Y-R^7$, g) $-N(O)R^6-Y-R^7$, h) $-S(O)_m-Y-R^5$, i) $-S(O)_mO-Y-R^5$, j) $-S(O)_mNR^6-Y-R^7$, k) $-C(O)-Y-R^5$, l) $-C(O)O-Y-R^5$, m) $-C(O)NR^6-Y-R^7$, n) $-C(S)NR^6-Y-R^7$, o) C_{1-10} 알킬기, p) C_{2-10} 알케닐기, q) C_{2-10} 알키닐기, r) C_{1-10} 할로알킬기, s) C_{3-14} 사이클로알킬기, t) C_{6-14} 아릴기, u) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 v) 5-14 원 헥테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 o) 내지 v)는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환되고;
- <24> R^5 는 각 경우에 독립적으로 a) H, b) $-C(O)R^9$, c) $-C(O)OR^9$, d) C_{1-10} 알킬기, e) C_{2-10} 알케닐기, f) C_{2-10} 알키닐기, g) C_{1-10} 할로알킬기, h) C_{3-14} 사이클로알킬기, i) C_{6-14} 아릴기, j) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 k) 5-14 원 헥테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 d) 내지 k)는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환되고;
- <25> R^6 및 R^7 은 각 경우에 독립적으로 a) H, b) $-O-Y-R^9$, c) $-S(O)_m-Y-R^9$, d) $-S(O)_mO-Y-R^9$, e) $-C(O)-Y-R^9$, f) $-C(O)O-Y-R^9$, g) $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, h) $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$, i) C_{1-10} 알킬기, j) C_{2-10} 알케닐기, k) C_{2-10} 알키닐기, l) C_{1-10} 할로알킬기, m) C_{3-14} 사이클로알킬기, n) C_{6-14} 아릴기, o) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 p) 5-14 원 헥테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 i) 내지 p)는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환되고;
- <26> R^8 은 각 경우에 독립적으로 a) 할로젠, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) 옥소, e) $-O-Y-R^9$, f) $-NR^{10}-Y-R^{11}$, g) $-N(O)R^{10}-Y-R^{11}$, h) $-S(O)_m-Y-R^9$, i) $-S(O)_mO-Y-R^9$, j) $-S(O)_mNR^{10}-Y-R^{11}$, k) $-C(O)-Y-R^9$, l) $-C(O)O-Y-R^9$, m) $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, n) $-C(S)NR^{10}-Y-R^{11}$, o) C_{1-10} 알킬기, p) C_{2-10} 알케닐기, q) C_{2-10} 알키닐기, r) C_{1-10} 할로알킬기, s) C_{3-14} 사이클로알킬기, t) C_{6-14} 아릴기, u) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 v) 5-14 원 헥테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 o) 내지 v)는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환되고;
- <27> R^9 는 각 경우에 독립적으로 a) H, b) $-C(O)-C_{1-10}$ 알킬, c) $-C(O)OH$, d) $-C(O)O-C_{1-10}$ 알킬, e) C_{1-10} 알킬기, f) C_{2-10} 알케닐기, g) C_{2-10} 알키닐기, h) C_{1-10} 할로알킬기, i) C_{3-14} 사이클로알킬기, j) C_{6-14} 아릴기, k) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 l) 5-14 원 헥테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 C_{1-10} 알킬기, C_{2-10} 알케닐기, C_{2-10} 알키닐기, C_{1-10} 할로알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헥테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환되고;
- <28> R^{10} 및 R^{11} 은 각 경우에 독립적으로 a) H, b) $-OH$, c) $-SH$, d) $-NH_2$, e) $-NH-C_{1-10}$ 알킬, f) $-N(C_{1-10} 알킬)_2$, g) $-S(O)_m-C_{1-10}$ 알킬, h) $-S(O)_2OH$, i) $-S(O)_m-OC_{1-10}$ 알킬, j) $-C(O)-C_{1-10}$ 알킬, k) $-C(O)OH$, l) $-C(O)-OC_{1-10}$ 알킬, m) $-C(O)NH_2$, n) $-C(O)NH-C_{1-10}$ 알킬, o) $-C(O)N(C_{1-10} 알킬)_2$, p) $-C(S)NH_2$, q) $-C(S)NH-C_{1-10}$ 알킬, r) $-C(S)N(C_{1-10} 알킬)_2$, s) C_{1-10} 알킬기, t) C_{2-10} 알케닐기, u) C_{2-10} 알키닐기, v) C_{1-10} 알콕시기, w) C_{1-10} 할로알킬기, x) C_{3-14} 사이클로알킬기, y) C_{6-14} 아릴기, z) 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 aa) 5-14 원 헥테로아릴기 중에서 선택되며, 여기서 C_{1-10} 알킬기, C_{2-10} 알케닐기, C_{2-10} 알키닐기, C_{1-10} 알콕시기, C_{1-10} 할로알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헥테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환되고;
- <29> R^{12} 는 각 경우에 독립적으로 a) 할로젠, b) $-CN$, c) $-NO_2$, d) 옥소, e) $-OH$, f) $-NH_2$, g) $-NH(C_{1-10} 알킬)$, h)

-N(C₁₋₁₀ 알킬)₂, i) -SH, j) -S(O)_m-C₁₋₁₀ 알킬, k) -S(O)₂OH, l) -S(O)_m-OC₁₋₁₀ 알킬, m) -C(O)-C₁₋₁₀ 알킬, n) -C(O)OH, o) -C(O)-OC₁₋₁₀ 알킬, p) -C(O)NH₂, q) -C(O)NH-C₁₋₁₀ 알킬, r) -C(O)N(C₁₋₁₀ 알킬)₂, s) -C(S)NH₂, t) -C(S)NH-C₁₋₁₀ 알킬, u) -C(S)N(C₁₋₁₀ 알킬)₂, v) C₁₋₁₀ 알킬기, w) C₂₋₁₀ 알케닐기, x) C₂₋₁₀ 알키닐기, y) C₁₋₁₀ 알콕시기, z) C₁₋₁₀ 할로알킬기, aa) C₃₋₁₄ 사이클로알킬기, ab) C₆₋₁₄ 아릴기, ac) 3-14 원 사이클로헤테로알킬기 및 ad) 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택되며;

<30> m은 0, 1 또는 2이다.

<31> 일부 구체예에 있어서, 피리딘 환은 질소 원자 상에서 산화되어 하기 화학식 (I')을 갖는 상응하는 N-옥사이드를 제공할 수 있다:



<32>

<33> 상기 식에서,

<34> R¹, R² 및 X는 본원에 정의된 바와 같다.

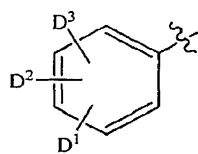
<35> 일부 구체예에 있어서, X는 -NR³-Y-, -O-Y- 및 공유 결합 중에서 선택될 수 있다. 예를 들어, X는 -NH-, -N(CH₃)-, -NH-CH₂-, -NH-CH₂CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -O- 및 공유 결합 중에서 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, X는 -NH-일 수 있다.

<36> 특정 구체예에 있어서, R¹은 C₈₋₁₄ 다환식(예: 이환식 또는 삼환식) 아릴기 또는 5-14 원 헤테로아릴기일 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 1 내지 4개의 -Y-R⁴ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R⁴는 본원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, R¹은 벤즈이미다졸릴기, 벤조디옥솔릴기, 벤조디옥시닐기, 벤조디옥사닐기, 벤조푸라닐기, 벤조티에닐기, 벤조사디아졸릴기, 벤조사졸릴기, 벤즈이속사졸릴기, 벤조티아디아졸릴기, 벤조티아졸릴기, 벤즈이소티아졸릴기, 벤조[c]이소티아졸릴기, 벤조[c]티에닐기, 벤조트리아졸릴기, 인다졸릴기, 인데닐기, 인다닐기, 인돌릴기, 이소벤조푸라닐기, 이소인돌릴기, 이소퀴놀리닐기, 나프틸기, 인돌리닐기, 피라졸릴기, 피리디닐기, 피롤로피리디닐기, 피롤릴기, 퀴놀리닐기 및 테트라하이드로나프탈레닐기 중에서 선택될 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 1 내지 4개의 -Y-R⁴ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R⁴는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 구체예에서, R¹은 인돌릴기 또는 피롤로피리디닐기일 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 1 내지 4개의 -Y-R⁴ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R⁴는 본원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, R¹은 1H-인돌-4-일기, 1H-인돌-5-일기, 1H-인돌-6-일기 또는 1H-인돌-7-일기일 수 있으며, 여기서 이들 각 기는 할로겐, C₁₋₄ 알킬기 및 C₁₋₄ 알콕시기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환될 수 있다.

<37> 또 다른 구체예에 있어서, R¹은 C₃₋₁₄ 사이클로알킬기 또는 3-14 원 사이클로헤테로알킬기일 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 1 내지 4개의 -Y-R⁴ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R⁴는 본원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, R¹은 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 사이클로헵틸기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기, 모르폴리닐기 및 티오모르폴리닐기 중에서 선택될 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 1 내지 4개의 -Y-R⁴ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R⁴는 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구체예에 있어서, Y는 각 경우에 독립적으로 2가 C₁₋₄ 알킬기 또는 공유 결합일 수 있으며, R⁴는 각 경우에 독립적으로 -(CH₂)_n-NR⁶-Y-R⁷ 또는 C₁₋₄ 알킬기일 수 있고, 여기서 n은 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있으며, Y, R⁶ 및 R⁷은 본원에 정의된 바와 같다.

<38> 일부 구체예에 있어서, R^2 는 페닐기, C_{8-14} 아릴기 및 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택될 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 $-Y-R^4$ 및 $-O-Y-R^4$ 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R^4 는 본 원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, R^2 는 페닐기, 피리딜기, 피리미딜기, 피라지닐기, 푸릴기, 티에닐기, 티아졸릴기, 옥사졸릴기, 벤조푸라닐기, 벤조티에닐기, 인돌릴기, 벤조디옥시닐기, 벤조디옥솔릴기, 벤조디옥사닐기, 디벤조푸라닐기, 디벤조티에닐기, 벤조인돌릴기, 인다닐기, 인데닐기, 이소티아졸릴기, 피리다지닐기, 피라졸릴기, 테트라하이드로나프틸기, 이속사졸릴기, 퀴놀리닐기, 나프틸기, 이미다졸릴기 및 피롤릴기 중에서 선택될 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 $-Y-R^4$ 및 $-O-Y-R^4$ 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R^4 는 본 원에 정의된 바와 같다.

<39> 특정 구체예에 있어서, R^2 는



<40> 일 수 있으며, 여기에서 D^1 , D^2 및 D^3 은 독립적으로 H, $-Y-R^4$ 기 또는 $-O-Y-R^4$ 기일 수 있고, 여기서 Y 및 R^4 는 본 원에 정의된 바와 같다.

<42> 예를 들어, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나는 $-Y-R^4$ 기 또는 $-O-Y-R^4$ 기일 수 있고, 여기서 Y는 각 경우에 독립적으로 2가 C_{1-4} 알킬기 또는 공유 결합일 수 있으며, R^4 는 각 경우에 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)-Y-R^5$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, C_{1-10} 알킬기, C_{1-10} 할로알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헤테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 독립적으로 선택될 수 있고, 여기에서 C_{1-10} 알킬기, C_{1-10} 할로알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헤테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 Y, R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 는 본 원에 정의된 바와 같다.

<43> 특정 구체예에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나는 $-O-(CH_2)_n-R^4$ 기일 수 있고, 여기서 n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있으며, R^4 는 각 경우에 F, Cl, Br, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헤테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 독립적으로 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헤테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 Y, R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 는 본 원에 정의된 바와 같다. 특정 구체예에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나는 $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ 또는 $-O-(CH_2)_n-3-14$ 원 사이클로헤테로알킬기일 수 있고, 여기에서 3-14 원 사이클로헤테로알킬기는 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 Y, R^6 , R^7 및 R^8 는 본 원에 정의된 바와 같고, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있다.

<44> 일부 구체예에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나는 $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ 또는 $-(CH_2)_n-3-14$ 원 사이클로헤테로알킬기일 수 있고, 여기서 3-14 원 사이클로헤테로알킬기는 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환될 수 있으며, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있다.

<45> D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나가 $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ 기 또는 $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ 기일 수 있는 구체예에서, $-O-(CH_2)_nNR^6-$

$Y-R^7$ 기 및 $-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ 기는 각각 $-O-(CH_2)_nNH-Y-R^7$ 또는 $-O-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$ 및 $-(CH_2)_nNH-Y-R^7$ 또는 $-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$ 일 수 있고, 여기에서 Y는 각 경우에 독립적으로 2가 C_{1-4} 알킬기 또는 공유 결합일 수 있으며, R^7 은 각 경우에 $-O-Y-R^9$, $-C(O)-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 독립적으로 선택될 수 있고, 여기서 C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 Y 및 R^{12} 는 본 원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 페닐기, 피롤리딘기, 모르폴리닐기, 피페라지닐기, 피페리딘기, 아제파닐기, 디아제파닐기, 티오모르폴리닐기, 푸릴기, 이미다졸릴기 및 피리디닐기 중에서 선택될 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R^{12} 는 본 원에 정의된 바와 같다.

<46> D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나가 $-O-(CH_2)_n-3-14$ 원 사이클로헥테로알킬기 또는 $-(CH_2)_n-3-14$ 원 사이클로헥테로알킬기일 수 있는 구체예에서, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기는 피롤리딘기, 모르폴리닐기, 피페라지닐기, 피페리딘기, 아제파닐기, 디아제파닐기 및 티오모르폴리닐기 중에서 선택될 수 있고, 여기에서 이들 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 Y 및 R^8 은 본 원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, Y는 각 경우에 독립적으로 2가 C_{1-4} 알킬기 또는 공유 결합일 수 있고, R^8 은 각 경우에 독립적으로 옥소기, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_m-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기일 수 있으며, 여기에서 C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R^{12} 는 본 원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 페닐기, 피롤리딘기, 모르폴리닐기, 피페라지닐기, 피페리딘기, 아제파닐기, 디아제파닐기, 티오모르폴리닐기, 푸릴기, 이미다졸릴기 및 피리디닐기 중에서 선택될 수 있고, 여기에서 이들 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 Y 및 R^{12} 는 본 원에 정의된 바와 같다.

<47> 택일적으로 또는 동시에, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)O-Y-R^5$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, C_{1-10} 알킬기 및 C_{1-10} 할로알킬기 중에서 선택될 수 있고, 여기서 Y, R^5 , R^6 및 R^7 은 본 원에 정의된 바와 같다.

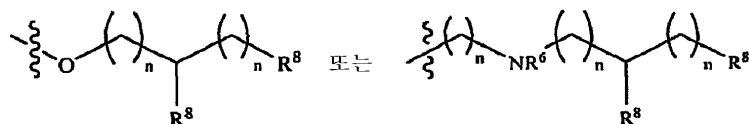
<48> 일부 구체예에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 두개는 $-O-(CH_2)_n-R^4$ 기일 수 있으며, 여기에서 n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있고, R^4 는 각 경우에 F, Cl, Br, $-NO_2$, $-O-Y-R^5$, $-NR^6-Y-R^7$, $-S(O)_2-Y-R^5$, $-S(O)_2NR^6-Y-R^7$, $-C(O)NR^6-Y-R^7$, C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 여기서 C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y, R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 본 원에 정의된 바와 같다.

<49> 특정 구체예에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 두개는 독립적으로 $-O-CH_3$ 기 또는 $-O-(CH_2)_n-O-Y-R^5$ 기일 수 있고, 여기서 Y 및 R^5 는 본 원에 정의된 바와 같으며, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있다. 특정 구체예에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 두개는 $-O-CH_3$ 기일 수 있다. 또 다른 구체예에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중

두개는 $-O-(CH_2)_n-O-Y-R^5$ 기이거나, 또는 택일적으로 $-O-CH_3$ 기 및 $-O-(CH_2)_n-O-Y-R^5$ 기일 수 있으며, 여기서 Y 및 R^5 는 본 원에 정의된 바와 같고, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있다.

<50> 특정 구체예에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나는 $-O-CH_3$ 일 수 있고, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나는 $-O-(CH_2)_nNR^6-Y-R^7$ 기 또는 $-O-(CH_2)_n-3-14$ 원 사이클로헥테로알킬기일 수 있으며, 여기에서 3-14 원 사이클로헥테로알킬기는 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y, R^6 , R^7 및 R^8 은 본 원에 정의된 바와 같으며, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있다.

<51> 일부 구체예에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 하나는



<52>

<53> 일 수 있고, 여기서 R^8 은 각 경우에 독립적으로 $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, C_{6-14} 아릴기 및 5-14 원 헤테로아릴기 중에서 선택될 수 있으며, 여기에서 C_{6-14} 아릴기 및 5-14 원 헤테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y, R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 본 원에 정의된 바와 같으며, n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있다.

<54> 특정 구체예에 있어서, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나는 C_{6-14} 아릴기 또는 5-14 원 헤테로아릴기일 수 있으며, 여기서 이들 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R^8 은 본 원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, D^1 , D^2 및 D^3 중 적어도 하나는 벤조티에닐기, 벤조푸릴기, 푸릴기, 피리딜기, 피리미디닐기, 피롤릴기 및 티에닐기 중에서 선택될 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R^8 은 본 원에 정의된 바와 같다. 특정 구체예에 있어서, Y는 각 경우에 독립적으로 C_{1-4} 알킬기 또는 공유 결합일 수 있고, R^8 은 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-C(O)-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_2-Y-R^9$, $-S(O)_2NR^{10}-Y-R^{11}$ 및 C_{1-4} 알킬기로 임의로 치환된 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 여기서 Y, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 본 원에 정의된 바와 같다.

<55> 또 다른 구체예에 있어서, R^2 는 C_{8-14} 이환식 아릴기 또는 5-14 원 헤테로아릴기일 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 $-Y-R^4$ 기 및 $-O-Y-R^4$ 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R^4 는 본 원에 정의된 바와 같다.

<56> 특정 구체예에 있어서, R^2 는 벤조티에닐기, 벤조푸릴기, 푸릴기, 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 티에닐기, 이미다졸릴기, 이속사졸릴기, 티아졸릴기, 옥사졸릴기, 인돌릴기, 벤조디옥솔릴기, 벤조디옥사닐기 및 디벤조푸라닐기 중에서 선택될 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 $-(CH_2)_n-R^4$ 기 및 $-O-(CH_2)_n-R^4$ 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 n은 각 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있으며, R^4 는 각 경우에 독립적으로 $-NR^6-Y-R^7$ 또는 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환된 3-14 원 사이클로헥테로알킬기일 수 있고, 여기서 Y, R^6 , R^7 및 R^8 은 본 원에 정의된 바와 같다.

<57> 예를 들어, R^4 는 $-O-(CH_2)_nNH-Y-R^7$, $-O-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$, $-(CH_2)_nNH-Y-R^7$ 또는 $-(CH_2)_nN(CH_3)-Y-R^7$ 일 수 있고, 여기서 Y는 각 경우에 독립적으로 2가 C_{1-4} 알킬기 또는 공유 결합일 수 있으며, R^7 은 각 경우에 $-O-Y-R^9$, $-C(O)-$

$Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, $-C(O)NR^{10}-Y-R^{11}$, C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헥테로아릴기 중에서 독립적으로 선택될 수 있으며, 여기서 C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헥테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R^{12} 는 본 원에 정의된 바와 같다. 특정 구체예에서, R^7 은 사이클로헥틸기, 사이클로헥실기, 페닐기, 피롤리디닐기, 모르폴리닐기, 피페라지닐기, 피페리디닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기, 티오 모르폴리닐기, 푸릴기, 이미다졸릴기 및 피리디닐기 중에서 선택되는 C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 또는 5-14 원 헥테로아릴기일 수 있으며, 여기에서 이들 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R^{12} 는 본 원에 정의된 바와 같다.

<58> 택일적으로, R^4 는 $-O-(CH_2)_n-3-14$ 원 사이클로헥테로알킬기 또는 $-(CH_2)_n-3-14$ 원 사이클로헥테로알킬기일 수 있고, 여기에서 3-14 원 사이클로헥테로알킬기는 피롤리디닐기, 모르폴리닐기, 피페라지닐기, 피페리디닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기 및 티오 모르폴리닐기 중에서 선택될 수 있으며, 여기서 이들 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^8$ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R^8 은 본 원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, Y 는 각 경우에 독립적으로 2가 C_{1-4} 알킬기 또는 공유 결합일 수 있고, R^8 은 각 경우에 독립적으로 옥소기, $-O-Y-R^9$, $-NR^{10}-Y-R^{11}$, $-S(O)_m-Y-R^9$, $-C(O)O-Y-R^9$, C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헥테로아릴기일 수 있으며, 여기에서 C_{1-10} 알킬기, C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헥테로아릴기는 각각 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 Y 및 R^{12} 는 본 원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, R^8 은 사이클로헥틸기, 사이클로헥실기, 페닐기, 피롤리디닐기, 모르폴리닐기, 피페라지닐기, 피페리디닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기, 티오 모르폴리닐기, 푸릴기, 이미다졸릴기 및 피리디닐기 중에서 선택되는 C_{3-14} 사이클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 사이클로헥테로알킬기 및 5-14 원 헥테로아릴기일 수 있고, 여기에서 이들 각 기는 1 내지 4개의 $-Y-R^{12}$ 기로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 Y 및 R^{12} 는 본 원에 정의된 바와 같다.

<59> 본 발명의 화합물은 하기 표 1에 예시된 화합물들을 포함한다:

<60> 표 1

화합물	화합물 명
101	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
102	4-(2,1,3-벤조티아디아졸-4-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴
103	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(이소퀴놀린-5-일아미노)니코티노니트릴
104	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(퀴놀린-5-일아미노)니코티노니트릴
105	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일아미노)니코티노니트릴
106	4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴
107	4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴
108	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-6-일아미노)니코티노니트릴
109	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
110	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
111	4-(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴
112	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(2-나프틸아미노)니코티노니트릴

<61>

화합물	화합물 명
113	5-(3-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
114	5-(3-브로모페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
115	5-(2-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
116	5-(4-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
117	5-(3'-아미노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
118	5-(4'-시아노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
119	5-(4'-아미노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
120	N-{3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-일}아세트아미드
121	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-피리딘-4-일페닐)니코티노니트릴
122	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N,N-디메틸비페닐-4-카복사미드
123	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로헥실비페닐-4-카복사미드
124	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(1H-피롤-3-일)페닐]니코티노니트릴
125	5-(2-브로모페닐)-4-[(7-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
126	5-(2-브로모페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
127	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3'-메틸비페닐-3-일)니코티노니트릴
128	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4'-메틸비페닐-3-일)니코티노니트릴
129	5-(2'-클로로비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
130	5-(3'-클로로비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
131	5-(4'-클로로비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
132	5-(3'-시아노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
133	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-5-카복실산
134	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복실산
135	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복실산
136	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(2-티에닐)페닐]니코티노니트릴
137	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-피리딘-3-일페닐)니코티노니트릴
138	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-피리미딘-2-일페닐)니코티노니트릴
139	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(4-메틸-2-티에닐)페닐]니코티노니트릴
140	5-[3-(5-아세틸-2-티에닐)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
141	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(3-티에닐)페닐]니코티노니트릴

화합물	화합물 명
142	5-[3-(3-푸릴)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
143	5-(2'-클로로비페닐-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
144	5-(3'-클로로비페닐-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
145	5-(4'-클로로비페닐-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
146	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[2-(3-티에닐)페닐]니코티노니트릴
147	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-티에닐)페닐]니코티노니트릴
148	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로펜틸비페닐-4-카복사미드
149	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4'-(피롤리딘-1-일카보닐)비페닐-3-일]니코티노니트릴
150	5-[3-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
151	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-니트로페닐)니코티노니트릴
152	N-{3-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]페닐}아세트아미드
153	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴
154	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴
155	4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴
156	4-(1,3-벤조티아졸-6-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴
157	5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
158	4-(1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴
159	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴
160	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴
161	4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴
162	4-(1,3-벤조티아졸-6-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴
163	5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
164	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴

화합물	화합물 명
165	5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
166	5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-6-일아미노)니코티노니트릴
167	5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
168	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
169	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
170	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
171	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
172	4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
173	4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-[3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
174	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
175	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
176	5-{3-[2-[(2-하이드록시에틸)아미노]에톡시]페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
177	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-[2-[(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]에톡시]페닐}니코티노니트릴
178	5-[3-(2-클로로에톡시)-4-메톡시페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
179	5-{3-[2-(디에틸아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
180	5-{3-[2-(디소프로필아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
181	5-{3-[2-(벤질아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
182	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
183	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
184	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-[5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-2-티에닐]페닐}니코티노니트릴

화합물	화합물 명
185	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-[5-(모르폴린-4-일메틸)-2-티에닐]페닐}니코티노니트릴
186	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-[5-(피페리딘-1-일메틸)-2-티에닐]페닐}니코티노니트릴
187	5-(3-{5-[(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
188	5-(3-브로모-4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
189	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-티에닐)페닐]니코티노니트릴
190	5-(4'-클로로-6-메톡시비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
191	5-(3'-클로로-6-메톡시비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
192	5'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로펜틸-2'-메톡시비페닐-4-카복사미드
193	5-(2'-클로로-6-메톡시비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
194	5-[3-(벤질옥시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
195	5-[4-(벤질옥시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
196	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-메틸비페닐-4-카복사미드
197	N-부틸-3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복사미드
198	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(1-에틸프로필)비페닐-4-카복사미드
199	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(2-하이드록시에틸)비페닐-4-카복사미드
200	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(2-메톡시에틸)비페닐-4-카복사미드
201	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로프로필비페닐-4-카복사미드
202	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로헥실비페닐-4-카복사미드
203	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(2-피롤리딘-1-일에틸)비페닐-4-카복사미드
204	N-벤질-3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복사미드
205	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4'-(피롤리딘-1-일카보닐)비페닐-3-

화합물	화합물 명
	일]니코티노니트릴
206	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4'-(모르폴린-4-일카보닐)비페닐-3-일]니코티노니트릴
207	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{4'-[(4-메틸피페라진-1-일)카보닐]비페닐-3-일}니코티노니트릴
208	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로펜틸비페닐-3-카복사미드
209	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(4-하이드록시부틸)비페닐-4-카복사미드
210	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(3-하이드록시프로필)비페닐-4-카복사미드
211	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-[2-(메틸아미노)에틸]비페닐-4-카복사미드
212	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(피리딘-2-일메틸)비페닐-4-카복사미드
213	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(피리딘-3-일메틸)비페닐-4-카복사미드
214	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-(피리딘-4-일메틸)비페닐-4-카복사미드
215	N-부틸-3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복사미드
216	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N-(2-하이드록시에틸)비페닐-4-카복사미드
217	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(7-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
218	5-(3, 4-디메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
219	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[1H-인돌-5-일(메틸)아미노]니코티노니트릴
220	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일옥시)니코티노니트릴
221	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일)니코티노니트릴
222	5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
223	5-(5-포르밀-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
224	5-{5-[(디메틸아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
225	5-(4-하이드록시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
226	5-(4-{[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]옥시}페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
227	5-(5-포르밀-1-벤조티엔-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-

화합물	화합물 명
	일)아미노]니코티노니트릴
228	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴
229	5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조티엔-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
230	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
231	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐]니코티노니트릴
232	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-피페라진-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
233	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-티오모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
234	5-{3-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
235	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
236	5-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
237	5-(3-[2-[비스(2-하이드록시에틸)아미노]에톡시]-4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
238	5-{3-[2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
239	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(피리딘-3-일메틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
240	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(피리딘-4-일메틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
241	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(피리딘-2-일메틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
242	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-페닐에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
243	5-{3-[2-(사이클로헥실아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
244	5-{3-[2-(사이클로헥실아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
245	5-(3-[2-[(2-푸릴메틸)아미노]에톡시]-4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
246	5-(2-브로모-4,5-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴

화합물	화합물 명
247	5-(2-브로모-4,5-디메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
248	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
249	5-(3-{2-[(2-하이드록시메틸)아미노]에톡시}-4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
250	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
251	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-피리딘-2-일에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
252	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
253	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-피리딘-4-일에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
254	5-[3-(디메틸아미노)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
255	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(메틸설포닐)페닐]니코티노니트릴
256	N-{3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]페닐}메탄설폰아미드
257	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-페닐니코티노니트릴
258	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-티에닐)니코티노니트릴
259	4-(1H-인돌-5-일아미노)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
260	5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
261	4-(1H-인돌-5-일아미노)-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴
262	5-(3-푸릴)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
263	5-(1H-인돌-5-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
264	5-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
265	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-피리미딘-5-일니코티노니트릴
266	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(2-메톡시피리미딘-5-일)니코티노니트릴
267	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(2-티에닐)니코티노니트릴
268	5-(1-벤조푸란-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
269	5-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
270	5-[3-(하이드록시메틸)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
271	5-{3-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴

화합물	화합물 명
272	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{5-[(프로프-2-인-1-일아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}니코티노니트릴
273	5-{5-[(부틸아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
274	5-(5-{[(2-하이드록시에틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
275	5-(5-{[(3-하이드록시프로필)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
276	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(3-메톡시프로필)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴
277	5-(5-{[(4-하이드록시부틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
278	5-{5-[(사이클로프로필아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
279	5-(5-{[(사이클로프로필메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
280	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(피롤리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴
281	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(모르폴린-4-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴
282	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(2-모르폴린-4-일에틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴
283	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴
284	5-(5-{[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸}-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
285	5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조티엔-2-일]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
286	5-{5-[(벤질아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
287	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(2-페닐에틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴
288	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(피리딘-2-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴
289	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(피리딘-3-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴
290	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(피리딘-4-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일)니코티노니트릴

화합물	화합물 명
291	5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-(피리딘-3-일아미노)니코티노니트릴
292	5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-(1H-인다졸-5-일아미노)니코티노니트릴
293	5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-(1H-인다졸-6-일아미노)니코티노니트릴
294	5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-[(5-하이드록시-1H-피라졸-3-일)아미노]니코티노니트릴
295	4-(1H-인다졸-5-일아미노)-5-(3-메톡시페닐)니코티노니트릴
296	4-(1H-인다졸-6-일아미노)-5-(3-메톡시페닐)니코티노니트릴
297	4-[(5-하이드록시-1H-피라졸-3-일)아미노]-5-(3-메톡시페닐)니코티노니트릴
298	5-(3-브로모페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
299	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
300	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{4-메톡시-3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
301	5-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
302	5-{3-[2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
303	5-[3-(2-클로로에톡시)-4-메톡시페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
304	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[3-(2-티에닐)페닐]니코티노니트릴
305	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-에틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
306	5-(3-(5-포르밀-2-티에닐)페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
307	5-(3-{5-[(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
308	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N-(4-하이드록시부틸)비페닐-4-카복사미드
309	3'-[5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일]-N-(4-하이드록시부틸)비페닐-4-카복사미드
310	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]니코티노니트릴
311	5-(3-시아노페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
312	3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N,N-디메틸벤즈아미드
313	3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N,N-디메틸벤젠설폰아미드
314	3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]벤즈아미드

화합물	화합물 명
315	5-(3-{5-[(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
316	2-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N,N-디메틸벤젠설포아미드
317	N-{4-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]페닐}메탄설포아미드
318	5-(1-벤조푸란-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
319	5-디벤조[b, d]푸란-4-일-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
320	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{1-[(4-메틸페닐)설포닐]-1H-인돌-3-일}니코티노니트릴
322	5-(1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
323	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시페닐)니코티노니트릴
324	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(2-메톡시페닐)니코티노니트릴
325	5-(1H-인돌-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
326	4-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N,N-디메틸벤젠설포아미드
327	3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]벤조산
328	5-[3-(아미노메틸)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
329	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴
330	4-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드
331	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
332	5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
333	5-[3-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
334	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-(2-포르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
335	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
336	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(5-메틸-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴
337	5-(2,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
338	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-{3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필}아미노)에톡시]페닐]니코티노니트릴
339	5-[3-(2-{2-(1H-이미다졸-4-일)에틸}아미노)에톡시]-4-메톡시페닐]-4-

<71>

화합물	화합물 명
	(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
340	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(3-피롤리딘-1-일프로필)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
341	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-{[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴
342	5-(4-메톡시-3-{2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
343	5-{4-메톡시-3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
344	5-(3-메톡시-4-{2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
345	5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-3-메톡시페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
346	5-(3-브로모페닐)-4-[(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴
347	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-{2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
348	5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
349	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2-메틸-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴
350	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
351	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
352	5-(1-벤조푸란-3-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
353	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-페닐에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
354	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
355	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(4-{2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
356	6'-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-(1H-인돌-4-일아미노)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
357	6'-[3-(디메틸아미노)프로필]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
358	5-(3-하이드록시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
359	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-

<72>

화합물	화합물 명
	일]니코티노니트릴
360	N-({2-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-1-벤조티엔-5-일}메틸)-b-알라닌아미드
361	4-(1H-인돌-4-일아미노)-6'-[(2-모르폴린-4-일에틸)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
362	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-6'-[(2-모르폴린-4-일에틸)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
363	5-(2-클로로-4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
364	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴
365	5-[3-(2-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}에톡시)-4-메톡시페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
366	5-(3-{[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]옥시}페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
367	5-{5-[(벤질아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
368	5-[4-[2-(4-부틸피페라진-1-일)에톡시]페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
369	5-[5-(1,3-디옥산-2-일)-1-벤조푸란-2-일]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
370	5-[5-(1,3-디옥산-2-일)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
371	5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
372	5-[4-(2-클로로에톡시)-3-메톡시페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
373	5-(1-벤조푸란-2-일)-4-(1H-인다졸-5-일아미노)니코티노니트릴
374	5-(4-하이드록시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
375	5-(2-클로로-6-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
376	5-[3-메톡시-4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
377	5-{3-메톡시-4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
378	5-[3-메톡시-4-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴

<73>

화합물	화합물 명
379	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인다졸-5-일아미노)니코티노니트릴
380	5-(2,3-디클로로페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
381	5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
382	5-{5-[(4-메틸아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
383	5-(5-{[(2-하이드록시에틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
384	5-(5-{[(3-하이드록시프로필)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
385	5-(5-{[(2,3-디하이드록시프로필)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
386	5-(5-{[(2,3-디하이드록시프로필)(메틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
387	5-(5-{[(사이클로헥실아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
388	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(모르폴린-4-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴
389	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피롤리딘-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴
390	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-{[(2-피롤리딘-1-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴
391	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-{[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]아미노}메틸]-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴
392	5-(5-{[(4-하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
393	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-{[(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]메틸}-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴
394	5-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
395	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-{[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]메틸}-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴
396	5-[5-{[(4-[2-(디메틸아미노)에틸]피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
397	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-{[(4-피리딘-2-일)피페라진-1-일]메틸}-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴
398	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-{[(피리딘-2-

<74>

화합물	화합물 명
	일메틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴
399	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-[[피리딘-3-일메틸)아미노]메틸]-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴
400	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-[[피리딘-4-일메틸)아미노]메틸]-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴
401	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(모르폴린-4-일메틸)-2-푸릴]니코티노니트릴
402	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-2-푸릴]니코티노니트릴
403	5-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)-2-푸릴]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
404	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-[(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)메틸]-2-푸릴]니코티노니트릴
405	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-[(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-일)메틸]-2-푸릴]니코티노니트릴
406	5-[5-[(디에틸아미노)메틸]-2-푸릴]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
407	5-[5-[(디부틸아미노)메틸]-2-푸릴]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
408	5-[5-[(벤질아미노)메틸]-2-푸릴]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
409	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-[[3-페닐프로필)아미노]메틸]-2-푸릴)니코티노니트릴
410	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피롤리딘-1-일메틸)-2-푸릴]니코티노니트릴
411	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(티오모르폴린-4-일메틸)-2-푸릴]니코티노니트릴
412	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
413	5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
414	5-(4-{2-[(2-하이드록시에틸)아미노]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
415	5-(4-{2-[(3-하이드록시프로필)아미노]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
416	5-(4-{2-[(2-에톡시에틸)아미노]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
417	5-[4-(2-{2-(디메틸아미노)에틸}아미노)에톡시]페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴

<75>

화합물	화합물 명
418	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
419	5-{4-[2-(벤질아미노)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
420	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-{2-[(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]에톡시}페닐]니코티노니트릴
421	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(2-{[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴
422	5-(4-{2-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
423	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-[2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에톡시]페닐]니코티노니트릴
424	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-[2-(4-모르폴린-4-일피페리딘-1-일)에톡시]페닐]니코티노니트릴
425	5-{4-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
426	5-{4-[2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
427	5-(4-{2-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
428	5-[4-(2-{4-[2-(디메틸아미노)에틸]피페라진-1-일]에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
429	5-[4-(2-{[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
430	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
431	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-[2-(4-피리딘-4-일피페라진-1-일)에톡시]페닐]니코티노니트릴
432	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-{2-[(피리딘-2-일메틸)아미노]에톡시}페닐]니코티노니트릴
433	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-{2-[(피리딘-3-일메틸)아미노]에톡시}페닐]니코티노니트릴
434	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-{2-[(피리딘-4-일메틸)아미노]에톡시}페닐]니코티노니트릴
435	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-[2-(4-페닐피페리딘-1-일)에톡시]페닐]니코티노니트릴
436	5-(5-{[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]메틸}-2-푸릴)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴

<76>

화합물	화합물 명
437	5-{5-[(4-이소프로필피페라진-1-일)메틸]-2-푸릴}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
438	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴
439	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-{[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]아미노}니코티노니트릴
440	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-{[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노}니코티노니트릴
441	4-({트랜스-4-(아미노메틸)사이클로헥실}메틸)아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴
442	4-({트랜스-4-아미노사이클로헥실}메틸)아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴
443	4-({시스-3-(아미노메틸)사이클로헥실}메틸)아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴
444	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2-피페리딘-4-일)에틸]아미노]니코티노니트릴
445	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(피페리딘-4-일)메틸]아미노]니코티노니트릴
446	4-[(시스-4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴
447	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-{[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]아미노}니코티노니트릴
448	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-{[1-메틸피페리딘-4-일)메틸]아미노}니코티노니트릴
449	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}니코티노니트릴
450	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(피롤리딘-1-일)메틸]페닐]니코티노니트릴
451	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(모르폴린-4-일)메틸]페닐]니코티노니트릴
452	5-{4-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
453	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-2'-(모르폴린-4-일)메틸)-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴
454	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{3-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}니코티노니트릴
455	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[3-(피롤리딘-1-일)메틸]페닐]니코티노니트릴
456	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[3-(모르폴린-4-일)메틸]페닐]니코티노니트릴

화합물	화합물 명
457	5-{3-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
458	5-(4-{(2R)-2-아미노-3-페닐프로펠}옥시)페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴
459	5-{2-플루오로-4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
460	5-[4-(3-클로로프로폭시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
461	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴
462	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴
463	5-(5-포르밀-2-티에닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
464	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-2-티에닐}니코티노니트릴
465	5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
466	5-(3-메틸-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
467	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴
468	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-2-푸릴}니코티노니트릴
469	2'-클로로-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴
470	5-{2-클로로-4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
471	2'-클로로-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
472	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]페닐}니코티노니트릴
473	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(3-모르폴린-4-일프로폭시)페닐]니코티노니트릴
474	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(3-피페리딘-1-일프로폭시)페닐]니코티노니트릴
475	5-{4-[3-(디메틸아미노)프로폭시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
477	5-[3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
478	5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-

<78>

화합물	화합물 명
	일)아미노]니코티노니트릴
481	5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
482	5-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
483	5-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
484	5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-(1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
485	4-(1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴
486	5-{5-[(4-사이클로헥실피페라진-1-일)메틸]-2-푸릴}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
487	5-{5-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]-2-푸릴}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
488	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)아미노]니코티노니트릴
489	5-(5-포르밀-2-푸릴)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
490	5-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
491	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[4-(4-메틸피페라진-1-일)부톡시]페닐}니코티노니트릴
492	4-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)아미노]-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴
494	5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
495	5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
496	4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
497	4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴
498	4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴
499	5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
500	5-{5-[(디에틸아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴

화합물	화합물 명
501	5-[3-(4-클로로부톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
502	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{3-[4-(4-메틸피페라진-1-일)부톡시]페닐}니코티노니트릴
503	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-푸릴}니코티노니트릴
504	4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(2-피페리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴
505	5-{4-[2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에톡시]페닐}-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
506	4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
507	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-6'-모르폴린-4-일-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
508	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-6'-피페리딘-1-일-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
509	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-피리미딘-5-일니코티노니트릴
510	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(2-피페리딘-1-일피리미딘-5-일)니코티노니트릴
511	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(2-모르폴린-4-일피리미딘-5-일)니코티노니트릴
512	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(2-피롤리딘-1-일피리미딘-5-일)니코티노니트릴
513	5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
514	5-(1-벤조티엔-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
515	5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
516	5-(5-포르밀-3-티에닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
517	5-(4-포르밀-2-푸릴)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
518	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-티에닐}니코티노니트릴
519	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
520	4-(1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
521	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조티엔-2-일}니코티노니트릴

화합물	화합물 명
522	4-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴
523	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 1-옥사이드
524	4-[(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴
525	1-부틸-3-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)우레아
526	메틸 (4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)카바메이트
527	벤질 (4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로페닐)카바메이트
528	4-메톡시벤질 (4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로페닐)카바메이트
529	4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴
530	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-7-일)아미노]니코티노니트릴
531	5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
532	4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴
533	5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
534	4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}니코티노니트릴
535	4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
536	t-부틸 4-[(2-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}-1-벤조푸란-5-일)메틸]피페라진-1-카복실레이트
537	5-(2-포르밀-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
538	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸설포닐)피페라진-1-일]메틸}-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴
539	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{1-메틸-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1H-이미다졸-5-일}니코티노니트릴
540	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴
541	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1,3-티아졸-2-일)니코티노니트릴

화합물	화합물 명
542	5-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
543	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1,3-티아졸-4-일)니코티노니트릴
544	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-7-일아미노)니코티노니트릴
545	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-메톡시-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
546	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-플루오로-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
547	4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴
548	t-부틸 4-{2-[4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-시아노피리딘-3-일]-1-벤조푸란-5-일}메틸피페라진-1-카복실레이트
549	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
550	5-{2-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
551	5-(5-포르밀-2-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
552	5-{2-메톡시-5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
553	5-{5-(4-에틸피페라진-1-일)메틸}-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
554	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸-4-옥시도피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴
555	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(1,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
556	3-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}벤조산
557	5-(2-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
558	5-(3-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
559	5-(4-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
560	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-페닐니코티노니트릴
561	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(2-티에닐)니코티노니트릴
562	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(3-티에닐)니코티노니트릴
563	5-(3-푸릴)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
564	5-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴

화합물	화합물 명
565	4'-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴
566	1-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-3-사이클로프로필우레아
567	1-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-3-메틸우레아
568	3-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-1,1-디메틸우레아
569	N-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)모르폴린-4-카복사미드
570	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(4-니트로페닐)니코티노니트릴
571	5-(4-아미노페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
572	5-(3-아미노페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
573	5-(2-아미노페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
574	5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
575	5-[3-(디메틸아미노)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
576	N-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)아세트아미드
577	N-(2-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)아세트아미드
578	N-(3-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)아세트아미드
579	N-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-2-메틸프로판아미드
580	4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}-N-메틸벤즈아미드
581	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{1-나프틸}니코티노니트릴
582	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(2-나프틸)니코티노니트릴
583	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)니코티노니트릴
584	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1H-피라졸-4-일)니코티노니트릴
585	5-(1-벤조티오펜-3-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
586	5-(1-메틸-1H-인돌-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴

화합물	화합물 명
587	5-(1H-인돌-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
588	5-(1H-인돌-6-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
589	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-퀴놀린-3-일니코티노니트릴
590	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-퀴놀린-8-일니코티노니트릴
591	5-(1-벤조푸란-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
592	4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-(퀴놀린-5-일)니코티노니트릴
593	5-(디벤조[b,d]티오펜-3-일)-4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
594	5-(벤조[b]티오펜-5-일)-4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
595	5-(1H-인돌-4-일)-4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴
596	4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴
597	4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴
598	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴
599	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[6-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴
600	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[(피페라진-1-일)메틸]페닐}니코티노니트릴
601	4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}니코티노니트릴
602	4-(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
603	5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-3-메톡시페닐}-4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴
604	4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
605	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴
606	4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-2'-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴

화합물	화합물 명
607	4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-2'-(피페라진-1-일)메틸-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴
608	4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴
609	4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-(모르폴리노메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴
610	4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-((피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴
611	4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴
612	4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6-(모르폴리노메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴
613	4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6-((피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴
614	4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-4-(모르폴리노메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴
615	4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴
616	4'-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-4-(피페라진-1-일)메틸)-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴
617	4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5'-(4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
618	4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5'-(피페라진-1-일)메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
619	4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5'-(모르폴리노메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
620	4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6'-(4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
621	4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6'-(피페라진-1-일)메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
622	4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-6'-(모르폴리노메틸)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴
623	4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-(피페라진-1-일메틸)페닐)니코티노니트릴
624	4-(4-메틸-1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)니코티노니트릴
625	4-([시스-4-(아미노메틸)사이클로헥실]메틸)아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴

<85>

<86>

산성 부분을 가질 수 있는 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 유기 및 무기 염기를 사용하여 형성할 수 있다. 탈양성자화에 이용가능한 산성 수소의 수에 따라 일 및 다음이온성 염 모두가 고려될 수 있다. 염기로 형성된 적당한 염에는 금속 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리성 토금속 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘 염; 암모니아 염 및 유기 아민 염, 이를테면 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 디- 또는 트리-저급 알킬아민(예: 에틸-t-부틸-, 디에틸-, 디이소프로필-, 트리에틸-, 트리부틸- 또는 디메틸프로필아민), 또는 모노-, 디- 또는 트리하이드록시 저급 알킬아민(예를 들어, 모노-, 디- 또는 트리에탄올아민)으로 형성된 것들이 포함된다. 제한적이지 않은 무기 염기의 특정 예로서 NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 및 Na_3PO_4 를 들 수 있다. 내부 염이 또한 형성될 수 있다. 유사하게, 본 원에 개시된 화합물이 염기성 부분을 함유하는 경우, 유기 및 무기 산을 사용하여 염을 형성시킬 수 있다. 예를 들어, 염은 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 디클로로아세트산, 에탄설폰산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸르산(hippuric acid), 하이드로브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산(mucic acid), 나프탈렌설폰산, 질산, 옥살산, 과몬산, 판토텐산, 인산, 프탈산, 프로피온산, 숙신산, 황산, 타르타르산 및 톨루엔설폰산과 기타 공지된 약학적으로 허용가능한 산 등의 산으로부터 형성될 수 있다.

<87>

화학식 (I)의 화합물의 에스테르는 포유동물에서 유리산 형태(예: 유리 카복실산 형태)로 대사될 수 있는, 당업계에 공지된 다양한 약학적으로 허용가능한 에스테르를 포함할 수 있다. 이러한 에스테르의 예에는 알킬 에스테르(예: 탄소 원자수 1 내지 10), 사이클로알킬 에스테르(예: 탄소 원자수 3 내지 10), 아릴 에스테르(예: 탄소 원자수 6 내지 10을 비롯한 탄소 원자수 6 내지 14) 및 이들의 복소환식 유사체(예: 환 원자수가 3 내지 14이고, 이 환 원자의 1 내지 3개는 산소, 질소 및 황 헤테로원자 중에서 선택될 수 있음) [여기에서 알콜 잔기

는 추가의 치환체를 포함할 수 있음]가 포함된다. 일부 구체예에 있어서, 본 원에 개시된 화합물의 에스테르는 C₁₋₁₀ 알킬 에스테르, 예컨대 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르, 이소펜틸 에스테르, 네오펜틸 에스테르 및 헥실 에스테르; C₃₋₁₀ 사이클로알킬 에스테르, 예컨대 사이클로프로필 에스테르, 사이클로프로필메틸 에스테르, 사이클로부틸 에스테르, 사이클로펜틸 에스테르 및 사이클로헥실 에스테르; 또는 아릴 에스테르, 예컨대 페닐 에스테르, 벤질 에스테르 및 톨릴 에스테르일 수 있다.

<88> 본 발명에 따라 본 원에 개시된 화합물의 프로드럭이 또한 제공된다. 본 원에 사용되는 "프로드럭"이란, 포유동물 대상에 투여되는 경우 본 발명의 화합물을 생성하거나, 발생하거나, 또는 방출하는 부분을 의미한다. 프로드럭은, 화합물중에 존재하는 작용기를 관례적인 조작에 의해서나, 또는 생체내에서 모 화합물로부터 절단되는 방식으로 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 프로드럭의 예에는, 화합물의 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴 또는 카복실기에 부착된 하나 이상의 분자 부분을 함유하고 포유동물 대상에 투여되는 경우 생체내에서 절단되어 각각 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 또는 카복실기를 형성하는 본 원에 개시된 화합물이 포함된다. 프로드럭의 예에는 본 발명의 화합물 내 알콜 및 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체가 포함될 수 있다. 프로드럭의 제조 및 용도가, 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series] 및 [Bioreversible carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 논의되었으며, 이 문헌의 전체 내용은 모든 목적을 위해 본 원에 참고로 인용된다.

<89> 본 발명은 또한 본 원에 기재된 적어도 하나의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 담체의 예는 당업자들에게 익히 공지되었고, 허용가능한 약학적 절차, 가령 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000)]에 기재된 절차에 따라 제조될 수 있으며, 이 문헌의 전체 내용은 모든 목적을 위해 본 원에 참고로 인용된다. 본 원에 사용된 "약학적으로 허용가능한"이란 독성학적 면에서 약학적 응용에 사용되도록 용인될 수 있고 활성 성분과 불리하게 상호작용하지 않는 물질을 의미한다. 따라서, 약학적으로 허용가능한 담체는 제형내 기타 성분들과 상용적이고 생물학적으로 허용가능한 것이다. 추가의 활성 성분이 또한 약학적 조성물에 혼입될 수 있다.

<90> 본 발명의 화합물은 포유동물, 예를 들어 인간의 병리학적 상태 또는 장애를 치료하는데 유용할 수 있다. 본 원에 사용된 "치료하는"이란 그의 상태 및/또는 증상을 부분적으로 또는 완전히 경감시키거나 개선하는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 또는 배합하여 포함하는 약학적 조성물을 포유동물에 제공하는 방법을 포함한다. 본 발명의 화합물은 병리학적 상태 또는 장애를 치료하기 위해 단독으로 또는 다른 치료적으로 유효한 화합물 또는 요법과 병용 투여될 수 있다. 본 원에 사용된 "치료적으로 유효한"이란 소정 생물학적 활성 또는 효과를 유도하는 물질 또는 양을 의미한다.

<91> 본 발명은 또한 단백질 키나제 C(PKC) 및 그의 세타 아이소형(PKC θ)과 같은 단백질 키나제에 의해 매개되는 병리학적 상태 또는 장애를 치료하기 위한, 활성 치료 물질로서의 본 원에 개시된 화합물의 용도를 포함한다. 병리학적 상태 또는 장애에는 염증성 질환 및 자가면역 질환, 예컨대 천식, 대장염, 다발성 경화증, 건선, 관절염, 류마티스성 관절염, 골관절염 및 관절 염증이 포함된다. 따라서, 본 발명은 또한 본 원에 개시된 화합물을 이용하여 이러한 병리학적 상태 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 구체예에 있어서, 방법은 PKC 및 PKC θ 와 같은 단백질 키나제에 의해 매개되는 병리학적 상태 또는 장애를 지닌 포유동물을 확인하는 단계, 및 상기 포유동물에게 본 원에 기재된 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 방법은 포유동물에게 본 원에 개시된 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 또는 배합하여 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

<92> 본 발명은 또한 상기 열거된 병리학적 상태 또는 장애를 예방 및/또는 억제하기 위한, 활성 치료 물질로서의 본 원에 개시된 화합물의 용도를 포함한다. 따라서, 본 발명은 또한 본 원에 개시된 화합물을 이용하여 이러한 병리학적 상태 또는 장애를 예방 및/또는 억제하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 구체예에 있어서, 방법은 PKC 및 PKC θ 와 같은 단백질 키나제에 의해 매개되는 병리학적 상태 또는 장애를 지닌 포유동물을 확인하는 단계, 및 상기 포유동물에게 본 원에 기재된 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 방법은 포유동물에게 본 원에 개시된 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 또는 배합하여 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

<93> 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 통상적인 약학적 담체와 함께 경구 또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 이용

가능한 고체 담체에는 향미제, 활택제, 가용화제, 현탁화제, 충전제, 윤활제, 압축 보조제, 결합제 또는 정제-붕해제 또는 캡슐화 물질로 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질이 포함될 수 있다. 화합물은 통상적인 방식, 예를 들어 공지된 항염증제를 위해 이용되는 것과 유사한 방식으로 제형화될 수 있다. 본원에 개시된 활성 화합물을 함유하는 경구 제형은 정제, 캡슐, 구강용 형태, 트로키제, 로젠지제 및 경구용 액체, 현탁물 또는 용액을 비롯한 임의의 통상적으로 사용되는 경구 형태를 포함할 수 있다. 분말에서, 담체는 미분 활성 화합물과 혼합된 미분 고체일 수 있다. 정제의 경우에는, 활성 화합물이 필요한 압축성을 갖는 담체와 적절한 비율로 혼합되어 원하는 모양 및 크기로 압축될 수 있다. 분말 및 정제는 99% 이하의 활성 성분을 함유할 수 있다.

<94> 캡슐은 활성 화합물(들)과 불활성 충전제(들) 및/또는 희석제(들), 예컨대 약학적으로 허용가능한 전분(예를 들어, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 당, 인공 감미료, 분말 셀룰로스(예를 들어, 결정성 및 미세결정성 셀룰로스), 가루분, 젤라틴, 검 등의 혼합물을 함유할 수 있다.

<95> 유용한 정제 제형은 통상적인 압축, 습식 과립화 또는 건식 과립화 방법에 의해 제조될 수 있고, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 소듐 라우릴 설페이트, 탈크, 당, 락토스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 폴리비닐피롤리딘, 알긴산, 아카시아검, 잔탄검, 시트르산 나트륨, 착화 규산염, 탄산칼슘, 글리신, 수크로스, 소르비톨, 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 저융점 왁스 및 이온 교환 수지를 비롯한 약학적으로 허용가능한 희석제, 결합제, 활택제, 붕해제, 표면개질제(계면활성제 포함), 현탁화제 또는 안정제를 이용할 수 있다. 바람직한 표면개질제는 비이온성 및 음이온성 표면개질제를 포함할 수 있다. 대표적인 표면개질제의 예에는 폴록사머(poloxamer) 188, 염화벤잘코늄, 스테아르산 칼슘, 세토스테아릴 알콜, 세토마크로콜 유화 왁스, 소르비탄 에스테르, 콜로이드성 이산화규소, 인산염, 소듐 도데실설페이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트 및 트리 에탄올아민이 포함된다. 본 원의 경구 제형은 활성 화합물(들)의 흡수를 변경하도록 표준 지연 또는 시방출성 제형을 이용할 수 있다. 경구 제형은 또한 필요에 따라, 적절한 가용화제 또는 유화제를 함유한 물 또는 과일즙 중에 본원에 개시된 활성 화합물을 포함할 수 있다.

<96> 액체 담체는 용액, 현탁물, 에멀전, 시럽 및 엘릭시르를 제조하고, 흡입 전달을 위해 사용될 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 약학적으로 허용가능한 액체 담체, 예컨대 물, 유기 용매 또는 이들 양자의 혼합물, 또는 약학적으로 허용가능한 오일 또는 지방 내에 용해 또는 현탁될 수 있다. 액체 담체는 다른 적당한 약학적 첨가제, 예컨대 가용화제, 유화제, 완충제, 보존제, 감미제, 향미제, 현탁화제, 증점제, 착색제, 점도조절제, 안정화제 및 삼투 조절제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 담체의 예에는 물(특히 상술된 첨가제, 예를 들어 셀룰로스 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스 용액 함유), 알콜(일가 알콜 및 다가 알콜, 예를 들어 글리콜 포함) 및 이의 유도체, 및 오일(예를 들어, 분별 코코넛 오일 및 아라키스 오일)이 포함된다. 비경구 투여의 경우, 담체는 오일성 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트일 수 있다. 무균 액체 담체가 비경구 투여를 위한 무균 액체 형태 조성물에 사용된다. 압축 조성물을 위한 액체 담체는 할로겐화 탄화수소 또는 기타 약학적으로 허용가능한 추진제일 수 있다.

<97> 무균 용액 또는 현탁액인 액체 약학적 조성물은, 예를 들어 근육내, 복강내 또는 피하 주사에 의해 이용될 수 있다. 무균 용액은 또한 정맥내로 투여될 수 있다. 경구 투여용 조성물은 액체 또는 고체 형태일 수 있다.

<98> 바람직하게, 약학적 조성물은 단위 제형(unit dosage form), 예를 들어 정제, 캡슐, 산제, 용액, 현탁물, 에멀전, 과립 또는 좌약 형태일 수 있다. 그러한 형태에서, 약학적 조성물은 적절한 양의 활성 화합물을 함유하는 단위 용량(들)으로 세분될 수 있다. 단위 제형은 팩키지 조성물, 예를 들어 팩킷 분말, 바이알, 앰플, 예비충전 시린지 또는 액체 함유 사체(sachet)일 수 있다. 대안적으로, 단위 제형은 캡슐 또는 정제 자체일 수 있거나, 팩키지 형태 내 적절한 수의 임의의 상기 조성물이 존재하는 것일 수 있다. 그러한 단위 제형은 약 1 mg/kg의 활성 화합물 내지 약 500 mg/kg의 활성 화합물을 함유할 수 있고, 단위 용량 또는 2회 이상의 용량으로 제공될 수 있다. 그러한 용량은 경구, 임플란트 이용, 비경구(정맥내, 복강내 및 피하 주사 포함), 직장내, 질내 및 경피 투여를 비롯한, 수여자의 혈류에 활성 화합물(들)을 보내기에 유용한 임의의 방식으로 이루어질 수 있다. 이와 같은 투여는 약학적으로 허용가능한 염을 비롯한 본 발명의 화합물을 로션, 크림, 포움, 패치, 현탁물, 용액 및 좌약(직장내 및 질내용)으로 이용하여 수행될 수 있다.

<99> 특정 질환 상태 또는 장애를 치료 또는 억제하기 위해 투여되는 경우, 유효 투여량은 이용되는 특정 화합물, 투여 방식 및 치료할 상태의 중증도와 치료 개체와 관련된 각종 신체적 요인과 같은 다양한 요인에 따라 변할 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 치료 용도에 있어서, 본 발명의 화합물은 질환 및 이의 합병증의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 경감시키기에 충분한 양으로, 질환을 이미 앓고 있는 환자에게 제공될 수 있다. 특정

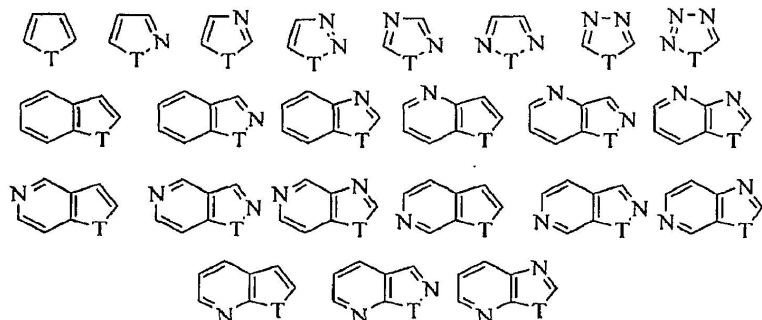
개체의 치료에 사용되는 투여량은 전형적으로 담당의에 의해 주관적으로 결정될 수 있다. 관련 변수로는 특정 증상 및 그의 상태와 환자의 크기, 연령 및 반응 패턴이 포함된다.

- <100> 일부 경우, 예를 들자면 폐가 표적 기관인 경우에는, 화합물을 계량식 흡입기, 호흡 작동식 흡입기, 다중용량 건조 분말 흡입기, 펌프, 압축식 분무 스프레이 디스펜서(squeeze-actuated nebulized spray dispenser), 에어줄 디스펜서 및 에어줄 분무기 등의 장치를 이용하여 환자의 기도에 직접 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 비강내 또는 기관지내 흡입에 의한 투여에 있어서, 본 발명의 화합물은 액체 조성물, 고체 조성물 또는 에어줄 조성물로 제제화될 수 있다. 액체 조성물은 예시적으로, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 용매에 용해, 부분적 용해 또는 현탁된 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함할 수 있으며, 예를 들어, 펌프 또는 압축식 분무 스프레이 디스펜서로 투여될 수 있다. 용매는, 예를 들어, 등장성 염수 또는 정균수일 수 있다. 고체 조성물은 예시적으로, 락토스 또는 기관지내 사용에 허용가능한 다른 불활성 분말과 상호혼합된 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 분말 제제일 수 있으며, 예를 들어, 에어줄 디스펜서 또는 고체 조성물을 싸고 있는 캡슐을 파괴하거나 뚫어 고체 조성물을 흡입 전달하는 장치로 투여될 수 있다. 에어줄 조성물은 예시적으로, 본 발명의 하나 이상의 화합물, 추진제, 계면활성제 및 공용매를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 계량식 장치로 투여될 수 있다. 추진제는 클로로플루오로탄소(CFC), 하이드로플루오로알칸(HFA) 또는 생리적으로 및 환경적으로 허용가능한 그밖의 다른 추진제일 수 있다.
- <101> 본 원에 개시된 화합물은 비경구 또는 복강내로 투여될 수 있다. 이들 활성 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르의 용액 또는 현탁물은 하이드록실-프로필셀룰로스와 같은 계면활성제와 적절히 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산물은 오일중 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물 중에서 또한 제조될 수도 있다. 통상의 저장 및 사용 조건 하에서, 이들 제제는 미생물 증식을 억제하기 위한 보존제를 함유한다.
- <102> 주사에 적당한 약학적 형태는 무균 수성 용액 또는 분산물, 및 무균 주사가 가능한 용액 또는 분산물의 즉석 제제를 위한 무균 분말을 포함할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 상기 약학적 형태는 무균성이고, 그의 점도는 시린지를 통해 흐를 수 있도록 하는 정도이다. 상기 약학적 형태는 바람직하게 제조 및 저장 조건 하에서 안정하고, 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보존될 수 있다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이의 적당한 혼합물 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- <103> 본 원에 개시된 화합물은 경피적으로 투여될 수 있는데, 즉 신체의 표면, 및 상피 및 점막 조직을 포함한 신체 통로의 내층을 통해 투여될 수 있다. 그러한 투여는 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 에스테르를 비롯한 본 발명의 화합물을 로션, 크림, 포움, 패치, 현탁물, 용액 및 좌약(직장내 및 질내용)으로 이용하여 수행될 수 있다. 표피를 통해 활성 화합물(들)을 전달하는 국소 제형은 염증 및 관절염의 국소 치료에 유용할 수 있다.
- <104> 경피 투여는 활성 화합물 및 활성 화합물에 대해 불활성일 수 있는 담체를 함유하고, 피부에 대해 비독성일 수 있으며, 피부를 통해 혈류로 전신적으로 흡수되도록 활성 화합물을 전달할 수 있는 경피 패치를 사용함으로써 이루어질 수 있다. 담체는 크림 및 연고, 페이스트, 젤 및 폐쇄성 장치와 같은 임의의 수의 형태를 가질 수 있다. 크림 및 연고는 점성 액체, 또는 수중유 또는 유중수 유형의 반고체 에멀전일 수 있다. 활성 화합물을 함유하는 페트롤럼 또는 친수성 페트롤럼에 분산된 흡수성 분말로 이루어진 페이스트가 또한 적당할 수 있다. 각종 폐쇄성 장치, 예를 들어, 활성 화합물을 함유하는 매트릭스, 또는 담체의 존재 또는 부재 하에 활성 화합물을 함유하는 저장고(reservoir)를 포위하는 반투과성 막이 활성 화합물을 혈류로 방출시키는데 사용될 수 있다. 기타 폐쇄성 장치가 문헌에 공지되어 있다.
- <105> 본 원에 개시된 화합물은 통상적인 좌약의 형태로 직장내 또는 질내로 투여될 수 있다. 좌약 제형은 좌약의 용점을 변경시키기 위한 왁스, 및 글리세린의 첨가 또는 첨가없이, 코코아 버터를 비롯한 관례적인 물질들로부터 제조될 수 있다. 수용성 좌약 기재, 예컨대 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜이 또한 사용될 수 있다.
- <106> 지질 제형 또는 나노캡슐을 사용하여, 본 발명의 화합물을 숙주 세포에 시험관내 또는 생체내로 도입할 수 있다. 지질 제형 및 나노캡슐은 당업계에서 공지된 방법으로 제조될 수 있다.
- <107> 본 발명의 화합물의 유효성을 증가시키기 위해, 화합물을 표적 질환의 치료에 유효한 기타 약제와 조합하는 것이 바람직할 수 있다. 염증성 질환의 경우, 이들 질환의 치료, 특히 천식 및 관절염의 치료에 효과적인 기타 활성 화합물(예를 들어, 기타 활성 성분 또는 약제)이 본 발명의 활성 화합물과 함께 투여될 수 있다. 기타 약제는 본 원에 개시된 화합물과 동시에 또는 상이한 시점에 투여될 수 있다.

- <108> 설명 전반에 걸쳐서, 조성물이 특정 성분을 가지거나, 포함하거나, 또는 함유하는 것으로 기재되거나, 또는 공정이 특정의 공정 단계를 가지거나, 포함하거나, 또는 함유하는 것으로 기재된 경우, 본 발명의 조성물이 또한 인용된 성분들로 필수적으로 구성되거나, 구성되고, 본 발명의 공정이 또한 인용된 공정 단계로 필수적으로 구성되거나, 구성되는 것이 구상된다.
- <109> 본 출원에서, 요소 또는 성분이 인용된 요소 또는 성분의 목록에 포함되고/되거나, 이들로부터 선택되는 것으로 언급되는 경우에는, 요소 또는 성분은 인용된 요소 또는 성분들 중 임의의 하나일 수 있고, 인용된 요소 또는 성분들 중 2가지 이상으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 용어 "포함하다"를 사용하는 경우에는 일반적으로, 달리 특별히 언급하지 않으면 제한이 없고 비한정적인 것으로 이해하여야 한다.
- <110> 본 원에 있어 단수형의 사용은 달리 특별히 언급되지 않는 한, 복수형을 포함한다(그 역도 성립함). 또한, "약"이란 용어가 정량적인 값 앞에 사용되는 경우, 본 발명은 또한 달리 특별히 언급되지 않는 한, 그 특정 정량 값 자체도 포함한다.
- <111> 본 발명이 작용가능한 상태로 유지되는 한, 특정 작용을 수행하기 위한 순서 또는 단계의 순서는 중요하지 않은 것으로 이해하여야 한다. 또한, 2 이상의 단계 또는 작용이 동시에 수행될 수 있다.
- <112> 본 원에 사용된 "화합물"은 설명 문구로부터 달리 이해할 수 없거나, 특별히 화합물의 한 특정 형태, 즉, 화합물 자체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 에스테르로 한정하지 않은 한, 화합물 자체 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 및 에스테르를 의미한다.
- <113> 본 원에 사용된 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.
- <114> 본 원에 사용된 "옥소"는 이중 결합 산소(즉, =O)를 의미한다.
- <115> 본 원에 사용된, 한 부분 또는 그 부분의 일부로서의 "알킬"이란 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소기를 의미하는 것이다. 일부 구체예에 있어서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자(예를 들어 1 내지 6개의 탄소 원자)를 가질 수 있다. 알킬기의 예에는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸(예를 들어, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸), 펜틸기(예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸) 등이 포함된다. 일부 구체예에 있어서, 알킬기는 $-Y-R^4$, $-Y-R^8$ 또는 R^{12} 기(여기에서, Y, R^4 , R^8 및 R^{12} 는 본 원에 언급된 바와 같음)에서 독립적으로 선택되는 4개 이하의 기로 치환될 수 있다. 저급 알킬기는 전형적으로 6개 이하의 탄소 원자, 즉 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진다. 저급 알킬기의 예에는 메틸, 에틸, 프로필(예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 및 부틸기(예를 들어, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸)가 포함된다.
- <116> 본 원에 사용된, 한 부분 또는 그 부분의 일부로서의 "알케닐"이란 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미하는 것이다. 일부 구체예에 있어서, 알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자(예를 들어 2 내지 6개의 탄소 원자)를 가질 수 있다. 알케닐기의 예에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐기 등이 포함된다. 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 (2-부텐에서와 같이) 내부에 있거나, (1-부텐에서와 같이) 말단에 위치할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 알케닐기는 $-Y-R^8$ 또는 R^{12} 기(여기에서, Y, R^8 및 R^{12} 는 본 원에 언급된 바와 같음)에서 독립적으로 선택되는 4개 이하의 기로 치환될 수 있다.
- <117> 본 원에 사용된, 한 부분 또는 그 부분의 일부로서의 "알키닐"이란 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미하는 것이다. 일부 구체예에 있어서, 알키닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자(예를 들어 2 내지 6개의 탄소 원자)를 가질 수 있다. 알키닐기의 예에는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 등이 포함된다. 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 (2-부틴에서와 같이) 내부에 있거나, (1-부틴에서와 같이) 말단에 위치할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 알키닐기는 $-Y-R^8$ 또는 R^{12} 기(여기에서, Y, R^8 및 R^{12} 는 본 원에 언급된 바와 같음)에서 독립적으로 선택되는 4개 이하의 기로 치환될 수 있다.
- <118> 본 원에 사용된 "알콕시"란 -O-알킬기를 의미한다. 일부 구체예에 있어서, 알콕시기는 1 내지 10개의 탄소 원자(예를 들어 1 내지 6개의 탄소 원자)를 가질 수 있다. 알콕시기의 예에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시(예를 들어, n-프로폭시 및 이소프로폭시), t-부톡시기 등이 포함된다.
- <119> 본 원에 사용된 "알킬티오"란 -S-알킬기를 의미한다. 알킬티오기의 예에는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오(예를 들어, n-프로필티오 및 이소프로필티오), t-부틸티오 기 등이 포함된다.

- <120> 본 원에 사용된 "할로알킬"이란 하나 이상의 할로젠 치환기를 가지는 알킬기를 의미한다. 일부 구체예에 있어서, 할로알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자(예를 들어 1 내지 6개의 탄소 원자)를 가질 수 있다. 할로알킬기의 예에는 CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , CHCl_2 , CH_2Cl , C_2Cl_5 등이 포함된다. 퍼할로알킬기, 즉, 수소 원자 모두가 할로젠 원자로 치환된 알킬기(예를 들어, CF_3 및 C_2F_5)가 "할로알킬"의 정의 내에 포함된다.
- <121> 본 원에 사용된 "사이클로알킬"이란 환화된 알킬, 알케닐 및 알키닐기를 포함한 비방향족 탄소환형 기를 의미한다. 사이클로알킬기는 단환식(예를 들어, 사이클로헥실) 또는 다환식(예를 들어, 융합, 가교 및/또는 스피로 환계 포함)일 수 있으며, 여기에서 탄소 원자는 환계 내부 또는 외부에 위치한다. 사이클로알킬기는 전체적으로 3 내지 14개의 환 원자(예를 들어 단환식 사이클로알킬기의 경우 3 내지 8개의 탄소 원자 및 다환식 사이클로알킬기의 경우에는 7 내지 14개의 탄소 원자)를 가질 수 있다. 사이클로알킬기의 임의의 적당한 환 위치가 제시된 화학 구조에 공유 결합될 수 있다. 사이클로알킬기의 예에는 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헥타트리에닐, 노보닐, 노피닐, 노카닐, 아다만틸, 스피로[4.5]데카닐기, 및 이들의 동족체, 이성체 등이 포함된다. 일부 구체예에 있어서, 사이클로알킬기는 $-\text{Y}-\text{R}^4$, $-\text{Y}-\text{R}^8$ 또는 R^{12} 기(여기에서, Y, R^4 , R^8 및 R^{12} 는 본 원에 언급된 바와 같음)에서 독립적으로 선택되는 4개 이하의 기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 사이클로알킬기에는 하나 이상의 옥소기의 치환이 포함될 수 있다.
- <122> 본 원에 사용된 "헤테로원자"란, 탄소 또는 수소 이외의 임의 원소의 원자를 의미하며, 이에에는 예를 들어 질소, 산소, 황, 인 및 셀레늄이 포함된다.
- <123> 본 원에 사용된 "사이클로헤테로알킬"이란 동일하거나 상이할 수 있는 O, N 및 S로부터 선택되는 적어도 하나의 환 헤테로원자를 갖고, 임의로 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 비방향족 사이클로알킬기를 의미한다. 사이클로헤테로알킬기는 전체적으로, 예를 들면 3 내지 12개의 환 원자 및 1 내지 5개의 환 헤테로원자(예를 들어, 단환식 사이클로헤테로알킬기의 경우 3 내지 7개의 환 원자 및 다환식 사이클로헤테로알킬기의 경우에는 7 내지 14개의 환 원자)를 가질 수 있다. 사이클로헤테로알킬 환 내의 하나 이상의 N 또는 S 원자는 산화될 수 있다(예를 들어, 모르폴린 N-옥사이드, 티오모르폴린 S-옥사이드, 티오모르폴린 S,S-디옥사이드). 일부 구체예에 있어서, 사이클로헤테로알킬기의 질소 원자는 치환체, 예를 들어 $-\text{Y}-\text{R}^8$ 또는 R^{12} 기(여기에서, Y, R^8 및 R^{12} 는 본 원에 언급된 바와 같음)를 가질 수 있다. 사이클로헤테로알킬기는 또한 하나 이상의 옥소기를 가질 수 있으며, 이를테면 피페리돈, 옥사졸리딘, 피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, 피리딘-2(1H)-온 등일 수 있다. 사이클로헤테로알킬기의 예에는 특히 모르폴린, 티오모르폴린, 피란, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 옥사졸리딘, 피라졸리딘, 피라졸린, 피롤리딘, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진 등이 포함된다. 일부 구체예에 있어서, 사이클로헤테로알킬기는 $-\text{Y}-\text{R}^4$, $-\text{Y}-\text{R}^8$ 또는 R^{12} 기(여기에서, Y, R^4 , R^8 및 R^{12} 는 본 원에 언급된 바와 같음)에서 독립적으로 선택되는 4개 이하의 기로 임의로 치환될 수 있다.
- <124> 본 원에 사용된 "아릴"이란 2 이상의 방향족 탄화수소 환이 함께 융합되거나(즉, 공통 결합을 가짐), 또는 적어도 하나의 방향족 단환식 탄화수소 환이 하나 이상의 사이클로알킬 및/또는 사이클로헤테로알킬 환에 융합된 방향족 단환식 탄화수소 환계 또는 다환식 환계를 의미한다. 아릴기는 그의 환계에 6 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있으며, 다중 융합 환을 포함할 수 있다. 일부 구체예에 있어서, 다환식 아릴기는 8 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 아릴기의 임의의 적당한 환 위치가 제시된 화학 구조에 공유 결합될 수 있다. 방향족 탄소 환식 환(들)만을 가지는 아릴기의 예에는 페닐, 1-나프틸(이환식), 2-나프틸(이환식), 안트라세닐(삼환식), 페난트레닐(삼환식) 등의 기가 포함된다. 적어도 하나의 방향족 탄소환식 환이 하나 이상의 사이클로알킬 및/또는 사이클로헤테로알킬 환에 융합된 다환식 환계의 예에는 특히, 사이클로펜탄의 벤조 유도체(즉, 5,6-이환식 사이클로알킬/방향족 환계인 인다닐기), 사이클로헥산의 벤조 유도체(즉, 6,6-이환식 사이클로알킬/방향족 환계인 테트라하이드로나프틸기), 이미다졸린의 벤조 유도체(즉, 5,6-이환식 사이클로헤테로알킬/방향족 환계인 벤즈이미다졸리닐기) 및 피란의 벤조 유도체(즉, 6,6-이환식 사이클로헤테로알킬/방향족 환계인 크로메닐기)가 포함된다. 아릴기의 예에는 벤조디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 크로마닐, 인돌리닐 기 등이 포함된다. 일부 구체예에 있어서, 아릴기는 임의로 R^4 , $-\text{Y}-\text{R}^4$, $-\text{O}-\text{Y}-\text{R}^4$, $-\text{Y}-\text{R}^8$ 또는 R^{12} 기(여기에서, Y, R^4 , R^8 및 R^{12} 는 본 원에 언급된 바와 같음)에서 독립적으로 선택되는 4개 이하의 기를 포함한다.
- <125> 본 원에 사용된 "헤테로아릴"이란 산소(O), 질소(N) 및 황(S)으로부터 선택되는 적어도 하나의 환 헤테로원자를 함유하는 방향족 단환식 환계 또는 환계에 존재하는 적어도 하나의 환이 방향족이고 적어도 하나의 환 헤테로원

자를 함유하는 다환식 환계를 의미한다. 복수개의 환 헤테로원자가 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다. 다환식 헤테로아릴기는 함께 융합된 2 이상의 헤테로아릴 환 및 하나 이상의 방향족 탄소환식 환, 비방향족 탄소환식 환 및/또는 비방향족 사이클로헤테로알킬 환에 융합된 단환식 헤테로아릴 환을 포함한다. 헤테로아릴기는 전체적으로, 예를 들어 5 내지 14개의 환 원자 및 1 내지 5개의 환 헤테로원자를 가질 수 있다. 헤테로아릴기는 안정한 구조를 제공할 수 있는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 제시된 화학 구조에 결합될 수 있다. 일반적으로, 헤테로아릴기는 O-O, S-S 또는 S-O 결합을 함유하지 않는다. 그러나, 헤테로아릴기 내의 하나 이상의 N 또는 S 원자가 산화될 수 있다(예를 들어, 피리딘 N-옥사이드, 티오펜 S-옥사이드, 티오펜 S,S-디옥사이드). 헤테로아릴기의 예로서, 예를 들어 다음과 같은 5-원 단환식 및 5-6 이환식 환계가 포함된다:



<126>

<127> 상기 식에서, T는 O, S, NH, N-Y-R⁴, N-Y-R⁸ 또는 NR¹²이고; Y, R⁴, R⁸ 및 R¹²는 본 원에 언급된 바와 같다.

<128>

그러한 헤테로아릴 환의 예에는 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 퀴놀릴, 2-메틸퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살릴, 퀴나졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤족사졸릴, 신놀리닐, 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴, 인돌리지닐, 이소벤조푸릴, 나프티리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리도피라지닐, 피리도피리다지닐, 티에노티아졸릴, 티에녹사졸릴, 티에노이미다졸릴 기 등이 포함된다. 헤테로아릴기의 추가의 예로서 4,5,6,7-테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로퀴놀리닐, 벤조티에노피리디닐, 벤조푸로피리디닐 기 등이 포함된다. 일부 구체예에 있어서, 헤테로아릴기는 R⁴, -Y-R⁴, -O-Y-R⁴, -Y-R⁸ 또는 R¹²기(여기에서, Y, R⁴, R⁸ 및 R¹²는 본 원에 언급된 바와 같음)에서 독립적으로 선택되는 4개 이하의 기로 치환될 수 있다.

<129>

본 발명의 화합물은 2개의 다른 부분과 공유 결합을 형성할 수 있는 연결기로서 본 원에 정의된 "2가 기"를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 개시된 화합물은 예를 들어 메틸렌기와 같은 2가 C₁₋₁₀ 알킬기를 포함할 수 있다.

<130>

본 명세서의 여러 부분에서, 화합물의 치환체들은 군 또는 범위로 개시된다. 설명은 엄밀히 그러한 군 및 범위 구성원의 각각 및 모든 개별 하위조합을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₁₀ 알킬"이란 용어는 엄밀히 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ 및 C₉-C₁₀ 알킬을 개별적으로 의미하는 것으로 의도된다. 또 다른 예로서, "5-14원 헤테로아릴기"란 용어는 엄밀히 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 5-14, 5-13, 5-12, 5-11, 5-10, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 6-14, 6-13, 6-12, 6-11, 6-10, 6-9, 6-8, 6-7, 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-14, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-10, 10-14, 10-13, 10-12, 10-11, 11-14, 11-13, 11-12, 12-14, 12-13 및 13-14 환 원자를 갖는 헤테로아릴기를 개별적으로 의미하는 것으로 의도되며; "1 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된"이란 어구는 엄밀히 0, 1, 2, 3, 4, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2, 0 내지 1, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 2 내지 4, 2 내지 3 및 3 내지 4개의 치환체를 포함할 수 있는 화학기를 개별적으로 의미하는 것으로 의도된다.

<131> 본 원에 개시된 화합물은 (키랄 중심으로도 칭해지는) 비대칭 원자를 함유할 수 있고, 이들 화합물중 일부는 하나 이상의 비대칭 원자 또는 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 광학 이성체(거울상 이성체) 및 부분입체 이성체가 발생할 수 있다. 본 발명 및 본 원에 개시된 화합물에는 그러한 광학 이성체(거울상 이성체) 및 부분이성체(기하 이성체), 및 라세미 및 분할된(resolved) 거울상 이성체적으로 순수한 입체이성체뿐 아니라 R 및 S 입체이성체의 기타 혼합물, 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다. 광학 이성체는 부분입체 이성체 염 형성, 동역학적 분해 및 비대칭 합성을 포함하는 당업자들에게 공지된 표준 절차에 의해 순수 형태로 수득될 수 있다. 본 발명은 또한 알케닐 부분(예를 들어, 알켄 및 이민)을 함유하는 화합물의 시스 및 트랜스 이성체를 포괄한다. 본 발명은 모든 가능한 위치이성체 및 이들의 혼합물을 포괄하며, 이들은 칼럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 및 고성능 액체 크로마토그래피를 포함하는 당업자들에게 공지된 표준 분리 절차에 의해 순수 형태로 수득될 수 있는 것으로 또한 이해하여야 한다.

<132> 본 명세서를 통해, 구조는 화학명으로 나타내어지거나 나타내어지지 않을 수 있다. 명명에 의문이 들 경우에는 구조를 참조하면 된다.

<133> 본 발명의 일 측면은 본 원에 개시된 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은, 표준 합성 방법 및 당업자들에게 공지된 절차를 이용함으로써, 상업적으로 입수가 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물 또는 용이하게 제조되는 중간체로부터 하기 반응식에 설명된 절차에 따라 제조될 수 있다. 유기 분자의 제조 및 작용기 변환과 조작을 위한 표준 합성 방법 및 절차는, 관련 과학 문헌, 또는 당 분야의 표준 참고문서로부터 용이하게 입수할 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 다른 공정 조건도 또한 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응물 또는 용매에 따라 변할 수 있으나, 그러한 조건은 당업자들에게 의해 관례적인 최적화 절차에 의해 결정될 수 있다. 유기 합성업자들은, 제시된 합성 단계의 특성 및 순서가 본 원에 개시된 화합물의 형성을 최적화할 목적으로 변화될 수 있음을 인식할 것이다.

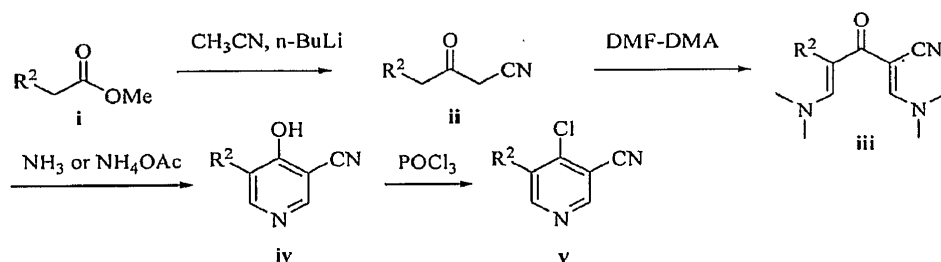
<134> 본 원에 기재된 공정은 당업계에 공지된 임의의 적당한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광 수단, 예컨대 핵 자기 공명 분광법(예를 들어, ^1H 또는 ^{13}C), 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광선), 또는 질량 분광법 및/또는 크로마토그래피, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다.

<135> 화합물의 제조는 각종 화학 기들의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 적절한 보호기의 보호 및 탈보호와 선택의 필요성은, 당업자들이 용이하게 결정할 수 있다. 보호기의 화학 성질에 대해서는, 예를 들어 문헌[Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, 2006]에서 찾아볼 수 있고, 이 문헌의 전체 내용은 모든 목적을 위해 본 원에 참고로 인용된다.

<136> 본 원에 기재된 방법의 반응은 유기 합성업자들에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적당한 용매 중에서 수행될 수 있다. 적당한 용매는 전형적으로 반응이 수행되는 온도, 즉 용매의 동결 온도 내지 용매의 비등 온도 범위일 수 있는 온도에서 반응물, 중간체 및/또는 생성물과 실질적으로 비반응성이다. 소정의 반응이 하나의 용매 또는 복수 용매의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적당한 용매가 선택될 수 있다.

<137> 하기 반응식 1은 화학식 (I)의 화합물의 중간체 제조를 위한 예시적인 합성 경로를 나타낸다.

반응식 1



<138>

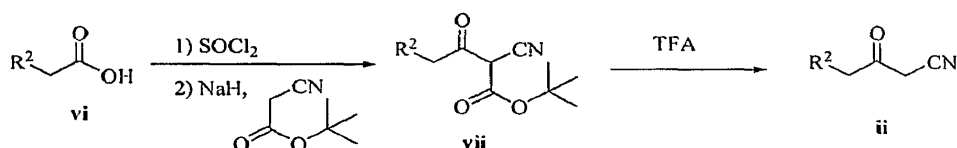
<139> 용매, 예컨대 THF 중에서 아세토니트릴(CH_3CN)과 강염기, 예컨대 n-부틸 리튬($n\text{-BuLi}$)을 반응시켜 제조한 아세토니트릴의 음이온과 아세트산 에스테르 i를 반응시켜 상기 i를 3-옥소-부티로니트릴 ii로 전환시킨다. 옥소-부티로니트릴 ii를 용매, 예컨대 DMF 중에 고온(예: 122°C)에서 디메틸포름아미드-디메틸 아세탈(DMF-DMA)과 반

응시켜 비스디메틸아미노메틸렌 중간체 iii을 형성시키고, 이를 용매, 예컨대 에탄올 중에서 환류하에 암모니아(NH₃) 또는 암모늄 아세테이트(NH₄OAc)와 반응시켜 4-하이드록시니코티노이트릴 iv로 전환시킨다. 하이드록시피리딘을 촉매 DMF를 사용하거나 사용하지 않고 환류 옥시염화인(POCl₃)과 2 내지 6 시간동안 반응시켜 4-클로로-니코티노이트릴 v로 전환시킨다.

<140>

하기 반응식 2는 3-옥소-부티로니트릴 ii의 또 다른 제조 절차를 나타낸다. 이 대안적인 절차는 아세트산 vi를 염소화제, 예컨대 티오닐 클로라이드(SOCl₂)와 반응시켜 상응하는 산 클로라이드로 전환시킨데 이어, 용매, 예컨대 THF 중에서 t-부틸시아노아세테이트와 염기, 예컨대 수소화나트륨(NaH)의 반응으로 제조된 t-부틸시아노아세테이트의 음이온과 반응시켜 2-시아노-3-옥소-부탄산 t-부틸 에스테르 vii을 제공하고, 이 에스테르를 산, 예컨대 트리플루오로아세트산(TFA)과 반응시켜 탈보호하고 탈카복실화함으로써 3-옥소-부티로니트릴 ii를 제공하는 과정을 포함한다.

반응식 2

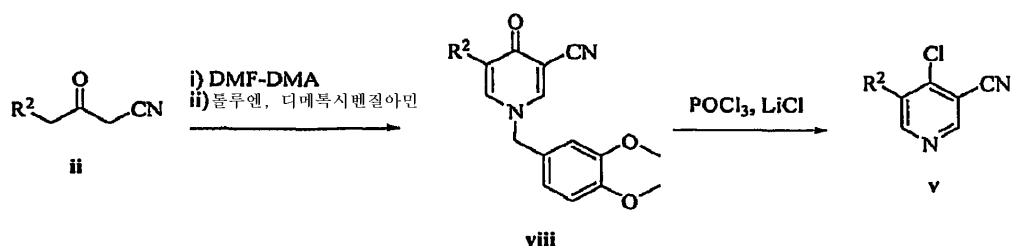


<141>

<142>

다른 한편으로, 하기 반응식 3에 예시된 바와 같이, 3-옥소-부티로니트릴 ii와 DMF-DMA의 반응으로 수득된 비스디메틸아민메틸렌 중간체 iii을 용매, 예컨대 톨루엔 중에서 환류하에 3,4-디메톡시벤질아민과 반응시켜 1-(3,4-디메톡시벤질)-4-옥소-1,4-디하이드로-피리딘-3-카보니트릴 viii을 제공할 수 있다. viii을 환류 POCl₃에서 과량의 LiCl과 반응시켜 디메톡시벤질기를 제거하고 상응하는 4-클로로-니코티노이트릴 v로 전환시킨다.

반응식 3

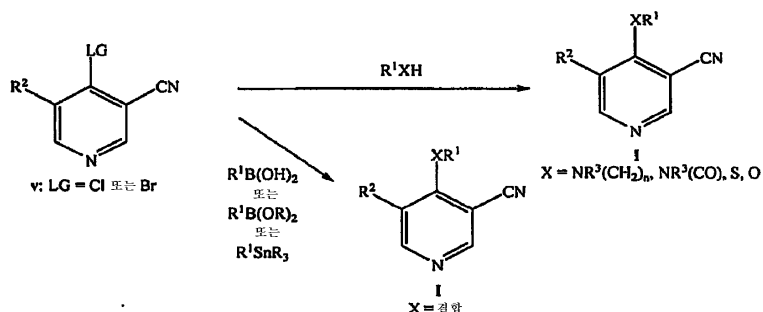


<143>

<144>

하기 반응식 4는 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 예시적인 합성 경로를 나타낸다.

반응식 4



<145>

<146>

C-5 치환된 4-클로로-3-시아노피리딘 v를 하기 반응 조건중 하나에서 R¹XH와 반응시켜 X가 -NR³-(CH₂)_n-, -NR³(CO)-, -O- 또는 -S-이고, 여기에서 n은 0 내지 10인 화학식 (I)의 화합물을 제조할 수 있다: 1) 임의로 피리딘 하이드로클로라이드(Pyr.HCl)의 존재하에 용매, 예컨대 에탄올(EtOH), 프로판올, 부탄올, 2-에톡시에탄올(EtEtOH), 2-메톡시에탄올 또는 2-부톡시에탄올 중에서 60 내지 180 °C의 승온으로; 2) 용매, 예컨대 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디메틸포름아미드(DMF)중에 60 내지 120 °C의 승온에서 알칼리 염기, 예컨대 수소화나트륨

륨(NaH) 사용; 3) 염기, 예컨대 인산칼륨(K_3PO_4) 또는 포타슘 t-부톡사이드의 존재하에 80 내지 150 °C의 승온에서 팔라듐 촉매, 예컨대 트리스(디벤질리덴)아세톤 디팔라듐($Pd_2(dba)_3$) 및 포스핀 리간드, 예컨대 2-디사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐(DavePhos) 또는 트리부틸포스핀 사용; 4) 용매, 예컨대 DMF, N-메틸-2-피롤리돈(NMP) 또는 EtEtOH 중에 80 내지 150 °C의 승온에서 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민(TEA), 피리딘 또는 디이소프로필에틸아민(DIEA) 사용; 5) 용매, 예컨대 아세토니트릴(CH_3CN) 또는 DMF 중에 80 내지 150 °C의 승온에서 무기 염기, 예컨대 탄산세슘(CS_2CO_3) 사용.

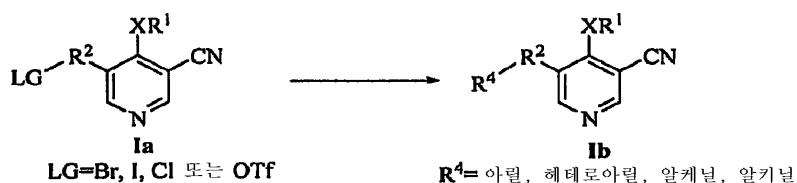
<147>

X가 공유 결합인 경우, 화학식 (I)의 화합물은 용매, 예컨대 디메톡시에탄(DME)과 수성 중탄산나트륨(수성 $NaHCO_3$) 또는 수성 탄산나트륨(수성 Na_2CO_3)의 혼합물 중에, 임의로 포스핀 리간드, 예컨대 트리페닐 포스핀(Ph_3P)의 존재하에서 팔라듐 촉매, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)[$(Ph_3P)_4Pd$] 또는 팔라듐(II) 아세테이트($Pd(OAc)_2$)로 중재되는 C-5 치환된 4-클로로-3-시아노피리딘 v와 화학식 $R^1B(OH)_2$ 의 보론산 또는 화학식 $R^1B(OR)_2$ 의 보론산 에스테르(여기에서, R은 알킬기(예: 저급 알킬기)임)의 커플링 반응으로 제조될 수 있다. 다른 한편으로, 4-클로로-3-시아노피리딘 v를 스타난 R^1SnR_3 (여기에서 R은 알킬기(예: 저급 알킬기)임)으로 처리하여 화학식 (I)의 화합물을 수득할 수 있다.

<148>

하기 반응식 5를 참조로 하여, R^2 가 아릴기, 헤테로아릴기, 알케닐기 및 알키닐기 중에서 선택되는 R^4 기로 치환된 추가의 화학식 (I)(화학식 Ib)의 화합물이 하기 반응식 5에 예시된 바와 같이, R^2 가 이탈기(LG), 예컨대 브로마이드(Br), 요오다이드(I), 클로라이드(Cl) 또는 트리플루오로메탄 설포네이트(OTf)로 치환된 화학식 (I)(화학식 Ia)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

반응식 5



<149>

<150>

보다 구체적으로, R^4 가 아릴기 또는 헤테로아릴기인 화학식 (Ib)의 화합물은 화학식 (Ia)의 화합물을 용매, 예컨대 DME와 수성 $NaHCO_3$ 또는 수성 Na_2CO_3 의 혼합물 중에, 임의로 포스핀 리간드, 예컨대 Ph_3P 의 존재하에서 팔라듐 촉매(예: $(Ph_3P)_4Pd$ 또는 $Pd(OAc)_2$)의 중재로 보론산($R^4B(OH)_2$), 보론산 에스테르($R^4B(OR)_2$)(여기에서 R은 저급 알킬기임) 또는 유기 스타난 시약(예: R^4SnBu_3)으로 처리하여 제조될 수 있다.

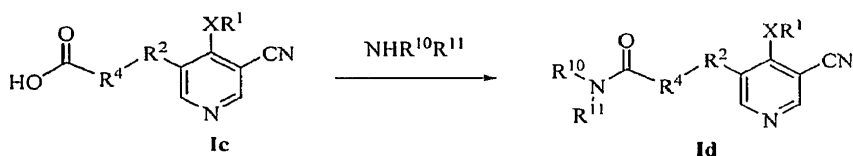
<151>

마찬가지로, R^4 가 알케닐기 또는 알키닐기인 화학식 (Ib)의 화합물은 화학식 (Ia)의 화합물을 용매, 예컨대 DMF, NMP, 디옥산 또는 DME 중에 리간드, 예컨대 Ph_3P 또는 트리-o-톨릴포스핀 및 염기(예: 탄산칼륨(K_2CO_3) 또는 Na_2CO_3) 중에 팔라듐 촉매(예: $(Ph_3P)_4Pd$, 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 또는 $Pd(OAc)_2$)의 존재하에서, 임의로 유기 염기, 예컨대 TEA를 첨가하여 식 R^4-H 의 알켄 또는 알킨으로 처리하거나, 또는 보론산 또는 유기 스타난 시약의 에스테르로 처리하여 제조될 수 있다. 이러한 커플링 반응에 촉매량의 요오드화구리(I)가 임의로 사용될 수 있다.

<152>

하기 반응식 6은 R^2 및 R^4 가 공히 아릴 또는 헤테로아릴기이고, R^4 는 아마이드로 추가로 치환된 추가의 화학식 (I)(화학식 Id)의 화합물의 제조를 위한 합성 경로를 나타낸다.

반응식 6

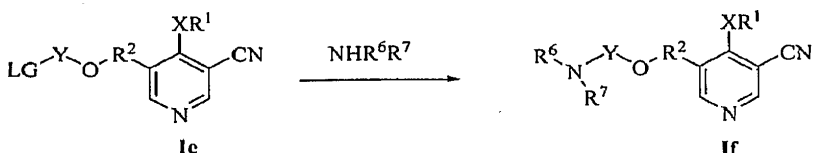


<153>

<154> R²가 카복실산으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기에 의해 치환된 화학식 (I)(화학식 Ic)의 화합물을 축매(예: 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸 아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP)) 및 유기 아민(예: TEA, DIEA 또는 피리딘)의 존재하에 용매, 예컨대 MeOH 또는 EtOH 중에 주변 온도 내지 50~80 °C의 승온에서 식 NHR¹⁰R¹¹의 아민으로 처리하여 기재된 화학식 (Id)의 화합물을 제공할 수 있다.

<155> 하기 반응식 7에 예시된 바와 같이, R²가 -O-Y-LG(여기에서, LG는 Cl, Br, 메탄설포닐(메실, OMs) 또는 p-톨루엔설포닐(토실, OTs)임)로 치환된 화학식 (I)(화학식 Ic)의 화합물을 용매, 예컨대 EtOH, DME 또는 DMF 중에, 임의로 NaI 또는 염기, 예컨대 K₂CO₃의 존재하에서 식 NHR⁶R⁷의 아민으로 처리하여 R²가 -O-Y-NR⁶R⁷로 치환된 추가의 화학식 (I)(화학식 If)의 화합물을 제조할 수 있다.

반응식 7

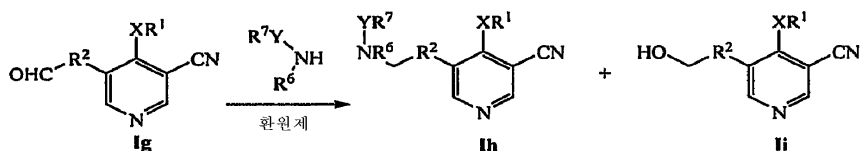


LG=Cl, Br, OMs, OTs

<156>

<157> 반응식 8에 예시된 바와 같이, R²가 알데하이드 작용기를 가지는 화학식 (I)(화학식 Ig)의 화합물을 환원제(예: 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(Na(OAc)₃BH) 또는 소듐 시아노보로하이드라이드)의 존재하에 용매, 예컨대 디클로로메탄(CH₂Cl₂) 또는 THF 중에서 DMF 또는 NMP를 임의로 첨가하고 바람직하게는 아세트산의 존재하에서 식 HNR⁶R⁷의 아민으로 처리하여 R²가 -CH₂-NR⁶R⁷로 치환된 화학식 (I)(화학식 Ih)의 화합물을 제조할 수 있다. R²가 -CH₂-OH로 치환된 화학식 (I)의 화합물(화학식 Ii)은 상기 환원적 아미노화 반응의 부산물로 형성될 수 있다.

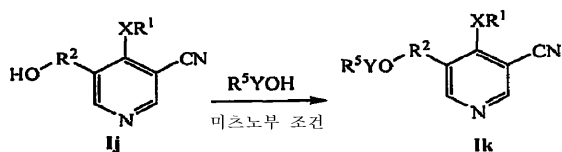
반응식 8



<158>

<159> 반응식 9에 예시된 바와 같이, R²가 하이드록실 작용기를 가지는 화학식 (I)(화학식 Ij)의 화합물을 미츠노부(Mitsunobu) 조건하에서 식 R⁵YOH의 알콜로 처리하여 R²가 -OYR⁵로 치환된 화학식 (I)(화학식 Ik)의 화합물을 제조할 수 있다. 이 반응은 용매, 예컨대 THF 중에 Ph₃P 및 디에틸 아조디카복실레이트 또는 디-t-부틸 아조디카복실레이트의 존재하에서 수행될 수 있다.

반응식 9

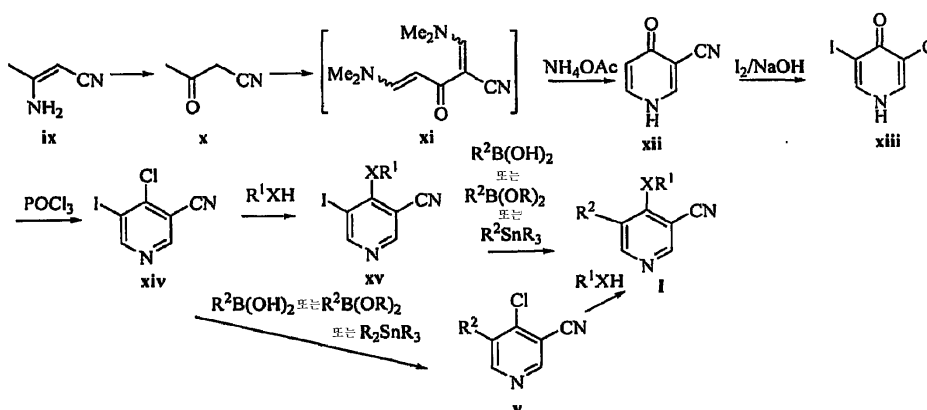


<160>

<161>

X가 결합이 아닌 추가의 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 10, 반응식 11 및 반응식 12에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.

반응식 10

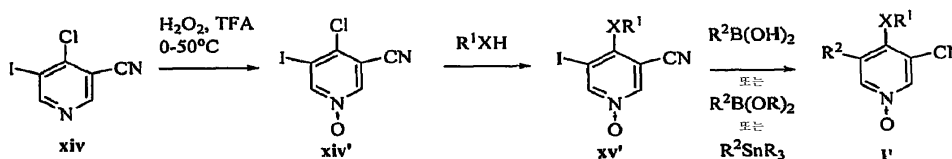


<162>

<163>

3-아미노부트-2-엔이트릴 ix의 혼합물을 산(예: 수성 HCl)에서 가열하여 아세토아세토니트릴 x를 제공한다. 아세토아세토니트릴 x를 승온에서 t-부톡시비스(디메틸 아미노)메탄 및 DMF-DMA로 처리하여 5-(디메틸아미노)-2-[(디메틸아미노)메틸렌]-3-옥소펜트-4-엔이트릴 xi를 제공한 후, 이를 EtOH 중에서 환류하에 암모늄 아세테이트로 처리하여 4-하이드록시니코티노니트릴 xii를 제공한다. 4-하이드록시니코티노니트릴의 또 다른 합성에 대해 문헌 [Broekman, F. W. et al., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 81:792-796 (1962)]에 보고되었다. 수중 4-하이드록시니코티노니트릴 xii, 요오드 및 NaOH의 혼합물을 밤새 가열하여 4-하이드록시-5-요오도니코티노니트릴 xiii을 수득한 후, 이를 승온에서 POCl₃로 처리하여 4-클로로-5-요오도니코티노니트릴 xiv를 제공한다. 이어서, 중간체 xiv를 R¹XH(여기에서, X는 결합이 아님(예: R¹NH₂, R¹OH, R¹SH 등))로 처리하여 4-치환된 5-요오도-니코티노니트릴 xv를 제공할 수 있다. 보론산 R²B(OH)₂, 보론산 에스테르 R²B(OR)₂ 또는 스타난 R²SnR₃(여기에서, R은 각 경우에 저급 알킬기임)로 추가로 처리하여 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 다른 한편으로, 중간체 xiv를 보론산 R²B(OH)₂, 보론산 에스테르 R²B(OR)₂ 또는 스타난 R²SnR₃(여기에서, R은 각 경우에 저급 알킬기임)로 처리한 뒤, R¹XH와 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

반응식 11



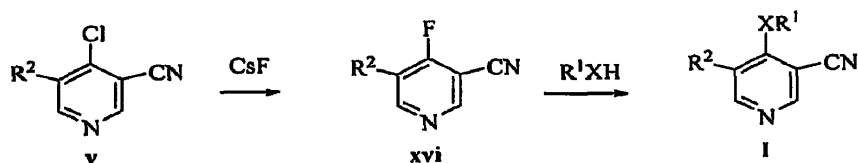
<164>

<165>

반응식 11에 예시된 바와 같이, 4-클로로-5-요오도니코티노니트릴 xiv를 트리플루오로아세트산중에 0 내지 50 °C의 온도에서 산화제, 바람직하게는 과산화수소로 처리하여 4-클로로-5-요오도-1-옥시-니코티노니트릴 xiv'를 제공한다. 전술한 조건하에 R¹XH를 첨가하여 화학식 xv'의 화합물을 제공한다. 전술한 조건하에 보론산, 에스테

르 또는 유기 스타난을 첨가하여 화학식 (I')의 화합물을 제공한다.

반응식 12



<166>

<167>

반응식 12에 예시된 바와 같이, 화학식 v의 화합물을 용매, 예컨대 DMF 중에서 CsF로 처리하여 4-플루오로 유사체 xvi를 제공한다. 이어서, 4-플루오로기를 용매, 예컨대 DMSO 중에서 R¹XH로 치환하여 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

<168>

이후 실시예로부터 본 발명의 측면을 더 잘 이해할 수 있으나, 이들 실시예가 본 발명의 영역을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석하여서는 안된다.

실시예

<169>

보다 구체적으로, 하기 실시예는 화학식 (I)의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 다양한 합성 경로들을 설명한다. 실시예에 이용된 HPLC 조건은 다음과 같이 하였다:

<170>

(a): 칼럼: Prodigy ODS3, 4.6×150 mm, Phenomenex 사(Torrance, CA) 제품; 이동상 A: 수중 0.02% 트리플루오로아세트산(TFA); 이동상 B: CH₃CN중 0.02% TFA, 10-95% B 20 분; 유속: 1.0 mL/분; 칼럼 온도: 40 °C; 검출 파장: 215 nm;

<171>

(b): 칼럼: Prodigy ODS3, 4.6×150 mm, Phenomenex 사(Torrance, CA) 제품; 이동상 A: 수중 0.02% 트리플루오로아세트산(TFA); 이동상 B: CH₃CN, 10-90% B; 유속: 1.0 mL/분; 검출 파장: 215 nm;

<172>

(c): 칼럼: Prodigy ODS3, 4.6×150 mm, Phenomenex 사(Torrance, CA) 제품; 이동상 A: 수중 0.02% 포름산; 이동상 B: 아세트니트릴중 0.02% 포름산, 10-95% B 3 분, 95-10% B 1 분; 칼럼 온도: 40 °C; 검출 파장: 215 nm;

<173>

(d): 칼럼: YMC C18, 4.6×50 mm, 5 미크론, YMC 사(Kyoto, Japan) 제품; 이동상 A: 90% 물 + 10% MeOH + 0.02% H₃PO₄; 이동상 B: 90% MeOH + 10% 물 + 0.02% H₃PO₄, 1-100% B 2 분, 100% B 10 분 이하, 100-1% B 1 분;

<174>

(e): 칼럼: Aquasil C18, 2.1×50 mm, Thermo Fisher Scientific, Inc.(Waltham, MA) 제품; 물/포름산중 CH₃CN 5.5 분 구매; 유속: 0.8 mL/분; 검출 파장: 254 nm;

<175>

(f): 칼럼: Xterra MS C18, 3.5 μm, 2.1×30 mm, Waters Corp.(Milford, MA) 제품; 물/포름산중 CH₃CN 5 분 구매; 유속: 1.0 mL/분; 검출 파장: 215 nm;

<176>

(g): 칼럼: Prodigy ODS3, 4.6×150 mm, Phenomenex 사(Torrance, CA) 제품; 물/TFA중 CH₃CN 20 분 구매; 유속: 1.0 mL/분; 검출 파장: 215 nm;

<177>

(h): 칼럼: Prodigy ODS3, 4.6×150 mm, Phenomenex 사(Torrance, CA) 제품; 물/TFA중 메탄올(MeOH) 20 분 구매; 유속: 1.0 mL/분; 검출 파장: 215 nm;

<178>

(i) 칼럼: XBridge C18, 4.6×50 mm, Waters Corp.(Milford, MA) 제품; 물/포름산중 CH₃CN 5.5 분 구매; 유속: 0.8 mL/분; 검출 파장: 254 nm;

<179>

(j): 칼럼: Pursuit® PFP, 4.6×150 mm, Varian, Inc.(Palo Alto, CA) 제품; 물/TFA중 CH₃CN 20 분 구매; 유속: 1.0 mL/분; 검출 파장: 215 nm; 및

<180>

(k): 칼럼: Aquasil C18, 2.1×50 mm, Thermo Fisher Scientific, Inc.(Waltham, MA) 제품; 이동상 A: 수중 0.1% 포름산; 이동상 B: CH₃CN중 0.1% 포름산, 0-100% B 2.5 분; 유속: 0.8 mL/분; 칼럼 온도: 40 °C; 검출 파장: 254 nm.

- <181> 실시예 1:
- <182> 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 101의 제조
- <183> 진한 황산 (진한 H₂SO₄, 1 mL) 또는 진한 염산 (진한 HCl)과 함께 MeOH (100 mL) 중의 3,4-디메톡시페닐 아세트산 (50 mM)의 용액을 밤새 가열 환류시켰다. 고 진공 펌프 및 회전 증발기상에서 밤새 농축 건조시켜 다음 단계에 직접 사용되는 오일로 에스테르를 수득하였다.
- <184> 1.0 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 50 mL의 THF를 첨가하고, 반응 혼합물을 -78 °C로 냉각하였다. 온도를 -70 °C 아래로 유지하면서 부틸 리튬 (BuLi, 1.6M, 14.4 mL, 23 mmol)을 적가하였다. 30 mL THF중의 아세토니트릴 (1.3 mL, 25 mmol)을 플라스크에 교반 및 냉각하면서 적가하였다. 2 시간동안 교반한 후, (3,4-디메톡시페닐)아세트산 메틸 에스테르 (2.3 g, 11 mmol)를 플라스크에서 얻은 백색 콜로이드성 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 더 교반한 뒤, -78 °C에서 포화 염화암모늄 용액 (NH₄Cl, 75 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하여 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 다음, 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 이 조 생성물을 헥산중 30-70% 에틸 아세테이트 (EtOAc)로 용출시키면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(3,4-디메톡시페닐)-3-옥소-부티로니트릴을 고화 호박색 오일의 형태로 1.8 g (75%) 수득하였다.
- <185> DMF (12 mL) 중의 4-(3,4-디메톡시페닐)-3-옥소-부티로니트릴 (5.0 g, 23 mmol)의 용액에 디메틸포름아미드-디메틸아세탈 (DMF-DMA, 13.5 mL, 101 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 122 °C에서 밤새 가열하였다. 고진공하에 회전 증발기상에서 농축하여 오렌지-적색 고체를 수득하였다. 이 고체를 EtOH (100 mL)에 용해시키고, 과량의 압모늄 아세테이트를 첨가한 후, 반응 혼합물을 85 °C에서 1 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 1 시간동안 실온으로 냉각한 후, 고체를 여과하여 수집하고, EtOH (냉)로 세척하여 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시니코티노니트릴 (4.1 g, 69%)을 갈색 고체로 수득하였다. 여액을 회전 증발기상에서 농축하고, 잔사를 실리카겔상에서 CH₂Cl₂ 중의 0-25% MeOH를 사용해 정제하여 추가량의 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시니코티노니트릴을 수득하였다.
- <186> 옥시염화인 (POCl₃, 25 mL) 중의 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시니코티노니트릴 (4 g, 15.7 mmol)의 용액을 125 °C에서 1.5 시간동안 가열한 뒤, 실온으로 냉각하여 얼음/3N 수산화나트륨 (NaOH)/EtOAc 혼합물에 부었다. 혼합물을 교반하고, 층을 분리하였다. 유기층을 황산마그네슘(MgSO₄)으로 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 (3.9 g, 91%)을 갈색 고체로 수득하였다.
- <187> EtEtOH (25 mL) 중의 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 (824 mg, 3 mmol), 5-아미노인돌 (396 mg, 3 mmol) 및 Pyr.HCl (345 mg, 3 mmol)의 혼합물을 8 시간동안 가열 환류시킨 후, 실온으로 냉각하고, 농축하였다. 잔사를 CH₂Cl₂ 중의 0-25% MeOH로 용출시키면서 플래쉬 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 977 mg (88%의 수율)의 황색-갈색 오일을 얻고, 이를 MeOH/에틸 에테르에서 연마하여 525 mg (47%)의 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 101을 황갈색 고체로 수득하였다. MS 371.2 (M+H), HPLC 체류 시간: 1.70 분 ^(a).
- <188> 화합물 101의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 최종 단계에 적절한 아민을 사용하여 하기 표 2의 화합물들을 제조하였다.

표 2

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]
102	4-(2,1,3-벤조티아디아졸-4-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴	1.85 ^(a)	390
103	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(이소퀴놀린-5-일아미노)니코티노니트릴	1.50 ^(a)	383
104	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(퀴놀린-5-일아미노)니코티노니트릴	1.61 ^(a)	383
105	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일아미노)니코티노니트릴	2.06 ^(a)	386
106	4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴	1.75 ^(a)	390
107	4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴	2.03 ^(a)	372
108	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-6-일아미노)니코티노니트릴	1.65 ^(a)	371
109	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	1.62 ^(a)	371
110	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	2.15 ^(a)	385
111	4-(1,3-벤조디옥솔-5-일아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴	2.01 ^(a)	376.1
112	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(2-나프틸아미노)니코티노니트릴	2.22 ^(a)	382.1

실시예 2:

5-(3-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 113의 제조

4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 (실시예 1)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 3-브로모페닐아세트산으로부터 5-(3-브로모페닐)-4-클로로니코티노니트릴을 제조하였다. 이어서, 5-(3-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 113을 하기 두가지 방법을 이용하여 제조하였다.

방법 A:

화합물 101 (실시예 1)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-(3-브로모페닐)-4-클로로니코티노니트릴로부터 표제 화합물을 제조하고, CH₂Cl₂ 중의 0-25% MeOH로 용출시키면서 플래쉬 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. MS: 389.0 (M+H), HPLC 체류 시간: 1.92 분 ^(a).

방법 B:

EtEtOH (44 mL) 중의 5-(3-브로모페닐)-4-클로로니코티노니트릴 (4.42 g, 15 mmol), 5-아미노인돌 (1.99 g, 15 mmol)의 용액을 12 시간동안 가열 환류시킨 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액에 부었더니 조 생성물이 침전되었다. 이 조 생성물을 여과한 다음, 미정제 고체를 CH₂Cl₂에 용해시키고, Na₂SO₄로 건조시킨 뒤, 농축시키고, 1:1 EtOAc/헥산으로 용출시키면서 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 4.2 g (72%의 수율)의 표제 화합물을 포움상 황색 고체로 수득하였다. MS: 389.0 (M+H), HPLC 체류 시간: 1.92 분 ^(a).

실시예 3:

5-(3-브로모페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 114의 제조

실시예 2의 방법 B에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-(3-브로모페닐)-4-클로로니코티노니트릴 및 4-아미노인돌로부터 5-(3-브로모페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴을 제조하였다. MS: 389.2 (M+H).

- <201> 실시예 4:
- <202> 5-(2-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 115의 제조
- <203> 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 (실시예 1)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 2-브로모페닐 아세트산으로부터 5-(2-브로모페닐)-4-클로로니코티노니트릴을 제조하였다. 화합물 113 (실시예 2의 방법 B)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-(2-브로모페닐)-4-클로로니코티노니트릴로부터 5-(2-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 115를 제조하였다. MS: 389.0 (M+H).
- <204> 실시예 5:
- <205> 5-(4-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 116의 제조
- <206> 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 (실시예 1)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 4-브로모페닐 아세트산으로부터 5-(4-브로모페닐)-4-클로로니코티노니트릴을 제조하였다. 화합물 113 (실시예 2의 방법 B)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-(4-브로모페닐)-4-클로로니코티노니트릴로부터 5-(4-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 116을 제조하였다. MS: 389.0 (M+H).
- <207> 실시예 6:
- <208> 5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 478의 제조
- <209> 화합물 113 (방법 B)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴을 제조하였다. HPLC 체류 시간: 8.0 분^(g); 용융 범위: 208-210 °C; 및 HRMS: 429.19278.
- <210> 실시예 7:
- <211> 5-(3'-아미노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 117의 제조
- <212> DME (2 mL) 중의 5-(3-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 113 (39 mg, 0.1 mmol), (Ph₃P)₄Pd (2.3 mg, 0.002 mmol) 및 2M 수성 Na₂CO₃ (0.1 mL)의 혼합물에 질소를 5 분동안 버블링하여 탈기시킨 후, 3-아미노페닐보론산 (17 mg, 0.11 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 12 시간동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC로 정제하여 5-(3'-아미노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 117을 수득하였다. MS: 402 (M+H), HPLC 체류 시간: 1.72 분^(a).
- <213> 화합물 117의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 3의 화합물 118 내지 150을 5-(3-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 113, 5-(3-브로모페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 114, 5-(2-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 115 또는 5-(4-브로모페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 116 및 적절한 보론산으로부터 합성하였다.

<214>

표 3

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용-용 범위 (℃)
118	5-(4'-시아노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.01 ^(a)	412	N/A
119	5-(4'-아미노비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	1.71 ^(a)	402	N/A
120	N-{3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]비페닐-4-일}아세트아미드	1.87 ^(a)	444	N/A
121	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-피리딘-4-일페닐)니코티노니트릴	1.50 ^(a)	388	N/A
122	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N,N-디메틸비페닐-4-카복사미드	1.88 ^(a)	458	N/A
123	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-사이클로펜틸비페닐-4-카복사미드	2.04 ^(a)	498	N/A

<215>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용-용 범위 (℃)
124	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(1H-피롤-3-일)페닐]니코티노니트릴	1.84 ^(a)	374	N/A
125	5-(2-브로모페닐)-4-[(7-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	403.0	N/A
126	5-(2-브로모페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	9.3 ^(a)	389.0	N/A
127	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3'-메틸비페닐-3-일)니코티노니트릴	2.20 ^(a)	401.5	N/A
128	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4'-메틸비페닐-3-일)니코티노니트릴	2.20 ^(a)	401.5	N/A
129	5-(2'-클로로비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.18 ^(a)	421.9	N/A
130	5-(3'-클로로비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.23 ^(a)	421.9	N/A
131	5-(4'-클로로비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.24 ^(a)	421.9	N/A
132	5-(3'-시아노 비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.04 ^(a)	412.5	N/A
133	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]비페닐-3-카복실산	2.80 ^(a)	431.5	N/A
134	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]비페닐-4-카복실산	1.91 ^(a)	431.5	N/A
135	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)페리딘-3-일]비페닐-4-카복실산	N/A	431.1	N/A

<216>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용융 범위 (℃)
136	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(2-티에닐)페닐]니코티노니트릴	2.08 ^(a)	393.5	N/A
137	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-피리딘-3-일페닐)니코티노니트릴	1.59 ^(a)	388.5	N/A
138	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-피리미딘-2-일페닐)니코티노니트릴	1.80 ^(a)	389.4	N/A
139	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(4-메틸-2-티에닐)페닐]니코티노니트릴	2.50 ^(a)	405.1	N/A
140	5-[3-(5-아세틸-2-티에닐)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.31 ^(a)	433.1	N/A
141	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-(3-티에닐)페닐]니코티노니트릴	2.39 ^(a)	391.1	N/A
142	5-[3-(3-푸릴)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.30 ^(a)	375.1	N/A
143	5-(2'-클로로비페닐-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.37 ^(a)	419.1	N/A
144	5-(3'-클로로비페닐-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.38 ^(a)	419.1	N/A
145	5-(4'-클로로비페닐-2-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.40 ^(a)	419.1	N/A
146	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[2-(3-티에닐)페닐]니코티노니트릴	2.28 ^(a)	391.1	N/A
147	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-티에닐)페닐]니코티노니트릴	N/A	393.2	N/A

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용융 범위 (℃)
148	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로헥실비페닐-4-카복사미드	N/A	498.3	N/A
149	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4'-(피롤리딘-1-일카보닐)비페닐-3-일]니코티노니트릴	N/A	484.3	N/A
150	5-[3-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	N/A	421.1	196-199 (분해)

실시예 8:

4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-니트로페닐)니코티노니트릴 151의 제조

3-니트로페닐 아세트산 (9.5 g, 52 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (20 mL)를 실온에서 밤새 교반한 후, 증발 건조시켰다. 별도의 플라스크에서 NaH (오일중 60% 분산물, 5.5 g, 1.4 mmol)를 THF (100 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 0 ℃로 냉각한 뒤, t-부틸 시아노아세테이트 (8.8 g, 62 mmol)를 첨가하였다. 15 분 후, THF중의 상기로부

터 얻은 3-니트로페닐아세틸 클로라이드의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 4 시간동안 교반한 다음, 염수를 가하여 퀀치하고, EtOAc (2×200 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아 MgSO₄로 건조시키고, 농축하였다. 잔사는 다음 단계에 더 이상의 정제없이 사용되었다.

<222> 톨루엔 (40 mL) 중의 2-시아노-4-(3-니트로페닐)-3-옥소-부티르산 t-부틸 에스테르 (9.5 g, 31 mmol)의 용액에 TFA (4 mL)를 첨가하고, 용액을 2 시간동안 가열 환류시킨 뒤, 용매를 진공중에 증발시켰다. 잔사를 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 4.0 g의 4-(3-니트로페닐)-3-옥소-부티로니트릴 (2 단계에 걸쳐 37%)을 수득하였다.

<223> 화합물 101 (실시예 1)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 4-(3-니트로페닐)-3-옥소-부티로니트릴을 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-니트로페닐)-니코티노니트릴 151로 전환시켰다. MS: 356 (M+H), HPLC 체류 시간: 2.50 분^(a).

<224> 실시예 9:

<225> N-{3-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]페닐}아세트아미드 152의 제조

<226> MeOH (1 mL) 중의 4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-니트로페닐)니코티노니트릴 151 (9 mg, 0.025 mmol)의 용액에 히드라진 (20 μl) 및 라니-니켈 (2-5 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 교반한 뒤, 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 환원 조 생성물을 제공한 다음, CH₂Cl₂ (1 mL) 및 피리딘 (20 μl)에 용해시키고, 아세틸 클로라이드 (20 μl)를 첨가하였다. 1 시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (4 mg)을 수득하였다. MS: 366.0 (M+H), HPLC 체류 시간: 1.61 분^(a).

<227> 실시예 10:

<228> 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴 153의 제조

<229> 200 mL MeOH 중의 3-하이드록시-4-메톡시페닐 아세트산 (24.8 g, 136 mmol)의 교반 용액에 1 mL의 H₂SO₄를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 가열 환류시켰다. 메탄올을 진공중에 증발시켜 제거하고 잔사를 포화 NaHCO₃ 용액에 부은 후, EtOAc (3×150 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시킨 뒤, 여과한 다음, 진공중에 농축하여 23.9 g(90%의 수율)의 3-하이드록시-4-메톡시페닐 아세트산 메틸 에스테르를 황색 오일로 수득하였다.

<230> 150 mL 아세톤중의 3-하이드록시-4-메톡시페닐 아세트산 메틸 에스테르 (5.0 g, 25.5 mmol), 테트라부틸암모늄 요오다이드 (TBAI, 0.941 g, 2.5 mmol) 및 2-브로모에틸메틸 에테르(4.6 mL, 50.9 mmol)의 교반 용액에 Cs₂CO₃ (17.4 g, 53.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 21.5 시간동안 교반 환류시켰다. 혼합물을 농축시키고, 잔사를 물 및 EtOAc로 분배하였다. 유기 추출물을 모아 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공중에 농축하여 8.15 g의 오렌지색 오일을 얻고, 이를 헥산중의 10-50% EtOAc로 용출시키면서 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5.33 g (82%의 수율)의 4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐아세트산 메틸 에스테르를 연황색 오일로 수득하였다.

<231> 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 10 mL 무수 THF를 첨가하고, -78 °C로 냉각하였다. n-부틸 리튬 (헥산중 2.5M, 8.06 mL, 12.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5 분동안 교반하였다. 5 mL 무수 THF중의 무수 CH₃CN (0.696 mL, 13.3 mmol)을 -78 °C에서 적가하였다. 1 시간동안 교반한 후, 얻은 백색 콜로이드성 혼합물에 10 mL 무수 THF 중의 4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐아세트산 메틸 에스테르 (1.10 g, 4.3 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 2 시간동안 더 교반한 후, 포화 NH₄Cl 용액을 -78 °C에서 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온해 100 mL의 물로 희석시키고, EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 유기물을 합해 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시킨 뒤, 여과한 다음, 진공 중에서 농축하였다. 조 생성물을 헥산중의 30-60% EtOAc로 구배 용출시키면서 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 769 mg (68%의 수율)의 4-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]-3-옥소-부티로니트릴을 무색 오일로 수득하였다.

<232> 20 mL 무수 DMF 중의 4-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]-3-옥소-부티로니트릴 (9.91 g, 34.5 mmol)의 교반 용액에 DMF-DMA (20.2 mL, 152 mmol)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 100 °C에서 15 시간동안 가열하고, 진공 중에서 농축하였다. 조 물질을 20 mL 무수 톨루엔중의 3,4-디메톡시벤질아민 (0.687 mL, 41.4 mmol)과 혼합하고,

혼합물을 2 시간동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각하여 진공중에 농축하고, 50-100% EtOAc/헥산으로 구배 용출시키면서 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 8.5 g (55%의 수율)의 1-(3,4-디메톡시벤질)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-옥소-1,4-디하이드로피리딘-3-카보니트릴을 황색/오렌지색 포움으로 수득하였다.

<233> 2.5 mL POCl₃ 중의 1-(3,4-디메톡시벤질)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-옥소-1,4-디하이드로피리딘-3-카보니트릴 (300 mg, 0.666 mmol) 및 염화리튬 (LiCl, 254 mg, 6 mmol)의 용액을 2.5 시간동안 가열 환류시켰다. 과량의 POCl₃을 진공 중에서 증발시켜 제거한 후, 톨루엔과 공증발시켰다. 잔사를 100 mL 에틸 아세테이트에 용해시키고, 빙냉 1N 수성 수산화나트륨으로 세척하였다. 유기층을 분리하여 무수 MgSO₄로 건조시킨 뒤, 여과한 다음, 진공중에 농축하고, 얻은 고체를 이소프로필 알콜에서 연마하여 166 mg (78%의 수율)의 4-클로로-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]-니코티노니트릴을 회백색 고체로 수득하였다.

<234> 4 mL 무수 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르중의 4-클로로-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]-니코티노니트릴 (100 mg, 0.313 mmol), 4-아미노인돌 (62 mg, 0.47 mmol), DavePhos (37 mg, 0.094 mmol) 및 K₃PO₄ (99.8 mg, 0.47 mmol)의 교반 용액에 Pd₂(dba)₃ (28.7 mg, 0.031 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2 시간동안 90 °C로 가열한 뒤, 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과한 다음, 진공중에 농축하고, 에테르/헥산에서 연마해 결정화시켜 42.5 mg (33%의 수율)의 표제 화합물 153을 황갈색 고체로 수득하였다. MS: 415.1 (M+H), HPLC 체류 시간: 7.70 분^(b).

<235> 화합물 153의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 적절한 아민을 사용하여, 하기 표 4의 화합물들을 제조하였다.

<236> 표 4

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]
154	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴	7.70 ^(b)	415.2
155	4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴	8.50 ^(b)	415.2
156	4-(1,3-벤조티아졸-6-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴	7.85 ^(b)	433.1
157	5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	8.50 ^(b)	429.1
158	4-(1H-1,2,3-벤조트리아졸-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴	10.7 ^(b)	417.0

<237>

<238> 실시예 11:

<239> 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴 159의 제조

<240> 실시예 9의 4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐아세트산 메틸 에스테르의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 4-하이드록시-3-메톡시페닐아세트산 에틸 에스테르로부터 에틸 [3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]아세테이트를 제조하였다. 이어서, 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐]-니코티노니트릴 153 (실시예 9)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴 159를 제조하였다. MS: 415.2 (M+H), HPLC 체류 시간: 7.9 분^(b).

<241> 화합물 153의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 4-클로로-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴로부터 하기 표 5의 화합물들을 제조하였다.

표 5

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]
160	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴	7.8 ^(b)	415.2
161	4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴	8.6 ^(b)	415.2
162	4-(1,3-벤조티아졸-6-일아미노)-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴	7.8 ^(b)	433.0
163	5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(2-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	8.7 ^(b)	429.1

실시예 12:

4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴 164의 제조

실시예 9에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 3-하이드록시페닐아세트산으로부터 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴 164를 제조하였다. MS: 385.2 (M+H), HPLC 체류 시간: 7.10 분 ^(b)

실시예 13:

5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)-니코티노니트릴 165의 제조

900 mL 아세톤중의 3-하이드록시페닐아세트산 메틸 에스테르 (22.6 g, 136 mmol) 및 2-클로로에틸 p-톨루엔설포네이트 (40 g, 171 mmol)의 교반 용액에 Cs₂CO₃ (88.8 g, 272 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3 시간동안 가열 환류시켰다. 그 다음에, 반응 혼합물을 냉각하고, 여과한 다음, 진공 중에서 농축하였다. 잔사를 헥산중의 0-7% EtOAc로 구배 용출시키면서 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 28.9 g (90%의 수율)의 [3-(2-클로로에톡시)페닐]-아세트산 메틸 에스테르를 무색 오일로 수득하였다.

1.0 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 150 mL 무수 THF를 첨가하고, -78 °C로 냉각하였다. n-부틸 리튬 (헥산중 2.5M, 52.5 mL, 131 mmol)을 적가하였다. 이어서, 150 mL 무수 THF 중의 무수 CH₃CN (7.2 mL, 138 mmol)을 플라스크에 교반 및 냉각하면서 첨가하였다. 1 시간동안 교반한 후, 20 mL 무수 THF 중의 [3-(2-클로로에톡시)페닐]-아세트산 메틸 에스테르 (15 g, 66 mmol)를 플라스크에서 얻은 백색 콜로이드성 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 더 교반한 뒤, MeOH:아세트산 (AcOH)의 4:1 혼합물을 -78 °C에서 첨가하였다. 용액을 500 mL 물로 희석하여 EtOAc (4×150 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하여 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공 중에서 농축하였다. 잔류 AcOH를 톨루엔과 진공 중에서 농축하여 제거하였다. 잔사를 CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카겔에 통과시켜 4-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-3-옥소-부티로니트릴을 회백색 고체로 16.0 g (99%의 수율) 수득하였다.

100 mL 무수 DMF 중의 4-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-3-옥소-부티로니트릴 (16.0 g, 67.0 mmol)의 교반 용액에 DMF-DMA (19.7 mL, 148 mmol) 및 TEA (9.4 mL, 67.0 mmol)를 첨가하고, 용액을 100 °C에서 2.5 시간동안 가열 하였다. 반응 혼합물을 진공중에 농축하고, 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시킨 뒤, Magnesol[®]에 통과시켜 농축하였다. 이어서, 조 물질을 100 mL 무수 톨루엔 중에서 3,4-디메톡시벤질아민 (11 mL, 74 mmol)과 2 시간동안 교반 환류 시켰다. 반응물을 냉각하여 진공중에 농축하고, EtOAc로 용출시키면서 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 11.8 g (41%의 수율)의 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-1-(3,4-디메톡시벤질)-4-옥소-1,4-디하이드로-피리딘-3-카보니트릴을 회백색 고체로 수득하였다.

22 mL POCl₃ 중의 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-1-(3,4-디메톡시벤질)-4-옥소-1,4-디하이드로-피리딘-3-카보니트릴 (2.5 g, 5.9 mmol) 및 LiCl (2.3 g, 53 mmol)의 용액을 2.5 시간동안 가열 환류시켰다. 과량의 POCl₃을 진공 중에서 농축하여 제거하였다. 잔사를 100 mL CH₂Cl₂에 용해시키고, 빙냉 3N NaOH로 세척하였다. 유기층을 분리하여 무수 MgSO₄로 건조시킨 뒤, 여과하여 진공 중에서 농축하고, 헥산중의 30% EtOAc로 용출시키면서 실리카

겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 1.3 g (75%의 수율)의 4-클로로-5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]니코티노니트릴을 회백색 고체로 수득하였다.

<253> 4 mL 무수 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 중의 4-클로로-5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]니코티노니트릴 (200 mg, 0.68 mmol), 4-아미노인돌 (135 mg, 1 mmol), DavePhos (80 mg, 0.20 mmol) 및 K₃PO₄ (216 mg, 1 mmol)의 교반 용액에 Pd₂(dba)₃ (62 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90 °C에서 2 시간동안 가열한 뒤, 냉각하여 셀라이트를 통해 여과한 다음, 진공중에 농축하고, CH₂Cl₂ 중의 5-50% MeOH로 구배 용출시키면서 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 155 mg (59%의 수율)의 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)-니코티노니트릴 165를 황갈색 고체로 수득하였다. MS: 389.1 (M+H), HPLC 체류 시간: 9.60 분^(a).

<254> 화합물 165의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 하기 표 6의 화합물 166 및 167을 4-클로로-5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]니코티노니트릴로부터 제조하였다.

<255> 표 6

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]
166	5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-6-일아미노)니코티노니트릴	9.91 ^(a)	389.1
167	5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	9.45 ^(a)	389.1

<256>

<257> 실시예 14:

<258> 4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-에톡시]-페닐}-니코티노니트릴 168의 제조

<259> 방법 A:

<260> 2.5 mL EtOH 중의 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)-니코티노니트릴 165 (100 mg, 0.26 mmol) 및 N-메틸피페라진 (262 mg, 2.6 mmol)의 교반 용액을 7 시간동안 105 °C로 가열하였다. 반응물을 냉각하여 25 mL 물에 붓고, 0 °C로 냉각하였다. 고체를 여과하고, 50 °C에서 밤새 진공 건조시켜 40 mg (34%의 수율)의 표제 화합물을 갈색 고체로 수득하였다.

<261> 방법 B:

<262> DME (2.0 mL) 중의 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)-니코티노니트릴 165 (150 mg, 0.39 mmol), N-메틸피페라진 (390 mg, 3.9 mmol) 및 NaI (촉매량)의 혼합물을 밤새 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 및 CH₂Cl₂로 분배하였다. 유기물을 합해 Na₂SO₄로 건조시킨 뒤, 농축시키고, CH₂Cl₂ 중의 2-15% MeOH로 구배 용출시키면서 실리카겔상에서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 141 mg (79%의 수율)의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다.

<263> 화합물 168의 제조를 위한 방법 A에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 7의 화합물 169 내지 171을 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 165로부터 제조하고; 화합물 172 및 173을 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-6-일아미노)니코티노니트릴 166으로부터 제조하고; 화합물 174 및 175를 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 167로부터 제조하였다. 화합물 168의 제조를 위한 방법 B에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 7의 화합물 176 내지 177을 5-[3-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 167로부터 제조하였다.

표 7

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]
168	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{3-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴	5.01 ^(a)	453.2
169	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{3-(2-피롤리딘-1-일 에톡시)페닐}니코티노니트릴	5.40 ^(a)	424.2
170	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{3-(2-모르폴린-4-일 에톡시)페닐}니코티노니트릴	5.20 ^(a)	440.2
171	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{3-(2-피롤리딘-1-일 에톡시)페닐}니코티노니트릴	3.91 ^(a)	438.2
172	4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-{3-(2-피롤리딘-1-일 에톡시)페닐}니코티노니트릴	5.97 ^(a)	424.2
173	4-(1H-인돌-6-일아미노)-5-{3-(2-모르폴린-4-일 에톡시)페닐}니코티노니트릴	5.52 ^(a)	440.2
174	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-(2-피롤리딘-1-일 에톡시)페닐}니코티노니트릴	5.14 ^(a)	424.2
175	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-(2-모르폴린-4-일 에톡시)페닐}니코티노니트릴	5.33 ^(a)	440.2
176	5-{3-[2-(2-하이드록시에틸)아미노]에톡시}페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	1.35 ^(c)	414.4
177	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-[2-(2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]에톡시}페닐}니코티노니트릴	0.67 ^(c)	467.5

실시예 15:

5-[3-(2-클로로에톡시)-4-메톡시페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 178의 제조

실시예 12에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 (3-하이드록시-4-메톡시페닐)아세테이트로부터 4-클로로-5-[3-(2-클로로에톡시)-4-메톡시페닐]니코티노니트릴을 제조하였다. 화합물 113 (실시예 2의 방법 B)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 4-클로로-5-[3-(2-클로로에톡시)-4-메톡시페닐]-니코티노니트릴로부터 5-[3-(2-클로로에톡시)-4-메톡시페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 178을 제조하였다. MS: 419.1 (M+H); 용융 범위: 153-155 °C.

화합물 168 (실시예 13의 방법 A)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 8의 화합물 179 내지 183을 5-[3-(2-클로로에톡시)-4-메톡시페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 178로부터 제조하였다.

표 8

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]
179	5-{3-[2-(디에틸아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	0.613 ^(c)	456.2
180	5-{3-[2-(디이소프로필아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	0.597 ^(c)	484.2
181	5-{3-[2-(벤질아미노)에톡시]-4-메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	1.038 ^(c)	490.2
182	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[2-(2-메톡시에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴	0.456 ^(c)	458.2
183	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴	0.533 ^(c)	498.1

<272> 화합물 168 (실시에 13의 방법 B)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 9의 화합물들을 제조하였다.

<273> 표 9

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	실측 HRMS [M+H]	용융 범위 (°C)
345	5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]-3-메톡시페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	7.7 ^(e)	442.2	442.22426	186-188
414	5-(4-{2-(2-하이드록시에틸)아미노}에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	1.41 ^(e)	428.2	N/A	N/A
415	5-(4-{2-(3-하이드록시프로필)아미노}에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	1.43 ^(e)	442.2	N/A	N/A
416	5-(4-{2-(2-에톡시에틸)아미노}에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	1.51 ^(e)	456.2	N/A	N/A
417	5-[4-(2-{[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	1.32 ^(e)	455.2	N/A	N/A
418	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(2-피롤리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴	1.48 ^(e)	438.2	N/A	N/A
419	5-{4-[2-(벤질아미노)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	1.62 ^(e)	474.2	N/A	N/A
420	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(4-{2-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴	1.31 ^(e)	481.3	N/A	N/A
421	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(2-{[1-(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴	1.35 ^(e)	493.3	N/A	N/A
422	5-(4-{2-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-	1.47 ^(e)	482.2	N/A	N/A

<274>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e (M+H)	실측 HRMS (M+H)	용융 범위 (℃)
	1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴				
423	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴	1.36 ^(e)	521.3	N/A	N/A
424	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴	1.36 ^(e)	535.3	N/A	N/A
425	5-{4-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	1.50 ^(e)	481.3	N/A	N/A
426	5-{4-[2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	1.36 ^(e)	481.3	N/A	N/A
427	5-{4-[2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	1.36 ^(e)	497.3	N/A	N/A
428	5-{4-[2-(4-[2-(디메틸아미노)에틸]피페라진-1-일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	1.36 ^(e)	524.3	N/A	N/A
429	5-{4-[2-{3-(1H-이미다졸-1-일)프로필}아미노}에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	1.34 ^(e)	492.2	N/A	N/A
430	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-피리딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴	1.53 ^(e)	530.3	N/A	N/A
431	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-피리딘-4-일)피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴	1.40 ^(e)	530.3	N/A	N/A
432	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-[(피리딘-2-	1.55 ^(e)	475.2	N/A	N/A

<275>

화합물	화합물 명	HPLC 채류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	실측 HRMS [M+H]	용융 범위 (℃)
	일메틸)아미노]에톡시]페닐 니코티노니트릴				
433	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-(4-{2-[(피리딘-3- 일메틸)아미노]에톡시]페닐} 니코티노니트릴	1.47 ^(e)	475.2	N/A	N/A
434	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-(4-{2-[(피리딘-4- 일메틸)아미노]에톡시]페닐} 니코티노니트릴	1.44 ^(e)	475.2	N/A	N/A
435	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-{4-[2-(4- 페닐피페리딘-1- 일)에톡시]페닐}니코티노니트릴	1.76 ^(e)	528.3	N/A	N/A
438	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-{5-[2-(4- 메틸피페라진-1-일)에톡시]-1- 벤조푸란-2-일}니코티노니트릴	1.312 ^(f)	507.1	N/A	N/A
472	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-{4-[3-(4- 메틸피페라진-1-일)프로폭시] 페닐}니코티노니트릴	4.6 ^(g)	481.3	481.2715	168-169
473	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-[4-(3-모르폴린-4- 일 프로폭시)페닐]니코티노니트릴	5.1 ^(g)	468.3	N/A	176-177
474	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-[4-(3-피페리딘-1- 일프로폭시)페닐]니코티노니트릴	5.7 ^(g)	466.3	466.2608	169-170
475	5-{4-[3- (디메틸아미노)프로폭시]페닐}- 4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	5.0 ^(g)	426.3	426.22905	180-181
491	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-{4-[4-(4- 메틸피페라진-1- 일)부톡시]페닐}니코티노니트릴	4.8 ^(g)	495.4	495.28638	149-151
496	4-[(6-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-{4-[2-(4- 메틸피페라진-1- 일)에톡시]페닐}니코티노니트릴	4.4 ^(g)	467.4	467.25576	167-168

화합물	화합물 명	HPLC 채류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	실측 HRMS [M+H]	용융 범위 (℃)
502	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-{3-[4-(4- 메틸피페라진-1- 일)부톡시]페닐}니코티노니트릴	0.7 ^(g)	495.4	495.28504	204-207
504	4-[(6-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-[4-(2-피페리딘-1- 일에톡시)페닐]니코티노니트릴	7.1 ^(h)	452.2	452.246	96.9- 98.6
505	5-{4-[2-(4-하이드록시피페리딘-1- 일)에톡시]페닐}-4-[(6-메틸- 1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	5.9 ^(h)	468.2	468.23924	96.0- 97.2
506	4-[(6-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-{4-[2-(4-피롤리딘-1- 일)에톡시]페닐}니코티노니트릴	4.7 ^(h)	521.3	521.30196	187-190
520	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-[2- (4-메틸피페라진-1- 일)에톡시]페닐}니코티노니트릴	6.5 ^(h)	N/A	453.24093	125-128 (분해)

실시예 16:

4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-2-티에닐}페닐)니코티노니트릴 184의 제조

빙수조에서 냉각시킨 CH_2Cl_2 (5 mL) 및 NMP (0.5 mL) 중의 5-[3-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 150 (100 mg, 0.238 mmol)에 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (264 mg, 1.2 mmol) 및 N-메틸피페라진 (133 μl , 1.2 mmol)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, CH_2Cl_2 및 수성 NaHCO_3 로 분배하였다. 유기물을 합해 Na_2SO_4 로 건조시킨 뒤, 농축시키고, 10% MeOH/ CH_2Cl_2 로 용출시키면서 분취용 TLC로 정제하여 63 mg (53%의 수율)의 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다. MS: 505.2 (M+H); 용융 범위: 120-123 $^{\circ}\text{C}$.

화합물 184의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 10의 화합물 185 내지 187을 5-[3-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 150으로부터 제조하였다.

표 10

화합물	화합물 명	실측 이온 m/e [M+H]	용융 범위 ($^{\circ}\text{C}$)
185	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-[5-(포르폴린-4-일메틸)-2-티에닐]페닐}니코티노니트릴	492.1	103-107 (분해)
186	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{3-[5-(피페리딘-1-일메틸)-2-티에닐]페닐}니코티노니트릴	490.2	135-137
187	5-(3-{5-[(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	450.1	102-107 (분해)

실시예 17:

5-(3-브로모-4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 188의 제조

실시예 1에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 (3-브로모-4-메톡시페닐)아세테이트로부터 5-(3-브로모-4-메톡시페닐)-4-클로로니코티노니트릴을 제조하였다. 상기 화합물 101 (실시예 1)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-(3-브로모-4-메톡시페닐)-4-클로로니코티노니트릴을 5-아미노인돌로 처리하여 5-(3-브로모-4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 188을 제공하였다. MS: 419.2 (M+H); 용융 범위: 148-150 $^{\circ}\text{C}$.

하기 표 11의 화합물 189 내지 193을 화합물 114 (실시예 6)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라 5-(3-브로모-4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 188 및 적절한 보론산으로부터 제조하였다.

표 11

화합물	화합물 명	실측 이온 m/e [M+H]	용융 범위 ($^{\circ}\text{C}$)
189	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-티에닐)페닐]니코티노니트릴	423.1	122-124
190	5-(4'-클로로-6-메톡시비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	451.1	140-142
191	5-(3'-클로로-6-메톡시비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	451.1	134-136
192	5'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-사이클로펜틸-2'-메톡시비페닐-4-카복사미드	528.2	155-157
193	5-(2'-클로로-6-메톡시비페닐-3-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	451.1	158-160

실시예 18:

5-[3-벤질옥시페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 194의 제조

- <292> 실시예 1에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 (3-벤질옥시페닐)아세테이트로부터 5-(3-벤질옥시페닐)-4-클로로니코티노니트릴을 제조하였다. 화합물 113 (실시예 2의 방법 B)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-(3-(벤질옥시)페닐)-4-클로로니코티노니트릴로부터 5-[3-벤질옥시페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 194를 제조하였다. MS: 417.3 (M+H); 용융 범위: 165-166 °C.
- <293> 실시예 19:
- <294> 5-[4-벤질옥시페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 195의 제조
- <295> 실시예 1에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 메틸 (4-벤질옥시페닐)아세테이트로부터 5-(4-벤질옥시페닐)-4-클로로니코티노니트릴을 제조하였다. 화합물 113 (실시예 2의 방법 B)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-(4-벤질옥시페닐)-4-클로로니코티노니트릴로부터 5-[4-벤질옥시페닐]-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴 195를 제조하였다. MS: 417.1; 용융 범위: 163-165 °C.
- <296> 실시예 20:
- <297> 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-메틸비페닐-4-카복사미드 196의 제조
- <298> DMF (1 mL) 중의 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복실산 134 (40 mg, 0.09 mmol) 및 BOP (41 mg, 0.09 mmol)의 용액에 MeOH 중의 메틸아민 용액 (2M, 47 μ l, 0.09 mmol)에 이어 TEA (19 μ l, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 디메틸설폭사이드 (DMSO, 1 mL)에 용해시킨 뒤, 역상 HPLC로 정제하여 16 mg의 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]-N-메틸비페닐-4-카복사미드 196 (39%)을 수득하였다. MS: 444.2 (M+H); HPLC 체류 시간: 2.10 분 ^(a).
- <299> 하기 표 12의 화합물 197 내지 214를 상술된 절차중 하나와 유사한 방식으로 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복실산 134로부터 제조하였다. 마찬가지로, 하기 표 12의 화합물 215 및 216을 상술된 절차중 하나와 유사한 방식으로 3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]비페닐-4-카복실산 135로부터 제조하였다.

<300>

표 12

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]
197	N-부틸-3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]비페닐-4-카복사미드	2.28 ^(a)	486.2
198	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-(1-에틸프로필)비페닐-4-카복사미드	2.30 ^(a)	500.2
199	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-(2-하이드록시에틸)비페닐-4-카복사미드	1.99 ^(a)	474.2
200	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-(2-메톡시에틸)비페닐-4-카복사미드	2.11 ^(a)	488.2
201	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-사이클로프로필비페닐-4-카복사미드	2.14 ^(a)	470.2
202	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-사이클로헥실비페닐-4-카복사미드	2.35 ^(a)	512.2
203	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-(2-피롤리딘-1-일에틸)비페닐-4-카복사미드	2.04 ^(a)	527.2
204	N-벤질-3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]비페닐-4-카복사미드	2.29 ^(a)	520.2
205	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4'-(피롤리딘-1-일카보닐)비페닐-3-일]니코티노니트릴	2.23 ^(a)	484.2
206	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4'-(모르폴린-4-일카보닐)비페닐-3-일]니코티노니트릴	2.12 ^(a)	500.2
207	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4'-(4-메틸피페라진-1-일)카보닐]비페닐-3-일}니코티노니트릴	1.97 ^(a)	513.2
208	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-사이클로펜틸비페닐-4-카복사미드	N/A	498.4
209	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-(4-하이드록시부틸)비페닐-4-카복사미드	2.05 ^(a)	502.2

<301>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]
210	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-(3-하이드록시프로필)비페닐-4-카복사미드	2.03 ^(a)	488.2
211	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-[2-(메틸아미노)에틸]비페닐-4-카복사미드	1.94 ^(a)	487.2
212	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-(피리딘-2-일메틸)비페닐-4-카복사미드	2.17 ^(a)	521.2
213	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-(피리딘-3-일메틸)비페닐-4-카복사미드	2.15 ^(a)	521.2
214	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-5-일아미노)페리딘-3-일]-N-(피리딘-4-일메틸)비페닐-4-카복사미드	2.12 ^(a)	521.1
215	N-부틸-3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)페리딘-3-일]비페닐-4-카복사미드	2.26 ^(a)	486.2
216	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)페리딘-3-일]-N-(2-하이드록시에틸)비페닐-4-카복사미드	1.99 ^(a)	474.2

<302>

<303>

실시예 21:

- <304> 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(7-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 217의 제조
- <305> 화합물 113 (실시예 2의 방법 B)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 및 5-아미노-7-메틸인돌로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS: 385.3 (M+H).
- <306> 실시예 22:
- <307> 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 218의 제조
- <308> 화합물 113 (실시예 2의 방법 B)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 및 5-아미노-4-메틸인돌로부터 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 218을 제조하였다. MS: 385.2 (M+H); 용융 범위: 130-133 °C.
- <309> 실시예 23:
- <310> 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[1H-인돌-5-일(메틸)아미노]니코티노니트릴 219의 제조
- <311> 화합물 113 (실시예 2의 방법 B)의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 및 (1H-인돌-5-일)-메틸아민으로부터 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[1H-인돌-5-일(메틸)아미노]니코티노니트릴 219를 제조하였다. MS: 385.1; 용융 범위: 224-226 °C(분해).
- <312> 실시예 24:
- <313> 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일옥시)니코티노니트릴 220의 제조
- <314> CH₃CN (4.0 mL) 중의 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 (120 mg, 0.44 mmol), 5-하이드록시인돌 (71 mg, 0.53 mmol) 및 K₂CO₃ (91 mg, 0.66 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 4 시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석시키고, 침전을 여과하여 수집한 뒤, MeOH 함유 에테르로 세척하여 121 mg (74%)의 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일옥시)니코티노니트릴 220을 황갈색 고체로 수득하였다. MS: 372.2; 용융 범위: 192-194 °C.
- <315> 실시예 25:
- <316> 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일)니코티노니트릴 221의 제조
- <317> DME (4.0 mL) 중의 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 (120 mg, 0.44 mmol), 인돌-5-보론산 (77 mg, 0.48 mmol), Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0.022 mmol) 및 수성 포화 NaHCO₃ (3 mL)의 혼합물을 5 시간동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc로 분배하였다. 유기물을 합해 Na₂SO₄로 건조시킨 뒤, 농축하여 갈색 시럽을 얻고, 이를 3% MeOH/CH₂Cl₂로 용출시키면서 분취용 박층 크로마토그래피로 정제하여 94 mg (61%)의 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일)니코티노니트릴 221을 회백색 고체로 수득하였다. MS: 356.2 (M+H); 용융 범위: 215-217 °C.
- <318> 실시예 26:
- <319> 5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 222의 제조
- <320> 물 (125 mL) 중의 3-아미노부트-3-엔니트릴 (100 g, 1.22 mol) 및 진한 HCl (125 mL)의 혼합물을 80 °C에서 2 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각한 뒤, 여과하여 고체를 제거하였다. 여액을 EtOAc로 추출한 뒤, 추출물을 합해 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하여 반고체 잔사를 얻은 다음, 이를 진공하에 증류시켜 77.4 g (76%)의 아세토아세토니트릴 (73-77 °C/3-5 mmHg)을 수득하였다.
- <321> 아세토아세토니트릴 (41 g, 493 mmol), t-부톡시비스(디메틸아미노)메탄 (86 g, 493 mmol) 및 DMF-DMA (263 mL, 1.97 mol)의 혼합물을 100 °C에서 밤새 가열하고, 증발시켜 휘발물들을 제거하였다. 잔사를 헥산/에테르 (1:1)에서 연마하고, 고체를 여과하여 수집한 뒤, 헥산/에테르(1:1) 및 최소량의 EtOAc로 세척하여 64.3 g (67%)의 5-(디메틸아미노)-2-[(디메틸아미노)메틸렌]-3-옥소펜트-4-엔니트릴을 연황색 고체로 얻고, 더 이상의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.
- <322> EtOH (1.8 L) 중의 5-(디메틸아미노)-2-[(디메틸아미노)메틸렌]-3-옥소펜트-4-엔니트릴 (64.3 g, 333 mmol) 및 암모늄 아세테이트 (126 g, 1.66 mol)의 혼합물을 60 시간동안 가열 환류시키고, 농축하여 용매를 제거하였다.

생성된 반고체 잔사를 EtOAc로 희석시키고, 여과한 다음, EtOAc에 이어 CH_2Cl_2 로 세척하였다. 여액을 증발시켜 부피를 줄였다. 침전된 고체를 여과하여 수집하고, EtOAc 및 최소량의 EtOH로 세척하였다. 증발 및 결정화 과정을 반복하여 모액으로부터 더 많은 고체 생성물을 얻었다. 회백색 고체를 모아 20.9 g의 4-하이드록시니코티노니트릴 (53%)을 제공하였다; 용융 범위: 234-236 °C.

<323> 다른 한편으로, 문헌 [Broekman, F. W. et al., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 81:792-796 (1962)]에 기술된 방법에 따라 4-하이드록시니코티노니트릴을 합성할 수 있다.

<324> 물 (600 mL) 중의 4-하이드록시니코티노니트릴 (45.7 g, 381 mmol), 요오드 (96.6 g, 381 mmol) 및 NaOH (19.8 g, 825 mmol)의 혼합물을 85 °C에서 밤새 가열한 뒤, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하였다. 침전을 여과하여 수집하고, 물로 세척하여 57.5 g (61%)의 4-하이드록시-5-요오도니코티노니트릴을 황갈색 고체로 수득하였다. 융점: >245 °C.

<325> 4-하이드록시-5-요오도니코티노니트릴 (57.5 g, 234 mmol) 및 POCl_3 (200 mL)의 혼합물을 100 °C에서 2 시간동안 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 증발시켜 과량의 POCl_3 를 제거하였다. 잔사를 빙수조에서 냉각하고, 수성 10N NaOH를 이용하여 pH를 8 내지 9로 조정한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 합해 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 뒤, 농축하였다. 얻은 고체 잔사를 최소량의 메탄올 및 메틸렌 클로라이드로 세척하여 46.5 g (75%)의 4-클로로-5-요오도니코티노니트릴을 황갈색 고체로 수득하였다. 용융 범위: 120-122 °C.

<326> EtOH (100 mL) 중의 4-클로로-5-요오도니코티노니트릴 (5.0 g, 18.9 mmol) 및 5-아미노-4-메틸인돌 (3.0 g, 20.8 mmol)의 혼합물을 3 일동안 가열 환류시킨 뒤, 실온으로 냉각하여 포화 수성 Na_2SO_4 (300 mL)로 희석하였다. 침전된 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척한 후, 건조시켜 5.3 g (75%)의 5-요오도-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴을 회색 고체로 수득하였다. 용융 범위: 192-194 °C; MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 375.1.

<327> DME (4.0 mL) 중의 5-요오도-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (200 mg, 0.53 mmol), 2-벤조푸란보론산 (173 mg, 1.07 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31 mg, 0.027 mmol)의 혼합물에 2.0M 수성 Na_2CO_3 (0.8 mL)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 80 °C에서 2 시간동안 가열하고, 실온으로 냉각한 후, 여과하였다. 여액을 농축시키고, HPLC로 정제하여 35 mg의 5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 222를 황색 고체로 수득하였다. MS: 365.2 ($\text{M}+\text{H}$); HPLC 체류 시간: 11.4 분^(a).

<328> 5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 222의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 13의 화합물들을 제조하였다.

<329>

표 13

화합물	화합물 명	용-용 범위 (°C)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H] ⁺	실측 HRMS [M+H] ⁺
412	5-(3,4-디메톡시페닐)- 4-[(6-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	1.72 ^(e)	385.2	N/A
413	5-(1-벤조푸란-2-일)-4- [(6-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	3.7 ⁽ⁱ⁾	365.4	N/A
453	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-2'-(모르폴린-4- 일메틸)-3,4'-비피리딘- 5-카보니트릴	N/A	0.339 ^(f)	425.0	N/A
460	5-[4-(3- 클로로프로폭시)페닐]-4- [(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	151-153	10.3 ^(g)	N/A	417.14818
463	5-(5-포르밀-2-티에닐)-4- [(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	190-192	8.3 ^(g)	359.2	359.09612
466	5-(3-메틸-1-벤조푸란- 2-일)-4-[(4-메틸-1H- 인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	224-226	11.4 ^(g)	379.3	379.15464
467	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-3,4'-비피리딘- 5-카보니트릴	250 (분해)	4.9 ^(g)	326.2	326.13969
469	2'-클로로-4-[(4-메틸-1H- 인돌-5-일)아미노]-3,4'- 비피리딘-5-카보니트릴	134-135	8.3 ^(g)	360.2	360.10099
470	5-{2-클로로-4-[2-(4- 메틸피페라진-1- 일)에톡시]페닐}-4-(4- 메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	N/A	501.4	501.21649
471	2'-클로로-4-[(4-메틸-1H- 인돌-5-일)아미노]-3,3'- 비피리딘-5-카보니트릴	N/A	7.2 ^(g)	360.2	360.10091
477	5-[3,4-비스(2- 메톡시에톡시)페닐]-4-	N/A	8.6 ^(g)	N/A	529.18902

<330>

화합물	화합물 명	용-용 범위 (°C)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H] ⁺	실측 HRMS [M+H] ⁺
	[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴				
488	5-(3,4-디메톡시페닐)- 4-(1H-피롤로[2,3- b]피리딘-5- 일)아미노]니코티노니트릴	235-236	6.2 ^(g)	372.3	372.14654
489	5-(5-포르밀-2-푸릴)-4-[(4- 메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	225-227 (분해)	N/A	343.2	343.11964
494	5-[4-(2- 클로로에톡시)페닐]-4- [(6-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	9.6 ^(g)	403.2	N/A
498	4-[(7-클로로-4-메틸-1H- 인돌-5-일)아미노]-5-(3,4- 디메톡시페닐)니코티노 니트릴	N/A	8.8 ^(g)	419.2	419.12665
507	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-6'-모르폴린-4- 일-3,3'-비피리딘-5- 카보니트릴	>245	5.6 ^(g)	N/A	411.19329
508	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-6'-피페리딘-1- 일-3,3'-비피리딘-5- 카보니트릴	>245	6.0 ^(g)	N/A	409.21414
509	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-피리미딘-5- 일니코티노니트릴	>245	5.5 ^(g)	N/A	327.13563
510	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-(2-피페리딘- 1-일피리미딘-5- 일)니코티노니트릴	>245	9.3 ^(g)	N/A	410.20928
511	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-(2-모르폴린- 4-일피리미딘-5- 일)니코티노니트릴	>245	7.1 ^(g)	412.3	412.18835
512	4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]-5-(2-피롤리딘- 1-일피리미딘-5- 일)니코티노니트릴	>245	6.9 ^(g)	396.3	396.19427

<331>

화합물	화합물 명	용-용 범위 (°C)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H] ⁺	실측 HRMS [M+H] ⁺
	일)니코티노니트릴				
513	5-[2-(디메틸아미노)피리미딘-5-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	>245	6.7 ^(g)	370.3	370.17834
514	5-(1-벤조티엔-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	>245	11.3 ^(g)	N/A	381.11811
515	5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	N/A	N/A	389.11768
516	5-(5-포르밀-3-티에닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	241-244 (분해)	7.4 ^(g)	359.3	N/A
517	5-(4-포르밀-2-푸릴)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	240-242 (분해)	8.0 ^(g)	343.3	N/A
519	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴	>245	5.1 ^(g)	326.2	326.14049
523	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 1-옥사이드	N/A	8.5 ^(g)	387.3	387.14545
525	1-부틸-3-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)우레아	142.7-147.2	8.9 ^(g)	439.1	439.2241
526	메틸 4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)카바메이트	216.4-219.2	7.8 ^(g)	398.3	398.1611
527	벤질 4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}-2-플루오로페닐)카바메이트	200.9-203	10.9 ^(g)	492.3	492.1830

<332>

화합물	화합물 명	용-용 범 위 (°C)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H] ⁺	실측 HRMS [M+H] ⁺
528	4-메톡시벤질(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]페리딘-3-일}-2-플루오로페닐)카바메이트	115-116	11.2 ^(g)	522.3	522.1946
545	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-메톡시-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	7.5 ^(g)	401.2	401.1613
546	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-플루오로-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	8.2 ^(g)	389.2	389.1410
549	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	8.8 ^(g)	399.2	399.1819
550	5-{2-[(4-메틸아미노)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	200-202 (분해)	N/A	382.3	N/A
551	5-(5-포르밀-2-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	7.3 ^(g)	383.3	N/A
555	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(1,4-디메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	233-234 (분해)	8.9 ^(g)	399.3	N/A
556	3-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]페리딘-3-일}벤조산	>250	7.0 ^(g)	369.3	N/A
557	5-(2-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	6.7 ^(g)	355.3	N/A
558	5-(3-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	8.4 ^(g)	355.3	N/A
559	5-(4-메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	8.3 ^(g)	355.3	N/A

화합물	화합물 명	용-용 범 위 (°C)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H] ⁺	실측 HRMS [M+H] ⁺
	일)아미노]니코티노니트릴				
560	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-페닐니코티노니트릴	N/A	8.0 ^(g)	325.3	N/A
561	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(2-티에닐)니코티노니트릴	N/A	8.2 ^(g)	331.2	N/A
562	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(3-티에닐)니코티노니트릴	N/A	7.7 ^(g)	331.2	N/A
563	5-(3-푸릴)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	7.0 ^(g)	315.3	N/A
566	1-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-3-사이클로프로필우레아	N/A	7.2 ^(g)	423.4	N/A
567	1-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-3-메틸우레아	N/A	6.4 ^(g)	397.4	N/A
568	3-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-1,1-디메틸우레아	N/A	6.9 ^(g)	411.4	N/A
569	N-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)모르폴린-4-카복사미드	N/A	6.8 ^(g)	453.4	N/A
570	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(4-니트로페닐)니코티노니트릴	N/A	9.0 ^(g)	370.2	N/A
571	5-(4-아미노페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	5.8 ^(g)	340.2	N/A

<334>

화합물	화합물 명	용-용 범위 (℃)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H] ⁺	실측 HRMS [M+H] ⁺
572	5-(3-아미노페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	6.1 ^(g)	340.2	N/A
573	5-(2-아미노페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	7.7 ^(g)	340.2	N/A
574	5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	8.1 ^(g)	368.3	N/A
575	5-[3-(디메틸아미노)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	8.0 ^(g)	368.3	N/A
576	N-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)아세트아미드	N/A	6.6 ^(g)	382.3	N/A
577	N-(2-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)아세트아미드	N/A	9.3 ^(g)	382.3	N/A
578	N-(3-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)아세트아미드	N/A	6.6 ^(g)	382.3	N/A
579	N-(4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}페닐)-2-메틸프로판아미드	N/A	8.2 ^(g)	410.4	N/A
580	4-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}-N-메틸벤즈아미드	N/A	6.1 ^(g)	382.3	N/A

실시예 27:

5-{5-[(디메틸아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 224의 제조

실시예 25에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-요오도-4-[(1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴로부터 5-(5-포르밀-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 223을 제조하였다. MS: 395.1 (M+H); 용-용 범위: 206-208 ℃(분해).

THF (7 mL) 중의 5-(5-포르밀-1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 223 (166 mg, 0.38 mmol)에 THF (2.0M, 0.58 mL, 1.15 mmol) 중의 디메틸아민에 이어 아세트산 (126 mg, 2.09 mmol)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하고, 추가의 디메틸아민 (1.2 mL, 2.30 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 더 교반한 뒤, Na(OAc)₃BH (242 mg, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하고, 묽은 HCl 및 EtOAc로 분배하였다. 수성 추출물을 모아 수성 NaHCO₃로 염기화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기물을 합해 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 115 mg (65%)의 5-{5-[(디메틸아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 224를 담황색 고체로 수득하였다. MS: 424.2 (M+H); HPLC 체류 시간: 2.1 분 ^(a).

5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 224의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 14의 화합물들을 제조하였다.

<341>

표 14

화합물	화합물 명	용-용 범 위 (℃)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H] ⁺	실측 HRMS [M+H] ⁺
382	5-{5-[(디메틸아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	1.75 ^(e)	422.2	N/A
383	5-{5-[(2-하이드록시에틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	1.69 ^(e)	438.2	N/A
384	5-{5-[(3-하이드록시프로필)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	1.71 ^(e)	452.2	N/A
385	5-{5-[(2,3-디하이드록시프로필)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	1.71 ^(e)	468.2	N/A
386	5-{5-[(2,3-디하이드록시프로필)(메틸)아미노]메틸}-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	1.69 ^(e)	482.2	N/A
387	5-{5-[(사이클로헥실아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	2.04 ^(e)	478.6	N/A
388	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(모르폴린-4-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴	N/A	1.76 ^(e)	464.2	N/A
389	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피롤리딘-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴	N/A	1.81 ^(e)	448.2	N/A
391	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]아미노]메틸]-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴	196-199	1.58 ^(e)	505.3	N/A
392	5-{5-[(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-	N/A	1.77 ^(e)	492.2	N/A

<342>

화합물	화합물 명	용-용 범 위 (℃)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H] ⁺	실측 HRMS [M+H] ⁺
	[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴				
393	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[(4-피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일]메틸]-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴	N/A	1.59 ^(e)	531.3	N/A
394	5-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	1.61 ^(e)	545.3	N/A
395	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[(5-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴	N/A	1.58 ^(e)	547.3	N/A
396	5-[5-(4-[2-(디메틸아미노)에틸]피페라진-1-일]메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	1.58 ^(e)	534.3	N/A
397	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[(5-[(4-피리딘-2-일)피페라진-1-일]메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴	N/A	1.83 ^(e)	540.2	N/A
398	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[(5-[(피리딘-2-일)메틸]아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴	N/A	1.85 ^(e)	485.2	N/A
399	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[(5-[(피리딘-3-일)메틸]아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴	N/A	1.75 ^(e)	485.2	N/A
400	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[(5-[(피리딘-4-일)메틸]아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴	N/A	1.71 ^(e)	485.2	N/A
401	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(모르폴린-4-일메틸)-2-푸릴]니코티노니트릴	N/A	0.914 ^(f)	414.0	N/A

<343>

화합물	화합물 명	용-용 범위 (℃)	HPLC 채류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H] ⁺	실측 HRMS [M+H] ⁺
402	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]- 5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-2- 푸릴]니코티노니트릴	N/A	0.388 ^(f)	412.0	N/A
403	5-[5-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)-2- 푸릴]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	0.322 ^(f)	495.1	N/A
404	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]- 5-[5-[(4-피롤리딘-1-일피페리딘-1- 일)메틸]-2-푸릴]니코티노니트릴	N/A	0.288 ^(f)	481.1	N/A
405	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]- 5-[5-[(4-모르폴린-4-일피페리딘-1- 일)메틸]-2-푸릴]니코티노니트릴	N/A	0.324 ^(f)	497.1	N/A
406	5-[5-[(디에틸아미노)메틸]-2- 푸릴]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	0.356 ^(f)	400.0	N/A
407	5-[5-[(디부틸아미노)메틸]-2- 푸릴]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	1.497 ^(f)	456.1	N/A
408	5-[5-[(벤질아미노)메틸]-2- 푸릴]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	0.819 ^(f)	433.9	N/A
409	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]- 5-[5-[(3- 페닐프로필)아미노]메틸]-2- 푸릴]니코티노니트릴	N/A	0.316 ^(f)	398.0	N/A
410	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]- 5-[5-(피롤리딘-1-일메틸)-2- 푸릴]니코티노니트릴	N/A	0.873 ^(f)	430.0	N/A
411	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]- 5-[5-(티오모르폴린-4-일메틸)-2- 푸릴]니코티노니트릴	N/A	1.381 ^(f)	462.0	N/A
436	5-[5-[(4-(디메틸아미노)피페리딘- 1-일)메틸]-2-푸릴]-4-[(4-메틸- 1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	0.280 ^(f)	455.0	N/A

화합물	화합물 명	용-용 범위 (℃)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H] ⁺	실측 HRMS [M+H] ⁺
437	5-{5-[(4-이소프로필페라진-1-일)메틸]-2-푸릴}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	0.407 ^(f)	455.0	N/A
449	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[(4-메틸페라진-1-일)메틸]페닐}니코티노니트릴	N/A	0.314 ^(f)	437.0	N/A
450	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]니코티노니트릴	N/A	0.298 ^(f)	408.0	N/A
451	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(모르폴린-4-일메틸)페닐]니코티노니트릴	N/A	0.381 ^(f)	424.0	N/A
452	5-{4-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	0.263 ^(f)	381.9	N/A
454	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{3-[(4-메틸페라진-1-일)메틸]페닐}니코티노니트릴	N/A	0.355 ^(f)	437.0	N/A
455	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[3-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]니코티노니트릴	N/A	0.320 ^(f)	408.0	N/A
456	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[3-(모르폴린-4-일메틸)페닐]니코티노니트릴	N/A	0.425 ^(f)	424.0	N/A
457	5-{3-[(디메틸아미노)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	0.678 ^(f)	382.0	N/A
459	5-{2-플루오로-4-[(4-메틸페라진-1-일)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	5.0 ^(g)	455.4	455.23501
461	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-(피페리딘-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴	212-214	6.9 ^(g)	N/A	462.22967

화합물	화합물 명	용-용 범위 (℃)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H] ⁺	실측 HRMS [M+H] ⁺
486	5-{5-[(4-사이클로펜틸페라진-1-일)메틸]-2-푸릴}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	174-176 (분해)	5.9 ^(g)	481.4	481.26968
487	5-{5-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]-2-푸릴}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	170-172 (분해)	7.2 ^(g)	462.3	462.15913
521	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸페라진-1-일)메틸]-1-벤조티엔-2-일}니코티노니트릴	171-172	10.7 ^(h)	N/A	493.21682

실시예 28:

5-(4-[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]옥시)페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 226의 제조

실시예 25에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-요오도-4-[(1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴로부터 5-(4-하이드록시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 225를 제조하였다. MS: 327.1 (M+H); 용-용 범위: 235-237 ℃.

THF (2.0 mL) 중의 5-(4-하이드록시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 225 (100 mg, 0.31 mmol), t-부틸 (1S)-1-벤질-2-하이드록시에틸카바메이트 (77 mg, 0.31 mmol) 및 Ph₃P (97 mg, 0.37 mmol)의 현탁액에 디

에틸 아조디카복실레이트 (64 mg, 0.37 mmol)를 시린지를 통해 6 분간 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 21 시간동안 교반하고, 진한 HCl (~200 mg)로 처리하였다. 60 °C에서 1 시간동안 가열한 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 및 CH₂Cl₂로 분배하였다. 유기물을 합해 Na₂SO₄로 건조시킨 뒤, 농축시키고, 실리카겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (4% MeOH/CH₂Cl₂로 용출)로 정제하여 42 mg (30%)의 5-(4-((2S)-2-아미노-3-페닐프로필)옥시)페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 226을 백색 고체로 수득하였다. MS: 460.4 (M+H); 용융 범위: 83-85 °C.

<351> 5-(4-((2S)-2-아미노-3-페닐프로필)옥시)페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 226의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-(4-((2R)-2-아미노-3-페닐프로필)옥시)페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴 458을 제조하였다. HPLC 체류 시간: 6.2 분^(g); MS: 460.2 (M+H); 융점: 95-96 °C; 및 HRMS: 460.21519.

<352> 실시예 29:

<353> 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴 228 및 5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조티엔-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 229의 제조

<354> 실시예 25에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-요오도-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴로부터 5-(5-포르밀-1-벤조티엔-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 227을 제조하였다. MS: 409.2 (M+H); 용융 범위: 185-187 °C.

<355> 소듐 시아노보로하이드라이드 (8.0 mg, 0.13 mmol)를 EtOH (3.0 mL) 중의 5-(5-포르밀-1-벤조티엔-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 227 (40 mg, 0.098 mmol), 피페리딘 (10 mg, 0.12 mmol) 및 아세트산 (7.0 mg, 0.12 mmol)의 교반 혼합물에 나누어 첨가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, CH₂Cl₂ (30 mL)로 희석하였다. 실리카겔 및 중탄산칼륨 (20 mg)을 첨가하고, 혼합물을 농축하여 고체 잔사를 얻은 후, 이를 실리카겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ 중의 3% MeOH로 용출)로 정제하여 26 mg (57%)의 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴 228을 회백색 고체 (MS: 478.3 (M+H); 용융 범위: 180-182 °C; HPLC 체류 시간: 7.1 분) 및 7 mg (18%)의 5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조티엔-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 229를 회백색 고체 (MS: 411.3 (M+H); 용융 범위: 174-175 °C, HPLC 체류 시간: 8.6 분^(a))로 수득하였다.

<356> 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴 228의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 화합물들을 제조하였다:

<357> 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-2-티에닐}니코티노니트릴 464. HPLC 체류 시간: 4.9 분^(g); MS: 443.4 (M+H); 융점: 255 °C(분해); 및 HRMS: 443.20223; 및

<358> 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-2-푸릴}니코티노니트릴 468. HPLC 체류 시간: 5.2 분^(g); MS: 427.3 (M+H); 융점: 245 °C(분해); 및 HRMS: 427.22449.

<359> 실시예 30:

<360> 4-클로로-5-요오도-1-옥시-니코티노니트릴의 제조

<361> TFA (5 mL) 중의 4-클로로-5-요오도-니코티노니트릴 (529 mg, 2.0 mmol)의 용액에 H₂O₂ (H₂O중 30 wt%, 5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 뒤, 8 시간동안 50 °C로 가열하고, 농축하였다. 잔사에 포화수성 NaHCO₃ (10 mL)를 첨가한 다음, EtOAc/THF로 추출하였다. 유기층을 합해 H₂O로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 뒤, 여과한 다음, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂-THF = 10:1)로 정제하여 202 mg (36%)의 4-클로로-5-요오도-1-옥시-니코티노니트릴을 담황색 고체로 수득하였다.

<362> 실시예 31:

<363> 4-플루오로-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴의 제조

<364> 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 (2.0 g, 7.3 mmol)을 DMF (70 mL)에 용해시키고, CsF (2.2 g, 14.6 mmol)로 처리하였다. 얻은 용액을 80 °C에서 2 시간동안 가열하고, 추가의 CsF (1 g, 7 mmol)를 첨가한 다음, 밤새 가열을 계속하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)로 정제하여 300 mg의 4-플루오로-5-

[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴을 수득하였다.

실시예 32:

5-아미노-6-메틸인돌의 제조

3-메틸-4-니트로아닐린을 요오드 및 황산은으로 처리하여 2-요오도-5-메틸-4-니트로아닐린을 수득하였다. 니트로아닐린을 전형적인 소노가시라(Sonogashira) 조건하에서 2-(트리메틸실릴)아세틸렌으로 처리하여 5-메틸-4-니트로-2-[(트리메틸실릴)에틸닐]아닐린을 수득하고, 이를 수성 메탄올 용액에서 염기로 처리하여 2-에틸닐-5-메틸-4-니트로아닐린을 수득하였다. 이어서, 승온에서 염기로 결정화를 유도하여 5-니트로-6-메틸인돌을 수득하고, 이를 고압 수소화 조건하에서 처리하여 5-아미노-6-메틸인돌을 제공하였다.

실시예 33:

5-아미노-4-플루오로인돌의 제조

4-플루오로인돌 (참조예: EP 0645385A1호)로부터 제조한 1-(4-플루오로-2,3-디하이드로-인돌-1-일)에타논을 빙초산중에 진한 H₂SO₄ 및 발연 HNO₃로 처리하여 1-(4-플루오로-5-니트로-2,3-디하이드로-인돌-1-일)에타논을 수득하였다. 아세틸기를 수성 에탄올에서 Na₂S로 탈보호하여 4-플루오로-5-니트로-2,3-디하이드로-1H-인돌을 제공하고, 이를 2,3-디시아노-5,6-디클로로파라벤조퀴논 (DDQ)으로 처리하여 4-플루오로-5-니트로인돌을 제공하였다. 이어서, Pd/C 상에서 수소화하여 5-아미노-4-플루오로인돌을 수득하였다.

실시예 34:

5-아미노-4-메톡시인돌의 제조

1-(4-플루오로-5-니트로-2,3-디하이드로-인돌-1-일)에타논을 CH₃OH에서 클레이슨(Claissen's) 알칼리로 처리하여 4-메톡시-5-니트로-2,3-디하이드로-1H-인돌을 수득하고, 이를 DDQ로 처리한 다음, Pd/C 상에서 수소화하여 5-아미노-4-메톡시인돌을 수득하였다.

실시예 35:

5-아미노-2,4-디메틸인돌의 제조

2-메틸-5-니트로인돌에 MeMgBr을 첨가한 뒤, Pd/C 상에서 수소화하여 5-아미노-2,4-디메틸인돌을 제공하였다.

실시예 36:

5-아미노-4-에틸인돌의 제조

5-니트로인돌에 EtMgBr을 첨가한 뒤, Pd/C 상에서 수소화하여 5-아미노-4-에틸인돌을 제공하였다.

실시예 37:

5-아미노-7-클로로-4-메틸인돌의 제조

5-클로로-2-메틸-4-니트로아닐린을 CH₂Cl₂ 중에 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP)의 존재하에서 아세트산 무수물로 처리하여 N-(5-클로로-2-메틸-4-니트로페닐)아세트아미드를 제공하고, 이를 -40 °C 내지 실온에서 비닐 마그네슘 브로마이드로 처리하여 N-(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아세트아미드를 수득하였다. HCl 수용액중에 환류 온도에서 가열해 아세틸기를 탈보호하여 5-아미노-7-클로로-4-메틸인돌을 제공하였다.

실시예 38:

디이소프로필 2-클로로-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐보로네이트의 제조

4-브로모-3-클로로페놀을 미즈노부 조건하에서 1-메틸-4-(2-하이드록시에틸)피페라진과 반응시켜 1-[2-(4-브로모-3-클로로페녹시)에틸]-4-메틸-피페라진을 제공하였다.

1-[2-(4-브로모-3-클로로페녹시)에틸]-4-메틸-피페라진을 트리이소프로필 보레이트의 존재하에 0 °C에서 n-BuLi와 반응시키고, 실온으로 가온하여 디이소프로필 2-클로로-4-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)페닐보로네이트를 수득하였다.

실시예 39:

- <388> **트리부틸 (5-(2-클로로에톡시)벤조푸란-2-일)스타난의 제조**
- <389> 5-메톡시벤조푸란을 170 °C에서 2,4,5-폴리딘 및 LiI로 처리하여 벤조푸란-5-올을 얻고, 이를 2-클로로에틸-p-톨루엔설포네이트 및 Cs₂CO₃와 반응시켜 5-(2-클로로에톡시)-1-벤조푸란을 수득하였다.
- <390> 5-(2-클로로에톡시)-1-벤조푸란을 n-BuLi로 16 시간동안 처리한 후, -50 °C에서 트리부틸틴 클로라이드를 첨가하고, 실온으로 가온하여 트리부틸 (5-(2-클로로에톡시)벤조푸란-2-일)스타난을 수득하였다.
- <391> **실시예 40:**
- <392> **디이소프로필 4-(3-클로로프로폭시)페닐보로네이트의 제조**
- <393> 4-브로모페놀을 2-클로로프로필-p-톨루엔설포네이트 및 Cs₂CO₃와 반응시켜 1-브로모-4-(3-클로로프로폭시)벤젠을 수득하였다.
- <394> 1-브로모-4-(3-클로로프로폭시)벤젠을 트리이소프로필 보레이트의 존재하에 0 °C에서 n-BuLi로 처리한 후, 실온으로 가온하여 디이소프로필 4-(3-클로로프로폭시)페닐보로네이트를 수득하였다.
- <395> **실시예 41:**
- <396> **디이소프로필 4-(2-클로로에톡시)-3-메톡시페닐보로네이트의 제조**
- <397> 4-브로모-2-메톡시페놀을 50 °C에서 2-클로로에틸-p-톨루엔설포네이트 및 Cs₂CO₃와 4 시간동안 반응시켜 1-브로모-4-(2-클로로에톡시)-3-메톡시벤젠을 제공하였다.
- <398> 1-브로모-4-(2-클로로에톡시)-3-메톡시벤젠을 트리이소프로필 보레이트의 존재하에 0 °C에서 n-BuLi로 처리한 후, 실온으로 가온하여 디이소프로필 4-(2-클로로에톡시)-3-메톡시페닐보로네이트를 수득하였다.
- <399> **실시예 42:**
- <400> **4-((4-(트리부틸스타닐)피리딘-2-일)메틸)모르폴린의 제조**
- <401> 2-부타논 (100 ml) 중의 4-클로로-2-피콜렌 (10.00 g, 78.74 mmol)을 요오드화나트륨 (50.00 g, 335.82 mmol) 및 염산 (12 ml, 57%)으로 처리하고, 얻은 혼합물을 환류 온도에서 18 시간동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 분배하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축하여 암갈색 시럽을 얻은 후, 이를 칼럼 크로마토그래피 (헥산중 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4-요오도-2-피콜렌을 오렌지색 시럽으로 수득하였는데, 후에 적색 고체로 결정화되었다 (12.3 g, 71%의 수율).
- <402> 무수 사염화탄소 (200 ml) 중의 4-요오도-2-피콜렌 (10.00 g, 45.66 mmol)을 질소하에 NBS (9.75 g, 54.78 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드 (550 mg, 2.27 mmol)로 처리하고, 얻은 혼합물을 24 시간동안 가열 환류시켰다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 여과한 다음, 고체를 디클로로메탄으로 세척하고, 여액과 합하였다. 합한 유기 용액을 농축하여 조 생성물을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (헥산중 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-(브로모메틸)-4-요오도피리딘을 황색 고체 (4.00 g)로 수득하였다.
- <403> 1,2-디메톡시에탄 (15 ml)중의 2-(브로모메틸)-4-요오도피리딘 (500 mg, 1.68 mmol)을 모르폴린 (1.00 g, 11.48 mmol) 및 요오드화나트륨 (13 mg, 0.09 mmol)으로 처리하고, 얻은 용액을 90 °C에서 5 시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 분배하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축하여 4-[(4-요오도-2-피리디닐)메틸]모르폴린을 갈색 고체 (315 mg, 62%의 수율)로 수득하였다.
- <404> 4-[(4-요오도-2-피리디닐)메틸]모르폴린을 0 °C에서 n-BuLi 및 트리부틸틴 클로라이드로 처리하여 4-((4-(트리부틸스타닐)피리딘-2-일)메틸)모르폴린을 제공하였다.
- <405> **실시예 43:**
- <406> **2-(3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란의 제조**
- <407> 단계 1: 1,2-비스(2-메톡시에톡시)벤젠의 제조
- <408> 오르토-카테콜 (4.75 g, 43 mmol), 2-브로모-1-메톡시에탄 (15 g, 108 mmol) 및 탄산칼륨 (18 g, 129 mmol)을

200 mL DMF 에서 80 ℃로 밤새 교반하였다. 현탁액을 물 및 EtOAc로 분배하였다. 유기층을 물로 4회 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하여 9.9 g의 1,2-비스(2-메톡시에톡시)벤젠을 수득하였다.

<409> 단계 2: 4-브로모-1,2-비스(2-메톡시에톡시)벤젠의 제조

<410> 1,2-비스(2-메톡시에톡시)벤젠 (8.1 g, 31.9 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (6.2 g, 35 mmol)를 50 mL DMF에서 실온으로 밤새 교반하였다. 반응물을 200 mL EtOAc로 희석하여 1N NaOH 및 물로 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하여 9.7 g (92%)의 4-브로모-1,2-비스(2-메톡시에톡시)벤젠을 수득하였다.

<411> 단계 3: 2-(3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란의 제조

<412> 4-브로모-1,2-비스(2-메톡시에톡시)벤젠 (4 g, 12 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (3.5 g, 13.8 mmol), KOAc (3.5 g, 36 mmol) 및 Pd(dppf)₂Cl₂ (490 mg, 0.6 mmol)를 50 mL DMSO에서 혼합하고, 얻은 현탁액을 80 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 물로 4회 세척하였다. 유기층을 농축하여 조 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)로 정제하여 4.8 g의 2-(3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란을 수득하였다.

<413> 실시예 44:

<414> 2-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란의 제조

<415> THF (35 mL) 중의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)페놀 (1 g, 4.5 mmol), 2-메톡시에탄올 (450 mg, 5.9 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.6 g, 5.9 mmol)의 용액에 디에틸 아조디카복실레이트 (2.7 mL, 5.9 mmol, 톨루엔중 40%)를 0-5 ℃에서 적가하였다. 얻은 혼합물을 실온에서 18 시간동안 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물로 분배하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조시킨 뒤, 여과한 다음, 진공 중에서 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 5%-20%)로 정제하여 989 mg (79%)의 2-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란을 백색 고체로 수득하였다.

<416> 상기에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 보론산 에스테르를 제조하였다: 2-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란, 2-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란 및 2-[3-(4-클로로부톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란.

<417> 실시예 45:

<418> 1-벤조푸란-5-카브알데하이드의 제조

<419> 질소하에 -15 내지 -20 ℃에서 CH₂Cl₂ 중의 1-벤조푸란-5-카보닐리드 (5.0 g, 34.9 mmol)의 용액에 DIBAL-H (41.9 mL, 41.9 mmol, 1M/헥산)를 반응 온도를 -15 ℃ 아래로 유지하면서 첨가하고, 반응 혼합물을 -15 내지 -20 ℃에서 10 분 더 교반하였다. 이어서, 온도를 실온 아래로 유지하면서 수성 2N HCl을 적가하여 반응 혼합물을 퀀치하였다. 유기층을 분리하여 물로 세척하고, 황산나트륨으로 세척한 후, 농축하여 4.0 g (78%)의 1-벤조푸란-5-카브알데하이드를 황색 오일로 수득하였다.

<420> 실시예 46:

<421> 2-(트리부틸스타닐)-1-벤조푸란-5-카브알데하이드의 제조

<422> 질소하에 0 ℃에서 헥산 (15 mL) 중의 N-메틸피페라진 (0.75 g, 7.5 mmol)의 용액에 n-BuLi (3 mL, 7.43 mmol, 2.5M/헥산) 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 40 분동안 교반하였다. 1-벤조푸란-5-카브알데하이드 (1.0 g, 6.8 mmol)를 반응 혼합물에 0 ℃에서 적가하고, 얻은 혼합물을 0 ℃에서 15 분동안 교반하였다. 테트라메틸에틸렌디아민 (TMEDA) (1.7 g, 14.96 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물에 n-BuLi (6.0 mL, 14.86 mmol, 2.5M/헥산) 용액을 0 ℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하여 총 18 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각하여 THF (30 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -50 ℃로 냉각한 뒤, 트리부틸틴 클로라이드 (4.87 g, 14.96 mmol)를 적가한 다음, 반응 혼합물을 -50 ℃에서 15 분 및 실온에서 5 내지 6 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃로 퀀치하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시킨 뒤, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 2%)로 정제하여 1.0 g (34%)의 2-(트리부틸스타닐)-1-벤조푸란-5-카브알데하이드를 황색 오일로 수득하였다.

<423> 실시예 47:

<424> 디메틸 5-(피페리딘-1-일메틸)벤조푸란-2-일보로네이트의 제조

<425> 1-벤조푸란-5-카르보알데하이드를 표준 환원 아미노화 프로토콜하에 피페리딘 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드로 처리하여 1-(5-벤조푸라닐메틸)피페리딘을 제공하였다.

<426> 1-(5-벤조푸라닐메틸)피페리딘을 저온에서 부틸 리튬 및 트리메틸보로네이트로 처리하여 디메틸 5-(피페리딘-1-일메틸)벤조푸란-2-일보로네이트를 제공하였다.

<427> 실시예 48:

<428> 5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 465의 제조

<429> DMF (25 mL) 중의 5-요오도-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (2.5 g, 6.7 mmol), 2-(트리부틸스타닐)-1-벤조푸란-5-카르보알데하이드 (4.35 g, 10 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.38 g, 0.34 mmol)의 혼합물을 120 °C에서 1 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 및 물로 분배한 후, 현탁액을 얻었다. 불용 물질을 여과하여 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트로 철저히 세척하였다. (여액으로부터의) 유기층을 물로 2회 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 뒤, 농축시키고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 1:1)로 정제하여 2.0 g (76%)의 5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴을 황색 고체로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 10.7 분^(h); MS: 393.2 (M+H); 융점: 235-237 °C; 및 HRMS: 393.13484.

<430> 5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 465의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 15의 화합물들을 제조하였다.

<431> 표 15

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]
484	5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-(1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	10.5 ^(g)	379.2
495	5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	393.2

<432> 실시예 49:

<434> 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴 462의 제조

<435> 실온에서 질소하에 CH₂Cl₂ (40 mL) 및 NMP (5 mL)의 혼합물 중의 5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (800 mg, 2.04 mmol)의 용액에 N-메틸피페라진 (613 mg, 6.12 mmol)에 이어 빙초산 (674 mg, 11.22 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.38 g, 11.22 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응물을 실온에서 5 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ 및 수성 1N HCl로 분배하였다. 수성층을 CH₂Cl₂로 세척하여 수성 1N NaOH로 처리하였더니 고체가 침전되었다. 고체를 수집하여 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 용액을 물로 3회 및 염수로 세척하여 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시킨 뒤, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH₂Cl₂, 6%-7.5%)로 정제하여 560 mg (58%)의 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴을 황색 고체로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 5.9 분^(g); 용융 범위: 162-165 °C(분해); 및 HRMS: 477.24093.

<436> 실시예 50:

<437> 5-(5-{[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 392 및 5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 481의 제조

<438> 5-(5-{[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴

트릴 392를 제조하는 또 다른 절차가 이하 기술된다 (실시예 27 참조).

<439>

실온에서 질소하에 CH_2Cl_2 (10 mL) 및 NMP (1 mL)의 혼합물 중의 5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (200 mg, 0.51 mmol) 의 현탁액에 4-(하이드록시메틸)피페리딘 (176 mg, 1.53 mmol)에 이어 빙초산 (153 mg, 2.55 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 0.5 시간동안 교반하였다. 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (540 mg, 2.55 mmol)를 0 °C에서 나누어 첨가하고, 얻은 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 분배하고, 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기상을 합해 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 뒤, 여과한 다음, 진공 중에서 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 3%-20%)로 정제하여 황색 고체로서 128 mg (51%) 의 5-(5-{[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 392 및 황색 고체로서 23.8 mg의 5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 481을 수득하였다. 화합물 392: HPLC 체류 시간: 6.4 분^(g); 용융 범위: 196-199 °C; 및 HRMS: 395.15023. 화합물 481: HPLC 체류 시간: 8.9 분^(g); MS: 395.3 (M+H); 용융 범위: 232-234 °C; 및 HRMS: 395.15023.

<440>

5-(5-{[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]메틸}-1-벤조푸란-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 392 및 5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 481의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 16의 화합물들을 제조하였다.

<441>

표 16

화합물	화합물 명	용융 범위 (°C)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	실측 HRMS [M+H]
390	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-{[2-피롤리딘-1-일에틸]아미노}메틸)-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴	125 (분해)	5.3 ^(g)	491.4	491.25451
485	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴	192-194	5.8 ^(g)	463.4	463.22532
497	4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴	202.4-205.2	6.0 ^(g)	477.4	477.2395
499	5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조푸란-2-일]-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	9.0 ^(g)	395.3	395.14956
500	5-{5-[(디에틸아미노)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-[(6-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	6.9 ^(g)	450.3	450.2296
518	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-티에닐}니코티노니트릴	185-187	N/A	443.4	443.20262
536	t-부틸 4-[(2-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피페리딘-3-일}-1-벤조푸란-5-일)메틸]피페라진-1-카복실레이트	183-185	N/A	563.4	563.2768
538	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-{[4-	239-241	N/A	541.3	541.2011

<442>

	(메틸설포닐)피페라진-1-일메틸-1-벤조푸란-2-일니코티노니트릴				
539	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{1-메틸-2-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1H-이미다졸-5-일}니코티노니트릴	165-168	3.4 ^(g)	441.3	441.2510
552	5-{2-메톡시-5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	4.8 ^(g)	467.4	N/A
553	5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	129-132	7.8 ⁽ⁱ⁾	N/A	N/A
554	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸-4-옥시도피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴	120 (분해)	6.7 ^(g)	493.5	N/A

실시예 51:**4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴 540의 트리플루오로아세트산 염 제조**

10% 트리플루오로아세트산/CH₂Cl₂ 중의 t-부틸 4-[(2-{5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]피리딘-3-일}-1-벤조푸란-5-일)메틸]피페라진-1-카복실레이트 (63 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 시간동안 교반하여 진공중에 농축하고, 잔사를 분취용 HPLC (칼럼: Prodigy ODS3, 4.6×150 mm, Phenomenex 사(Torrance, CA) 제품; 이동상 A: 수증 0.02% 트리플루오로아세트산 (TFA); 이동상 B: CH₃CN 중 0.02% TFA, 10-95% B 25 분; 유속: 1.0 mL/분; 칼럼 온도: 40℃; 검출 파장: 254 및 215 nm)로 정제하여 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴 540의 트리플루오로아세트산 염 46 mg (50%)을 오렌지색 고체로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 5.8 분^(g); MS: 463.3 (M+H); 융점: 113-115 ℃; 및 HRMS: 463.2234.

실시예 52:**5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-7-일)아미노]니코티노니트릴 530의 제조**

에탄올 (2.5 mL) 중의 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-클로로니코티노니트릴 (120 mg, 0.44 mmol) 및 4-메틸-7-아미노인돌 (77.8 mg, 0.52 mmol)의 용액을 환류 온도에서 24 시간동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 수성 NH₄OH로 처리하고, 진공중에 농축한 다음, 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/CH₂Cl₂ 5%-25%)로 정제하여 48 mg (29%)의 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-7-일)아미노]니코티노니트릴 530을 회백색 고체로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 9.0 분^(g); MS: 385.3 (M+H); 및 HRMS: 385.1659.

5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-7-일)아미노]니코티노니트릴 530의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-7-일아미노)니코티노니트릴 544를 제조하였다. HPLC 체류 시간: 8.6 분^(g); HRMS: 371.1498; 용융 범위: 205-207 ℃.

실시예 53:**5-(2-포르밀-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 537의 제조**

디옥산 (6 mL) 중의 5-요오도-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (250 mg, 0.67 mmol), 1-메틸-5-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸-2-카르보알데하이드 (참조: 미국 특허 제6,521,618호) (401 mg, 1.0 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (24 mg, 0.034 mmol) 및 트리에틸아민 (74.9 mg, 0.74 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 22 시간동안 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 농축하였다. 잔사를 CH₂Cl₂에 현탁시켜 여과한 다음, 고체를 CH₂Cl₂로 세척하였다. 여액 및 세척물을 합해 진공중에 농축하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/CH₂Cl₂, 20%-90%; MeOH/에틸 아세테이트, 5%)로 정제하여 103 mg (43%)의 5-(2-포르

밀-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 537을 암황색 고체로 수득하였다. MS: 355.2 (M+H); 용융 범위: 200-202 °C; 및 HRMS: 357.1458.

<454> 5-(2-포르밀-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 537의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 17의 화합물들을 제조하였다.

<455> 표 17

화합물	화합물 명	용융 범위 (°C)	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	실측 HRMS (M+H)
542	5-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	239-241	4.2 ^(g)	329.2	329.1510
564	5-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	4.4 ^(g)	329.3	N/A
565	4'-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-2,3'-비피리딘-5'-카보니트릴	N/A	8.1 ^(g)	326.3	N/A

<456>

실시예 54:

<457>

<458> 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1,3-티아졸-2-일)니코티노니트릴 541의 제조

<459>

디옥산 (4 mL) 중의 5-요오도-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (120 mg, 0.32 mmol), 2-(트리부틸스타닐)-1,3-티아졸 (340 mg, 0.91 mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (28 mg, 0.04 mmol) 및 트리에틸아민 (36 mg, 0.35 mmol)의 혼합물을 24 시간동안 가열 환류시켰다. 5-(2-포르밀-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 541의 제조에 기술된 바와 같은 후처리 및 정제 과정 후에, 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1,3-티아졸-2-일)니코티노니트릴을 수득하였다. HPLC 체류 시간: 10.1 분 ^(g); MS: 332.2 (M+H); 용융 범위: 245-247 °C; 및 HRMS: 332.0964.

<460>

5-(2-포르밀-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 541의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(1,3-티아졸-4-일)니코티노니트릴 543을 제조하였다. HPLC 체류 시간: 7.7 분 ^(g), MS: 332.2 (M+H); 용융 범위: 245-247 °C; 및 HRMS: 332.0966.

<461>

실시예 55:

<462>

<463> 5-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 482의 제조

<464>

DME (6 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (4 mL) 중의 5-요오도-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (100 mg, 0.27 mmol), 2-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (98 mg, 0.35 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (16 mg, 0.014 mmol)의 혼합물을 95 °C에서 3 시간동안 가열한 뒤, 실온으로 냉각하여 물로 처리하였다. 침전을 여과하여 물로 세척하고, 진공 중에서 건조시킨 다음, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH₂Cl₂, 2%-4%)로 정제하여 75 mg (70%)의 5-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴을 황갈색 고체로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 8.2 분 ^(g); MS: 399.3 (M+H); 용융 범위: 208-210 °C; 및 HRMS: 399.18056.

<464>

실시예 56:

<465>

<466> 5-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 483의 제조

<467>

DME (6 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (4 mL) 중의 5-요오도-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (100 mg, 0.27 mmol), 2-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (98 mg, 0.35 mmol) 및

테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (16 mg, 0.014 mmol)의 혼합물을 95 °C에서 2 시간동안 가열한 뒤, 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄 및 물로 분배하였다. 유기상을 Na₂SO₄로 건조시킨 뒤, 여과한 다음, 진공중에 농축하고, 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH₂Cl₂, 1%-5%)로 정제하여 71 mg (66%)의 5-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴을 황갈색 고체로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 8.3 분^(g); MS: 399.3 (M+H); 용융 범위: 158-160 °C; 및 HRMS: 399.18291.

<467> 5-[3-(2-메톡시에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 483의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 5-[4-(4-클로로부톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 490 및 5-[3-(4-클로로부톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 501을 제조하였다. 화합물 490: HPLC 체류 시간: 11.1 분^(g); MS: 431.3 (M+H); 융점: 157-159 °C; 및 HRMS: 431.16279; 및 화합물 501: HPLC 체류 시간: 11.2 분^(g); MS: 431.3 (M+H); 융점: 151-153 °C; 및 HRMS: 431.16345.

<468> 실시예 57:

<469> 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-푸릴}니코티노니트릴 503의 제조

<470> THF 중의 1-[4-(브로모-2-푸릴)메틸]-4-메틸피페라진 (참조예: *J. Med. Chem.*, 49, 7868, (2006)) (145 mg, 0.56 mmol) 및 트리이소프로필보레이트 (132 mg, 0.16 mL, 0.7 mmol)의 용액에 n-BuLi (0.3 mL, 0.76 mmol, 2.5M/헥산)를 -78 °C에서 적가하고, 반응 혼합물을 -78 °C에서 3 시간동안 교반한 후, 1 시간내로 실온으로 가온하였다. 수적의 물을 첨가하고, 혼합물을 진공 중에서 농축하였다. 5-요오도-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (100 mg, 0.27 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)-CH₂Cl₂ ((dppf)₂PdCl₂, 12 mg, 0.014 mmol), DME (6 mL) 및 포화 수성 Na₂CO₃ (4 mL)를 잔사에 첨가하고, 얻은 혼합물을 85 °C에서 1.5 시간동안 가열한 뒤, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 분배한 후, 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 진공 중에서 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/CH₂Cl₂, 5%-20%)로 정제하여 68 mg (57%)의 4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-3-푸릴}니코티노니트릴을 연황갈색 고체로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 4.8 분^(g); 융점: 129 °C (분해); 및 HRMS: 427.22597.

<471> 실시예 58:

<472> 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴 532의 제조

<473> DMF (7 mL) 중의 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-요오도니코티노니트릴 (405 mg, 1 mmol)의 교반 용액에 2-(트리부틸스타닐)-1-벤조푸란-5-카르보알데하이드 (609 mg, 1.4 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (110 mg, 0.1 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하고, 반응 혼합물을 110 °C에서 1.5 시간동안 가열한 뒤, 실온으로 냉각하여 얻은 혼합물에 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기상을 물, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하여 황산마그네슘으로 건조시킨 뒤, 농축하고, 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴 (351 mg, 82%)을 황색 고체로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 12.4 분^(g); 및 MS: 427.3 (M+H).

<474> 실시예 59:

<475> 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴 529의 제조

<476> THF (3 mL) 및 EtOH (1 mL) 중의 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴 (106 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 1-메틸피페라진 (75 mg, 0.75 mmol) 및 아세트산 (75 mg, 1.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (159 mg, 0.75 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축하였다. 수성 1N HCl을 첨가하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출한 후, 탄산나트륨을 첨가하여 pH 10으로 염기화한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 합해 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 뒤, 농축하여 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{5-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-1-벤조푸란-2-일}니코티노니트릴

(68 mg, 53%)을 황색 고체로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 7.0 분^(g); 및 MS: 511.5 (M+H).

실시예 60:

t-부틸 4-[(2-{4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-시아노피리딘-3-일}-1-벤조푸란-5-일)메틸]피페라진-1-카복실레이트 548의 제조

THF (5 mL) 및 EtOH (2 mL) 중의 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(5-포르밀-1-벤조푸란-2-일)니코티노니트릴 (200 mg, 0.47 mmol)의 교반 용액에 t-부틸 1-피페라진카복실레이트 (262 mg, 1.41 mmol) 및 아세트산 (54 mg, 0.9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물에 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (398 mg, 1.88 mmol)를 첨가하고, 얻은 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시킨 후, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 포화 중탄산나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 뒤, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 t-부틸 4-[(2-{4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-시아노피리딘-3-일}-1-벤조푸란-5-일)메틸]피페라진-1-카복실레이트 (203 mg, 73%)를 황색 고체로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 9.5 분^(g); MS: 597.4 (M+H); 및 HRMS: 597.2378.

실시예 61:

4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴 547의 제조

CH₂Cl₂ (4 mL) 및 트리플루오로아세트산 (2 mL) 중의 t-부틸 4-[(2-{4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-시아노피리딘-3-일}-1-벤조푸란-5-일)메틸]피페라진-1-카복실레이트 (176 mg, 0.29 mmol)의 용액을 실온에서 4 시간동안 교반한 후, 농축하여 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[5-(피페라진-1-일메틸)-1-벤조푸란-2-일]니코티노니트릴을 황색 고체로 정량적인 수율 (182 mg)로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 6.5 분^(g); MS: 497.3 (M+H); 및 HRMS: 497.1851.

실시예 62:

5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 531의 제조

DMF (4 mL) 중의 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-요오도니코티노니트릴 (122 mg, 0.3 mmol)의 교반 용액에 2-벤조푸란보론산 (162 mg, 0.4 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (34 mg, 0.03 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 밤새 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각한 후, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 물 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척한 뒤, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-(1-벤조푸란-2-일)-4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (18 mg, 15%)을 수득하였다. HPLC 체류 시간: 13.4 분^(g); MS: 399.3 (M+H); 및 HRMS: 399.1009.

실시예 63:

5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 533의 제조

DME (30 mL) 중의 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-요오도니코티노니트릴 (534 mg, 1.3 mmol)의 교반 용액에 디이소프로필 4-(2-클로로에톡시)페닐보로네이트 (754 mg, 2.6 mmol), 탄산나트륨 용액 (2M 용액 2.7 mL, 5.4 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (150 mg, 0.15 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 6 시간동안 가열한 뒤, 실온으로 냉각하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척한 뒤, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴을 황색 고체 (482 mg, 84%)로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 10.7 분^(g) 및 MS: 437.2 (M+H).

실시예 64:

4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴 535의 제조

<491> DME (3 mL) 중의 5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (144 mg, 0.3 mmol) 및 1-메틸피페라진 (330 mg, 3.3 mmol)의 용액을 110 °C에서 48 시간동안 교반하였다. 용액을 농축시킨 후, 1N HCl을 첨가하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 탄산나트륨을 첨가하여 pH를 10으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 합해 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 뒤, 농축하여 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴을 황색 고체 (140 mg, 84%의 수율)로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 5.1 분 ^(g); MS: 501.3 (M+H); 및 HRMS: 501.2159.

<492> 실시예 65:

<493> 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}니코티노니트릴 534의 제조

<494> 밀봉 튜브에서 DME (3 mL) 중의 5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴 (144 mg, 0.3 mmol) 및 디메틸 아민 (THF 중 2.0M 용액 1.7 mL, 3.4 mmol)의 용액을 110 °C에서 48 시간동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하였다. 얻은 용액을 농축시킨 후, 1N HCl을 첨가하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 탄산나트륨을 첨가하여 수용액의 pH를 10으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 합해 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 뒤, 농축하여 4-[(7-클로로-4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐}니코티노니트릴을 황색 고체 (109 mg, 74%)로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 5.1 분 ^(g); MS: 446.3 (M+H); 및 HRMS: 446.1743.

<495> 실시예 66:

<496> 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]아미노]니코티노니트릴 439의 제조

<497> 3 mL DMF 중의 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 (74 mg, 0.27 mmol), 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민 (58 mg, 0.40 mmol) 및 트리에틸아민 (40 mg, 0.40 mmol)의 혼합물을 60 °C에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각한 후, 농축하여 건조시켰다. 잔사를 3 mL DMSO에 용해시켜 여과한 다음, 분취용 HPLC로 정제하여 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]아미노]니코티노니트릴을 TFA 염 (67 mg)으로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 1.24 분 ^(k); MS: 382.2 (M+H).

<498> 5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]아미노]니코티노니트릴 439의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 18의 화합물들을 제조하였다.

<499> 표 18

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]
440	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노]니코티노니트릴	1.24 ^(k)	396.2
446	4-[(시스-4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴	1.27 ^(k)	353.2
447	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]아미노]니코티노니트릴	1.3 ^(k)	381.2
448	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[[1-메틸피페리딘-4-일)메틸]아미노]니코티노니트릴	1.25 ^(k)	367.2
524	4-[(트랜스-4-아미노사이클로헥실)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴	5.4 ^(h)	353.2

<500>

<501> 실시예 67:

<502> 4-([트랜스-4-(아미노메틸)사이클로헥실]메틸)아미노-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 441의 제조

<503> 3 mL DMF 중의 4-클로로-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 (0.27 mmol, 74 mg), 트랜스-t-부틸 (4-(아미노

메틸)사이클로헥실)메틸카바메이트 (0.40 mmol, 97 mg) 및 트리에틸아민 (0.40 mmol, 40 mg)의 용액을 60 °C에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각한 후, 농축하여 건조시켰다. 디클로로메탄 (2 mL) 및 트리플루오로아세트산 (2 mL)의 혼합물을 잔사에 첨가하고, 실온에서 1 시간동안 정치시킨 다음, 용액을 농축 건조시켜 3 mL DMSO에 재용해시킨 뒤, 여과하고, 분취용 HPLC로 정제하여 4-([트랜스-4-(아미노메틸)사이클로헥실]메틸)아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴을 TFA 염 (92 mg)으로 수득하였다. HPLC 체류 시간: 1.33 분^(k) 및 MS: 381.2 (M+H).

<504> 4-([트랜스-4-(아미노메틸)사이클로헥실]메틸)아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 441의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 하기 표 19의 화합물들을 제조하였다.

<505> 표 19

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/c [M+H]
442	4-([트랜스-4-아미노사이클로헥실]메틸)아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴	1.27 ^(k)	367.2
443	4-([시스-3-(아미노메틸)사이클로헥실]메틸)아미노)-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴	1.37 ^(k)	381.2
444	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(2-피페리딘-4-일메틸)아미노]니코티노니트릴	1.28 ^(k)	367.2
445	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(피페리딘-4-일메틸)아미노]니코티노니트릴	1.22 ^(k)	353.2

<506>

<507> 실시예 68:

<508> 4-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 522의 제조

<509> 2 mL DMSO 중의 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-아민 (참조예: *Tetrahedron Lett.*, 45(11), 2317-2319 (2004)) (0.30 mmol, 51 mg) 및 4-플루오로-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴 (0.23 mmol, 60 mg)의 혼합물을 밤새 100 °C로 가열하였다. 생성물을 분취용 HPLC에 이어 실리카겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여 4-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 (23 mg)을 수득하였다. HPLC 체류 시간: 7.9 분^(g), MS: 406.2 (M+H) 및 HRMS: 406.10747.

<510> 4-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)아미노]-5-(3,4-디메톡시페닐)니코티노니트릴 522의 제조에 기술된 것과 유사한 절차에 따라, 4-[(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)아미노]-5-[3-메톡시-4-(2-메톡시에톡시)페닐]니코티노니트릴 492를 제조하였다. HPLC 체류 시간: 8.5 분^(g) 및 HRMS: 450.13144.

<511> 상기 반응식에 예시된 절차 및/또는 당업자들에게 공지된 표준 합성 방법과 절차에 따라 하기 표 20의 추가의 화합물들을 제조하였다.

<512>

표 20

화합물	화합물 명	HPLC 채류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용융 범위 (℃)
230	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2- 모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴	4.1 ^(c)	469.2	N/A
231	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-[2- (4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐] 니코티노니트릴	4.0 ^(c)	482.3	N/A
232	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2- 피페라진-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴	3.8 ^(c)	468.2	N/A
233	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2- 티오모르폴린-4- 일에톡시)페닐]니코티노니트릴	4.4 ^(c)	485.2	N/A
234	5-{3-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에톡시]-4- 메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노) 니코티노니트릴	4.0 ^(c)	496.3	N/A
235	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2- 피페리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴	4.5 ^(c)	467.2	N/A
236	5-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-메톡시 페닐}-4-(1H-인돌-5- 일아미노)니코티노니트릴	4.0 ^(c)	427.2	N/A
237	5-(3-[2-[비스(2-하이드록시에틸)아미노]에톡시]- 4-메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노) 니코티노니트릴	3.8 ^(c)	487.2	N/A
238	5-{3-[2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에톡시]-4- 메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노) 니코티노니트릴	4.1 ^(c)	483.2	N/A

<513>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용융 범위 (℃)
239	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2- [(피리딘-3-일메틸)아미노]에톡시}페닐) 니코티노니트릴	4.0 ^(c)	490.2	N/A
240	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2- [(피리딘-4-일메틸)아미노]에톡시}페닐) 니코티노니트릴	3.9 ^(c)	490.2	N/A
241	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2- [(피리딘-2-일메틸)아미노]에톡시}페닐) 니코티노니트릴	4.5 ^(c)	490.2	N/A
242	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2- [(2- 페닐에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노 니트릴	5.2 ^(c)	503.2	N/A
243	5-{3-[2-(사이클로헥실아미노)에톡시]-4- 메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노) 니코티노니트릴	4.7 ^(c)	467.3	N/A
244	5-{3-[2-(2-사이클로헥실아미노)에톡시]-4- 메톡시페닐}-4-(1H-인돌-5-일아미노) 니코티노니트릴	5.0 ^(c)	481.3	N/A
245	5-(3-{2-[(2-푸릴메틸)아미노]에톡시}-4- 메톡시페닐)-4-(1H-인돌-5-일아미노) 니코티노니트릴	4.6 ^(c)	479.2	N/A
246	5-(2-브로모-4,5-디메톡시페닐)-4-(1H- 인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.5 ^(c)	449.1	N/A
247	5-(2-브로모-4,5-디메톡시페닐)-4-[(4- 메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	2.6 ^(c)	462.2	N/A
248	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2- 피페리딘-1-일에톡시)페닐]니코티노니트릴	2.5 ^(c)	467.2	N/A
249	5-(3-{2-[(2-하이드록시에틸)아미노]에톡시}-4- 메톡시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노) 니코티노니트릴	1.9 ^(c)	443.2	N/A
250	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2- [(3- 페닐프로필)아미노]에톡시}페닐)니코티노 니트릴	2.8 ^(c)	517.2	N/A

<514>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용-용 범위 (℃)
251	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-피리딘-2-일에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴	2.3 ^(e)	504.2	N/A
252	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴	2.3 ^(e)	504.2	N/A
253	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-피리딘-4-일에틸)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴	2.2 ^(e)	504.2	N/A
254	5-[3-(디메틸아미노)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	1.8 ^(e)	354.2	N/A
255	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(메틸설포닐)페닐]니코티노니트릴	1.7 ^(e)	389.7	N/A
256	N-{3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]페닐}메탄설포나미드	1.7 ^(e)	404.1	N/A
257	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-페닐니코티노니트릴	2.4 ^(e)	310.1	N/A
258	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(3-티에닐)니코티노니트릴	2.3 ^(e)	316.1	N/A
259	4-(1H-인돌-5-일아미노)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴	1.8 ^(e)	311.1	N/A
260	5-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.4 ^(e)	354.1	N/A
261	4-(1H-인돌-5-일아미노)-3,4'-비피리딘-5-카보니트릴	1.8 ^(e)	311.1	N/A
262	5-(3-푸릴)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.2 ^(e)	300.1	N/A
263	5-(1H-인돌-5-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.3 ^(e)	349.1	N/A
264	5-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-4-(1H-인돌-5-일아미노)니코티노니트릴	2.4 ^(e)	368.1	N/A

<515>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용융 범위 (℃)
265	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-페리미딘-5-일 니코티노니트릴	1.4 ^(e)	312.1	N/A
266	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(2- 메톡시페리미딘-5-일)니코티노니트릴	1.8 ^(e)	342.1	N/A
267	4-(1H-인돌-5-일아미노)-5-(2-티에닐) 니코티노니트릴	2.3 ^(e)	316.1	N/A
268	5-(1-벤조푸란-2-일)4-(1H-인돌-5- 일아미노)니코티노니트릴	2.7 ^(e)	350.1	N/A
269	5-(3,5-디메틸이소자솔-4-일)4-(1H-인돌-5- 일아미노)니코티노니트릴	2.3 ^(e)	329.2	N/A
270	5-[3-(하이드록시메틸)페닐]4-(1H-인돌-4- 일아미노)니코티노니트릴	1.6 ^(e)	341.1	N/A
271	5-{3-[(디메틸아미노)메틸]페닐}4- (1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	1.4 ^(e)	368.2	N/A
272	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{5-[(프로프-2-인-1- 일아미노)메틸]-1-벤조티엔-2- 일}니코티노니트릴	2.2 ^(e)	434.2	N/A
273	5-{5-[(부틸아미노)메틸]-1-벤조티엔-2- 일}4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	2.3 ^(e)	452.3	N/A
274	5-(5-{[(2-하이드록시에틸)아미노]메틸}-1- 벤조티엔-2-일)4-(1H-인돌-4-일아미노) 니코티노니트릴	2.1 ^(e)	440.2	N/A
275	5-(5-{[(3-하이드록시프로필)아미노]메틸}-1- 벤조티엔-2-일)4-(1H-인돌-4-일아미노) 니코티노니트릴	2.1 ^(e)	454.3	N/A
276	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(5-{[(3-메톡시 프로필)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일) 니코티노니트릴	2.2 ^(e)	468.3	N/A
277	5-(5-{[(4-하이드록시부틸)아미노]메틸}-1- 벤조티엔-2-일)4-(1H-인돌-4-일아미노) 니코티노니트릴	2.2 ^(e)	468.3	N/A

<516>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용-용 범위 (℃)
278	5-{5-[(사이클로프로필아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	2.2 ^(e)	436.2	N/A
279	5-{5-[(사이클로프로필메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	2.3 ^(e)	450.3	N/A
280	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(피롤리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴	2.2 ^(e)	450.3	N/A
281	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(모르폴린-4-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴	2.2 ^(e)	466.3	N/A
282	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{5-[(2-모르폴린-4-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일}니코티노니트릴	2.1 ^(e)	509.3	N/A
283	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(피페리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴	2.3 ^(e)	464.3	N/A
284	5-{5-[(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일메틸)-1-벤조티엔-2-일]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	2.2 ^(e)	494.3	N/A
285	5-[5-(하이드록시메틸)-1-벤조티엔-2-일]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	3.0 ^(e)	397.2	N/A
286	5-{5-[(벤질아미노)메틸]-1-벤조티엔-2-일}-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	2.4 ^(e)	486.3	N/A
287	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{5-[(2-페닐메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일}니코티노니트릴	2.5 ^(e)	500.3	N/A
288	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{5-[(피리딘-2-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일}니코티노니트릴	2.3 ^(e)	487.3	N/A
289	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{5-[(피리딘-3-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일}니코티노니트릴	2.2 ^(e)	487.3	N/A
290	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{5-[(피리딘-4-일메틸)아미노]메틸}-1-벤조티엔-2-일}니코티노니트릴	2.2 ^(e)	487.3	N/A

<517>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용-용 범위 (℃)
291	5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-(피리딘-3-일 아미노)니코티노니트릴	2.1 ^(d)	316.1	N/A
292	5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-(1H-인다졸- 5-일아미노)니코티노니트릴	2.4 ^(d)	355.4	N/A
293	5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-(1H-인다졸- 6-일아미노)니코티노니트릴	2.7 ^(d)	355.4	N/A
294	5-[4-(디메틸아미노)페닐]-4-[(5-하이드록시- 1H-피라졸-3-일)아미노]니코티노니트릴	2.4 ^(d)	320.8	N/A
295	4-(1H-인다졸-5-일아미노)-5-(3- 메톡시페닐)니코티노니트릴	2.7 ^(d)	342.4	N/A
296	4-(1H-인다졸-6-일아미노)-5-(3- 메톡시페닐)니코티노니트릴	2.8 ^(d)	341.7	N/A
297	4-[(5-하이드록시-1H-피라졸-3-일)아미노]-5-(3- 메톡시페닐)니코티노니트릴	2.5 ^(d)	413.7	N/A
298	5-(3-브로모페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	403.2	N/A
299	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2- 모르폴린-4-일)에톡시]페닐]니코티노니트릴	5.1 ^(a)	470.3	172-174
300	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{4-메톡시-3-[2- (4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐} 니코티노니트릴	N/A	483.2	99-102 (분해)
301	5-{3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-메톡시 페닐}-4-(1H-인돌-4- 일아미노)니코티노니트릴	N/A	428.2	179-181 (분해)
302	5-{3-[2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에톡시]-4- 메톡시페닐}-4-(1H-인돌-4-일아미노) 니코티노니트릴	N/A	484.2	107-110 (분해)
303	5-[3-(2-클로로에톡시)-4-메톡시페닐]-4- (1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	N/A	419.2	171-173
304	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[3-(2- 티에닐)페닐]니코티노니트릴	3.6 ^(e)	407.2	N/A

<518>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용-용 범위 (℃)
305	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(4-에틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	399.2	190-192
306	5-[3-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	9.4 ^(a)	435.2	N/A
307	5-(3-{5-[(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	6.9 ^(a)	464.2	N/A
308	3'-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)페리딘-3-일]-N-(4-하이드록시부틸)비페닐-4-카복사미드	7.9 ^(a)	502.2	N/A
309	3'-[5-시아노-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]페리딘-3-일]-N-(4-하이드록시부틸)비페닐-4-카복사미드	8.0 ^(a)	516.3	N/A
310	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[3-(트리플루오로메틸)페닐]니코티노니트릴	10.8 ^(a)	379.1	N/A
311	5-(3-시아노페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	8.5 ^(a)	336.1	N/A
312	3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)페리딘-3-일]-N,N-디메틸벤즈아미드	6.9 ^(a)	382.2	N/A
313	3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)페리딘-3-일]-N,N-디메틸벤젠설포나미드	9.0 ^(a)	418.2	N/A
314	3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)페리딘-3-일]벤즈아미드	5.8 ^(a)	354.2	N/A
315	5-(3-{5-[(디메틸아미노)메틸]-2-티에닐}페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	6.1 ^(a)	450.3	N/A
316	2-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)페리딘-3-일]-N,N-디메틸벤젠설포나미드	6.6 ^(a)	418.2	N/A
317	N-{4-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)페리딘-3-일]페닐}메탄설포나미드	5.9 ^(a)	404.2	N/A

<519>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용-용 범위 (°C)
318	5-(1-벤조푸란-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	11.5 ^(a)	351.2	N/A
319	5-디벤조[b,d]푸란-4-일-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	10.7 ^(a)	401.3	N/A
320	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{1-[(4-메틸페닐)설폰닐]-1H-인돌-3-일}니코티노니트릴	12.3 ^(a)	504.3	N/A
322	5-(1-벤조티엔-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	N/A	367.1	>245
323	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시페닐)니코티노니트릴	N/A	341.2	204-206 (분해)
324	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(2-메톡시페닐)니코티노니트릴	N/A	341.2	>245
325	5-(1H-인돌-2-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	N/A	350.2	242-244 (분해)
326	4-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N, N-디메틸벤젠설폰아미드	8.4 ^(a)	418.3	N/A
327	3-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]벤조산	6.4 ^(a)	355.2	N/A
328	5-[3-(아미노메틸)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	4.0 ^(a)	340.2	N/A
329	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴	6.1 ^(a)	387.2	N/A
330	4-[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일]-N-(2-메톡시에틸)벤즈아미드	6.6 ^(a)	412.3	N/A
331	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐)니코티노니트릴	N/A	518.3	202-204
332	5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	N/A	389.2	190-191

<520>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용융 범위 (℃)
333	5-[3-(5-포르밀-2-티에닐)페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	3.2 ^(a)	421.2	N/A
334	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-(2-포르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴	N/A	440.3	130-132
335	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐]니코티노니트릴	N/A	453.3	114-115
336	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(5-메틸-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	385.2	204-205
337	5-(2,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	N/A	374.9	192-193
338	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-{[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴	0.7 ^(c)	525.1	N/A
339	5-[3-(2-{[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노}에톡시)-4-메톡시페닐]-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	0.45 ^(c)	494.0	N/A
340	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-{[3-피롤리딘-1-일프로필]아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴	0.43 ^(c)	571.1	N/A
341	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[4-메톡시-3-(2-{[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]아미노}에톡시)페닐]니코티노니트릴	0.24 ^(c)	571.1	N/A
342	5-(4-메톡시-3-[2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시]페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	3.0 ^(c)	531.1	N/A
343	5-[4-메톡시-3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	2.4 ^(c)	495.1	N/A
344	5-(3-메톡시-4-{2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	1.6 ^(c)	532.1	N/A

<521>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용-용 범위 (℃)
346	5-(3-브로모페닐)-4-[(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴	8.4 ^(a)	405	N/A
347	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-{4-[2-(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐}니코티노니트릴	N/A	448.2	105-107
348	5-[4-(2-클로로에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	403.1	200-202
349	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(2-메틸-1H-인돌-4-일)아미노]니코티노니트릴	N/A	385.1	112-115
350	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-{4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]페닐}니코티노니트릴	4.60 ^(a)	467.2	215-217 (분해)
351	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-[4-(2-모르폴린-4-일에톡시)페닐]니코티노니트릴	N/A	454.2	154-156
352	5-(1-벤조푸란-3-일)-4-(1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	N/A	357.2	238-240
353	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-페닐에틸)아미노]에톡시}페닐}니코티노니트릴	N/A	504.3	180-182
354	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2-[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]에톡시}페닐}니코티노니트릴	N/A	505.4	170-172
355	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-5-(4-{2-[(3-페닐프로필)아미노]에톡시}페닐}니코티노니트릴	N/A	502.3	115-117
356	6'-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-(1H-인돌-4-일아미노)-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴	N/A	413.2	120-122
357	6'-[3-(디메틸아미노)프로폭시]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴	N/A	427.2	125-127

<522>

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용-용 범-위 (℃)
358	5-(3-하이드록시페닐)-4-(1H-인돌-4-일아미노) 니코티노니트릴	N/A	325.2 [M-H]	268-270
359	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-[5-(피페라진-1-일 메틸)-1-벤조티엔-2-일]니코티노니트릴	5.4 ^(a)	465.1	N/A
360	N-({[5-시아노-4-(1H-인돌-4-일아미노) 피리딘-3-일]-1-벤조티엔-5-일}메틸)-b- 알라닌아미드	5.6 ^(a)	467.3	N/A
361	4-(1H-인돌-4-일아미노)-6'-[(2-모르폴린-4- 일메틸)아미노]-3,3'-비피리딘-5-카보니트릴	N/A	440.4	148-150
362	4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노]-6'-[(2- 모르폴린-4-일메틸)아미노]-3,3'-비피리딘- 5-카보니트릴	N/A	445.4	173-175
363	5-{2-클로로-4-[2- (디메틸아미노)에톡시]페닐}-4-[(4- 메틸-1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	5.2 ^(a)	446.2	N/A
364	4-(1H-인돌-4-일아미노)-5-(4-메톡시-3-{2- [(3-모르폴린-4-일프로필)아미노]에톡시} 페닐)니코티노니트릴	N/A	527.4	71-74
365	5-[3-(2-{[3-(1H-이미다졸-1- 일}프로필)아미노]에톡시}-4- 메톡시페닐)-4-(1H-인돌-4- 일아미노)니코티노니트릴	N/A	508.4	100-104
366	5-(3-{[(2S)-2-아미노-3-페닐프로필]옥시} 페닐)-4-(1H-인돌-4- 일아미노)니코티노니트릴	N/A	460.2	90-92
367	5-{5-[(벤질아미노)메틸]-1-벤조티엔-2- 일}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	7.9 ^(a)	N/A	145-147
368	5-{4-[2-(4-부틸피페라진-1- 일)에톡시]페닐}-4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	5.70 ^(a)	N/A	158-160
369	5-[5-(1,3-디옥산-2-일)-1-벤조푸란-2-일]-4- (1H-인돌-4-일아미노)니코티노니트릴	N/A	437.2	225-227 (분해)

화합물	화합물 명	HPLC 체류 시간 (분)	실측 이온 m/e [M+H]	용-용 범위 (℃)
370	5-[5-(1,3-디옥산-2-일)-1-벤조푸란-2-일]-4- [(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	451.2	231-233 (분해)
371	5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-4-[(4-메틸- 1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	14.3 ^(a)	389.2	N/A
372	5-[4-(2-클로로에톡시)-3-메톡시페닐]-4- [(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	433.3	>245
373	5-(1-벤조푸란-2-일)-4-(1H-인다졸-5- 일)아미노]니코티노니트릴	10.0 ^(a)	352.2	190-192
374	5-(4-하이드록시페닐)-4-[(4-메틸-1H-인돌- 5-일)아미노]니코티노니트릴	6.5 ^(a)	341.2	240 (분해)
375	5-(2-클로로-6-메톡시페닐)-4-[(4-메틸- 1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	8.8 ^(a)	389.2	N/A
376	5-[3-메톡시-4-(2-피페리딘-1-일에톡시) 페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일)아미노] 니코티노니트릴	N/A	482.4	114-116
377	5-[3-메톡시-4-[2-(4-메틸피페라진-1-일) 에톡시]페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5-일) 아미노]니코티노니트릴	N/A	497.5	107-109
378	5-[3-메톡시-4-(2-모르폴린-4- 일에톡시)페닐]-4-[(4-메틸-1H-인돌-5- 일)아미노]니코티노니트릴	N/A	484.4	113-115
379	5-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1H-인다졸-5-일 아미노)니코티노니트릴	N/A	372.2	191-193
380	5-(2,3-디클로로페닐)-4-[(4-메틸-1H- 인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	10.1 ^(a)	393.2	N/A
381	5-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4-[(4-메틸- 1H-인돌-5-일)아미노]니코티노니트릴	10.2 ^(a)	421.1	N/A

<524>

<525>

실시예 69: 약리학적 시험

<526>

수 개의 표준 약리학적 시험 절차로 본 발명의 대표적인 화합물을 평가한 결과, 이들 화합물이 PKC θ 억제제인 것으로 나타났다. 따라서, 표준 약리학적 시험 절차에서 나타난 활성을 근거로 할 때, 본 발명의 화합물은 항염 증제로서 유용하다.

<527>

PKC θ 의 활성 키나제 도메인 (KD) 억제에 대한 방사활성 키나제 검정

<528>

이 검정은 방사능표지 ATP(ATP- γ -P33)를 이용한 키나제에 의한 비오틀화 기질의 인산화에 기초한다. 기질은 비오틀-FARKGSLRQ-C(O)NH₂ 서열을 갖는 비오틀화 펩티드이었다. 효소는 전장 PKC θ (아미노산 362-706)의 정제된 재조합 활성 키나제 도메인이었다. 검정 완충액은 100 mM 헤페스(Hepes)(pH 7.5), 2 mM MgCl₂, 20 mM β -글리세로포스페이트 및 0.008% 트리톤(Triton)X 100이었다. ATP, ATP- γ -P33(PerkinElmer), DTT 및 효소의 반응 혼합물을 검정 완충액에서 준비하고, 96 웰 폴리프로필렌 플레이트에 첨가하였다. 화합물(별도의 96 웰 폴리프로필렌 플레이트에서 DMSO 중에 희석됨)을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 펩티드 기질을 반응 혼합물에 첨가하여 효소 반응을 개시하였다. 중지 용액(100 mM EDTA, 0.2% 트리톤X 100 및 20 mM NaH₂PO₄)을 첨가하여 반응을 중지시키고, 검정 플레이트에서 세정된 스트랩타비딘-코팅 96 웰 신티플레이트(PerkinElmer)로 옮겼다. 신티플레이트를 실온에서 인큐베이션하고, 0.1% 트리톤X 100을 함유한 PBS로 세정한 후, 1450 Microbeta Trilux(Wallac, 버전 2.60)로 계수하였다. 각 웰에 대해 분당 보정된 계수(CCPM)로서 계수를 기록하였다. 계수는 효율 및 기기 검출기 (소프트웨어 버전 4.40.01) 간의 백그라운드 차를 보정하는 P33 정규화 프로토콜에 따라 조정되었기 때문에 보정된 것으로 간주된다.

<529>

전장 (FL) PKC θ 억제제의 억제에 대한 방사활성 키나제 검정

<530>

이 검정은 사용한 효소가 정제된 재조합 전장 PKC θ (Panvera, P2996)인 점에서 상술된 것과 상이하다.

- <531> PKC θ IMAP 검정
- <532> 다음 물질들이 사용되었다: 인간 PKC θ 전장 효소(Panvera Cat# P2996); 기질 펩티드: 5FAM-RFARKGSLRQKNV-OH(Molecular Devices, RP7032); ATP(Sigma Cat# A2383); DTT(Pierce, 20291); 5 $\times$ 키나제 반응 완충액(Molecular Devices, R7209); 5 $\times$ 결합 완충액 A(Molecular Devices, R7282), 5 $\times$ 결합 완충액 B(Molecular Devices, R7209); IMAP 비드(Molecular Devices, R7284); 및 384-웰 플레이트(Corning Costar, 3710).
- <533> 5 $\times$ 스톱 반응 완충액을 희석하고, DTT를 첨가해 3.0 mM의 농도로 만듦으로써 반응 완충액을 제조하였다. 5 $\times$ 결합 완충액 A를 희석시켜 결합 완충액을 제조하였다. 2 $\times$ ATP(12 μ M) 및 2 $\times$ 펩티드(200 nM)를 함유하는 반응 완충액의 90% 희석액을 이용하여 마스터 믹스(master mix) 용액을 제조하였다. 화합물을 IC50 측정을 위한 최대 농도의 20 $\times$ 가 되도록 DMSO 중에서 희석하였다. 각 IC50 곡선에 대한 마스터 믹스 용액 27 μ l를 384-웰 플레이트중 첫 번째 칼럼에 부가하고, DMSO 중의 20 $\times$ 화합물 3 μ l를 각 웰에 첨가하였다. 화합물의 최종 농도는 2 $\times$ 및 10% DMSO이었다. DMSO를 마스터 믹스의 나머지에 첨가하여 농도를 10%로 증가시켰다. 10% DMSO를 함유하는 마스터 믹스 10 μ l를 두 번째 칼럼을 제외한 플레이트 상의 나머지 웰에 첨가하였다. 20 μ l을 첫 번째 칼럼에서 두 번째 칼럼으로 옮겼다. 화합물을 두 번째 칼럼으로부터 시작하여 2:1 비로 일련적으로 희석하였다. 2 $\times$ (2 nM) PKC θ 용액을 반응 완충액에서 제조하였다. 10 μ l의 PKC θ 용액을 각 웰에 첨가하여 PKC θ - 1 nM; ATP - 6 μ M; 펩티드 - 100 nM; DMSO - 5%의 최종 농도를 이루었다. 샘플을 실온에서 25 분동안 인큐베이션하였다. 1 $\times$ 결합 완충액 중의 비드를 800:1로 희석하여 결합 시약을 제조하였다. 50 μ l의 결합 시약을 모든 웰에 첨가하고, 20 분동안 인큐베이션하였다. Envision2100(PerkinElmer Life Sciences)을 이용하여 FP를 측정하였다. ATP를 함유하지 않는 웰 및 효소를 함유하지 않는 웰을 대조군으로 사용하였다.
- <534> 얻은 결과를 하기 표 21에 요약하여 나타내었다. 제시된 데이터는 하나 이상의 샘플들을 시험하였을 때의 평균 값을 나타낸다.

<535>

표 21

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAP (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
101	0.14	0.083	0.14
102	N/A	N/A	0.96
103	N/A	N/A	5.68
104	N/A	N/A	6.56
105	N/A	N/A	2.66
106	N/A	N/A	11.4
107	9.32	N/A	N/A
108	0.45	2.25	1.01
109	0.013	0.04	0.15
110	0.065	N/A	N/A
111	0.58	N/A	N/A
112	1.13	N/A	N/A
113	0.05	N/A	N/A
114	0.002	N/A	N/A
115	0.31	N/A	N/A
116	0.07	N/A	N/A
117	N/A	0.14	N/A
118	N/A	0.09	N/A
119	0.3	N/A	N/A
120	0.23	0.12	N/A
121	N/A	0.17	N/A
122	N/A	0.34	N/A
123	0.18	N/A	N/A
124	1.1	N/A	N/A
127	N/A	0.29	N/A
128	0.13	N/A	N/A
129	0.24	0.06	N/A
130	0.16	0.08	N/A
131	0.12	0.05	N/A
132	0.11	N/A	N/A
133	N/A	0.37	N/A
134	N/A	0.39	N/A
136	0.13	N/A	N/A
137	N/A	0.07	N/A
138	0.19	0.1	N/A

<536>

화합물	IC ₅₀ PKC δ IMAP (μ M)	IC ₅₀ PKC δ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC δ KD (μ M)
139	0.25	N/A	N/A
140	0.11	N/A	N/A
141	N/A	0.09	N/A
142	0.12	N/A	N/A
143	N/A	0.91	N/A
144	N/A	0.91	N/A
145	N/A	1.92	N/A
146	N/A	1.33	N/A
147	0.02	N/A	N/A
148	0.04	N/A	N/A
149	0.07	N/A	N/A
150	0.12	N/A	N/A
152	N/A	1.94	N/A
153	N/A	0.04	N/A
154	0.32	0.36	N/A
155	N/A	7.8	N/A
156	N/A	>20	N/A
157	N/A	0.55	N/A
158	N/A	37.4	N/A
159	0.016	0.06	N/A
160	N/A	0.14	N/A
161	N/A	5.5	N/A
162	N/A	15	N/A
163	N/A	0.32	N/A
164	0.03	N/A	N/A
165	N/A	0.02	N/A
166	N/A	3.83	N/A
167	N/A	0.11	N/A
168	0.02	N/A	N/A
169	N/A	0.03	N/A
170	N/A	0.02	N/A
171	0.05	N/A	N/A
172	N/A	2.59	N/A
173	N/A	2.63	N/A
174	N/A	0.07	N/A

<537>

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAF (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
175	N/A	0.1	N/A
176	0.03	N/A	N/A
177	0.02	N/A	N/A
178	0.11	N/A	N/A
179	0.41	N/A	N/A
180	0.69	N/A	N/A
181	0.039	N/A	N/A
182	0.12	N/A	N/A
183	0.07	N/A	N/A
184	0.26	N/A	N/A
185	0.5	N/A	N/A
186	0.14	N/A	N/A
187	0.11	N/A	N/A
188	0.01	N/A	N/A
189	0.03	N/A	N/A
190	0.18	N/A	N/A
191	0.32	N/A	N/A
192	0.28	N/A	N/A
193	0.25	N/A	N/A
194	N/A	0.05	N/A
195	0.25	N/A	N/A
196	0.46	N/A	N/A
197	0.19	N/A	N/A
198	0.33	N/A	N/A
199	1.3	N/A	N/A
200	0.19	N/A	N/A
201	0.3	N/A	N/A
202	0.34	N/A	N/A
203	0.29	N/A	N/A
204	N/A	0.19	N/A
205	0.51	N/A	N/A
206	N/A	1.14	N/A
207	N/A	0.53	N/A
208	N/A	0.39	N/A
209	0.28	N/A	N/A

<538>

화합물	IC ₅₀ PKC δ IMAP (μ M)	IC ₅₀ PKC δ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC δ KD (μ M)
210	2.58	N/A	N/A
211	0.33	N/A	N/A
212	0.59	N/A	N/A
213	0.27	N/A	N/A
214	0.25	N/A	N/A
215	0.06	N/A	N/A
216	0.05	N/A	N/A
217	N/A	0.36	N/A
218	0.006	N/A	N/A
219	0.27	N/A	N/A
220	N/A	>20	N/A
221	1.75	N/A	N/A
222	0.001	N/A	N/A
223	0.006	N/A	N/A
224	0.004	N/A	N/A
225	0.005	N/A	N/A
226	0.003	N/A	N/A
227	0.001	N/A	N/A
228	0.002	N/A	N/A
229	0.008	N/A	N/A
230	0.33	N/A	N/A
231	0.25	N/A	N/A
232	0.2	N/A	N/A
233	0.18	N/A	N/A
234	0.19	N/A	N/A
235	0.24	N/A	N/A
236	0.2	N/A	N/A
237	4.32	N/A	N/A
238	0.21	N/A	N/A
239	0.08	N/A	N/A
240	0.08	N/A	N/A
241	0.08	N/A	N/A
242	0.02	N/A	N/A
243	0.23	N/A	N/A
244	0.17	N/A	N/A

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAP (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
245	0.27	N/A	N/A
246	0.16	N/A	N/A
247	0.1	N/A	N/A
248	0.05	N/A	N/A
249	0.03	N/A	N/A
250	0.02	N/A	N/A
251	0.04	N/A	N/A
252	0.03	N/A	N/A
253	0.05	N/A	N/A
254	0.08	N/A	N/A
255	0.08	N/A	N/A
256	0.02	N/A	N/A
257	0.1	N/A	N/A
258	0.1	N/A	N/A
259	1.37	N/A	N/A
260	0.07	N/A	N/A
261	0.08	N/A	N/A
262	0.12	N/A	N/A
263	0.05	N/A	N/A
264	0.06	N/A	N/A
265	3.86	N/A	N/A
266	1.45	N/A	N/A
267	0.1	N/A	N/A
268	0.01	N/A	N/A
269	10.9	N/A	N/A
270	0.02	N/A	N/A
271	0.1	N/A	N/A
272	0.004	N/A	N/A
273	0.002	N/A	N/A
274	0.002	N/A	N/A
275	0.002	N/A	N/A
276	0.002	N/A	N/A
277	0.003	N/A	N/A
278	0.002	N/A	N/A
279	0.001	N/A	N/A

<540>

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAF (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
280	0.004	N/A	N/A
281	0.01	N/A	N/A
282	0.003	N/A	N/A
283	0.002	N/A	N/A
284	0.004	N/A	N/A
285	0.004	N/A	N/A
286	0.001	N/A	N/A
287	0.003	N/A	N/A
288	0.003	N/A	N/A
289	0.004	N/A	N/A
290	0.004	N/A	N/A
291	4.86	N/A	N/A
292	13.2	N/A	N/A
293	36	N/A	N/A
294	33.4	N/A	N/A
295	2.95	N/A	N/A
296	16.2	N/A	N/A
298	0.004	N/A	N/A
299	0.03	N/A	N/A
300	0.02	N/A	N/A
301	0.05	N/A	N/A
302	0.03	N/A	N/A
303	0.04	N/A	N/A
304	0.11	N/A	N/A
305	0.06	N/A	N/A
306	0.06	N/A	N/A
308	0.03	N/A	N/A
309	0.12	N/A	N/A
310	0.02	N/A	N/A
311	0.02	N/A	N/A
312	0.6	N/A	N/A
313	0.02	N/A	N/A
314	0.1	N/A	N/A
315	0.01	N/A	N/A
316	1.35	N/A	N/A

<541>

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAF (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
317	0.02	N/A	N/A
318	0.01	N/A	N/A
319	0.06	N/A	N/A
320	0.03	N/A	N/A
322	0.02	N/A	N/A
323	0.02	N/A	N/A
324	0.02	N/A	N/A
325	0.06	N/A	N/A
326	0.19	N/A	N/A
327	0.12	N/A	N/A
328	0.02	N/A	N/A
329	8.21	N/A	N/A
330	0.13	N/A	N/A
332	0.008	N/A	N/A
334	0.03	N/A	N/A
335	0.01	N/A	N/A
336	0.2	N/A	N/A
337	0.1	N/A	N/A
338	0.008	N/A	N/A
339	0.01	N/A	N/A
340	0.008	N/A	N/A
341	0.003	N/A	N/A
342	0.001	N/A	N/A
343	0.01	N/A	N/A
344	0.008	N/A	N/A
345	0.007	N/A	N/A
346	0.54	N/A	N/A
347	0.004	N/A	N/A
348	0.004	N/A	N/A
349	0.13	N/A	N/A
350	0.008	N/A	N/A
351	0.02	N/A	N/A
352	0.02	N/A	N/A
353	0.001	N/A	N/A
354	0.004	N/A	N/A

<542>

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAP (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
355	0.003	N/A	N/A
356	0.04	N/A	N/A
357	0.03	N/A	N/A
358	0.01	N/A	N/A
359	0.02	N/A	N/A
360	0.002	N/A	N/A
361	0.04	N/A	N/A
362	0.05	N/A	N/A
363	0.02	N/A	N/A
364	0.01	N/A	N/A
365	0.004	N/A	N/A
366	0.02	N/A	N/A
367	0.003	N/A	N/A
368	0.01	N/A	N/A
369	0.04	N/A	N/A
370	0.004	N/A	N/A
371	0.03	N/A	N/A
372	0.007	N/A	N/A
373	1	N/A	N/A
374	0.02	N/A	N/A
375	0.15	N/A	N/A
376	0.02	N/A	N/A
377	0.01	N/A	N/A
378	0.03	N/A	N/A
379	2.53	N/A	N/A
380	0.05	N/A	N/A
381	0.02	N/A	N/A
382	0.006	N/A	N/A
383	0.002	N/A	N/A
384	0.002	N/A	N/A
385	0.002	N/A	N/A
386	0.005	N/A	N/A
387	0.001	N/A	N/A
388	0.013	N/A	N/A
389	0.003	N/A	N/A

<543>

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAF (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
390	0.001	N/A	N/A
391	0.001	N/A	N/A
392	0.005	N/A	N/A
393	0.001	N/A	N/A
394	0.001	N/A	N/A
395	0.004	N/A	N/A
396	0.002	N/A	N/A
397	0.013	N/A	N/A
398	0.003	N/A	N/A
399	0.002	N/A	N/A
400	0.002	N/A	N/A
401	0.008	N/A	N/A
402	0.041	N/A	N/A
403	0.005	N/A	N/A
404	0.004	N/A	N/A
405	0.009	N/A	N/A
406	0.042	N/A	N/A
407	0.020	N/A	N/A
408	0.011	N/A	N/A
409	0.027	N/A	N/A
410	0.035	N/A	N/A
411	0.008	N/A	N/A
412	0.010	N/A	N/A
413	0.055	N/A	N/A
414	0.004	N/A	N/A
415	0.005	N/A	N/A
416	0.006	N/A	N/A
417	0.006	N/A	N/A
418	0.004	N/A	N/A
419	0.004	N/A	N/A
420	0.003	N/A	N/A
421	0.003	N/A	N/A
422	0.008	N/A	N/A
423	0.011	N/A	N/A
424	0.004	N/A	N/A

<544>

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAP (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
425	0.009	N/A	N/A
426	0.013	N/A	N/A
427	0.014	N/A	N/A
428	0.015	N/A	N/A
429	0.005	N/A	N/A
430	0.017	N/A	N/A
431	0.005	N/A	N/A
432	0.009	N/A	N/A
433	0.010	N/A	N/A
434	0.014	N/A	N/A
435	0.049	N/A	N/A
436	0.001	N/A	N/A
437	0.002	N/A	N/A
438	0.004	N/A	N/A
439	5.845	N/A	N/A
440	14.321	N/A	N/A
441	0.529	N/A	N/A
442	1.765	N/A	N/A
443	1.125	N/A	N/A
444	2.458	N/A	N/A
445	20.423	N/A	N/A
446	4.880	N/A	N/A
447	1.934	N/A	N/A
448	14.064	N/A	N/A
449	0.005	N/A	N/A
450	0.016	N/A	N/A
451	0.009	N/A	N/A
452	0.008	N/A	N/A
453	0.060	N/A	N/A
454	0.003	N/A	N/A
455	0.007	N/A	N/A
456	0.023	N/A	N/A
457	0.007	N/A	N/A
458	0.014	N/A	N/A
459	0.006	N/A	N/A

<545>

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAP (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
461	0.001	N/A	N/A
462	0.0002	N/A	N/A
464	0.006	N/A	N/A
465	0.001	N/A	N/A
466	0.017	N/A	N/A
467	0.036	N/A	N/A
468	0.004	N/A	N/A
469	0.031	N/A	N/A
470	0.107	N/A	N/A
471	0.156	N/A	N/A
472	0.019	N/A	N/A
473	0.024	N/A	N/A
474	0.013	N/A	N/A
475	0.009	N/A	N/A
477	0.072	N/A	N/A
478	0.011	N/A	N/A
481	0.00021	N/A	N/A
482	0.011	N/A	N/A
483	0.036	N/A	N/A
485	0.005	N/A	N/A
486	0.004	N/A	N/A
487	0.016	N/A	N/A
488	2.023	N/A	N/A
490	0.051	N/A	N/A
491	0.015	N/A	N/A
492	0.061	N/A	N/A
496	0.033	N/A	N/A
497	0.007	N/A	N/A
498	0.016	N/A	N/A
499	0.003	N/A	N/A
500	0.005	N/A	N/A
501	0.089	N/A	N/A
502	0.021	N/A	N/A
503	0.012	N/A	N/A
504	0.084	N/A	N/A

<546>

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAF (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
505	0.076	N/A	N/A
506	0.083	N/A	N/A
507	0.030	N/A	N/A
508	0.078	N/A	N/A
509	0.261	N/A	N/A
510	0.300	N/A	N/A
511	0.083	N/A	N/A
512	0.215	N/A	N/A
513	0.125	N/A	N/A
514	0.023	N/A	N/A
516	0.005	N/A	N/A
517	0.008	N/A	N/A
518	0.005	N/A	N/A
519	0.036	N/A	N/A
520	0.073	N/A	N/A
521	0.001	N/A	N/A
522	0.020	N/A	N/A
523	0.737	N/A	N/A
524	4.095	N/A	N/A
525	0.007	N/A	N/A
526	0.010	N/A	N/A
527	0.027	N/A	N/A
528	0.040	N/A	N/A
529	0.002	N/A	N/A
530	0.179	N/A	N/A
531	0.020	N/A	N/A
533	0.051	N/A	N/A
534	0.017	N/A	N/A
535	0.038	N/A	N/A
536	0.058	N/A	N/A
537	0.023	N/A	N/A
538	0.015	N/A	N/A
539	0.036	N/A	N/A
540	0.005	N/A	N/A
541	0.007	N/A	N/A

<547>

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAF (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
542	0.042	N/A	N/A
543	0.008	N/A	N/A
544	0.737	N/A	N/A
545	0.011	N/A	N/A
546	0.005	N/A	N/A
547	0.004	N/A	N/A
548	0.406	N/A	N/A
549	0.010	N/A	N/A
550	0.205	N/A	N/A
551	0.028	N/A	N/A
552	0.084	N/A	N/A
553	0.00048	N/A	N/A
554	0.006	N/A	N/A
555	0.226	N/A	N/A
556	0.110		
557	0.082	N/A	N/A
558	0.036	N/A	N/A
559	0.006	N/A	N/A
560	0.027	N/A	N/A
561	0.021	N/A	N/A
562	0.012	N/A	N/A
563	0.022	N/A	N/A
564	0.098	N/A	N/A
565	0.022	N/A	N/A
566	0.023	N/A	N/A
567	0.021	N/A	N/A
568	0.056	N/A	N/A
569	0.059	N/A	N/A
570	0.016	N/A	N/A
571	0.016	N/A	N/A
572	0.050	N/A	N/A
573	0.057	N/A	N/A
574	0.015	N/A	N/A
575	0.036	N/A	N/A
576	0.073	N/A	N/A

<548>

화합물	IC ₅₀ PKC θ IMAP (μ M)	IC ₅₀ PKC θ FL (μ M)	IC ₅₀ PKC θ KD (μ M)
577	0.036	N/A	N/A
578	0.097	N/A	N/A
579	4.728	N/A	N/A
580	0.016	N/A	N/A
581	0.023	N/A	N/A
582	0.092	N/A	N/A
583	0.061	N/A	N/A
584	0.043	N/A	N/A
585	0.088	N/A	N/A
586	0.0087	N/A	N/A
587	0.036	N/A	N/A
588	0.057	N/A	N/A
589	0.1913	N/A	N/A
590	0.972	N/A	N/A
591	0.0197	N/A	N/A
592	0.0069	N/A	N/A
593	0.1205	N/A	N/A
594	0.038	N/A	N/A
595	0.046	N/A	N/A

<549>

<550>

본 원에 기술된 것의 변경, 변형 및 기타 실시가 본 발명의 사상 및 본질적인 특성을 벗어나지 않고 당업자들에 의해 수행될 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명의 영역은 상술된 예시적인 설명에 의해 한정되는 것이 아니라, 하기 청구범위에 의해 한정되고, 그 청구범위의 의미 및 균등 범위 내에 속하는 모든 변화도 본 원에 포함되는 것으로 한다.