



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월03일
(11) 등록번호 10-2506321
(24) 등록일자 2023년02월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 37/00 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7005484
(22) 출원일자(국제) 2017년07월27일
심사청구일자 2020년07월27일
(85) 번역문제출일자 2019년02월25일
(65) 공개번호 10-2019-0034264
(43) 공개일자 2019년04월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/044091
(87) 국제공개번호 WO 2018/026620
국제공개일자 2018년02월08일
- (30) 우선권주장
11026137 2016년07월30일 인도(IN)
- (56) 선행기술조사문헌
US20060235037 A1*
KR1020150016366 A
KR1020140071513 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
디크맨, 알라리크 제이.
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
도드, 담팔 에스.
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준

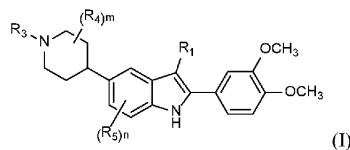
전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 유밀

(54) 발명의 명칭 TLR7, TLR8 또는 TLR9 억제제로서의 디메톡시페닐 치환된 인돌 화합물

(57) 요약

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 개시된다:



여기서 R₁, R₃, R₄, R₅, m, 및 n은 본원에 정의된다. 톨-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9을 통한 신호전달의 억제제로서의 이러한 화합물을 사용하는 방법 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 또한 기재된다. 이들 화합물은 염증성 및 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 37/00 (2018.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

무사리, 크리스토퍼 피.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
하퀘, 타시르 에스.

미국 19067 펜실베이니아주 야들리 테니 드라이브
351

포스, 마이클 에이.

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

롬바르도, 루이스 제이.

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

마코, 존 이.

미국 18977 펜실베이니아주 워싱턴 크로싱 커맨더
스 드라이브 55

파수누리, 랙스팬

인도 560 099 카르나타카 방갈로르 보마산드라 지
가니 링크 로드 보마산드라 인더스트리얼 에어리어
IV 페이즈 플롯 넘버 2 & 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신젠 인터내셔널 리미티드 내

쿠마르, 스리칸타 라트나

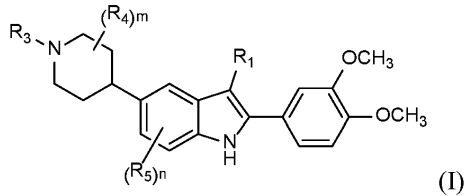
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 보마산드라 지
가니 링크 로드 보마산드라 인더스트리얼 에어리어
IV 페이즈 플롯 넘버 2 & 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신젠 인터내셔널 리미티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염:



여기서

R₁은 -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)OH, -CH₂(시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐이고;

R₃은

(a) -L₁-A; 또는

(b) H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 히드록시-플루오로알킬, -CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x, -(CR_xR_x)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃ 알킬), -CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂NHC(O)(CR_xR_x)₁₋₄C≡CH, -C(O)H, -C(O)(C₁₋₆ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 클로로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xRS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C₁₋₆ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅ 히드록시-플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬)), -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_y, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_xR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CHR_y(CH₂OH)), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ 플루오로알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₄ 히드록시알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₄ 알킬)(C₁₋₃ 히드록시알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₄ 알킬), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃ 플루오로알킬), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂NR_xR_x, -C(O)C(O)OH, -C(O)C(O)NR_xR_y, 또는 -C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_xR_y이고;

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

A는 2-옥사-6-아자스피로[3,3]헵타닐, 4-옥사스피로[2.5]옥타닐, 7-아자스피로[3.5]노나닐, 8-아자비시클로

[3.2.1]옥타닐, 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 9-아자비시클로[3.3.1]노나닐, 아다만타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아제파닐, 디히드로이노닐, 디히드로피리미디노닐, 디옥시도이소티아졸리디닐, 디옥시도티아지나닐, 디옥소테트라히드로티오펜, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오폐닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디노닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 모르폴리노닐, 나프탈레닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피라닐, 옥사졸리디노닐, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 옥사졸릴, 페닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지노닐, 피리디노닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴놀리지노닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 -L₂-R_a 및 0 내지 4개의 R_b로 치환되고;

L₂은 결합 또는 -CR_xR_x-이고;

R_a는

(a) H, F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₅ 히드록시알킬, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃NHC(O)O(C₁₋₄ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃NR_yR_y, -(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_yR_y, -O(C₁₋₃ 플루오로알킬), -S(O)₂NR_xR_x, -O(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -NHS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄ 알킬), -NR_xC(O)(C₁₋₄ 알킬), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(C₁₋₅ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(O)O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)NH(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)NR_yR_y, -C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, 또는 -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₃ 알킬)이거나;

(b) C₃₋₆ 시클로알킬 또는 -C(O)NH(C₃₋₆ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, 및 -C(O)O(C₁₋₃ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되거나; 또는

(c) A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁, -NR_xA₁, 또는 -C(O)NR_xA₁이며, 여기서 A₁은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, -CH₂(브로모페닐), 및 -CH₂CH₂(피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

각각의 R_b는 독립적으로 F, -CH₃, -CF₃, 또는 -OCH₃이고;

각각의 R_x는 독립적으로 H 또는 -CH₃이고;

각각의 R_y는 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R₂는 H, C₁₋₂ 알킬, 또는 C₁₋₂ 플루오로알킬이고;

각각의 R₄는 독립적으로 F 또는 -OH이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착되어 있는 2개의 R₄는 =O를 형성하고;

R₅는 F, Cl, -CN, C₁₋₂ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, 또는 -OCH₃이고;

m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은 0, 1, 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R₁은 -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)OH, -CH₂(시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐이고;

R₃은

(a) $-L_1-A$; 또는

(b) H, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(CR_xR_x)_{1-4}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-3}C(O)OC(CH_3)_3$, $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-CHR_xCH_2NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-3}NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}NHC(O)(CH_2)_{1-4}C\equiv CH$, $-S(O)_2NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 히드록시알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 클로로알킬), $-C(O)CH_2O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)CH_2S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 히드록시알킬), $-C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-C(O)(\text{테트라히드로피라닐})$, $-C(O)(\text{피페리디닐})$, $-C(O)(\text{에톡시피페리디닐})$, $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)NR_xC(R_x)_3$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}$ 히드록시알킬), $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2O(C_{1-3}$ 히드록시알킬), $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2C(O)N(C_{1-2}$ 알킬) $_2$, $-C(O)CH_2NR_x(CH_2CH_2OH)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5}$ 알킬), $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5}$ 히드록시-플루오로알킬), $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-6}$ 히드록시알킬), $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)CH_2CH(CH_3)NR_xR_x$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-CH_2C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3}$ 히드록시알킬), $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2S(O)_2OH$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)CH_2CH_2NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-CH_2C(O)NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-5}$ 알킬), $-C(O)CH_2NR_xC(O)(C_{1-3}$ 시아노알킬), 또는 $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_xC(O)(C_{1-3}$ 알킬)이고;

L_1 은 결합, $-CR_xR_x-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-(CR_xR_x)_2NR_x(CR_xR_x)_{0-1}-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-4}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}-$, $-C(O)CR_xR_xNR_x-$, $-C(O)CR_xR_xO-$, 또는 $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}-$ 이고;

A는 아다만타닐, 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아제파닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아제파닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 나프탈레닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택된 고리이고, 각각은 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환되고;

L_2 은 결합 또는 $-CR_xR_x-$ 이고;

R_a 는

(a) H, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NH_2$, $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-O(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-S(O)_2NR_xR_x$, $-O(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}C(O)OH$, $-(CR_xR_x)_{1-3}C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)CH_2N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, 또는 $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ 알킬)이거나;

(b) C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 및 $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되거나; 또는

(c) A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, 또는 $-C(O)NHA_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜, 또는 트리azole이고, 각각은 $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-CH_2(\text{브로모페닐})$, 및 $-CH_2CH_2(\text{피롤리디닐})$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기

로 치환되고;

각각의 R_4 는 독립적으로 F 또는 -OH이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착되어 있는 2개의 R_4 는 =O를 형성하고;

R_5 는 F, -CH₃, 또는 -OCH₃이고;

R_b 는 -CH₃이고;

각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 -CH₃이고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

n은 0 또는 1인

화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R_1 은 -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)OH, -CH₂(시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐이고;

R_3 은

(a) -L₁-A; 또는

(b) H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₅ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₄OCH₃, -(CR_xR_x)₁₋₃SCH₃, -CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂CH₂NR_xR_x, -CHR_xCH₂NR_x(C₁₋₄ 알킬), -CH₂CH₂CH₂NH(CH₃), -(CH₂)₁₋₂NHC(O)(CH₂)₁₋₄C≡CH, -S(O)₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)(C₁₋₂ 클로로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)CH₂O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CH₂S(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(테트라히드로푸라닐), -C(O)(에톡시피페리딘), -C(O)NR_xCH₂CN, -C(O)NH(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NR_xCH₂C(O)NH₂, -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(O)NR_xC(R_x)₃, -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂NR_xCH₂CN, -C(O)CH₂NR_xCH₂C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂C(O)N(C₁₋₂ 알킬)₂, -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂OH, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₂ 플루오로알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂C(O)N(C₁₋₂ 알킬)₂, -C(O)CH₂NR_x(CH(CH₂OH)(C₁₋₄ 알킬)), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₅ 알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂CHFC(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₆ 히드록시알킬), -C(O)CH₂CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂CH₂CH₂NR_x(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CH₂CH(CH₃)NR_xR_x, -C(O)CH₂CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xCH₂CN, -CH₂C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃ 히드록시알킬), -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂S(O)₂OH, -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)CH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃ 알킬), -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₅ 알킬), -C(O)CH₂NR_xC(O)CH₂CH₂CH₂CN, 또는 -C(O)CH₂CH₂CH₂NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬)이고;

L₁은 결합, -CHR_x-, -CHR_xC(O)-, -(CH₂)₂NR_x(CH₂)₀₋₁-, -CH₂C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-, -C(O)(CH₂)₀₋₃-, -C(O)CH₂NR_x-, -C(O)CH₂O-, 또는 -C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂-이고;

A는 아다만타닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아제파닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아제파닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 나프탈레닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택된 고리이고, 각각은 -L₂-R_a 및 0 내지 4개의 R_b로 치환되고;

R_a는

(a) H, -CN, -OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₅ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₄OCH₃, -(CR_xR_x)₁₋₃SCH₃,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CHR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-4} \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})$ 이거나;

(b) C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6} \text{ 시클로알킬})$ 이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-\text{OH}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})$ 로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되거나; 또는

(c) A_1 , $-\text{CH}_2\text{A}_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜일, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-\text{OH}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2} \text{ 알킬})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-\text{CH}_2$ (브로모페닐), 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 것인

화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

R_1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ (시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐이고;

R_3 은

(a) $-\text{L}_1-\text{A}$; 또는

(b) H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 이고;

L_1 은 결합, $-\text{CHR}_x-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}-$ 이고;

A는 아다만타닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아제파닐, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필, 디아제파닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 나프탈레닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택된 고리이고, 각각은 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환되고;

L_2 은 결합 또는 $-CHR_x-$ 이고;

R_a 는

(a) H, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2C(O)OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$, $-NH(CH_2CH(CH_3)_2)$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CN$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)N(C_{1-2} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2C(O)NH_2$, 또는 $-C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 이거나;

(b) C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-C(O)NH(C_{3-6} \text{ 시클로알킬})$ 이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 및 $-C(O)OCH_2CH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되거나; 또는

(c) A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, 또는 $-C(O)NHA_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜일, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-OH$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-CH_2$ (브로모페닐), 및 $-CH_2CH_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

각각의 R_4 는 독립적으로 F 또는 $-OH$ 이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_4 는 $=O$ 를 형성하는 것인

화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R_3 은 $-L_1-A$ 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

R_3 은 H, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$, $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)CH_2Cl$, $-C(O)CH_2CF_3$, $-C(O)CH_2CH_2CF_3$, $-C(O)CH_2OCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)C(CH_3)_2OC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_3$, $-C(O)CH_2NHCH_2CN$, $-C(O)CH_2NHCH_2C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_3$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_2OH)_2$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2NH(CH_2OH)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2OH)CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_2OH)CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NHCH_2CN$, $-CH_2C(O)NHCH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$,

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$,
 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 인

화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항에 있어서, 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(에틸아미노) 에타논
 트리플루오로아세트산 (116); 2-(4-(3-(시클로프로필메틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-
 N-메틸에탄아민 디-트리플루오로아세트산 (117);
 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-프로필-1H-인돌-디-트리플루오로아세트산
 (121); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드 (194); 2-(4-(2-
 (3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민 (195);
 5-([1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 디히드로클로라이드 (197); 5-(1'-
 (시클로프로필메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 디 트리플루오로아세
 트산 (198); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (199); 2-
 (3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1'-메틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (200); 2-(3,4-디메톡시페닐)-
 3-이소프로필-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (201); 5-(1'-시클로펜틸-[1,4'-비피페리
 딤]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (202); 2-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-
 1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-N,N-디에틸아세트아미드, TFA (203); 3-((2-(4-(2-
 (3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-N,N-디에틸프로판아
 미드 (204); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (205); 2-(3,4-디메톡시페
 닐)-3-이소프로필-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-메틸-1H-인돌 디 트리플루오로아세트산 (206);
 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-메틸-1H-인돌-디트리플루오
 로아세트산 (207); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸
 에탄-1-아민 (208); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미
 노)에탄-1-온 (209); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시
 프로필)아미노)에탄-1-온 (210); 2-([1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-
 1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (211); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리
 딤-1-일)-2-((2-히드록시에틸)아미노)에탄-1-온 (212); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-
 일) 피페리딘-1-일)-2-((1-(히드록시메틸)시클로펜틸)아미노)에탄-1-온 (213);
 2-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노) 아세토니트릴
 (214); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((4-(디메틸아미노)시클로헥
 실)아미노)에탄-1-온 (215); 2-((3-(tert-부틸)-1H-피라졸-5-일)아미노)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프
 로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (216); 2-(((3s,5s,7s)-아다만탄-1-일)아미노)-1-(4-(2-(3,4-디메
 톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (217); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로
 필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(((1r,3s,5R,7S)-3-히드록시아다만탄-1-일)아미노)에탄-1-온 (218); 1-(4-
 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3-히드록시-2,2-디메틸프로필)아미
 노)에탄-1-온 (219); 2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인
 돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (220); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-
 일)-2-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에탄-1-온 (221); 2-(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)-1-(4-(2-(3,4-디
 메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (222); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프
 로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노에탄-1-온 (223); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로
 필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복스아미드 (224); 1-(4-(2-(3,4-디메
 톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메틸) 피페리딘-1-일)에
 탄-1-온 (225); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(히드록시메틸)
 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (226); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-
 (이소프로필(메틸)아미노)에탄-1-온 (227); 2-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피
 페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)아세트아미드 (228); 2-(4-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌

-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)-N-이소프로필아세트아미드 (229);
 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)
 피페리딘-1-일)-2-((2-(2-히드록시에톡시)에틸)아미노)에탄-1-온 (230); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이
 소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((1-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)아미노)에탄-1-온 (231); 2-
 (((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)아미노)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-
 일)에탄-1-온 (232); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((1-히드록시
 부탄-2-일)아미노)에탄-1-온 (233); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-
 1-일)-2-((1-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)아미노) 에탄-1-온 (234); (S)-2-((2,3-디히드록시프로필)아미노)-1-
 (4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (235); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시
 페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시시클로펜틸) 아미노)에탄-1-온 (236); 1-(4-
 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-((3-히드록시부틸)아미노)에탄-1-온
 (237); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-히드록시피페리딘-1-일)
 에탄-1-온 (238); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-메틸-1,4-디아
 제판-1-일)에탄-1-온 (239); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-이
 소프로필피페라진-1-일)에탄-1-온 (240); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-
 1-일)-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (241); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-
 1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)에탄-1-온 (242); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페
 닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (243); 1-(4-(2-
 (3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)에탄-1-온
 (244);
 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((4-(2-히드록시프로판-2-일)시클로
 헥실)아미노)에탄-1-온 (245); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((4-
 히드록시시클로헥실) 아미노)에탄-1-온 (246); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페
 리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (247 및 248); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-
 3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (249 및 250); (R)-
 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-플루오로-3-히드록시-3-메틸부
 틸)아미노)에탄-1-온 (251); N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥
 소에틸)헥스-5-일아미드 (252); (S)-3-아미노-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘
 -1-일)부탄-1-온 (253); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록
 시부탄-1-온 (254 및 255); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아
 미노)에탄-1-온 (256); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-(이소프로필
 아미노)부탄-1-온 (257); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일) 메틸)피페리딘-
 4-일)-1H-인돌 (258); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-
 일)-1H-인돌 (259); N-(3-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)페닐) 메
 탄술폰아미드 (260); 2-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메틸)티아졸
 (261); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌
 (262); 5-(1-(4-(1H-이미다졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (263);
 3-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조트릴 (264); 2-(3,4-디메
 톡시페닐)-5-(1-(2-에틸부틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (265); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-
 5-(1-((2-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌 (266); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-
 (1-((4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (267); 5-(1-((1H-이미다졸-5-일) 메틸)피페리딘-
 4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (268); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-(3-(트리
 플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (269); 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피
 페리딘-1-일)메틸)-N,N-디메틸아닐린 (270); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-(4-(트리플루오로메톡
 시)벤질)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (271); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-
 1-일)아세틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (272); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-
 5-일)피페리딘-1-일)-N-(1-이소프로필피페리딘-4-일)아세트아미드 (273); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프
 로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(4-메틸피페라진-1-일) 에탄-1-온 (274); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-
 이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (275); 2-(4-(2-
 (3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-히드록시에틸) 아세트아미드 (276); 2-(4-
 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3-히드록시프로필)아세트아미드 (277);

(S)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (278); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-((1r,4r)-4-(2-히드록시프로판-2-일)시클로헥실)아세트아미드 (279); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(1-이소프로필피페리딘-4-일) 피페리딘-3-카르복스아미드 (280 및 281); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (282 및 283); (S)-2-(3-(4-아세틸피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (284); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-이소프로필피페리딘-3-카르복스아미드 (285); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-이소프로필피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (286); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (287); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-이소프로필-N-메틸피페리딘-3-카르복스아미드 (288); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (289); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (290); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (291); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3S)-3-(3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (292); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(2-(피롤리딘-1-일) 에틸)피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (293); (S)-2-(3-(4-(4-브로모벤질)피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (294); (S)-N-(2-아세트아미도에틸)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸) 피페리딘-3-카르복스아미드 (295); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(1-(히드록시메틸)시클로헥틸)피페리딘-3-카르복스아미드 (296); (S)-N-(시아노메틸)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복스아미드 (297); (S)-N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복스아미드 (298); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3S)-3-(옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (299); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3S)-3-(2,5-디메틸피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (300); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((S)-3-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (301); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-이소프로필피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (302); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (303); (R)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-이소프로필-N-메틸피페리딘-3-카르복스아미드 (304); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (305); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (306); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (307); (R)-N-(시아노메틸)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복스아미드 (308); (R)-N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복스아미드 (309); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3R)-3-(옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카르보닐)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (310); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3R)-3-(2,5-디메틸피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (311); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (312); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-히드록시에탄-1-온 (313); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-이소프로폭시에탄-1-온 (314); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((1-메틸피페리딘-4-일) 옥시)에탄-1-온 (315); tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (316); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-3-올 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 (317 및

318); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(3-플루오로피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (319 및 320); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(3-플루오로피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (321, 322, 323, 및 324); 5-(3,3-디플루오로피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (325); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-2-온 (326); 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (328); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (329); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-3-(피페리딘-1-일)프로판-1-온 (330); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-(1H-이미다졸-1-일)부탄-1-온 (331); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(1H-인돌-3-일)에탄-1-온 (332); 4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄아미드 (333); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에탄-1-온 (334); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피리딘-3-일)에탄-1-온 (335); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (336); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(1H-인돌-1-일)프로판-1-온 (337); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-(디메틸아미노)페닐)에탄-1-온 (338); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-온 (339); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(디메틸아미노)프로판-1-온 (340); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(1H-테트라졸-5-일)에탄-1-온 (341); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피라진-2-일)에탄-1-온 (342); N-(4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드 (343); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(1H-피롤-1-일)프로판-1-온 (344); 1-(4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (345); 4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸-4-옥소부탄아미드 (346); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸술포닐)에탄-1-온 (347); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(피리딘-3-일) 프로판-1-온 (348); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피리딘-3-일옥시)에탄-1-온 (349); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온 (350); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-(디메틸아미노)부탄-1-온 (351); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (352); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (353); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (354); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (355); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-N-에틸피페리딘-1-카르복사미드 (356); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-N-페닐피페리딘-1-카르복사미드 (357); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-N-(푸란-2-일메틸) 피페리딘-1-카르복사미드 (358); 1-([1,4'-비피페리딘]-1'-일)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (359); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸) 아세트아미드 (360); 1-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (361); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(4-이소프로필피페라진-1-일)에탄-1-온 (362); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (363); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-1-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (364); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-N-메틸아세트아미드 (365); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일) 에탄-1-온 (366); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-메틸아세트아미드 (367); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(4-

(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에탄-1-온 (368); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트) 피페리딘-4-카르복사미드 (369); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (370); (R)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (371); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-에틸아세트아미드 (372); (R)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일) 에탄-1-온 (373); (S)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (374); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드 (375); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필) 아세트아미드 (376); N-(sec-부틸)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (377); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(펜탄-3-일)아세트아미드 (378); N-(2-아세트아미도에틸)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (379); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)아세트아미드 (380); N-(시아노메틸)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (381); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)아세트아미드 (382); N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (383); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(4-술포모일페네틸)아세트아미드 (384); N-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (385); 2-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세트아미도)에탄-1-술포산 (386); N-(5-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (387); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(4-(피롤리딘-1-일)부틸)아세트아미드 (388); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌 (389); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (391 및 392); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (393); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3-메틸부탄-2-일)아미노)에탄-1-온 (394); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (395); 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (399); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (400); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (401); N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)헵트-6-인아미드 (411); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (412); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 (413); tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (414); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (418, 420-421); 및 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디메틸피페리딘-3-카르복사미드 (419)로부터 선택된 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 염증성 또는 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 자가면역 질환 또는 염증성 질환이 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다발성

경화증 (MS), 및 쇼그렌 증후군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

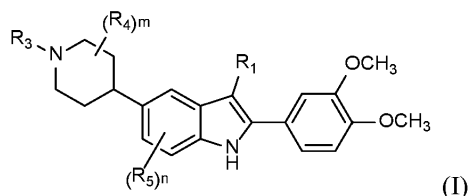
- [0001] 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2016년 7월 30일에 출원된 인도 가출원 일련 번호 201611026137의 이익을 청구하며, 그 전문이 본원에 포함된다.
- [0003] 본 발명은 일반적으로 톨-유사 수용체 7, 8 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달의 억제제로서 유용한 디메톡시페닐 치환된 인돌 화합물에 관한 것이다. 디메톡시페닐 치환된 인돌 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 발명은 추가로 TLR 조정과 연관된 상태, 예컨대 염증성 및 자가면역 질환의 치료에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 포유동물에서 TLR의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.
- [0004] 톨/IL-1 수용체 패밀리의 구성원은 염증 및 숙주 저항성의 중요한 조절제이다. 톨-유사 수용체 패밀리는 박테리아, 진균, 기생충, 및 바이러스를 포함한 감염성 유기체로부터 유도된 분자 패턴을 인식한다 (문헌 [Kawai, T. et al., Nature Immunol., 11:373-384 (2010)]에서 검토됨). 수용체에 결합하는 리간드는 톨/IL-1 수용체 (TIR) 도메인으로 명명되는 수용체에서 보존된 세포질 모티프로의 어댑터 분자의 이량체화 및 동원을 유도한다. TLR3을 제외하고는, 모든 TLR은 어댑터 분자 MyD88을 동원한다. IL-1 수용체 패밀리는 또한 세포질 TIR 모티프를 함유하고, 리간드 결합 시 MyD88을 동원한다 (문헌 [Sims, J.E. et al., Nature Rev. Immunol., 10:89-102 (2010)]에서 검토됨).
- [0005] 톨-유사 수용체 (TLR)는 1차 방어에 참여하는 진화론적으로 보존된 막횡단 선천성 면역 수용체의 패밀리아이다. 패턴 인식 수용체로서, TLR는 병원체 연관 분자 패턴 (PAMP)에 의해 활성화되어 외래 분자에 대해 보호하거나, 또는 위험 연관 분자 패턴 (DAMP)에 의해 활성화되어 손상된 조직으로부터 보호한다. 총 13종의 TLR 패밀리가 구성원이 확인된 바 있고, 인간에서는 10종이 확인되었고, 이는 세포 표면 또는 엔도솜 구획에 걸쳐 있다. 세트 중에 TLR7-9는, 엔도솜에 위치하고, 단일-가닥 RNA (TLR7 및 TLR8) 또는 시토신-포스페이트-구아닌 (CpG) 모티프를 함유한 비메틸화 단일-가닥 DNA (TLR9)에 반응한다.
- [0006] TLR7/8/9의 활성화는 다양한 염증 반응 (시토카인 생산, B 세포 활성화 및 IgG 생산, 제I형 인터페론 반응)를 개시할 수 있다. 자가면역 장애의 경우에, TLR7/8/9의 이상 지속 활성화는 질환 상태의 악화로 이어진다. 마우스에서 TLR7의 과다발현이 자가면역 질환을 악화시키는 것을 나타낸 반면, 마우스에서 TLR7의 녹아웃은 루푸스-경향 MRL/lpr 마우스에서의 질환에 대해 보호적임이 확인되었다. TLR7 및 9의 이중 녹아웃은 추가로 증진된 보호를 나타냈다.
- [0007] 수많은 상태가 시토카인, IFN 생산 및 B 세포 활성화의 조정을 수반하는 치료에 의해 이익을 얻을 수 있으므로, TLR7 및/또는 TLR8 및/또는 TLR9를 조절할 수 있는 신규 화합물 및 이들 화합물을 사용하는 방법이 매우 다양한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공할 수 있음은 즉시 명백하다.
- [0008] 본 발명은 TLR7/8/9를 통한 신호전달의 효과적 억제제인 것으로 확인된 디메톡시페닐 치환된 인돌 화합물의 신규 부류에 관한 것이다. 이들 화합물은 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수, 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 것으로 제공된다.

발명의 내용

- [0009] 본 발명은 톨-유사 수용체 7, 8 또는 9를 통한 신호전달의 억제체로서 유용하고, 증식성 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환의 치료에 유용한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.
- [0010] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0011] 본 발명은 또한, 톨-유사 수용체 7, 8 또는 9의 억제를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 톨-유사 수용체 7, 8 또는 9를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0012] 본 발명 또한 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0013] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8 또는 9 활성과 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 톨-유사 수용체 7, 8 또는 9 활성과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0014] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 제조하는 방법 및 그를 위한 중간체를 또한 제공한다.
- [0015] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 제공한다.
- [0016] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8 또는 9 관련 상태, 예컨대 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 증식성 질환의 예방 또는 치료를 위한 의학의 제조를 위한, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물의 용도를 제공한다.
- [0017] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 다양한 톨-유사 수용체 7, 8 또는 9 관련 상태를 치료, 예방, 또는 치유하는데 사용될 수 있다. 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물은 다양한 치료 영역, 예컨대 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 증식성 질환에서 질환 또는 장애의 진행을 치료, 예방 또는 저속화시키는데 유용하다.
- [0018] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 본 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 본 발명의 제1 측면은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



- [0020] 여기서
- [0021] R₁은 H, Cl, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시-플루오로알킬, -CR₂=CH₂, C₃₋₆ 시클로알킬, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고;
- [0022] R₃은
- [0023] (a) -L₁-A; 또는

[0025] (b) H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 히드록시-플루오로알킬, -CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x, -(CR_xR_x)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃ 알킬), -CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂NHC(O)(CR_xR_x)₁₋₄C≡CH, -C(O)H, -C(O)(C₁₋₆ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 클로로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(C₁₋₆ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅ 히드록시-플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x((CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬)), -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xR_x, -C(O)CR_x(NH₂)(CR_xR_x)₁₋₄NR_xC(O)NR_xR_x, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₀₋₁C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_y, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_xR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CHR_y(CH₂OH)), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xR_y, -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ 플루오로알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₄ 히드록시알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_y(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xCH(C₁₋₄ 알킬)(C₁₋₃ 히드록시알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH, -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂C(O)N(CH₂CH₃)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₄ 알킬), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃ 플루오로알킬), -(CH₂)₀₋₂S(O)₂NR_xR_x, -C(O)C(O)OH, -C(O)C(O)NR_xR_y, 또는 -C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)₁₋₂NR_xR_y이고;

[0026] L₁은 결합, -(CR_xR_x)₁₋₂-, -(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-, -(CR_xR_x)₁₋₂O-, -CR_xR_xC(O)-, -(CR_xR_x)₂NR_x(CR_xR_x)₀₋₁-, -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₄-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₀₋₂-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂N(C₁₋₂ 히드록시알킬)(CR_xR_x)₀₋₂-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_x-, -(CR_xR_x)₀₋₂C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-, -(CR_xR_x)₀₋₂C(O)N(C₁₋₂ 히드록시알킬)(CR_xR_x)₁₋₂-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁O-, -C(O)(CR_xR_x)₁₋₂NHS(O)₂-, -C(O)CR_x(NH₂)CR_xR_x-, -C(O)C(O)(CR_xR_x)₀₋₂-, -C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂-, 또는 -S(O)₂-이고;

[0027] A는 2-옥사-6-아자스피로[3,3]헵타닐, 4-옥사스피로[2.5]옥타닐, 7-아자스피로[3.5]노나닐, 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 9-아자비시클로[3.3.1]노나닐, 아다만타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아제파닐, 디히드로이노닐, 디히드로피리미디노닐, 디옥시도이소티아졸리디닐, 디옥시도티아지나닐, 디옥소테트라히드로티오펜, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오펜폴리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디노닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 모르폴리노닐, 나프탈레닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피라닐, 옥사졸리디노닐, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 옥사졸릴, 페닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지노닐, 피리디노닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴놀리지노닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 -L₂-R_a 및 0 내지 4개의 R₀로 치환되고;

[0028] L₂은 결합 또는 -CR_xR_x-이고;

[0029] R_a는

[0030] (a) H, F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₅ 히드록시알킬, -(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃NHC(O)O(C₁₋₄ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_y, -(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NR_xR_y, -O(C₁₋₃ 플루오로알킬), -S(O)₂NR_xR_x, -O(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -NHS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄ 알킬), -NR_xC(O)(C₁₋₄ 알킬), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(C₁₋₅ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)CH₂N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(O)O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)NH(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)NR_xR_y, -C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, 또는 -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₃ 알킬)이거나;

[0031] (b) C₃₋₆ 시클로알킬 또는 -C(O)NH(C₃₋₆ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록

시알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, 및 -C(O)O(C₁₋₃ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되거나; 또는

[0032] (c) A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁, -NR_xA₁, 또는 -C(O)NR_xA₁이며, 여기서 A₁은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로피콜로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜일, 또는 트리아졸릴이고, 각각의 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, -CH₂(브로모페닐), 및 -CH₂CH₂(피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0033] 각각의 R₅는 독립적으로 F, -CH₃, -CF₃, 또는 -OCH₃이고;

[0034] 각각의 R_x는 독립적으로 H 또는 -CH₃이고;

[0035] 각각의 R_y는 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0036] R₂는 H, C₁₋₂ 알킬, 또는 C₁₋₂ 플루오로알킬이고;

[0037] 각각의 R₄는 독립적으로 F 또는 -OH이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착되어 있는 2개의 R₄는 =O를 형성하고;

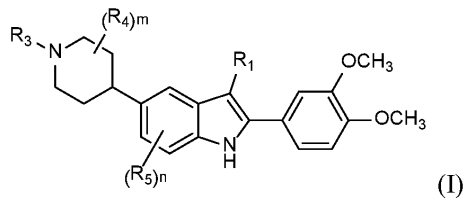
[0038] R₅는 F, Cl, -CN, C₁₋₂ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, 또는 -OCH₃이고;

[0039] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0040] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0041] 단 R₁이 -CH₃인 경우에, R₃은 -CH₂CH₂NH(CH₃)이 아니다.

[0042] 본 발명의 제2 측면은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



[0043]

[0044] 여기서

[0045] R₁은 H, Cl, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시-플루오로알킬, -CR₂=CH₂, C₃₋₆ 시클로알킬, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고;

[0046] R₃은

[0047] (a) -L₁-A; 또는

[0048] (b) H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 히드록시-플루오로알킬, -CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x, -(CR_xR_x)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₄O(CR_xR_x)₁₋₃O(C₁₋₃ 알킬), -CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)OC(CH₃)₃, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_xR_y, -(CR_xR_x)₀₋₃NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -CH₂CH(OH)CH₂NR_xR_y, -C(O)H, -C(O)(C₁₋₆ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 클로로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), -(CR_xR_x)₀₋₃C(O)OH, -C(O)(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂O(CR_xR_x)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xNR_xS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃NR_yR_y, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₂NR_y(C₁₋₆ 히드록시알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(C₁₋₅ 히드록시-플루오로알킬), -C(O)(CR_xR_x)₀₋₁NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 히드록

시알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x((CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬)), $-C(O)CR_x(NH_2)(CR_xR_x)_{1-4}NR_xR_x$, $-C(O)CR_x(NH_2)(CR_xR_x)_{1-4}NR_xC(O)NR_xR_x$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}NR_x(CH_2)_{0-1}C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{0-1}C(O)(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-3}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CHR_y(CH_2OH))$, $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_yR_y$, $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_y(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_xCH(C_{1-4}$ 알킬)(C_{1-3} 히드록시알킬), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}S(O)_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)N(CH_2CH_3)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2NR_xR_x$, $-C(O)C(O)OH$, $-C(O)C(O)NR_yR_y$, 또는 $-C(O)C(O)NR_y(CR_xR_x)_{1-2}NR_yR_y$ 이고;

[0049] L_1 은 결합, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}O-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-(CR_xR_x)_2NR_x(CR_xR_x)_{0-1}-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-4}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CR_xR_x)_{0-2}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}N(C_{1-2}$ 히드록시알킬)($CR_xR_x)_{0-2}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_x-$, $-(CR_xR_x)_{0-2}C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-(CR_xR_x)_{0-2}C(O)N(C_{1-2}$ 히드록시알킬)($CR_xR_x)_{1-2}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}O-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}NHS(O)_2-$, $-C(O)CR_x(NH_2)CR_xR_x-$, $-C(O)C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$, $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}-$, 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

[0050] A는 2-옥사-6-아자스피로[3,3]헵타닐, 4-옥사스피로[2.5]옥타닐, 7-아자스피로[3.5]노나닐, 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 9-아자비시클로[3.3.1]노나닐, 아다만타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아제파닐, 디히드로이노닐, 디히드로피리미디노닐, 디옥시도이소티아졸리디닐, 디옥시도티아지나닐, 디옥소테트라히드로티오펜, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오모르폴리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디노닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 모르폴리노닐, 나프탈레닐, 옥타히드로시클로펜타[b]피라닐, 옥사졸리디노닐, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 옥사졸릴, 페닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지노닐, 피리디노닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴놀리지노닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환되고;

[0051] L_2 은 결합 또는 $-CR_xR_x-$ 이고;

[0052] R_a 는

[0053] (a) H, F, Cl, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_yR_y$, $-(CR_xR_x)_{1-3}C(O)NR_yR_y$, $-O(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-S(O)_2NR_xR_x$, $-O(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_xC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{0-3}C(O)OH$, $-C(O)(C_{1-5}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, 또는 $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ 알킬)이거나;

[0054] (b) C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 및 $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되거나; 또는

[0055] (c) A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, $-NR_xA_1$, 또는 $-C(O)NR_xA_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-CH_2$ (브로모페닐), 및 $-CH_2CH_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

- [0056] 각각의 R_6 는 독립적으로 F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{OCH}_3$ 이고;
- [0057] 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;
- [0058] 각각의 R_y 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0059] R_z 는 H, C_{1-2} 알킬, 또는 C_{1-2} 플루오로알킬이고;
- [0060] 각각의 R_4 는 독립적으로 F 또는 $-\text{OH}$ 이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착되어 있는 2개의 R_4 는 $=\text{O}$ 를 형성하고;
- [0061] R_5 는 F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, 또는 $-\text{OCH}_3$ 이고;
- [0062] m 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0063] n 은 0, 1, 또는 2이고;
- [0064] 단 R_1 이 $-\text{CH}_3$ 인 경우에, R_3 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 이 아니다.
- [0065] 한 실시양태는
- [0066] R_1 은 H, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시-플루오로알킬, $-\text{CR}_z=\text{CH}_2$, C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고;
- [0067] R_3 은
- [0068] (a) $-\text{L}_1-\text{A}$; 또는
- [0069] (b) H, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CHR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 클로로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로피라닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{에톡시피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{C}(\text{R}_x)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{C}_{1-4}$ 알킬)) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 히드록시-플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-6}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), 또는 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬)이고;
- [0070] L_1 은 결합, $-\text{CR}_x\text{R}_x-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_2\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{O}-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ 이고;
- [0071] A는 아다만타닐, 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아제파닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아제파닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 나프탈레닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택된 고리이고, 각각은 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환되고;

- [0072] L_2 은 결합 또는 $-CR_xR_x-$ 이고;
- [0073] R_a 는
- [0074] (a) H, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}NH_2$, $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-O(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-S(O)_2NR_xR_x$, $-O(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}C(O)OH$, $-(CR_xR_x)_{1-3}C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)CH_2N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)NH(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, 또는 $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ 알킬)이거나;
- [0075] (b) C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 및 $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되거나; 또는
- [0076] (c) A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, 또는 $-C(O)NHA_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜일, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-CH_2$ (브로모페닐), 및 $-CH_2CH_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0077] 각각의 R_4 는 독립적으로 F 또는 $-OH$ 이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착되어 있는 2개의 R_4 는 $=O$ 를 형성하고;
- [0078] R_5 는 F, $-CH_3$, 또는 $-OCH_3$ 이고;
- [0079] R_b 는 $-CH_3$ 이고;
- [0080] 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;
- [0081] m은 0, 1, 또는 2이고;
- [0082] n은 0 또는 1이고;
- [0083] 단 R_1 이 $-CH_3$ 인 경우에, R_3 은 $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ 이 아닌 것인
- [0084] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0085] 한 실시양태는
- [0086] R_1 은 H, Cl, $-CN$, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시-플루오로알킬, $-CR_2=CH_2$, C_{3-6} 시클로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고;
- [0087] R_3 은
- [0088] (a) $-L_1-A$; 또는
- [0089] (b) H, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(CR_xR_x)_{1-4}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-3}C(O)OC(CH_3)_3$, $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-CHR_xCH_2NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-3}NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-S(O)_2NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 히드록시알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 클로로알킬), $-C(O)CH_2O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)CH_2S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 히드록시알킬), $-C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)$ (테트라히드로푸라닐), $-C(O)$ (테트라히드로피라닐), $-C(O)$ (피페리디닐), $-C(O)$ (에톡시피페리디닐), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 시아노알킬), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)N(C_{1-3}$ 알

킬)₂, -C(O)NR_xC(R_x)₃, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂C(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂C(O)N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂O(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂C(O)N(C₁₋₂ 알킬)₂, -C(O)CH₂NR_x(CH(CH₂OH)(C₁₋₄ 알킬)), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₅ 알킬), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₅ 히드록시-플루오로알킬), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₆ 히드록시알킬), -C(O)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -C(O)(CH₂)₁₋₃NR_x(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CH₂CH(CH₃)NR_xR_x, -C(O)CH₂CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃ 시아노알킬), -CH₂C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃ 히드록시알킬), -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂S(O)₂OH, -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)CH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃ 알킬), -CH₂C(O)NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₅ 알킬), -C(O)CH₂NR_xC(O)(C₁₋₃ 시아노알킬), 또는 -C(O)(CH₂)₁₋₃NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬)이고;

[0090] L₁은 결합, -CR_xR_x-, -CR_xR_xC(O)-, -(CR_xR_x)₂NR_x(CR_xR_x)₀₋₁-, -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₄-, -C(O)(CR_xR_x)₀₋₃-, -C(O)CR_xR_xNR_x-, -C(O)CR_xR_xO-, 또는 -C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂-이고;

[0091] A는 아다만타닐, 8-아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아제파닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아제파닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 나프탈레닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택된 고리이고, 각각은 -L₂-R_a 및 0 내지 4개의 R_b로 치환되고;

[0092] L₂은 결합 또는 -CR_xR_x-이고;

[0093] R_a는

[0094] (a) H, -CN, -OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₅ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃S(C₁₋₃ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃NHC(O)O(C₁₋₄ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃NH₂, -(CR_xR_x)₁₋₃NR_x(C₁₋₄ 알킬), -O(C₁₋₃ 플루오로알킬), -S(O)₂NR_xR_x, -O(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x, -NHS(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄ 알킬), -(CR_xR_x)₁₋₃C(O)OH, -(CR_xR_x)₁₋₃C(O)NH(C₁₋₄ 알킬), -C(O)OH, -C(O)(C₁₋₄ 알킬), -C(O)O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)NH(C₁₋₃ 시아노알킬), -C(O)NR_x(C₁₋₄ 알킬), -C(O)N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, 또는 -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₃ 알킬)이거나;

[0095] (b) C₃₋₆ 시클로알킬 또는 -C(O)NH(C₃₋₆ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, 및 -C(O)O(C₁₋₃ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되거나; 또는

[0096] (c) A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁, 또는 -C(O)NHA₁이며, 여기서 A₁는 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, -CH₂(브로모페닐), 및 -CH₂CH₂(피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0097] 각각의 R₄는 독립적으로 F 또는 -OH이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착되어 있는 2개의 R₄는 =O를 형성하고;

[0098] R₅는 F, -CH₃, 또는 -OCH₃이고;

[0099] R_b는 -CH₃이고;

[0100] 각각의 R_x는 독립적으로 H 또는 -CH₃이고;

[0101] R_z는 H, C₁₋₂ 알킬, 또는 -CF₃이고;

[0102] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0103] n은 0 또는 1이고;

- [0104] 단 R_1 이 $-CH_3$ 인 경우에, R_3 은 $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ 이 아닌 것인
- [0105] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0106] 한 실시양태는
- [0107] R_1 은 H, Cl, $-CN$, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, $-CH(CF_3)OH$, $-CH_2$ (시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐이고;
- [0108] R_3 은
- [0109] (a) $-L_1-A$; 또는
- [0110] (b) H, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-4}OCH_3$, $-(CR_xR_x)_{1-3}SCH_3$, $-CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2NR_xR_x$, $-CHR_xCH_2NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-(CH_2)_{1-2}NHC(O)(CH_2)_{1-4}C\equiv CH$, $-S(O)_2NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 히드록시알킬), $-C(O)(C_{1-2}$ 클로로알킬), $-C(O)(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-C(O)CH_2O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)CH_2S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)$ (테트라히드로푸라닐), $-C(O)$ (에톡시피페리딘), $-C(O)NR_xCH_2CN$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NR_xCH_2C(O)NH_2$, $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)NR_xC(R_x)_3$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2CN$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)N(C_{1-2}$ 알킬) $_2$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-2}$ 플루오로알킬), $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2C(O)N(C_{1-2}$ 알킬) $_2$, $-C(O)CH_2NR_x(CH(CH_2OH)(C_{1-4}$ 알킬)) $_2$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5}$ 알킬), $-C(O)CH_2NR_xCH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-6}$ 히드록시알킬), $-C(O)CH_2CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)CH_2CH(CH_3)NR_xR_x$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2CN$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3}$ 히드록시알킬), $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2S(O)_2OH$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)CH_2CH_2NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2CH_2NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-5}$ 알킬), $-C(O)CH_2NR_xC(O)CH_2CH_2CH_2CN$, 또는 $-C(O)CH_2CH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-2}$ 알킬)이고;
- [0111] L_1 은 결합, $-CHR_x-$, $-CHR_xC(O)-$, $-(CH_2)_2NR_x(CH_2)_{0-1}-$, $-CH_2C(O)NR_x(CH_2)_{0-4}-$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}-$, $-C(O)CH_2NR_x-$, $-C(O)CH_2O-$, 또는 $-C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}-$ 이고;
- [0112] A는 아다만타닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아제파닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아제파닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 나프탈레닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택된 고리이고, 각각은 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환되고;
- [0113] R_a 는
- [0114] (a) H, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-4}OCH_3$, $-(CR_xR_x)_{1-3}SCH_3$, $-CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CHR_xCH_2NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-OCF_3$, $-S(O)_2NR_xR_x$, $-OCH_2CH_2CH_2NR_xR_x$, $-NHS(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)CH_2N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NHCH_2CN$, $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)NHCH_2C(O)NR_xR_x$, 또는 $-C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ 알킬)이거나;
- [0115] (b) C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, 및 $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬)로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되거나; 또는
- [0116] (c) A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, 또는 $-C(O)NHA_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜, 또는 트리

아졸릴이고, 각각은 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, -CH₂(브로모페닐), 및 -CH₂CH₂(피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0117] 및 R₄, R₅, R_b, R_x, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인

[0118] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0119] 한 실시양태는

[0120] R₁은 H, Cl, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, -CH(CF₃)OH, -CH₂(시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐이고;

[0121] R₃은

[0122] (a) -L₁-A; 또는

[0123] (b) H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₅ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₄OCH₃, -(CR_xR_x)₁₋₃SCH₃, -CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂CH₂NH₂, -CHR_xCH₂NR_x(C₁₋₄ 알킬), -CH₂CH₂CH₂NH(CH₃), OCF₃, -S(O)₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₄ 알킬), -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(C₁₋₂ 히드록시알킬), -C(O)(C₁₋₂ 클로로알킬), -C(O)(C₁₋₃ 플루오로알킬), -C(O)CH₂O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CH₂S(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(C₁₋₃ 히드록시알킬), -C(O)CR_xR_xOC(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)(테트라히드로푸라닐), -C(O)(에톡시피페리디닐), -C(O)NR_xCH₂CN, -C(O)NH(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NR_xCH₂C(O)NH₂, -C(O)NR_xCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(O)NR_xC(R_x)₃, -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂NR_xCH₂CN, -C(O)CH₂NR_xCH₂C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂C(O)N(C₁₋₂ 알킬)₂, -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂OH, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₂ 플루오로알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -C(O)CH₂NR_xCH₂CH₂C(O)N(C₁₋₂ 알킬)₂, -C(O)CH₂NR_x(CH(CH₂OH)(C₁₋₄ 알킬)), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₅ 알킬), -C(O)CH₂NR_xCH₂CHFC(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂NR_x(C₁₋₆ 히드록시알킬), -C(O)CH₂CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -C(O)CH₂CH₂CH₂NR_x(C₁₋₃ 알킬), -C(O)CH₂CH(CH₃)NR_xR_x, -C(O)CH₂CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xCH₂CN, -CH₂C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃ 히드록시알킬), -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂S(O)₂OH, -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬), -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)CH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₃ 알킬), -CH₂C(O)NR_xCH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -CH₂C(O)NR_x(C₁₋₅ 알킬), -C(O)CH₂NR_xC(O)CH₂CH₂CH₂CN, 또는 -C(O)CH₂CH₂CH₂NR_xC(O)(C₁₋₂ 알킬)이고;

[0124] L₁은 결합, -CHR_x-, -CHR_xC(O)-, -(CH₂)₂NR_x(CH₂)₀₋₁-, -CH₂C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-, -C(O)(CH₂)₀₋₃-, -C(O)CH₂NR_x-, -C(O)CH₂O-, 또는 -C(O)NR_x(CH₂)₁₋₂-이고;

[0125] A는 아다만타닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아제파닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아제파닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 나프탈레닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택된 고리이고, 각각은 -L₂-R_a 및 0 내지 4개의 R_b로 치환되고;

[0126] L₂은 결합 또는 -CR_xR_x-이고;

[0127] R_a는

[0128] (a) H, -CN, -OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₅ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₄OCH₃, -(CR_xR_x)₁₋₃SCH₃, -CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂CH₂NH₂, -CHR_xCH₂NR_x(C₁₋₄ 알킬), -CH₂CH₂CH₂NH(CH₃), -OCF₃, -S(O)₂NR_xR_x, -OCH₂CH₂CH₂NR_xR_x, -NHS(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄ 알킬), -CH₂CH₂CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)NH(C₁₋₃ 알킬), -C(O)OH, -C(O)(C₁₋₃ 알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NHCH₂CN, -C(O)NR_x(C₁₋₄ 알킬), -C(O)N(C₁₋₃ 알킬)₂, -C(O)NHCH₂C(O)NR_xR_x, 또는 -C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)(C₁₋₃ 알킬)이거나;

[0129] (b) C₃₋₆ 시클로알킬 또는 -C(O)NH(C₃₋₆ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드

록시알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, 및 -C(O)O(C₁₋₃ 알킬)로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되거나; 또는

- [0130] (c) A₁, -CH₂A₁, -C(O)A₁, 또는 -C(O)NHA₁이며, 여기서 A₁은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜릴, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, -C(O)(C₁₋₂ 알킬), -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -NR_xR_x, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, -CH₂(브로모페닐), 및 -CH₂CH₂(피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0131] 각각의 R₄는 독립적으로 F 또는 -OH이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착되어 있는 2개의 R₄는 =O를 형성하고;
- [0132] R₅는 F, -CH₃, 또는 -OCH₃이고;
- [0133] R_b는 -CH₃이고;
- [0134] 각각의 R_x는 독립적으로 H 또는 -CH₃이고;
- [0135] m은 0, 1, 또는 2이고;
- [0136] n은 0 또는 1이고; 단 R₁이 -CH₃인 경우에, R₃은 -CH₂CH₂NH(CH₃)이 아닌 것인
- [0137] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0138] 한 실시양태는
- [0139] R₁은 H, Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)OH, -CH₂(시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐이고;
- [0140] R₃은
- [0141] (a) -L₁-A; 또는
- [0142] (b) H, -CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)CF₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH(CH₃), -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂CH(CH₃)₂), -CH₂CH₂CH₂NH(CH₃), -CH(CH₃)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHC(O)(CH₂)₄C≡CH, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂Cl, -C(O)CH₂CF₃, -C(O)CH₂CH₂CF₃, -C(O)CH₂OCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)C(CH₃)₂OC(O)CH₃, -C(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₃, -C(O)CH₂NHCH₂CN, -C(O)CH₂NHCH₂C(O)CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₃, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂OH, -C(O)CH₂NHCH₂CF₃, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -C(O)CH₂N(CH₃)CH₂CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH(CH₂OH)CH₂CH₃, -C(O)CH₂NHCH(CH₂OH)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OH, -C(O)CH₂NHCH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂NHCH₂CH(OH)CH₂OH, -C(O)CH₂N(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH(CH₃)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NHCH₂CH₂CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂NH(CH₂OH)(CH₂CH₂CH₂CH₃), -C(O)CH₂NHCH(CH₂OH)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂NH(CH(CH₂CH₃)₂), -C(O)CH₂NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂NHCH₂C(CH₃)₂CH₂OH, -C(O)CH₂NHCH(CH₂OH)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH(CH₃)NH₂, -C(O)CH₂CH₂C(O)NH₂, -C(O)CH₂CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHC(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₂CN, -CH₂C(O)NHCH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂S(O)₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃, -CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)N(CH₂CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂C(O)NHCH(CH₂CH₃)₂, -C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₂CN, -C(O)CH₂CH₂CH₂NHC(O)CH₃, 또는 -CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂CH₂C≡CH이고;
- [0143] L₁은 결합, -CHR_x-, -CH₂C(O)-, -(CH₂)₂NR_x(CH₂)₀₋₁-, -CH₂C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-, -C(O)(CH₂)₀₋₃-, -C(O)CH₂NH-,

$-C(O)CH_2O-$, 또는 $-C(O)NH(CH_2)_{1-2}-$ 이고;

[0144] A는 아다만타닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아제파닐, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필, 디아제파닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 나프탈레닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택된 고리이고, 각각은 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환되고;

[0145] L_2 은 결합 또는 $-CHR_x-$ 이고;

[0146] R_a 는

[0147] (a) H, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2C(O)OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$, $-NH(CH_2CH(CH_3)_2)$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CN$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)N(C_{1-2} 알킬)_2$, $-C(O)N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2C(O)NH_2$, 또는 $-C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 이거나;

[0148] (b) C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-C(O)NH(C_{3-6} 시클로알킬)$ 이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$, 및 $-C(O)OCH_2CH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되거나; 또는

[0149] (c) A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, 또는 $-C(O)NHA_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜일, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-OH$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-CH_2$ (브로모페닐), 및 $-CH_2CH_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0150] 각각의 R_4 는 독립적으로 F 또는 $-OH$ 이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착되어 있는 2개의 R_4 는 $=O$ 를 형성하고;

[0151] 및 R_4 , R_5 , R_b , R_x , m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인

[0152] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0153] 한 실시양태는

[0154] R_1 은 H, Cl, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)OH$, $-CH_2$ (시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐이고;

[0155] R_3 은

[0156] (a) $-L_1-A$; 또는

[0157] (b) H, $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2CH_2N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$, $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)CH_2Cl$, $-C(O)CH_2CF_3$, $-C(O)CH_2CH_2CF_3$, $-C(O)CH_2OCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)C(CH_3)_2OC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_3$, $-C(O)CH_2NHCH_2CN$, $-C(O)CH_2NHCH_2C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_3$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_2OH)_2$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2NH(CH_2OH)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2NH(CH_2OH)CH_2CH(CH_3)_2$,

$-C(O)CH_2NH(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_2OH)CH_2CH(CH_3)_2$,
 $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NH_2$,
 $-C(O)CH_2CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NHCH_2CN$, $-CH_2C(O)NHCH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$,
 $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2S(O)_2OH$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
 $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
 $-CH_2C(O)N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NHCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-CH_2C(O)NHCH(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHC(O)CH_2CH_2CH_2CN$,
또는 $-C(O)CH_2CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 이고;

[0158] L_1 은 결합, $-CHR_x-$, $-CH_2C(O)-$, $-(CH_2)_2NR_x(CH_2)_{0-1}-$, $-CH_2C(O)NR_x(CH_2)_{0-4}-$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}-$, $-C(O)CH_2NH-$,
 $-C(O)CH_2O-$, 또는 $-C(O)NH(CH_2)_{1-2}-$ 이고;

[0159] A는 아다만타닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아제파닐, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필, 디아제파닐,
푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 나프탈레닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐,
피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐,
테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택된 고리이고, 각각은 $-L_2-R_a$ 및 0 내지
4개의 R_b 로 치환되고;

[0160] L_2 은 결합 또는 $-CHR_x-$ 이고;

[0161] R_a 는

[0162] (a) H, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$,
 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2C(O)OH$, $-OCF_3$,
 $-OCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH(CH_3)_2)$, $-NH(CH_2CH(CH_3)_2)$, $-S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$,
 $-CH_2C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CN$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$,
 $-C(O)N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2C(O)NH_2$, 또는 $-C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 이거나;

[0163] (b) C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CF_3$,
및 $-C(O)OCH_2CH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되거나; 또는

[0164] (c) A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, 또는 $-C(O)NHA_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드
로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐,
피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜, 또는 트리
아졸릴이고, 각각은 $-OH$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 페닐, 트리플루오로메
틸-페닐, $-CH_2$ (브로모페닐), 및 $-CH_2CH_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0165] 각각의 R_4 는 독립적으로 F 또는 $-OH$ 이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R_4 는 $=O$ 를 형성하고;

[0166] R_5 는 F, $-CH_3$, 또는 $-OCH_3$ 이고;

[0167] R_b 는 $-CH_3$ 이고;

[0168] 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

[0169] m은 0, 1, 또는 2이고;

[0170] n은 0 또는 1인

[0171] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0172] 한 실시양태는

- [0173] R_3 은 $-L_1-A$ 이고; R_1 , R_4 , R_5 , L_1 , A , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인
- [0174] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0175] 한 실시양태는, R_3 은 $-L_1-A$ 이고; L_1 은 결합, $-CR_xR_x-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-(CR_xR_x)_2NR_x(CR_xR_x)_{0-1}-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-4}-$, $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}-$, $-C(O)CR_xR_xNR_x-$, $-C(O)CR_xR_xO-$, 또는 $-C(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}-$ 이고; R_1 , R_4 , R_5 , R_x , A , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서는 L_1 은 결합, $-CHR_x-$, $-CHR_xC(O)-$, $-(CH_2)_2NR_x(CH_2)_{0-1}-$, $-CH_2C(O)NR_x(CH_2)_{0-4}-$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}-$, $-C(O)CH_2NR_x-$, $-C(O)CH_2O-$, 또는 $-C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}-$ 인 화학식 (I)의 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서는 L_1 은 결합, $-CHR_x-$, $-CH_2C(O)-$, $-(CH_2)_2NR_x(CH_2)_{0-1}-$, $-CH_2C(O)NR_x(CH_2)_{0-4}-$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}-$, $-C(O)CH_2NH-$, $-C(O)CH_2O-$, 또는 $-C(O)NH(CH_2)_{1-2}-$ 인 화학식 (I)의 화합물이 포함된다.
- [0176] 한 실시양태는, R_3 은 $-L_1-A$ 이고; L_1 은 결합, $-CHR_x-$, $-CH_2C(O)-$, $-(CH_2)_2NR_x(CH_2)_{0-1}-$, $-CH_2C(O)NR_x(CH_2)_{0-4}-$, $-C(O)(CH_2)_{0-3}-$, $-C(O)CH_2NH-$, $-C(O)CH_2O-$, 또는 $-C(O)NH(CH_2)_{1-2}-$ 이고; A 는 아다만타닐, 아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 아제파닐, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로프로필, 디아제파닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 나프탈레닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 및 티아졸릴 (각각 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환됨)로부터 선택된 고리이고; R_1 , R_4 , R_5 , L_2 , R_a , R_b 는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0177] 한 실시양태는, R_3 은 $-L_1-A$ 이고; A 는 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환된 피페리디닐이고; R_1 , R_4 , R_5 , L_1 , L_2 , R_a , R_b 는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0178] 한 실시양태는, R_3 은 $-L_1-A$ 이고; A 는 아제파닐, 피리디닐, 피페라지닐, 시클로헥실, 이미다졸릴, 페닐, 피롤리디닐, 및 피페리디닐로부터 선택된 고리이고, 각각은 $-L_2-R_a$ 및 0 내지 4개의 R_b 로 치환되고; R_1 , R_4 , R_5 , L_2 , R_a , R_b 는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0179] 한 실시양태는, R_3 은 $-L_1-A$ 이고; L_2 은 결합 또는 $-CHR_x-$ 이고; R_1 , R_4 , R_5 , R_x , L_1 , A , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, L_2 은 결합인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, L_2 은 $-CHR_x-$ 인 화합물이 포함된다.
- [0180] 한 실시양태는, R_3 은 $-L_1-A$ 이고; R_a 는 (a) H, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-4}OCH_3$, $-(CR_xR_x)_{1-3}SCH_3$, $-CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CHR_xCH_2NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-OCF_3$, $-S(O)_2NR_xR_x$, $-OCH_2CH_2CH_2NR_xR_x$, $-NHS(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-CH_2CH_2CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)NH(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NHCH_2CN$, $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)N(C_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-C(O)NHCH_2C(O)NR_xR_x$, 또는 $-C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ 알킬); (b) C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, 및 $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬)로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되거나; 또는 (c) A_1 , $-CH_2A_1$, $-C(O)A_1$, 또는 $-C(O)NHA_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-OH$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-CH_2$ (브로모페닐), 및 $-CH_2CH_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_1 , R_4 , R_5 , R_x , L_1 , A , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_a 는 (a) H, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} 알킬, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2C(O)OH$,

$-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 이거나; (b) C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되거나; 또는 (c) A_1 , $-\text{CH}_2\text{A}_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오페닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-\text{CH}_2$ (브로모페닐), 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다.

[0181]

한 실시양태는, R_3 은 $-\text{L}_1\text{-A}$ 이고; R_a 는 H , $-\text{OH}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NH}_2$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬)이고; R_1 , R_4 , R_5 , L_1 , A , R_x , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_a 는 H , $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OCH}_3$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CHR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬)인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_a 는 A_1 , $-\text{CH}_2\text{A}_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오페닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-\text{OH}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-\text{CH}_2$ (브로모페닐), 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다.

[0182]

한 실시양태는, R_3 은 $-\text{L}_1\text{-A}$ 이고; R_a 는 C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-\text{OH}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; R_1 , R_4 , R_5 , L_1 , A , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서는, R_a 는 C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-\text{OH}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬)로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서는, R_a 는 C_{3-6} 시클로알킬 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬)이며, 여기서 각각의 시클로알킬은 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 것인 화합물이 포함된다.

[0183]

한 실시양태는, R_3 은 $-\text{L}_1\text{-A}$ 이고; R_a 는 A_1 , $-\text{CH}_2\text{A}_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오페닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-\text{OH}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-\text{CH}_2$ (브로모페닐), 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_1 , R_4 , R_5 , L_1 , A , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어

있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_a 는 A_1 , $-\text{CH}_2A_1$, $-\text{C}(\text{O})A_1$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜일, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-\text{OH}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-\text{CH}_2$ (브로모페닐), 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_a 는 A_1 , $-\text{CH}_2A_1$, $-\text{C}(\text{O})A_1$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ 이며, 여기서 A_1 은 푸라닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사졸릴, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티오펜일, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 페닐, 트리플루오로메틸-페닐, $-\text{CH}_2$ (브로모페닐), 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (피롤리디닐)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 것인 화합물이 포함된다.

[0184] 한 실시양태는

[0185] R_3 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CHR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 클로로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})$ (테트라히드로푸라닐), $-\text{C}(\text{O})$ (테트라히드로피라닐), $-\text{C}(\text{O})$ (피페리디닐), $-\text{C}(\text{O})$ (에톡시피페리디닐), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{C}(\text{R}_x)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{C}_{1-4}$ 알킬)) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 히드록시-플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-6}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), 또는 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬)이고; R_1 , R_4 , R_5 , R_x , L_1 , A, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서는, R_3 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OCH}_3$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CHR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 클로로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})$ (테트라히드로푸라닐), $-\text{C}(\text{O})$ (에톡시피페리디닐), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{C}(\text{R}_x)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}$ 플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{C}_{1-4}$ 알킬)) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-6}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$,

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬)인 화학식 (I)의 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서는 R_3 은 H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 인 화학식 (I)의 화합물이 포함된다.

[0186] 한 실시양태는, R_1 은 H , Cl , $-\text{CN}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ (시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐이고; R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_1 은 H , Cl , $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ (시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_1 은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-2} 플루오로알킬인 화합물; 및 R_1 은 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0187] 한 실시양태는, R_1 은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-2} 플루오로알킬이고; R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_1 은 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0188] 한 실시양태는, R_1 은 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 이고; R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0189] 한 실시양태는, R_1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 이고; R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0190] 한 실시양태는, R_1 은 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 이고; R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0191] 한 실시양태는, R_1 은 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 이고; R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0192] 한 실시양태는 m 이 0이고; R_1 , R_3 , R_5 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의

염을 제공한다.

[0193] 한 실시양태는 m 이 1 또는 2이고; R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 한 실시양태에서, m 은 1인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, m 은 2인 화합물이 포함된다.

[0194] 한 실시양태는 n 이 0이고; R_1 , R_3 , R_4 , 및 m 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0195] 한 실시양태는 n 이 1이고; R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , 및 m 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_5 는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0196] 한 실시양태는, R_1 은 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 이고; m 은 0이고; R_3 , R_5 , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0197] 한 실시양태는, R_1 은 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 이고; n 은 0이고; R_3 , R_4 , 및 m 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0198] 한 실시양태는, R_1 은 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 이고; m 은 0이고; n 은 0이고; R_3 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0199] 한 실시양태는, R_3 은 (a) $-\text{L}_1\text{-A}$; 또는 (b) H, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 클로로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로피라닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{에톡시피페리디닐})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{C}(\text{R}_x)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}$ 알킬) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{C}_{1-4}$ 알킬)) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 히드록시-플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-6}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 시아노알킬), 또는 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬)이고; L_1 은 결합, $-\text{CR}_x\text{R}_x-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{O}-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ 이고; R_1 , R_4 , R_5 , R_x , A, m, 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0200] 한 실시양태는, R_3 은 $-\text{L}_1\text{-A}$ 이고; L_1 은 결합, $-\text{CR}_x\text{R}_x-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{O}-$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ 이고; R_1 , R_4 , R_5 , A, m, 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0201] 한 실시양태는, R_3 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 클로로알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 플루오로알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 히드록시알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{테트라히드로피}$

라닐), $-C(O)(\text{피페리디닐})$, $-C(O)(\text{에톡시피페리디닐})$, $-C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ 시아노알킬})$, $-C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-2} \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_{1-3} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)NR_xC(R_x)_3$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3} \text{ 시아노알킬})$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)N(C_{1-3} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-2} \text{ 알킬})$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3} \text{ 히드록시알킬})$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3} \text{ 플루오로알킬})$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2O(C_{1-3} \text{ 히드록시알킬})$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2C(O)N(C_{1-2} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)CH_2NR_x(CH(CH_2OH)(C_{1-4} \text{ 알킬}))$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5} \text{ 알킬})$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5} \text{ 히드록시-플루오로알킬})$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-6} \text{ 히드록시알킬})$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_x(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)NR_xR_x$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ 시아노알킬})$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ 히드록시알킬})$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2S(O)_2OH$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)CH_2CH_2NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-CH_2C(O)NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-5} \text{ 알킬})$, $-C(O)CH_2NR_xC(O)(C_{1-3} \text{ 시아노알킬})$, 또는 $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_xC(O)(C_{1-3} \text{ 알킬})$ 이고; R_1 , R_4 , R_5 , R_x , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2CF_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0202]

한 실시양태는, R_3 은 H , $C_{1-6} \text{ 알킬}$, $C_{1-3} \text{ 플루오로알킬}$, $C_{1-5} \text{ 히드록시알킬}$, $-(CR_xR_x)_{1-4}O(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)OC(CH_3)_3$, $-S(O)_2NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-4} \text{ 알킬})$, $-C(O)(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-C(O)(C_{1-3} \text{ 히드록시알킬})$, $-C(O)(C_{1-3} \text{ 클로로알킬})$, $-C(O)(C_{1-3} \text{ 플루오로알킬})$, $-C(O)CH_2O(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-C(O)CH_2S(O)_2(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-C(O)(C_{1-3} \text{ 히드록시알킬})$, $-C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-C(O)(\text{테트라히드로푸라닐})$, $-C(O)(\text{테트라히드로피라닐})$, $-C(O)(\text{피페리디닐})$, $-C(O)(\text{에톡시피페리디닐})$, $-C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ 시아노알킬})$, $-C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-2} \text{ 알킬})$, $-C(O)N(C_{1-3} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)NR_xC(R_x)_3$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3} \text{ 시아노알킬})$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)N(C_{1-3} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-2} \text{ 알킬})$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3} \text{ 히드록시알킬})$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3} \text{ 플루오로알킬})$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2O(C_{1-3} \text{ 히드록시알킬})$, $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2C(O)N(C_{1-2} \text{ 알킬})_2$, $-C(O)CH_2NR_x(CH(CH_2OH)(C_{1-4} \text{ 알킬}))$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5} \text{ 알킬})$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5} \text{ 히드록시-플루오로알킬})$, $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-6} \text{ 히드록시알킬})$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_x(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)NR_xR_x$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ 시아노알킬})$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ 히드록시알킬})$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2S(O)_2OH$, $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)CH_2CH_2NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3} \text{ 알킬})$, $-CH_2C(O)NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-5} \text{ 알킬})$, $-C(O)CH_2NR_xC(O)(C_{1-3} \text{ 시아노알킬})$, 또는 $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_xC(O)(C_{1-3} \text{ 알킬})$ 이고; R_1 , R_4 , R_5 , R_x , L_1 , A , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_1 은 $-CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2CF_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0203]

한 실시양태는, R_3 은 H , $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)CH_2Cl$, $-C(O)CH_2CF_3$, $-C(O)CH_2CH_2CF_3$, $-C(O)CH_2OCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)C(CH_3)_2OC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_3$, $-C(O)CH_2NHCH_2CN$, $-C(O)CH_2NHCH_2C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_3$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2CF_3$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_2OH)_2$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CH_2CH(CH_3)OH$, $-C(O)CH_2NH(CH_2OH)CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NH(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2NHCH_2CHFC(CH_3)_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(O)CH_2NHCH(CH_2OH)CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NHCH_2CN$,

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 이고; R_1 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제 1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_1 은 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0204]

한 실시양태는, R_1 은 H, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ (시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐이고; R_3 , R_4 , R_5 , m , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R_1 은 H, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2$ (시클로프로필), 또는 테트라히드로피라닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_1 은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-2} 플루오로알킬인 화합물; 및 R_1 은 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 인 화합물이 포함된다.

[0205]

한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 화합물이 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드 (1); 5-([1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 디히드로클로라이드 (2); 5-(1'-(시클로프로필메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (3); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-((2-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (4); 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-올 (5); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (6); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (7); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(1-페닐피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (8); 5-(1'-벤질-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (9); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (10); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-메틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (11); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)에탄-1-올 (12); 에틸 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 피롤리딘-1-카르복실레이트 (13); 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메틸)티아졸-2-아민 (14); 5-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)퀴놀린 (15); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (16); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (17); 2-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 메틸)퀴놀린 (18); 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메틸)-N,N-디메틸나프탈렌-1-아민 (19); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(피리딘-4-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (20); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-((1R,5S)-8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌 (21); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1',2',2',6',6'-펜타메틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (22); 5-(1'-시클로프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (23); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-에틸-[1,3'-비피페리딘]-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (24); 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸시클로hexan-1-아민 (25); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (26); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(1-페닐에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (27); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(피리딘-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (28); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-((1-메틸-1H-피롤-2-일) 메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (29); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸프로판-1-아민 (30); 6-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)이소퀴놀린 (31); 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)퀴놀린 (32); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-((1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌 (33); 5-(1-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (34); 2-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)퀴놀린 (35); 8-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)퀴놀린 (36); 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-N,N-디메틸아닐린 (37); 3-(4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)메틸)페녹시)-N,N-디메틸프로판-1-아민 (38); 5-(1-(4-(1H-이미다졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (39); 2-(3,4-디메톡시

페닐)-3-메틸-5-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (40); 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1,2,3-티아디아졸 (41); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (42); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-올 (43); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-에틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (44); 5-(1-((1-벤질피롤리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (45); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(4-(피롤리딘-1-일)벤질) 피페리딘-4-일)-1H-인돌 (46); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(피리딘-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (47); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(2',2',6',6'-테트라메틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (48); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-((1-메틸피페리딘-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (49); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(3,3,3-트리플루오로프로필)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (50); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(2-메틸부틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (51); 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)프로판-1,2-디올 (52); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(3-(메틸티오)프로필)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (53); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-(2-에틸부틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (54); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-펜틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (55); 4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)부탄-2-올 (56); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-(5-메톡시펜틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (57); 5-(1'-(시클로헥실메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (58); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (59); 에틸 2-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)메틸)시클로프로판-1-카르복실레이트 (60); 5-(1'-시클로부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (61); 5-(1'-시클로펜틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (62); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (63); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(티오펜-2-일메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (64); 5-(1'-(시클로펜틸메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (65); 5-(1'-(sec-부틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (66); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(3-메틸시클로헥실)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (67); 5-(1'-시클로헥실-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (68); 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 (69); 4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)부탄산 (70); 5-(1'-(sec-부틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (71); 2-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)메틸)티아졸 (72); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(3-(트리플루오로메틸)시클로헥실)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (73); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(테트라히드로푸란-3-일)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (74); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-네오펜틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (75); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-(푸란-2-일메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (76); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소펜틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (77); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(1-메틸-1H-피롤-2-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (78); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(3-메틸시클로헥실)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (79); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(4-메틸시클로헥실)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (80); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1"-메틸-[1,4':1',4"-테르피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (81); 5-(1'-부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (82); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1'-(옥세탄-3-일)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (83); 4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)시클로헥산-1-올 (84); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(1-이소부틸피롤리딘-3-일) 피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (85); 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-이소부틸-N-메틸시클로헥산-1-아민 (89); 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-이소부틸시클로헥산-1-아민 (90); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(1-메틸아제판-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (91); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(1-이소프로필아제판-4-일)피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (92); 5-(1-(1-시클로펜틸아제판-4-일)피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (93); 5-(1-(1-(시클로프로필메틸)아제판-4-일)피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (94); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(1-이소부틸아제판-4-일)피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (95); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(1-(옥세탄-3-일)아제판-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (96); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(1-에틸아제판-4-일)피페리딘-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (97); tert-부틸 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸 카르바메이트 (99); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인

돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-아민 (100); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(피페리딘-2-일메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌 (101); 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-메틸프로판-1-아민 (102); 5-(1-(아제판-4-일)피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (103); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (104); 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)시클로헥산-1-아민 (105); 5-([1,3'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 (106); (S)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(피롤리딘-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (107); (R)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(1-(피롤리딘-2-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (108); N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)-N-메틸옥세탄-3-아민 (109); N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)-N,2-디메틸프로판-1-아민 (110); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민 (111); N-(시클로프로필메틸)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민 (112); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(에틸아미노)에탄-1-온 (113); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1,3-디메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민 (114); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3,6-디메틸-1H-인돌-디-트리플루오로아세트산 (115); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(에틸아미노) 에탄논 트리플루오로아세트산 (116); 2-(4-(3-(시클로프로필메틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 디-트리플루오로아세트산 (117); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르보니트릴-디-트리플루오로아세트산 (118); 2-(3,4-2-(4-(3-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민-디-트리플루오로아세트산 (119); 3-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 디-트리플루오로아세트산 (120); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-프로필-1H-인돌-디-트리플루오로아세트산 (121); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (122); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌-디-트리플루오로아세트산 (123); 5-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)메틸)-2-메틸옥사졸 (124); 5-(1'-((1H-이미다졸-4-일) 메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌 (125); 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)메틸)-2-메틸옥사졸 (126); 에틸 5-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)메틸)-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복실레이트 (127); 5-(1'-((1H-인돌-2-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌 (128); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-((2-메틸-1H-인돌-3-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (129); 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)메틸)-1,2,3-티아디아졸 (130); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-((3-메틸-1H-피라졸-5-일) 메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (131); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-((1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-에틸-1H-인돌 (132); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (133); 5-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)메틸)옥사졸 (134); 2-(1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)에틸) 옥사졸 (135); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일) 메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (136); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-((1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (137); 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)메틸)-3,5-디메틸이속사졸 (138); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-((3-메틸티오펜-2-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (139); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-((5-메틸티오펜-2-일) 메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (140); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-((5-페닐티오펜-2-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (141); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-(티오펜-3-일메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (142); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-((5-페닐푸란-2-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (143); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-((1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-에틸-1H-인돌 (144); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)부탄-1,4-디올 (145); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-(푸란-3-일메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (146); 5-(1'-벤질-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌 (147); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-에틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (149); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-메틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (150); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (151); 5-(1'-시클로헥틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌 (152); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-((2-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (153);

2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 디-트리플루오로아세트산 (155); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시프로필)아미노)에탄-1-온 (157); 2-([1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (158); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시에틸)아미노)에탄-1-온 (159); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((1-(히드록시메틸)시클로펜틸)아미노)에탄-1-온 (160); 2-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸) 아미노)아세트나이트릴 (161); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-((4-(디메틸아미노)시클로헥실)아미노)에탄-1-온 (162); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(((1r,3s,5R,7S)-3-히드록시아다만탄-1-일)아미노) 에탄-1-온 (163); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3-히드록시-2,2-디메틸프로필)아미노)에탄-1-온 (164); 2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (165); 2-(4-아세트-1,4-디아제판-1-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (166); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노에탄-1-온 (167); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (168); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (169); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(이소프로필(메틸)아미노) 에탄-1-온 (170); 2-(4-아세트피페라진-1-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (171); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-(테트라히드로푸란-2-카르보닐)피페라진-1-일)에탄-1-온 (172); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (173); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((1-히드록시헥산-2-일)아미노)에탄-1-온 (174); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일 아세트레이트 (175); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실산 (176); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(티아졸-2-일아미노)에타논 (177); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (178 및 179); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (180); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에타논 (181); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)-N-이소프로필피페리딘-1-카르복사미드 (182); (4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(피리딘-4-일) 메타논 (183); tert-부틸 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (184); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (185); (4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(피페리딘-4-일) 메타논 (186); (4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(4-메틸피페리딘-4-일)메타논 (187); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민-디-트리플루오로아세트산 (188); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (189); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (190); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민 (191); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-메톡시-1H-인돌 (192); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 (193); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드 (194); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민 (195); 5-([1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 디히드로클로라이드 (197); 5-(1'-(시클로프로필메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 디 트리플루오로아세트산 (198); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (199); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1'-메틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (200); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (201); 5-(1'-시클로펜틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (202); 2-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-N,N-디에틸아세트아미드, TFA (203); 3-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸) 아미노)-N,N-디에틸프로판아미드 (204); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (205); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-메틸-1H-인돌 디 트리플루오로아세트산 (206); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리

딘]-4-일)-6-메틸-1H-인돌-디트리플루오로아세트산 (207); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민 (208); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (209); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시프로필)아미노)에탄-1-온 (210); 2-([1,4'-비피페리딘]-1'-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (211); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시에틸)아미노)에탄-1-온 (212); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((1-(히드록시메틸)시클로펜틸)아미노)에탄-1-온 (213); 2-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)아세트나이트릴 (214); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((4-(디메틸아미노)시클로헥실)아미노)에탄-1-온 (215); 2-(((3-(tert-부틸)-1H-피라졸-5-일)아미노)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (216); 2-(((3s,5s,7s)-아다만탄-1-일)아미노)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (217); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(((1r,3s,5R,7S)-3-히드록시아다만탄-1-일)아미노)에탄-1-온 (218); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3-히드록시-2,2-디메틸프로필)아미노)에탄-1-온 (219); 2-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (220); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)에탄-1-온 (221); 2-(4-아세틸-1,4-디아제판-1-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (222); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노에탄-1-온 (223); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복스아미드 (224); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (225); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (226); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(이소프로필(메틸)아미노)에탄-1-온 (227); 2-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)아세트아미드 (228); 2-(4-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)-N-이소프로필아세트아미드 (229); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-(2-히드록시에톡시)에틸)아미노)에탄-1-온 (230); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((1-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)아미노)에탄-1-온 (231); 2-(((1r,4r)-4-아미노시클로헥실)아미노)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (232); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((1-히드록시부탄-2-일)아미노)에탄-1-온 (233); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((1-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)아미노)에탄-1-온 (234); (S)-2-((2,3-디히드록시프로필)아미노)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (235); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시시클로펜틸)아미노)에탄-1-온 (236); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3-히드록시부틸)아미노)에탄-1-온 (237); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-히드록시피페리딘-1-일)에탄-1-온 (238); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)에탄-1-온 (239); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-이소프로필피페라진-1-일)에탄-1-온 (240); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (241); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)에탄-1-온 (242); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (243); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (244); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((4-(2-히드록시프로판-2-일)시클로헥실)아미노)에탄-1-온 (245); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((4-히드록시시클로헥실)아미노)에탄-1-온 (246); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복스아미드 (247 및 248); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (249 및 250); (R)-1-(4-(2-

(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-플루오로-3-히드록시-3-메틸부틸)아미노)에탄-1-온 (251); N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)헥스-5-일아미드 (252); (S)-3-아미노-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 (253); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (254 및 255); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (256); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-(이소프로필아미노)부탄-1-온 (257); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (258); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일) 메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (259); N-(3-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)페닐)메탄술폰아미드 (260); 2-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)티아졸 (261); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (262); 5-(1-(4-(1H-이미다졸-1-일)벤질)피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (263); 3-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)벤조니트릴 (264); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(2-에틸부틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (265); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-((2-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (266); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-((4-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (267); 5-(1-((1H-이미다졸-5-일)메틸) 피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (268); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-(3-(트리플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (269); 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-N,N-디메틸아닐린 (270); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (271); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복스아미드 (272); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(1-이소프로필피페리딘-4-일)아세트아미드 (273); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(4-메틸피페라진-1-일) 에탄-1-온 (274); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(3-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (275); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-히드록시에틸) 아세트아미드 (276); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3-히드록시프로필)아세트아미드 (277); (S)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (278); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-((1r,4r)-4-(2-히드록시프로판-2-일)시클로헥실)아세트아미드 (279); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(1-이소프로필피페리딘-4-일) 피페리딘-3-카르복스아미드 (280 및 281); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (282 및 283); (S)-2-(3-(4-아세틸피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (284); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-이소프로필피페리딘-3-카르복스아미드 (285); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-이소프로필피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (286); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (287); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-이소프로필-N-메틸피페리딘-3-카르복스아미드 (288); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (289); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (290); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (291); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3S)-3-(3-히드록시피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (292); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(2-(피롤리딘-1-일) 에틸)피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (293); (S)-2-(3-(4-(4-브로모벤질)피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (294); (S)-N-(2-아세트아미도에틸)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸) 피페리딘-3-카르복스아미드 (295); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(1-(히드록시메틸)시클로펜틸)피페리딘-3-카

르복스아미드 (296); (S)-N-(시아노메틸)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복스아미드 (297); (S)-N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복스아미드 (298); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3S)-3-(옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (299); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3S)-3-(2,5-디메틸피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (300); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((S)-3-((S)-3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (301); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-이소프로필피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (302); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (303); (R)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-이소프로필-N-메틸피페리딘-3-카르복스아미드 (304); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (305); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (306); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(3-(4-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페라진-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (307); (R)-N-(시아노메틸)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복스아미드 (308); (R)-N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복스아미드 (309); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-((3R)-3-(옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (310); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3R)-3-(2,5-디메틸피롤리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (311); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (312); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-히드록시에탄-1-온 (313); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-이소프로폭시 에탄-1-온 (314); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((1-메틸피페리딘-4-일) 옥시)에탄-1-온 (315); tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (316); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-3-올 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 (317 및 318); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(3-플루오로피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (319 및 320); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(3-플루오로피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (321, 322, 323, 및 324); 5-(3,3-디플루오로피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (325); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-2-온 (326); 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (328); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (329); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-3-(피페리딘-1-일)프로판-1-온 (330); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-(1H-이미다졸-1-일) 부탄-1-온 (331); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(1H-인돌-3-일)에탄-1-온 (332); 4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄아미드 (333); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(1H-이미다졸-4-일)에탄-1-온 (334); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피리딘-3-일)에탄-1-온 (335); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르보닐) 피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (336); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(1H-인돌-1-일)프로판-1-온 (337); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-(디메틸아미노)페닐)에탄-1-온 (338); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-온 (339); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(디메틸아미노)프로판-1-온 (340); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(1H-테트라졸-5-일)에탄-1-온 (341); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피라진-2-일)에탄-1-온 (342); N-(4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드 (343); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(1H-피롤-1-일)프로판-

1-온 (344); 1-(4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (345); 4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸-4-옥소부탄아미드 (346); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸술포닐)에탄-1-온 (347); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(피리딘-3-일) 프로판-1-온 (348); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(피리딘-3-일옥시)에탄-1-온 (349); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온 (350); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-(디메틸아미노)부탄-1-온 (351); (S)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (352); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-히드록시부탄-1-온 (353); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (354); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (355); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-N-에틸피페리딘-1-카르복사미드 (356); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-N-페네틸피페리딘-1-카르복사미드 (357); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-N-(푸란-2-일메틸)피페리딘-1-카르복사미드 (358); 1-([1,4'-비피페리딘]-1'-일)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (359); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸) 아세트아미드 (360); 1-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (361); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(4-이소프로필피페라진-1-일)에탄-1-온 (362); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (363); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-1-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일) 에탄-1-온 (364); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-N-메틸아세트아미드 (365); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일) 에탄-1-온 (366); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-메틸아세트아미드 (367); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에탄-1-온 (368); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세틸)피페리딘-4-카르복사미드 (369); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)아세트아미드 (370); (R)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (371); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-에틸아세트아미드 (372); (R)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (373); (S)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-1-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일) 에탄-1-온 (374); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)아세트아미드 (375); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아세트아미드 (376); N-(sec-부틸)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (377); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(펜탄-3-일)아세트아미드 (378); N-(2-아세트아미도에틸)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (379); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)아세트아미드 (380); N-(시아노메틸)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (381); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)아세트아미드 (382); N-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (383); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(4-술포모일페네틸)아세트아미드 (384); N-(2-아미노-2-옥소에틸)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아

미드 (385); 2-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 아세트아미도)에탄-1-술폰산 (386); N-(5-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (387); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(4-(피롤리딘-1-일)부틸)아세트아미드 (388); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌 (389); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (391 및 392); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (393); (R)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-((3-메틸부탄-2-일)아미노)에탄-1-온 (394); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (395); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (396); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (397); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-메톡시-1H-인돌 (398); 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (399); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (400); 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (401); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (402); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (404); (R)-2-((2,3-디히드록시프로필) 아미노)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (405); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((3-히드록시부틸) 아미노)에탄-1-온 (406); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (407); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시에틸)(메틸) 아미노)에탄-1-온 (408); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-온 (409); 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)에탄-1-온 (410); N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)헵트-6-인아미드 (411); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (412); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 (413); tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (414); 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민 (415); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,3'-비피페리딘]-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (416); 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,3'-비피페리딘]-4-일)-3-메틸-1H-인돌 (417); 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (418 및 420-421); 및 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디메틸피페리딘-3-카르복사미드 (419)로부터 선택된다.

[0206] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 실시양태의 각각의 개별 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하도록 의도되는 것으로 또한 이해된다.


[0207] 정의

[0208] 본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 보다 용이하게 이해될 수 있다. 명확성을 위해, 상기 및 하기에 별개의 실시양태의 문맥에서 기재된 본 발명의 특정 특색은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성을 위해, 단일 실시양태의 문맥에서 기재된 본 발명의 다양한 특색은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시인 것으로 의도되고, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0209] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수로의 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

[0210] 본원에 사용된 어구 "화합물"은 적어도 1종의 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 화학식

(I)의 화합물 및 화학식 (I)의 2종 이상의 화합물을 포함한다.

- [0211] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.
- [0212] 본원에 기재된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개공보에 기재된 정의보다 우선한다.
- [0213] 본 발명을 기재하는데 사용된 다양한 용어의 정의가 하기 열거된다. 이들 정의는 이들이 명세서 전반에 걸쳐 (이들이 구체적 경우에 달리 제한되지 않는 한) 개별적으로 또는 보다 큰 군의 일부로서 사용되는 바와 같은 용어에 적용된다.
- [0214] 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.
- [0215] 관련 기술분야에 사용되는 정의에 따라,
- [0216] 
- [0217] 는 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하는데 사용된다.
- [0218] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 F, Cl, Br 및 I를 지칭한다.
- [0219] 용어 "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.
- [0220] 용어 "아미노"는 기 -NH₂를 지칭한다.
- [0221] 용어 "옥소"는 기 =O를 지칭한다.
- [0222] 본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분지형 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸, 및 4-메틸펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우에, 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.
- [0223] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지형 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₄ 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 -CF₃ 및 -CH₂CF₃을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0224] 본원에 사용된 용어 "클로로알킬"은 1개 이상의 염소 원자로 치환된 분지형 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₄ 클로로알킬"은 1개 이상의 염소 원자로 치환된 C₁, C₂, C₃, 및 C₄ 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 -CCl₃ 및 -CH₂CCl₃을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0225] 용어 "시아노알킬"은 1개 이상의 시아노 기로 치환된 분지형 및 직쇄 포화 알킬 기를 포함한다. 예를 들어, "시아노알킬"은 -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, 및 C₁₋₄ 시아노알킬을 포함한다.
- [0226] 용어 "아미노알킬"은 1개 이상의 아민 기로 치환된 분지형 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "아미노알킬"은 -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, 및 C₁₋₄ 아미노알킬을 포함한다.
- [0227] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지형 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시알킬"은 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, 및 C₁₋₄ 히드록시알킬을 포함한다.

- [0228] 용어 "히드록시-플루오로알킬"은 1개 이상의 히드록실 기 및 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지형 및 직쇄 둘 다의 포화 알킬 기를 포함한다. 예를 들어, "히드록시-플루오로알킬"은 $-\text{CHFCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, 및 C_{1-4} 히드록시-플루오로알킬을 포함한다.
- [0229] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터, 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 유도된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우에, 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, " $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.
- [0230] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 ($-\text{OCH}_3$)를 지칭한다. 예를 들어, " C_{1-3} 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.
- [0231] 용어 "플루오로알콕시" 및 "-O(플루오로알킬)"은 산소 연결기 ($-\text{O}-$)를 통해 부착된 상기 정의된 바와 같은 플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, " C_{1-4} 플루오로알콕시"는 C_1 , C_2 , C_3 , 및 C_4 플루오로알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0232] 본원에 사용된 용어 "알콕시알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착되는 제2 알콕시 기의 탄소 원자에 그의 산소 원자를 통해 부착된 알콕시 기, 예를 들어, 메톡시메톡시 기 ($-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$)를 지칭한다. 예를 들어, " C_{2-4} 알콕시알콕시"는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알콕시 기 예컨대 $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 및 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 을 나타낸다.
- [0233] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭한다. 페닐 고리는 비치환될 수 있거나 또는 원자가가 허용하는 만큼 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.
- [0234] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하며, 합리적 이익/위험 비에 부합하는 그 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는데 사용된다.
- [0235] 화학식 (I)의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조는 화학식 (I)의 화합물을 무정형 고체로서 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0236] 화학식 (I)의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 화학식 (I)의 화합물과, 유기인지 또는 무기인지 관계 없이, 1종 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세토니트릴 용매화물, 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화의 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0237] 다양한 형태의 전구약물이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 하기 문헌에 기재되어 있다:
- [0238] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- [0239] b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- [0240] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); 및
- [0241] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).
- [0242] 또한, 화학식 (I)의 화합물을, 그의 제조에 후속하여 단리 및 정제하여 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있고, 이어서 이는 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 (I)의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.
- [0243] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의

제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내도록 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도된다.

- [0244] "치료 유효량"은 본 발명의 화합물의 양 단독으로, 또는 청구된 화합물의 조합의 양, 또는 본 발명의 화합물의 양을 TLR7/8/9에 대한 억제제의 역할을 하는데 유효하거나 또는 자가면역 및/또는 염증성 질환 상태, 예컨대 SLE, IBD, 다발성 경화증 (MS), 및 쇼그렌 증후군, 및 류마티스 관절염을 치료하거나 또는 예방하는데 유효한 다른 활성 성분과 조합으로 포함하도록 의도된다.
- [0245] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물에서, 특히 인간에서 질환-상태의 치료를 포함하고, (a) 질환-상태가 포유동물에서, 특히 이러한 포유동물이 질환-상태의 소인이 있지만 아직 이를 앓고 있다고 진단되지는 않은 경우에 발생하는 것을 방지하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉, 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉, 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0246] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 이들 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 메틸 ($-\text{CH}_3$)은 중수소화 메틸 기 예컨대 $-\text{CD}_3$ 을 또한 포함한다.
- [0247] 유용성
- [0248] 인간 면역계는 감염, 질환 또는 사망을 유발할 수 있는 미세-기관, 바이러스 및 기생충으로부터 신체를 방어하기 위해 진화해 왔다. 복잡한 조절 메커니즘은 면역계의 다양한 세포 성분이 개체에 대한 영구적 또는 중요한 손상을 유발하지 않으면서 외래 물질 또는 유기체를 표적화하는 것을 보장한다. 개시 사건은 현재 잘 이해되지는 않지만, 자가면역 질환 상태에서 면역계는 앓는 개체에서 표적 기관에 대해 그의 염증 반응을 유도한다. 상이한 자가면역 질환은 전형적으로 이환된 우세 또는 초기 표적 기관 또는 조직; 예컨대 류마티스 관절염의 경우에 관절, 하시모토 갑상선염의 경우에 갑상선, 다발성 경화증의 경우에 중추 신경계, 제I형 당뇨병의 경우에 췌장, 및 염증성 장 질환의 경우에 장에 의해 특징화된다.
- [0249] 본 발명의 화합물은 툴-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달을 억제한다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 1종 이상의 TLR7, TLR8 또는 TLR9를 통한 신호전달의 억제와 연관된 상태를 치료하는데 유용성을 갖는다. 이러한 상태는 TLR7, TLR8 또는 TLR9 수용체 연관 질환을 포함하며, 시토키인 수준이 세포내 신호전달의 결과로서 조정된다.
- [0250] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환 상태의 치료를 포함하며, (a) 포유동물 (특히 상기 포유동물이 질환 상태에 대해 소인이 있지만, 아직 이를 앓는 것으로 진단되지는 않은 경우)에서의 질환 상태의 발생을 예방 또는 지연시키는 것; (b) 질환 상태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 증상 또는 질환 상태의 완전 또는 부분 감소를 달성하는 것, 및/또는 질환 또는 장애 및/또는 그의 증상을 완화하고, 호전시키고, 경감시키고 치유하는 것을 포함한다.
- [0251] TLR7, TLR8 또는 TLR9의 선택적 억제제로서의 그의 활성을 고려하여, 화학식 (I)의 화합물은 TLR7, TLR8 또는 TLR9 패밀리 수용체 연관 질환, 비제한적으로, 염증성 질환 예컨대 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성 폐 질환; 자가면역 질환 예컨대 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 건선; 자가-염증성 질환 예컨대 크리오피린-연관 주기성 증후군 (CAPS), TNF 수용체 연관 주기성 증후군 (TRAPS), 가족성 지중해열 (FMF), 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염; 대사 질환 예컨대 제2형 당뇨병, 아테롬성동맥경화증, 심근경색; 파괴성 골 장애 예컨대 골 재흡수 질환, 골관절염, 골다공증, 다발성 골수종-관련 골 장애; 증식성 장애 예컨대 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애 예컨대 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화 및 영아 혈관종; 감염성 질환 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크 및 시겔라증; 신경변성 질환 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈 또는 외상성 손상, 종양성 및 바이러스성 질환에 의해 유발된 신경변성 질환 예컨대 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종 및 HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS 각각을 치료하는데 유용하다.
- [0252] 보다 특히, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 구체적인 상태 또는 질환은, 비제한적으로, 췌장염 (급성 또는

만성), 천식, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 췌양성 결장염, 크론병, 건선, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유도된 염증 반응, 결핵, 아테롬성동맥 경화증, 근육 변성, 악액질, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 통풍, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장 β -세포 질환; 광범성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염 및 다른 관절염, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 구폐증, 폐 사르코이드증, 골 흡수 질환, 동종이식편 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 감염에 대한 속발성 악액질, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 췌양성 결장염, 발열, 인플루엔자, 골다공증, 골관절염, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 외상성 손상으로 초래된 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈 또는 신경변성 질환; 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종을 비롯한 혈관신생 장애; 급성 간염 감염을 비롯한 바이러스성 질환 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS, ARC 또는 악성종양 및 포진; 졸중, 심근 허혈, 졸중 심장 발작 중 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재관류 손상, 혈전증, 심장 비대, 트롬빈-유도된 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도퍼옥시다제 신다제-2와 연관된 상태, 및 심상성 천포창을 포함한다. 상태가 루푸스 신염 및 전신 홍반성 루푸스 (SLE)를 포함하는 루푸스, 크론병, 췌양성 결장염, 동종이식편 거부, 류마티스 관절염, 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 심상성 천포창로부터 선택된 것인 치료 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 상태가 졸중으로부터 유발되는 뇌 허혈 재관류 손상 및 심근경색으로부터 유발되는 심장 허혈 재관류 손상을 포함한 허혈 재관류 손상으로부터 선택된 것인 치료 방법이 또한 포함된다. 또 다른 치료 방법은 상태가 다발성 골수종인 것이다.

[0253] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 피부 미만성 대 B 세포 림프종 및 원발성 CNS 림프종을 포함한 암을 치료하는데 유용하다.

[0254] 게다가, 본 발명의 TLR7, TLR8 또는 TLR9 억제제는, 시클로옥시게나제-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, 케모카인으로도 지칭되는, 유도성 염증-유발 단백질 예컨대 프로스타글란딘 엔도퍼옥시다제 신다제-2 (PGHS-2)의 발현을 억제한다. 따라서, 추가의 TLR7/8/9 연관 상태는 부종, 무통각, 열 및 통증, 예컨대 신경근육 통증, 두통, 압으로 인한 통증, 치통 및 관절염 통증을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 수의학적 바이러스 감염, 예컨대 말 감염성 빈혈 바이러스를 포함하나 이에 제한되지 않는 렌티바이러스 감염; 또는 고양이 면역결핍 바이러스, 소 면역결핍 바이러스 및 개 면역결핍 바이러스를 포함하는 레트로바이러스 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0255] 따라서 본 발명은 그의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는 이러한 상태를 치료하는 방법을 제공한다. "치료 유효량"은 단독으로 또는 조합으로 투여되어 자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환을 억제하는 경우 유효한 본 발명의 화합물의 양을 포함하도록 의도된다.

[0256] TLR7, TLR8 또는 TLR9 연관된 상태를 치료하는 방법은 화학식 (I)의 화합물 단독으로 또는 서로 및/또는 이러한 상태를 치료하는데 유용한 다른 적합한 치료제와 조합으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, "치료 유효량"은 또한 TLR7, TLR8 또는 TLR9를 억제하고/거나 TLR7, TLR8 또는 TLR9와 연관된 질환을 치료하는데 유효한 청구된 화합물의 조합의 양을 포함하도록 의도된다.

[0257] 예시적인 이러한 다른 치료제는 코르티코스테로이드, 물리프람, 칼포스틴, 시토키인-억제성 항염증 약물 (CSAID), 인터루킨-10, 글루코코르티코이드, 살리실레이트, 산화질소 및 다른 면역억제제; 핵 전위 억제제, 예컨대 데옥시시페르구알린 (DSG); 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예컨대 이부프로펜, 셀레콕시브 및 로페콕시브; 스테로이드, 예컨대 프레드니손 또는 텍사메타손; 항바이러스제, 예컨대 아바카비르; 항증식제, 예컨대 메토트렉세이트, 레플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그래프(PROGRAF)®); 항-말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸; 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; TNF- α 억제제, 예컨대 테니답, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 및 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파문(RAPAMUNE)®) 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0258] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우, 예를 들어, 의사 처방 참조집 (PDR)에 지시되거나 또는 다르게는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 양으로 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물의 투여 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 투여될 수 있다.

본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 IL-1 패밀리 수용체 매개 질환을 포함한 TLR7/8/9 수용체-연관 상태를 치료할 수 있는 제약 조성물을 또한 제공한다.

[0259] 본 발명의 조성물은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 포함할 수 있고, 예를 들어, 통상의 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 기술 예컨대 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 것에 따라 바람직한 투여의 방식에 적합한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용함으로써 제제화될 수 있다.

[0260] 따라서, 본 발명은 1종 이상의 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 추가로 포함한다.

[0261] "제약상 허용되는 담체"는 동물, 특히, 포유동물로의 생물학적 활성제의 전달을 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매체를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 다수의 인자에 따라 제제화된다. 이들은 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여되는 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및, 표적화된 치료 적응증을 비제한적으로 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 둘 다의 액체 배지, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체를 포함한다. 이러한 담체는, 다수의 상이한 성분 및 첨가제 뿐만 아니라 활성제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 다양한 이유, 예를 들어, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체의 기재, 및 그의 선택에 포함된 인자는 다양한 용이하게 이용가능한 공급원, 예컨대, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)]에서 확인되고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0262] 화학식 (I)에 따른 화합물은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있고, 이는 부위-특이적 치료의 필요 또는 화학식 (I) 화합물의 수량에 따라 달라질 수 있다.

[0263] 화학식 (I)의 화합물 및 1종 이상의 비-독성 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트 (집합적으로 "담체" 물질로서 본원에서 지칭됨) 및, 원하는 경우에, 다른 활성 성분을 포함하는 일종의 제약 조성물이 또한 본 발명내에서 포함된다. 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합한 제약 조성물 형태로, 및 의도된 치료에 유효한 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 통상의 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 포함하는 투여 단위 제제로, 예를 들어, 경구로, 점막으로, 또는 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 및 흉골내로를 비롯하여 비경구로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 포함할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 붕해제 예컨대 크로스포비돈을 포함할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐에 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.

[0264] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정 양의 활성 성분을 포함하는 투여 단위 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위의 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0265] 본원에서 고려된 임의의 제약 조성물은, 예를 들어, 임의의 허용가능하고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물을 제조하기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맛우수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 향산화제 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0266] 정제는, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대, 예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대, 예를 들어, 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대, 예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포

함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 비코팅되거나, 또는 불쾌한 맛의 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나, 또는 위장관에서 활성 성분의 분해 및 흡수를 지연시켜 그에 의해 활성 성분의 효과를 더 장기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0267] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대, 예를 들어 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0268] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대, 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀과 올리브 오일을 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0269] 수성 현탁액은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는, 예를 들어, 현탁화제, 예컨대, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 자연 발생 포스파티드, 예를 들어, 레시틴; 지방산과 알킬렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트; 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대, 예를 들어, 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린 및 아스파르탐을 포함하지만 이에 제한되지는 않은 적어도 1종의 감미제를 함유할 수 있다.

[0270] 유성 현탁액은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일; 또는 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어 액체 파라핀 중에 현탁화 시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대, 예를 들어 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 맛우수한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 감미제 중 적어도 1종 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어 향산화제, 예컨대, 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0271] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적절한 분산제, 습윤제 및 현탁화제는 상술한 바와 같다. 예시적인 보존제는, 예를 들어, 향산화제, 예를 들어, 아스코르브산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 게다가 분산성 분말 및 과립은 예를 들어 감미제; 향미제; 및 착색제 포함하나 이에 제한되지 않는 적어도 1종의 부형제를 또한 함유할 수 있다.

[0272] 그의 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물의 에멀전은, 예를 들어, 수중유 에멀전으로서 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들) 포함 또는 불포함 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제, 보존제, 및/또는 향산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스펀(Span) 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독

으로 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

- [0273] 화학식 (I)의 화합물은 또한 임의의 제약상 허용되는 및 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대, 예를 들어 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀전; 및 수성 또는 유질 현탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0274] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하기 위한 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라가칸트 검, 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식이 제약 기술분야에 널리 및 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 포함한 적합한 담체, 또는 시클로텍스트린 (즉, 캡티솔(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0275] 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 올레산이 주사제의 제조에서 용도가 발견된다.
- [0276] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀전은 예를 들어 1) 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대, 예를 들어, 대두 오일과 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 (I)을 함유하는 유상을 물과 글리세롤의 혼합물과 합하고; 3) 조합물을 가공하여 마이크로에멀전을 형성함으로써 제조될 수 있다.
- [0277] 멸균 수성 또는 유질 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 현탁액은 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대, 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 현탁액은 멸균 비-독성 허용되는 용매 또는 현탁 매질, 예컨대 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대, 예를 들어 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0278] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈, 폴리에톡실화 피마자 오일, 예컨대 크레모포르(CREMOPHOR) 계면활성제 (BASF(바스프)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 시클로텍스트린, 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-시클로텍스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 2- 및 3-히드록시프로필-시클로텍스트린을 포함한 히드록시알킬시클로텍스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는데 유리하게 사용될 수 있다.
- [0279] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하기 위해 통상적인 약학 방법에 따라 가공될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제, 및 퍼펄제를 포함할 수 있다.
- [0280] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다. 따라서, 투여 요법은 폭넓게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 상용적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50

mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한다.

[0281] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 표시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있는 바와 같이, 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.

[0282] 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클로부터 선택된 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함한다.

[0283] 본 발명은 또한 제조 물품을 포괄한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 제1 용기 내에 위치한 제약 조성물 (여기서 조성물은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함함); 및 (c) (이전에 정의된 바와 같은) 제약 조성물이 심혈관 및/또는 염증성 장애의 치료에 사용될 수 있음이 언급된 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 심혈관 및/또는 염증성 장애를 치료하기 위해 제약 조성물을 제2 치료제와 조합하여 사용할 수 있다 (이전에 정의된 바와 같은)는 것을 명시한다. 제조 물품은 추가로 (d) 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내부에 배치되고, 성분 (c)는 제2 용기의 내부 또는 외부에 배치된다. 제1 및 제2 용기 내에 배치된다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.

[0284] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하는데 사용되는 리셉터클이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0285] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 제1 용기에 대한 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 배치된다. 제2 용기의 외부에 배치되는 경우에, 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

[0286] 패키지 삽입물이 제1 용기 내에 위치하는 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 한 실시양태에서 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인된 바 있다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착성-이면 종이 또는 플라스틱 등)이다.

[0287] 제조 방법

[0288] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있는 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용되는 모든 참고문헌은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

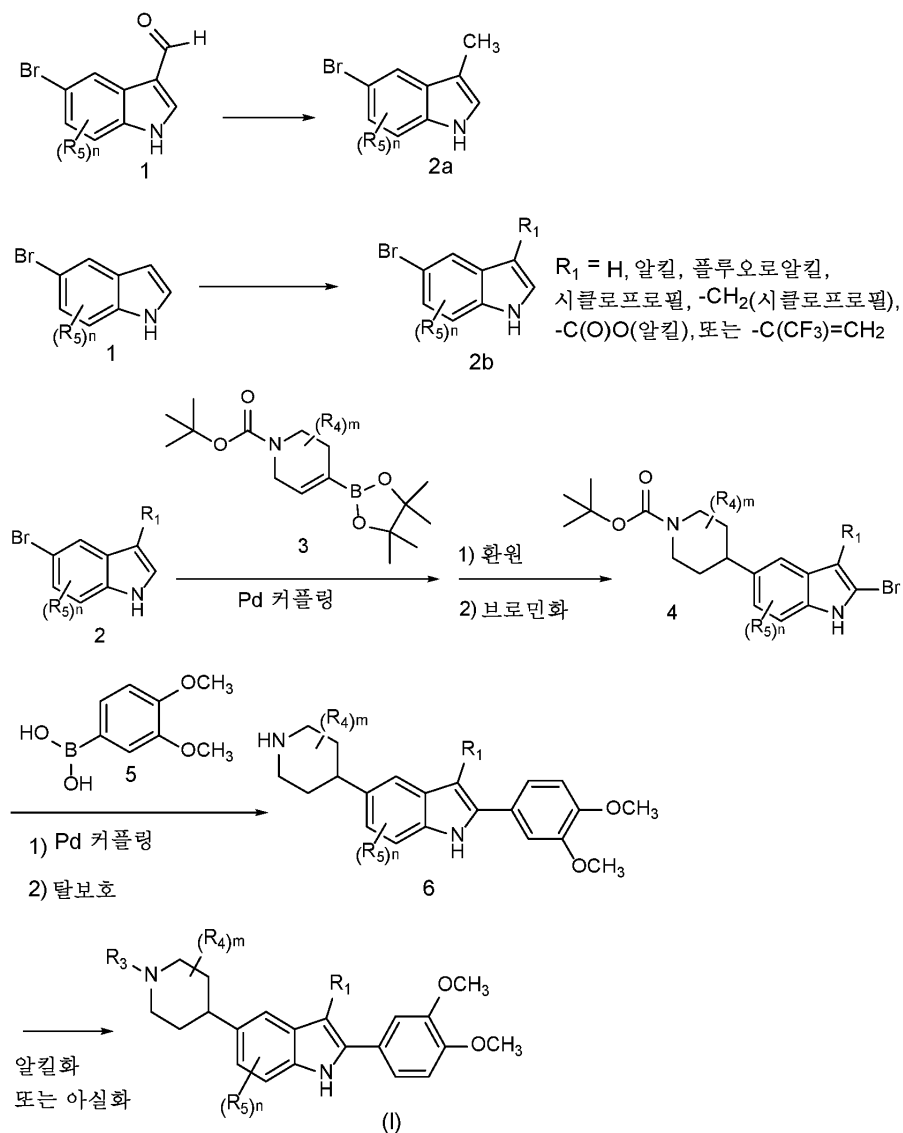
[0289] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용된 시약 및 물질에 적절한 용매 중에서 수행되며, 변환이 실시되기에 적합하다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서

용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그러한 반응을 위한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인식될 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 따라서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 방법 반응식을 또 다른 것에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인지될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 기재하고 있는 권위있는 설명은 문헌 [Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley 및 Sons, 1999)]이다.

[0290] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식에 예시된 방법을 참조하여 제조될 수 있다. 그에 제시된 바와 같이, 최종 생성물은 화학식 (I)과 동일한 구조 화학식을 갖는 화합물이다. 화학식 (I)의 임의의 화합물은 적절한 치환 하에 시약의 적합한 선택에 의해 반응식에 의해 제조될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 용매, 온도, 압력, 및 다른 반응 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조된다. 화합물의 구성성분은 여기에 또는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같다.

[0291] 반응식 1에 제시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 치환된 5-브로모인돌 (2)에 의해 출발하여 제조될 수 있다. 2는 알킬화를 통해, 3-포르밀 인돌로부터 (환원을 통함) 또는 3-H 인돌로부터 제조될 수 있다. 2와 보로네이트 3을 전이 금속 촉매된 교차 커플링한 다음, 올레핀 환원 및 Boc 탈보호에 의해 4를 제공하고, 이어서 3,4-디메톡시페닐 보론산과 커플링하고 탈보호하여 6을 제공한다. 6의 알킬화 또는 아실화는 화학식 I의 화합물의 제조로 이어진다.

[0292] 반응식 1

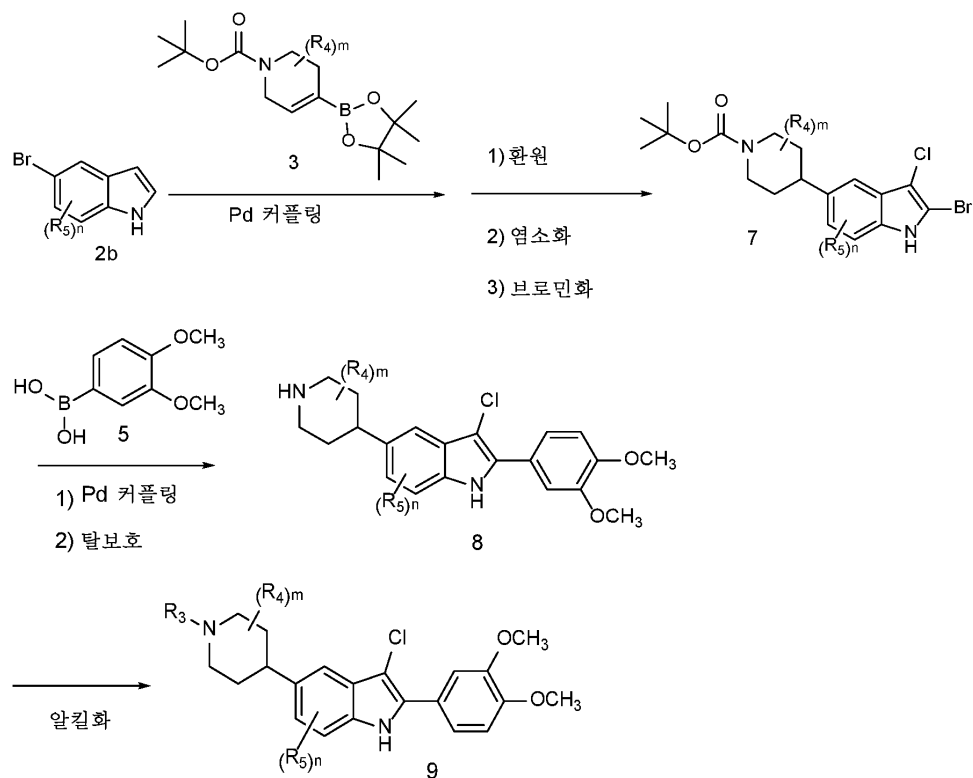


[0293]

[0294] 대안적 제조에서, 브로모인돌 2b를 우선 보로네이트 3과 커플링하고 환원할 수 있다. 염소화는 3-위치에서 선택적으로 진행되고, 브로민화하여, 이어서 디-할로겐화 화합물 7을 제공한다. 목적 화합물은 상기 약술된 화학에 의해 수득된다.

[0295]

반응식 2

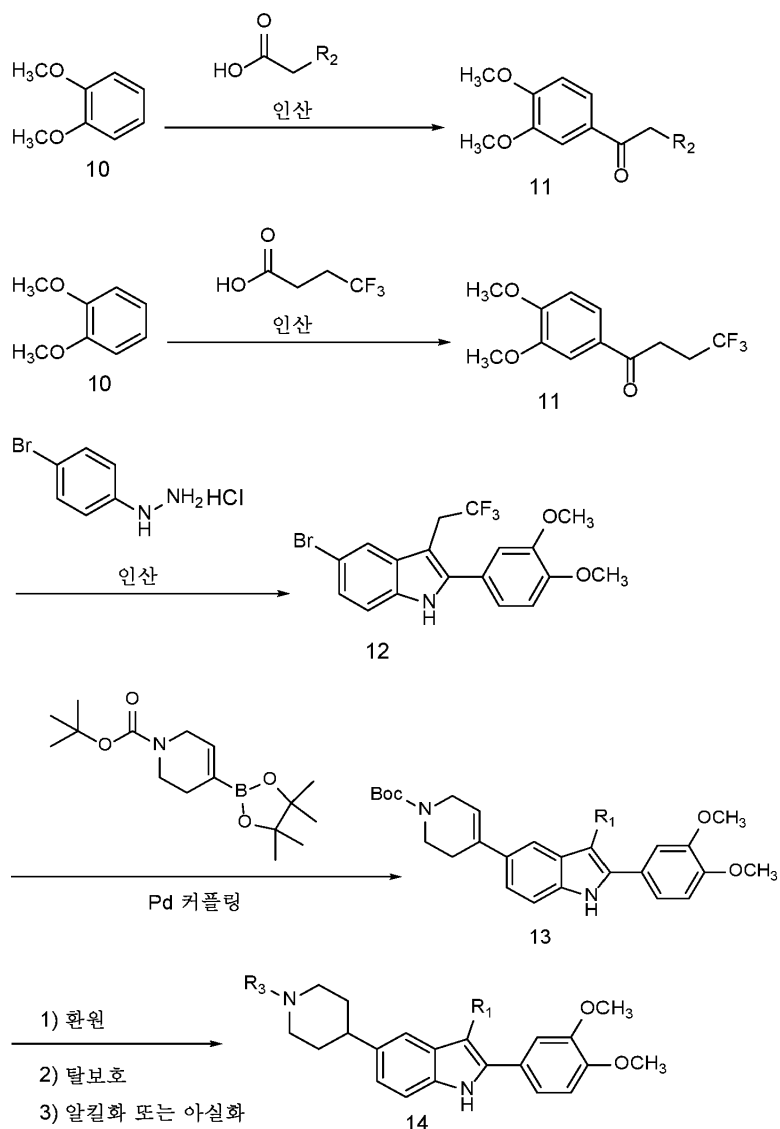


[0296]

[0297]

목적 화합물은 또한 인돌 코어의 합성을 통해 취득될 수 있다. 1,2-디메톡시벤젠의 프리델-크라프츠 아실화(Friedel-Crafts acylation)에 의해 케톤 11을 제공하고, 이는 (4-브로모페닐)히드라진과 반응시켜 5-브로모인돌 12를 제공한다. 교차 커플링, 환원, 탈보호 및 알킬화 또는 아실화를 통한 상기 기재된 바와 같은 정교화는 목적 생성물로 이어진다.

[0298] 반응식 3



[0299]

[0300] 실시예

[0301] 화학식 (I)의 화합물, 및 화학식 (I)의 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 제조는 하기 실시예에 제시된 절차 및 관련 절차를 사용하여 제조할 수 있다. 이들 실시예에서 사용된 방법 및 조건, 및 이들 실시예에서 제조된 실제 화합물은 제한하는 것으로 의도되지 않지만, 화학식 (I)의 화합물이 어떻게 제조될 수 있는지 입증하기 위해 의도된다. 이들 실시예에서 사용된 출발 물질 및 시약은, 본원에 기재된 절차에 의해 제조되지 않는 경우에, 일반적으로 상업적으로 입수가능하거나, 또는 화학 문헌에 보고되어 있거나, 또는 화학 문헌에 기재된 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0302] 약어

[0303] Ac 아세틸

[0304] ACN 아세토니트릴

[0305] AcOH 아세트산

[0306] anhyd. 무수

[0307] aq. 수성

[0308] BH_3DMS 붕소 디메틸술피드

[0309]	Bn	벤질
[0310]	Bu	부틸
[0311]	Boc	tert-부톡시카르보닐
[0312]	BOP	벤조트리아졸-1-일옥시트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0313]	CV	칼럼 부피
[0314]	DAST	(디에틸아미노)황 트리플루오라이드
[0315]	DCE	디클로로에탄
[0316]	DCM	디클로로메탄
[0317]	DMAP	디메틸아미노피리딘
[0318]	DEA	디에틸아민
[0319]	DIPEA	디이소프로필에틸아민
[0320]	DMF	디메틸포름아미드
[0321]	DMSO	디메틸설펍시드
[0322]	EDC	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
[0323]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0324]	Et	에틸
[0325]	EtOH	에탄올
[0326]	H 또는 H ₂	수소
[0327]	h, hr 또는 hrs	시간
[0328]	HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0329]	HCTU	O-(6-클로로벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0330]	hex	헥산
[0331]	i	이소
[0332]	IPA	이소프로필 알콜
[0333]	HOAc	아세트산
[0334]	HCl	염산
[0335]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0336]	LC	액체 크로마토그래피
[0337]	LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
[0338]	M	몰
[0339]	mL 또는 ml	밀리리터
[0340]	mM	밀리몰
[0341]	Me	메틸
[0342]	MeOH	메탄올
[0343]	MHz	메가헤르츠

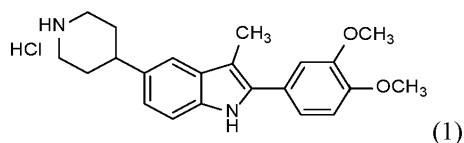
[0344]	min.	분
[0345]	mins	분
[0346]	M ⁺¹	(M+H) ⁺
[0347]	MS	질량 분광측정법
[0348]	n 또는 N	노르말
[0349]	NBS	N-브로모숙신이미드
[0350]	nm	나노미터
[0351]	nM	나노몰
[0352]	NCS	N-클로로숙신이미드
[0353]	NMP	N-메틸피롤리딘
[0354]	Pd/C	탄소 상 팔라듐
[0355]	PdCl ₂ (dppf) ₂ [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)	
[0356]	Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐
[0357]	Ph	페닐
[0358]	PPh ₃	트리페닐포스핀
[0359]	Pr	프로필
[0360]	PSI	제곱 인치당 파운드
[0361]	PyBOP	브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0362]	Ret Time	체류 시간
[0363]	sat.	포화
[0364]	SFC	초임계 유체 크로마토그래피
[0365]	TEA	트리에틸아민
[0366]	TFA	트리플루오로아세트산
[0367]	THF	테트라히드로푸란
[0368]	TsCl	4-톨루엔술폰닐 클로라이드
[0369]	분석 및 정제용 HPLC 조건:	
[0370]	방법 A1: L3 액티비티: 칼럼: (LCMS) BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상: (A)물; (B) 아세토니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0 내지 1분) 98%B (내지 1.5분) 98%-2% B (내지 1.6분); 구배 시간: 1.6분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 254 nm에서의 UV; 검출기 2: MS (ESI ⁺).	
[0371]	방법 B1: L2 액티비티(4); 칼럼: (LCMS) BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상: (A)물; (B) 아세토니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0 내지 1분) 98%B (내지 1.5분) 98%-2% B (내지 1.5 분); 구배 시간: 1.8분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 254 nm에서의 UV; 검출기 2: MS (ESI ⁺).	
[0372]	방법 C1 SCP: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물. 온도: 50 °C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.	

- [0373] 방법 D1 SCP: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 온도: 50℃; 구배: 3분의 위에 0-100% B, 100% B에 이어서 0.75-분 유지; 유량: 1.11mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0374] 방법 E1 iPAC: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18 4.6 x 50 mm 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물. 온도: 50℃; 구배: 1분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 4mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0375] 방법 F1 iPAC: 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH C18 2.1x50mm 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 온도: 50℃; 구배: 2.20분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 0.800 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0376] 방법 F1 iPAC: 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH C18 2.1x50mm 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 온도: 50℃; 구배: 2.20분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 0.800 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0377] 워터스 액퀴티 SDS: 실행 시간: 2.20분; 주석: 일반적 구배; 용매 선택 A: A1; 용매 선택 B: B1; 저압 한계: 0 psi; 고압 한계: 15000 psi; 용매 명칭 A: 100% H₂O w/0.05% TFA; 용매 명칭 B: 100% ACN w/0.05%TFA; 스위치 1: 변화 없음; 스위치 2: 변화 없음; 스위치 3: 변화 없음; 밀봉 세척: 5.0분; 챗 아웃 1: 시스템 압력; 챗 아웃 2: %B; 시스템 압력 데이터 채널: 예; 유량 데이터 채널: 아니오; %A 데이터 채널: 아니오; %B 데이터 채널: 아니오; 주요 A 압력 데이터 채널: 아니오; 저장 압력 데이터 채널: 아니오; 주요 B 압력 데이터 채널: 아니오; 저장 B 압력 데이터 채널: 아니오; 탈기기 압력 데이터 채널: 아니오; 구배 시간 (분) 유량 A% B% 곡선율: 초기 0.800 98.0 2.0; 1.00 0.800 2.0 98.0 6; 1.50 0.800 2.0 98.0 6; 1.60 0.800 98.0 2.0 11; 이벤트 실행: 예;
- [0378] (A): 칼럼-아센티스 익스프레스 C18 (50X2.1mm-2.7 μ m) 이동상 A: 물 중 10 mM NH₄COOH: ACN (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM NH₄COOH: ACN (02:98), 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 유량 = 1 mL/분.
- [0379] (B): 워터스 액퀴티 BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 마이크로미터; 완충제: HCOOH로 조정된 5 mM 아세트산암모늄 pH 5, 용매 A: 완충제:ACN (95:5), 용매 B : 완충제:ACN (5:95), 방법:%B: 0 분-5%:1.1분 -95%: 1.7분-95%, 유량: 0.8 mL/분.
- [0380] (C): 칼럼-아센티스 익스프레스 C18 (50X2.1mm-2.7 μ m) 이동상 A: 물 중 0.1%HCOOH; 이동상 B: ACN. 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.0 mL/분.
- [0381] (D): 키네텍스 XB-C18 (75x3 mm) 2.6 마이크로미터; 용매 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세트니트릴 (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세트니트릴 (02:98); 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0382] (E): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50x2.1)mm, 2.7 μ m; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:10 mM NH₄OAc를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 10 mM NH₄OAc를 갖는 물; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분.
- [0383] (F): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50x2.1)mm, 2.7 μ m; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:0.1% TFA를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:0.1% TFA; 온도를 갖는 물: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100%B; 유량: 1.1 mL/분.
- [0384] (G): 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 마이크로미터; 0.05% TFA를 갖는 용매 A = 100% 물; 0.05% TFA를 갖는 용매 B = 100% 아세트니트릴; 구배 = 1분에 걸쳐 2-98% B에 이어서 98% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0385] (H): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50X2.1mm) 1.7 μ m, 아센티스 C8 NH₄COOH 5분 M, 이동상 A:-10 mM 포름산암모늄: ACN (98:2), 이동상 B: -10 mM 포름산암모늄: ACN (2:98), 유량: 1 mL/분.
- [0386] (I) 칼럼: 선파이어 C18 (4.6x150) 밀리미터, 3.5 μ m; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 0.05% TFA를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 0.05% TFA를 갖는 물; 온도: 50℃; 구배: 12분에 걸쳐 10-100%B; 유량: 1 mL/분.

[0387] (J) 칼럼: 선파이어 C18 (4.6x150)밀리미터, 3.5 μ m; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.05% TFA를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.05% TFA를 갖는 물; 온도: 50℃; 구배: 25분에 걸쳐 10-100%B; 유량: 1 mL/분.

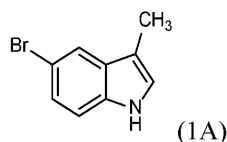
[0388] 실시예 1

[0389] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드



[0390]

[0391] 중간체 1A: 5-브로모-3-메틸-1H-인돌



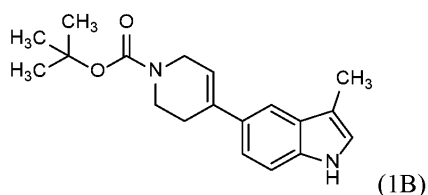
[0392]

[0393] THF (100 mL) 중 5-브로모-1H-인돌-3-카르보알데히드 (13.12 g, 58.6 mmol)의 용액을 THF (100 mL) 중 LiAlH₄ (4.89 g, 129 mmol)의 환류하는 혼합물 (환류 응축기는 2 목 플라스크에 피팅됨)에 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르 (~50 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 1N HCl을 사용하여 ~pH 3으로 산성화시키며, 빙조 중에서 냉각시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (125 mL)로 희석하고, 분리 깔때기에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 (80 g) 칼럼에 충전하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배를 사용하여 15분에 걸쳐 용리시켰다. 합한 분획을 농축시켜 5-브로모-3-메틸-1H-인돌 (5.5 g, 44.7% 수율)을 수득하였다.

[0394] LC 체류 시간 1.0분 [방법 A1].

[0395] MS (E-) m/z: 210/212 (M-H).

[0396] 중간체 1B: tert-부틸 4-(3-메틸-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



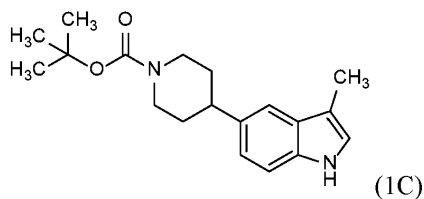
[0397]

[0398] 40 ml 반응 바이알에 들은 5-브로모-3-메틸-1H-인돌 (0.417 g, 1.985 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.041 g, 0.050 mmol), 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (0.675 g, 2.183 mmol)에 THF (10 mL)에 이어서 인산삼칼륨의 3M 수용액 (1.985 mL, 5.95 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 테플론-라이닝된 격막 캡으로 피팅하였다. 계를 진공 하에 배기시키고 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 침상물을 포함), 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 바이알을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (125 mL)로 희석하였다. 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 (24 g) 칼럼에 충전하고, 0-50% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배를 사용하여 20분에 걸쳐 용리시켰다. 합한 분획을 농축시켜 tert-부틸 4-(3-메틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.510 g, 82% 수율)을 황갈색 오일로서 수득하였다.

[0399] LC 체류 시간 1.10분 [방법 A1].

[0400] MS (E-) m/z: 313 (M-H).

[0401] 중간체 1C: tert-부틸 4-(3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



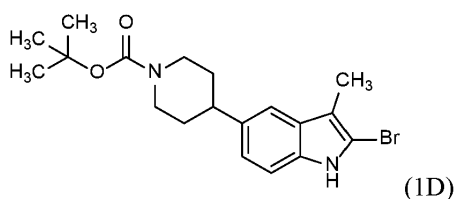
[0402]

[0403] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(3-메틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.300 g, 4.16 mmol) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 질소 기체로 퍼징하고, Pd/C (0.325 g, 0.305 mmol)를 첨가하였다. 질소 기체로 3회 펌프/퍼징한 후, 수소 기체를 풍선을 통해 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플라스크를 배기시키고 질소 기체로 충전하였다. 현탁액을 흡형 여과지를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축하였다. tert-부틸 4-(3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.10 g, 88% 수율)를 회백색 고체로서 수집하였다.

[0404] LC 체류 시간 1.15분 [방법 A1].

[0405] MS (E-) m/z: 315 (M-H).

[0406] 중간체 1D: tert-부틸 4-(2-브로모-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



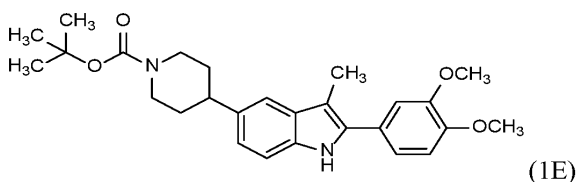
[0407]

[0408] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (1.100 g, 3.50 mmol) 및 DCE (20 mL)를 첨가하였다. NBS (0.560 g, 3.15 mmol)를 DCE 15 ml 중에 용해시키고, 첨가 깔때기를 통해 15분 기간에 걸쳐 반응물에 적가하였다. 이 첨가 후, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 10% 수성 아황산나트륨 용액 (1.0 ml)으로 토크하였다. 혼합물을 DCM (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기에 붓고, 물 (2X 50 mL)에 이어서 포화 수성 염화나트륨 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 희석하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 칼럼 (40 g)에 충전하고, 이를 30분에 걸쳐 0%-50% EtOAc/헥산을 사용한 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(2-브로모-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.05g, 76% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0409] LC 체류 시간 1.16분 [방법 A1].

[0410] MS (E-) m/z: 337/339 (M-H).

[0411] 중간체 1E: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트



[0412]

[0413] 40 ml 반응 바이알에서, tert-부틸 4-(2-브로모-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.16 g, 2.94 mmol)를 THF (10 mL) 및 (3,4-디메톡시페닐) 보론산 (0.589 g, 3.24 mmol, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.156 g, 0.191 mmol)에 녹이고, 3M 인산이칼륨 용액 (2.94 mL, 8.82 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 테플론-라이닝된 캡으로 밀봉하고, 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 가열되도록 설정하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기에 붓고, 물 (2X 50 mL)

및 포화 수성 염화나트륨 용액 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 칼럼 (40 g)에 충전하고, 이를 30분에 걸쳐 0-50% EtOAc/헥산을 사용한 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.996g, 75% 수율)를 수득하였다.

[0414] LC 체류 시간 1.16분 [방법 A1].

[0415] MS (E⁻) m/z: 451 (M-H).

[0416] 실시예 1:

[0417] 40 ml 반응 바이알에 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.21 g, 2.77 mmol)에 이어서 DCM (5 ml) 및 4M HCl/디옥산 (1.70 mL, 6.94 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, HCl (0.973 g, 91% 수율)을 수득하였다.

[0418] LC 체류 시간 0.71분 [방법 A1].

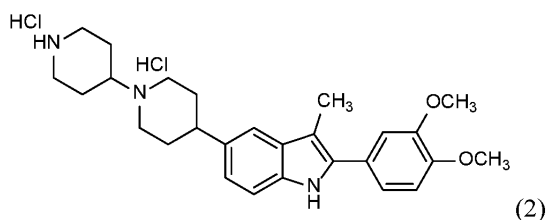
[0419] MS (E⁻) m/z: 351 (M-H).

[0420] 추가 정제 (10.0 mg)를 하기 조건에 따라 정제용 LC-MS를 사용하여 수행하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (5.7 mg, 57%)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다:

[0421] LC 체류 시간 1.18분 [C1]. MS (E⁺) m/z: 351 (M+H); LC 체류 시간 = 1.18분 [D1]. MS (E⁺) m/z: 351 (M+H).

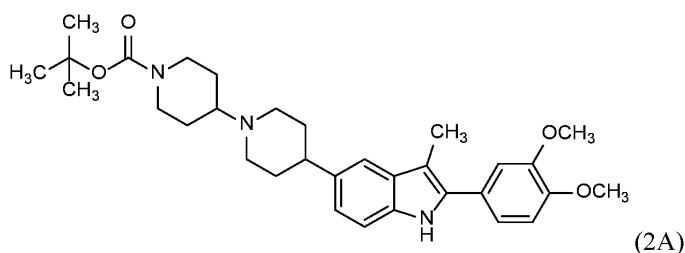
[0422] 실시예 2

[0423] 5-([1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 디히드로클로라이드



[0424]

[0425] 중간체 2A: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트



[0426]

[0427] 40 ml 반응 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, HCl (0.612 g, 1.358 mmol)을 첨가하고, DCM (5 mL). TEA (0.947 mL, 6.79 mmol)를 첨가하고, 이어서 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (0.406 g, 2.037 mmol) 및 아세트산 (0.078 mL, 1.358 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.256 g, 4.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 물 및 DCM으로 희석하고, 내용물을 분리 깔때기로 옮겼다. 층을 분리하고, 유기부를 포화 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기부를 수집하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 갈색빛 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 DCM (1 ml)으로 희석하고, 이스코 실리카 겔 칼럼 (12 g)을 충전하고, 이를 0-20% MeOH/DCM으로 용리시켰다. 합한 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-

일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트 (0.72 g, 100% 수율)를 황갈색 고체로서 수집하였다.

[0428] LC 체류 시간 0.85분 [방법 A1].

[0429] MS (E-) m/z: 534 (M-H).

[0430] 실시예 2:

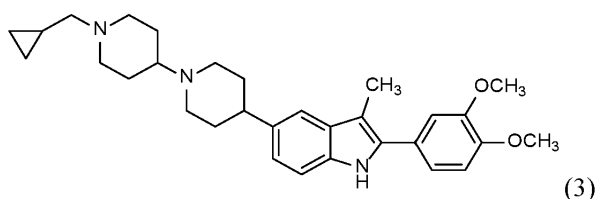
[0431] 40 ml 반응 바이알에 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-카르복실레이트 (0.700 g, 1.312 mmol)에 이어서 DCM (5 ml) 및 4M HCl/디옥산 (3.28 mL, 13.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL)에 녹이고, 고체를 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 통해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 15분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 5-([1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌, 비스 트리플루오로아세트산 (0.515 g, 78% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0432] (1) LC 체류 시간 1.18분 [C1]. MS (E-) m/z: 434 (M-H).

[0433] (2) LC 체류 시간 = 1.04분 [D1]. MS (E-) m/z: 434 (M-H).

[0434] 실시예 3

[0435] 5-(1'-(시클로프로필메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌



[0436]

[0437] 2 드롭 반응 바이알에 5-([1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 디히드로클로라이드 (0.015 g, 0.030 mmol), DCE, TEA (0.025 ml, 0.178 mmol), 시클로프로판카르브알데히드 (4.15 mg, 0.059 mmol) 및 아세트산 (1.695 μ l, 0.030 mmol)을 첨가하였다. 교반하면서, 소듐 시아노보로하이드라이드 (7.44 mg, 0.118 mmol)를 15분 후에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열되도록 하였다. 반응물을 MeOH (0.1 ml)로 켄칭하고, 농축 건조시켰다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 5-(1'-(시클로프로필메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 디 트리플루오로아세트산 (0.045 g, 30% 수율). 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

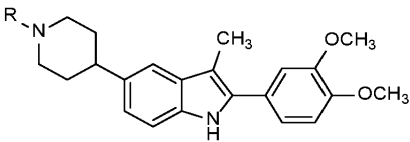
[0438] (1) LC 체류 시간 1.11분 [C1].

[0439] MS (E-) m/z: 488 (M-H).

[0440] (2) LC 체류 시간 = 1.35분 [D1].

[0441] MS (E-) m/z: 488 (M-H).

[0442] 하기 실시예를 출발 중간체로서의 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, HCl을 사용하여 실시예 2의 일반적 절차에 따라 제조하였다.



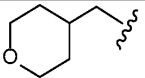
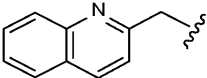
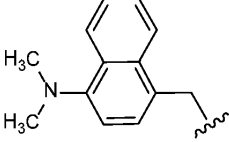
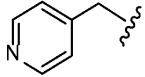
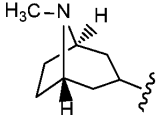
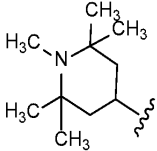
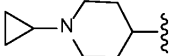
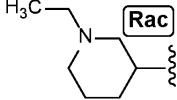
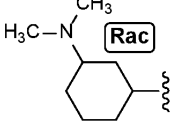
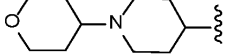
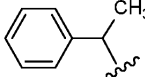
[0443]

[0444]

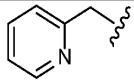
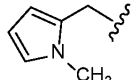
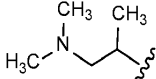
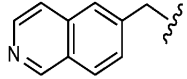
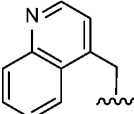
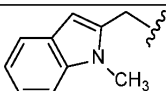
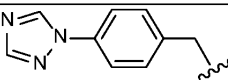
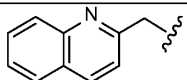
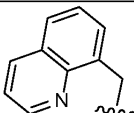
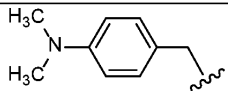
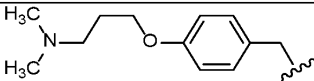
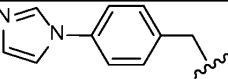
표 1

실시예 번호	R	M ⁺	RT 방법	방법
4		445.2	1.18	B
5		408.2	1.18	B
6		490.3	1.25	B
7		406.4	1.35	A
8		496.3	2.29	A
9		524.3	1.76	A
10		476.3	1.41	A
11		448.3	1.33	A
12		476.3	1.32	A
13		492.2	1.47	B
14		463.3	1.43	A
15		492.2	1.28	B
16		445.2	1.59	A

[0445]

실시예 번호	R	M ⁺	RT 방법	방법
17		449.5	1.4	
18		493.3	2.18	A
19		534.4	1.58	B
20		442.3	1.92	A
21		474.0	1.06	B1
22		504	1.11	B1
23		474	1.08	B1
24		462	1.19	B1
25		476	1.11	B1
26		518.4	1.45	A
27		457.3	1.31	B

[0446]

실시예 번호	R	M ⁺	RT 방법	방법
28		442.3	1.41	B
29		444.3	1.53	B
30		436.4	1.68	A
31		492.3	2.06	A
32		492.3	2.41	A
33		494.3	2.62	A
34		508.3	1.91	A
35		492.3	1.68	B
36		492.3	1.69	A
37		484.4	1.36	B
38		542.4	1.47	A
39		507.4	1.12	B

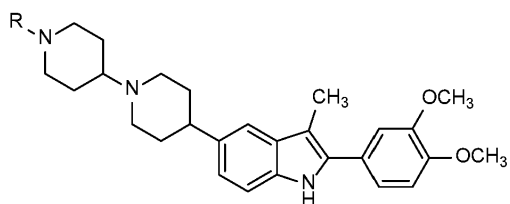
[0447]

실시예 번호	R	M ⁺	RT 방법	방법
40		445.4	1.08	B
41		449.3	1.9	A
42		539.4	1.56	A
43		409.3	1.23	A
44		462.4	1.1	B
45		510.4	1.29	B
46		510.4	1.83	B
47		442.3	1.15	B
48		490	0.67	A1
49		462	1.01	D1

[0448]

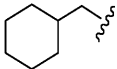
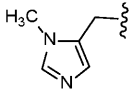
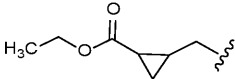


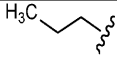

[0449]

하기 실시예를 출발 중간체로서의 5-([1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌 디히드로 클로라이드를 사용하여 실시예 3의 일반적 절차에 따라 제조하였다.

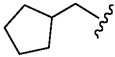
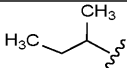
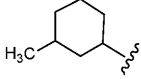

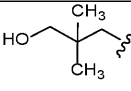
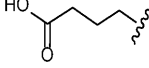
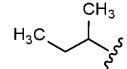
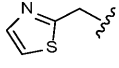
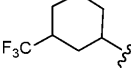
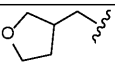
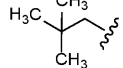
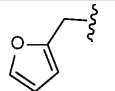
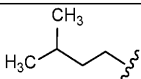


[0450]

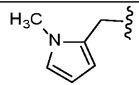
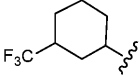
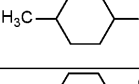
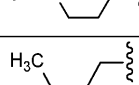
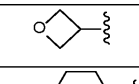
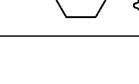
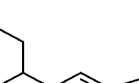
[0451] 표 2

실시예 번호	R	M+1	RT 방법	방법
50	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	530.4	1.18	B
51	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	504.4	1.23	B
52	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	508.4	1.06	B
53	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	522.4	1.19	B
54	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	518.3	1.35	B
55	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	504.4	1.26	B
56	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	506.4	1.42	A
57	$-(\text{CH}_2)_5\text{OCH}_3$	520.4	1.11	B
58		530.5	1.31	B
59		528.4	1.4	A
60		560.4	1.23	B
61		488.4	1.1	B
62		502.4	1.18	B
63		476.4	1.59	A
64		530.4	1.21	B

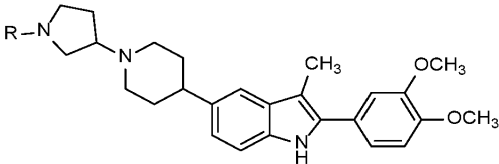
[0452]

실시예 번호	R	M+1	RT 방법	방법
65		516.3	1.74	A
66		494.4	1.08	B
67		530.4	1.22	B
68		516.4	1.22	B
69		520.4	1.14	B
70		520.4	1.11	B
71		490.4	1.16	B
72		531.3	1.57	A
73		584.4	1.97	A
74		518.4	1.11	B
75		504.4	2.1	A
76		514.4	1.17	B
77		504.4	1.83	A

[0453]

실시예 번호	R	M+1	RT 방법	방법
78		527.4	1.21	B
79		584.5	2.13	A
80		530.4	1.23	B
81		531.4	0.97	B
82		490.4	1.13	B
83		490	1.20	D1
84		532.4	1.06	B

[0454]

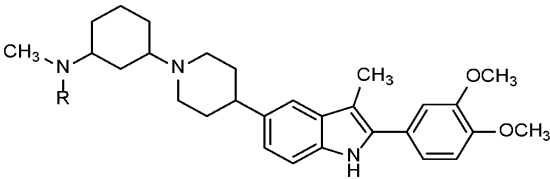


[0455]

[0456] 표 3

실시예 번호	R	M+1	RT 방법	방법
85	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	476	1.16	D1

[0457]

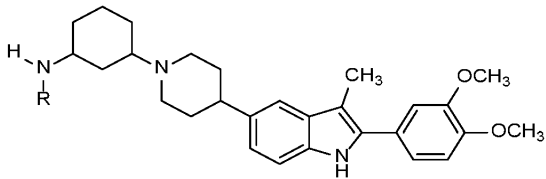


[0458]

[0459] 표 4

실시예 번호	R	M ⁺ 1	RT 방법	방법
89	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	518	1.21	D1

[0460]

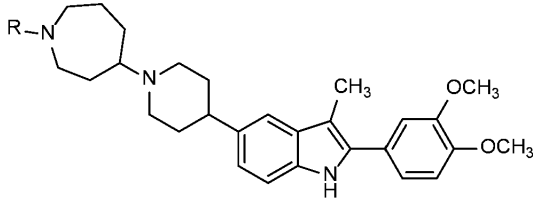


[0461]

[0462] 표 5

실시예 번호	R	M ⁺	RT 방법	방법
90	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	504	1.20	D1

[0463]



[0464]

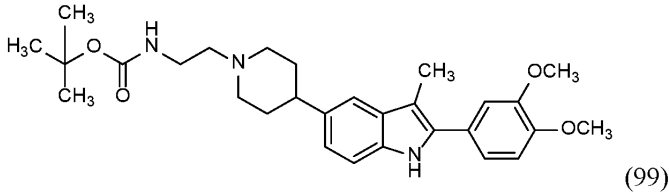
[0465] 표 6

실시예 번호	R	M ⁺	RT 방법	방법
91	-CH ₃	462	1.05	D1
92	-CH(CH ₃) ₂	490	1.08	D1
93		516	1.15	D1
94		502	1.12	D1
95		504	1.13	D1
96		504	1.05	D1
97	-CH ₂ CH ₃	476	1.02	D1

[0466]

[0467] 실시예 99

[0468] tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에틸)카르바메이트



[0469]

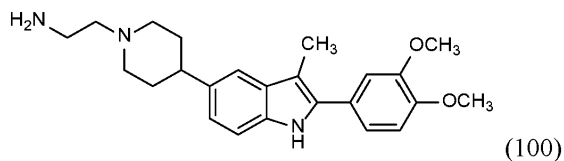
[0470] tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)카르바메이트를 출발 물질로 서의 tert-부틸-(2-옥소에틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 98의 일반적 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 25-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)카르바메이트 히드로클로라이드 (0.078 g, 75% 수율). 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0471] (1) LC 체류 시간 1.88분 [C1]. MS (E-) m/z: 494 (M-H).

[0472] (2) LC 체류 시간 = 1.60분 [D1]. MS (E-) m/z: 494 (M-H).

[0473] 실시예 100

[0474] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-아민



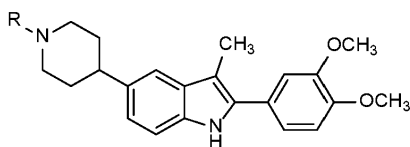
[0475]

[0476] 2 드램 반응 바이알에 tert-부틸-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)카르바메이트 (0.070 g, 0.142 mmol)에 이어서 DCM (0.5 ml) 및 4M HCl/디옥산 (0.355 mL, 1.42 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL)에 녹이고, 고체를 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 15분에 걸쳐 0%-100% B에 이어서 100% B에서 0-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄아민 (0.0055 g, 9.5% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0477] (1) LC 체류 시간 1.39분 [C1]. MS (E-) m/z: 394 (M-H).

[0478] (2) LC 체류 시간 = 1.08분 [D1]. MS (E-) m/z: 394 (M-H).

[0479] 하기 실시예를 출발 중간체로서의 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 98의 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[0480]

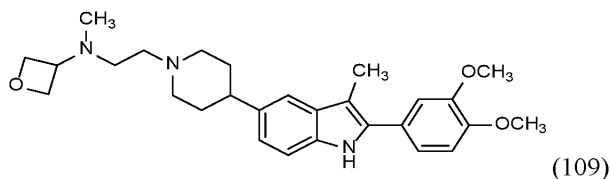
[0481] 표 7

실시예 번호	R	M ⁺	RT 방법	방법
101		448.2	1.69	A
102	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(CH ₃)	422.3	1.14	A
103		448	1.06	D1
104		420	1.04	D1
105		448	1.06	D1
106		434	1.00	D1
107		434	1.01	D1
108		434	0.99	D1

[0482]

[0483] 실시예 109

[0484] N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)-N-메틸옥세탄-3-아민



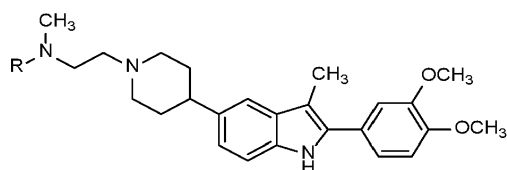
[0485]

[0486] 2 드램 바이알에 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 디히드로클로라이드 (0.018 g, 0.037 mmol), DMF (1 mL), TEA (0.026 mL, 0.187 mmol), 옥세탄-3-온 (4.05 mg, 0.056 mmol) 및 아세트산 (2.145 μ l, 0.037 mmol) 및 이 순서로 첨가하였다. 교반하면서 여기에 소듐 시아노보로히드라이드 (7.06 mg, 0.112 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)-N-메틸옥세탄-3-아민 디 트리플루오로아세트산 (0.0079 g, 44% 수율)를 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0487] (1) LC 체류 시간 1.00분 [C1]. MS (E-) m/z: 464 (M-H).

[0488] (2) LC 체류 시간 = 1.00분 [D1]. MS (E-) m/z: 464 (M-H).

[0489] 하기 실시예를 출발 중간체로서의 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 디히드로클로라이드를 사용하여 실시예 109에 대한 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[0490]

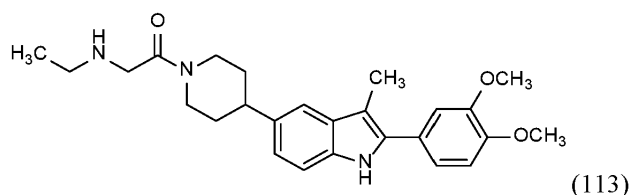
[0491] 표 8

실시예 번호	R	M ⁺	RT 방법	방법
110	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	464	1.16	D1
111	-CH ₂ CH ₃	436	1.05	D1
112		462	1.14	D1

[0492]

[0493] 실시예 113

[0494] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(에틸아미노)에탄-1-온



[0495]

[0496] 2 드램 반응 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드 (0.020 g, 0.052 mmol) 및 THF (5 mL)를 첨가하였다. 여기에 TEA (0.018 mL, 0.129 mmol)에 이어서 2-((tert-부톡시카르보닐)(에틸)아미노)아세트산 (0.016 g, 0.078 mmol), HCTU (0.064 g, 0.155 mmol) 및 DMAP (0.032 g, 0.258 mmol)를 첨가하였다. 교반하면서 여기에 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 디히드로클로라이드 (0.020 g, 0.052 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 MeOH로 희석하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(에틸아미노)에탄-1-온 (0.0079 g, 44% 수율)를 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

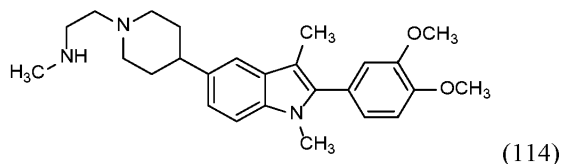
mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기부를 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 1 ml 및 TFA 1 ml로 희석하고, 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMSO 1 ml로 희석하고, 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(에틸아미노)에탄논 트리플루오로아세트산 (0.0112 g, 45% 수율). 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0497] (1) LC 체류 시간 1.42분 [C1]. MS (E-) m/z: 436 (M-H).

[0498] (2) LC 체류 시간 = 1.36분 [D1]. MS (E-) m/z: 436 (M-H).

[0499] 실시예 114

[0500] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1,3-디메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민



[0501]

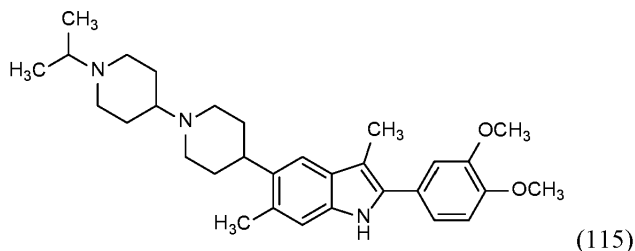
[0502] 2 드램 바이알에 tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (0.055 g, 0.108 mmol), NaH (6.50 mg, 0.271 mmol) 및 DMF (1 ml)를 0°C에서 첨가하였다. 질소 분위기 하에, 음이온을 형성되도록 하고, 0°C에서 20분에 걸쳐 평형화하였다. 여기에 메틸 아이오다이드 (0.020 ml, 0.325 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 조심스럽게 퀀칭하고, 혼합물을 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 잔류물에 DCM (1 ml) 및 TFA (0.5 ml)를 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막고, 반응 혼합물을 질소 기체의 스트림 하에 30분에 이어서 휘발성 물질의 제거 동안 교반하였다. 잔류물을 DMF 1 ml로 희석하였다. 고체를 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 250 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 30분에 걸쳐 0-60% B에 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-1,3-디메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 (0.0246 g, 52% 수율). 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0503] (1) LC 체류 시간 1.57분 [C1]. MS (E-) m/z: 422 (M-H).

[0504] (2) LC 체류 시간 = 1.25분 [D1]. MS (E-) m/z: 422 (M-H).

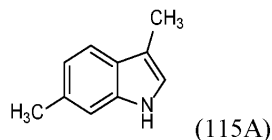
[0505] 실시예 115

[0506] 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3,6-디메틸-1H-인돌-디-트리플루오로아세트산



[0507]

[0508] 중간체 115A: 3,6-디메틸-1H-인돌



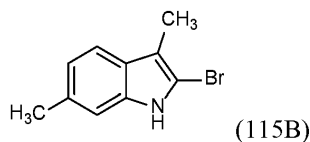
[0509]

[0510] THF (50 mL) 중 6-메틸-1H-인돌-3-카르보알데히드 (4.00 g, 25.1 mmol)의 용액을 THF (50 mL) (환류 응축기는 2목 플라스크에 피팅됨) 중 LiAlH_4 (2.098 g, 55.3 mmol)의 환류하는 혼합물에 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간 동안 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 에테르 (~50 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 1N HCl을 사용하여 ~pH 3으로 산성화시키며, 빙조 중에서 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (125 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 80G 칼럼에 충전하고, 이를 25분에 걸쳐 0%-50% 에틸 아세테이트/헵탄을 사용한 구배로 용리시켜 3,6-디메틸-1H-인돌 (2.6 g, 71.3% 수율)을 수득하였다.

[0511] LC 체류 시간 0.96분 [1A].

[0512] MS (E^-) m/z : 146 ($M-H$).

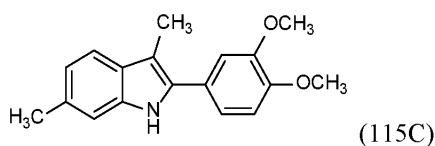
[0513] 중간체 115B: 2-브로모-3,6-디메틸-1H-인돌



[0514]

[0515] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 3,6-디메틸-1H-인돌 (1.000 g, 6.89 mmol)을 첨가하고, DCM (20 mL). NBS (1.164 g, 6.54 mmol)를 DCE 5 mL 중에 용해시키고, 반응물을 첨가 깔때기를 통해 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 5 mL로 킨칭하였다. 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하였다. 플라스크의 내용물을 분리 깔때기로 옮기고, 층을 분리하였다. 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM에 녹이고, 24G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 15분에 걸쳐 0-50% 에틸 아세테이트/헵탄을 사용하여 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 2-브로모-3,6-디메틸-1H-인돌을 백색 발포체 (1.3 g, 84% 수율)로서 수집하였다.

[0516] 중간체 115C: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3,6-디메틸-1H-인돌



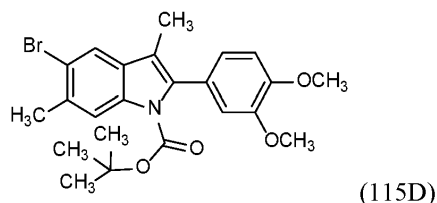
[0517]

[0518] 2 드램 반응 바이알에서, 2-브로모-3,6-디메틸-1H-인돌 (0.737 g, 3.29 mmol)을 THF (7 mL) 중에 녹이고, 여기에 (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.628 g, 3.45 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.067 g, 0.082 mmol), 및 3M 인산삼칼륨 용액 (3.29 mL, 9.87 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마개를 막고, 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 잔류물을 DCM 1 mL로 희석하고, 24G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 15분에 걸쳐 0-50% 에틸 아세테이트/헵탄을 사용한 구배로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 2-(3,4-디메톡시페닐)-3,6-디메틸-1H-인돌을 백색 고체 (0.425 g, 46% 수율)로서 수집하였다.

[0519] LC 체류 시간 1.07분 [1A].

[0520] MS (E^-) m/z : 282 ($M-H$).

[0521] 중간체 115D: tert-부틸 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3,6-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트



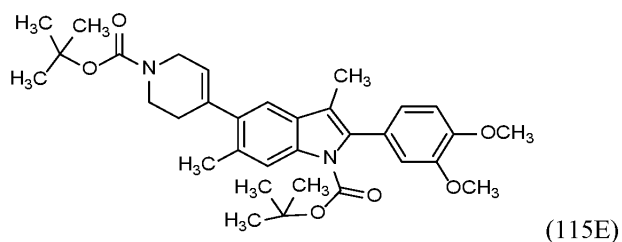
[0522]

[0523] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 DMAP 및 boc-무수물 (0.186 g, 0.853 mmol)의 2-(3,4-디메톡시페닐)-3,6-디메틸-1H-인돌 (0.200 g, 0.711 mmol), THF (5 ml), 결정을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 및 묽은 1N HCl로 희석하였다. 플라스크의 내용물을 분리 깔때기로 옮기고, 층을 분리하였다. 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 여기에 DCM (3 mL) 및 NBS (0.120 g, 0.675 mmol) (NBS를 2 ml의 DCE에 용해시키고, 첨가 깔때기를 통해 반응물에 15분에 걸쳐 적가함)를 첨가하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 5 ml로 퀀칭하고, DCM (50 ml)으로 희석하였다. 플라스크의 내용물을 분리 깔때기로 옮기고, 층을 분리하였다. 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM에 녹이고, 24G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헵탄을 사용하여 15분에 걸쳐 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3,6-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.05 g, 15.28% 수율)를 수집하였다.

[0524] LC 체류 시간 1.16분 [1A].

[0525] MS (E-) m/z: 461 (M-H).

[0526] 중간체 115E: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3,6-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트

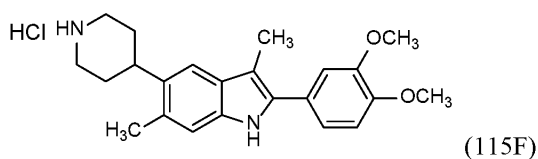


[0527]

[0528] 40 ml 반응 바이알에 들은 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3,6-디메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.648 g, 1.799 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.037 g, 0.045 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (0.584 g, 1.889 mmol)에 THF (35 mL)에 이어서 3M 인산삼칼륨의 수용액 (1.799 mL, 5.40 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 테플론-라이닝된 격막 캡으로 피팅하였다. 계를 진공 하에 배기시키고 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 침상물을 포함), 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 바이알을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (0.070g, 10%)을 수득하였다.

[0529] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 7.13-7.06 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82-3.80 (m, 3H), 3.64-3.59 (m, 4H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 3H).

[0530] 중간체 115F: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3,6-디메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드



[0531]

[0532] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3,6-디메틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.070 g, 0.151 mmol) 및 에틸 아세테이트 (5 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 질소 기체로 퍼징하고, Pd/C (8.05 mg, 7.57 μ mol)를 첨가하였다. 질소 기체로 3회 펌프/퍼징한 후, 수소 기체를 풍선을 통해 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플라스크를 배기시키고 질소 기체로 충전하였다. 현탁액을 흡형 여과지에 여과하고 여과물을 농축시켰다. 여기에 1,4-디옥산 중 4M 염화수소 용액 (1.892 mL, 7.57 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켜 생성물 (0.05 g, 15.28% 수율)을 수득하였다.

[0533] LC 체류 시간 0.73분 [1A].

[0534] MS (E-) m/z: 365 (M-H).

[0535] 실시예 115:

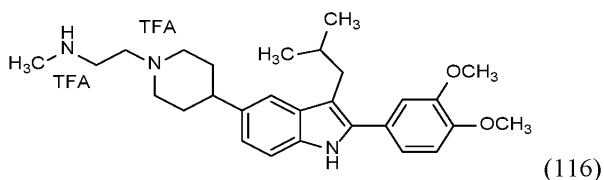
[0536] 2 드램 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3,6-디메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드 (0.030 g, 0.075 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 여기에 TEA (0.052 mL, 0.374 mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-온 (10.57 mg, 0.075 mmol) 및 1 방울의 아세트산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.014 g, 0.224 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물, 농축 내지 잔류물로 켄칭하고, DMSO 1 mL로 희석하였다. 고체를 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3,6-디메틸-1H-인돌-디-트리플루오로아세트산 (0.0065 g, 17% 수율). 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0537] (1) LC 체류 시간 1.42분 [C1]. MS (E-) m/z: 490 (M-H).

[0538] (2) LC 체류 시간 = 1.05분 [D1]. MS (E-) m/z: 490 (M-H).

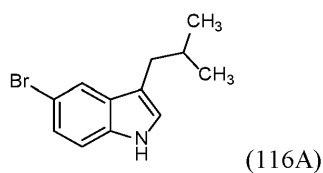
[0539] 실시예 116

[0540] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(에틸아미노)에타논 트리플루오로아세트산



[0541]

[0542] 중간체 116A: 5-브로모-3-이소부틸-1H-인돌



[0543]

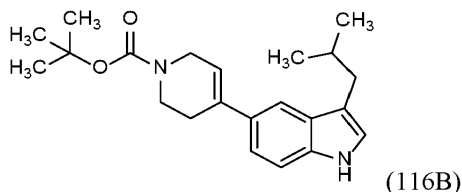
[0544] 2 드램 바이알에 5-브로모-1H-인돌 (0.257 g, 1.311 mmol), Shvo's 촉매 (0.014 g, 0.013 mmol), 탄산칼륨

(9.06 mg, 0.066 mmol) 및 디이소부틸아민 (0.458 ml, 2.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징하고, 155℃로 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM으로 희석하고, 12G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 생성물을 황색빛 오일 (0.068g, 21%)로서 수집하였다

[0545] LC 체류 시간 = 1.15분 [방법 A1].

[0546] MS (E-) m/z: 253 (M-H).

[0547] 중간체 116B: tert-부틸 4-(3-이소부틸-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



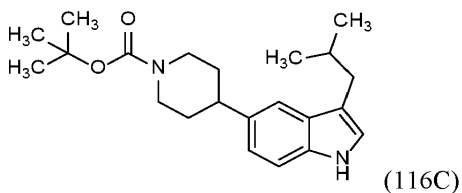
[0548]

[0549] tert-부틸 4-(3-이소부틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 출발 중간체로서 5-브로모-3-이소부틸-1H-인돌 (0.080 g, 84% 수율)을 사용하여 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트에 대해 중간체 1B에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0550] LC 체류 시간 1.19분 [방법 A1].

[0551] MS (E-) m/z: 355 (M-H).

[0552] 중간체 116C: tert-부틸 4-(3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



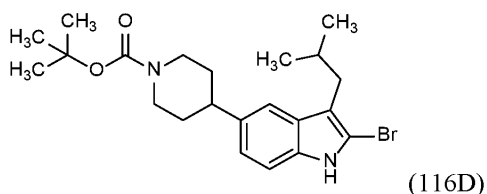
[0553]

[0554] tert-부틸 4-(3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 출발 중간체로서의 tert-부틸 4-(3-이소부틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.072g, 97%)를 사용하여 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 중간체 1C에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0555] LC 체류 시간 1.20분 [방법 A1].

[0556] MS (E-) m/z: 357 (M-H).

[0557] 중간체 116D: tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



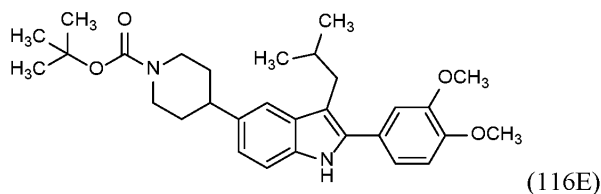
[0558]

[0559] tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 출발 중간체로서 tert-부틸 4-(3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.020 g, 20% 수율)를 사용하여 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 중간체 1D에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0560] LC 체류 시간 1.26분 [방법 A1].

[0561] MS (E-) m/z: 435/437 (M-H).

[0562] 중간체 116E: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소부틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트



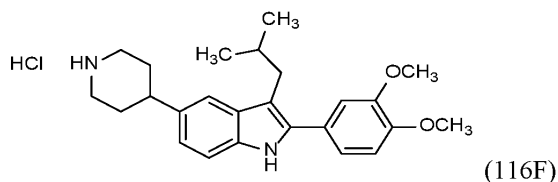
[0563]

[0564] tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 출발 중간체로서 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 중간체 1E에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0565] LC 체류 시간 1.24분 [방법 A1].

[0566] MS (E-) m/z: 493 (M-H).

[0567] 중간체 116F: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소부틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드



[0568]

[0569] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소부틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, HCl을 출발 중간체로서의 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.031 g, 100% 수율)를 사용하여 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 중간체 1F에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0570] LC 체류 시간 0.9분 [방법 A1].

[0571] MS (E-) m/z: 393 (M-H).

[0572] 실시예 116:

[0573] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 디 트리플루오로아세트산을 출발 중간체로서의 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소부틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, HCl를 사용하여 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 디히드로클로라이드에 대해 실시예 98에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0574] 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소부틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(에틸아미노)에탄 디 트리플루오로아세트산 (0.0024 g, 12% 수율). 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

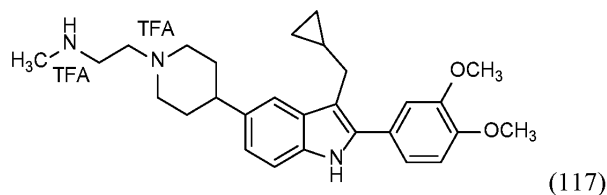
[0575] (1) LC 체류 시간 1.21분 [C1]. MS (E-) m/z: 450 (M-H).

[0576] (2) LC 체류 시간 = 1.38분 [D1]. MS (E-) m/z: 450 (M-H).

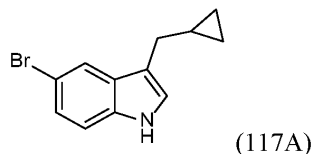
[0577] 실시예 117

[0578] 2-(4-(3-(시클로프로필메틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 디-트리플루오

로아세트산

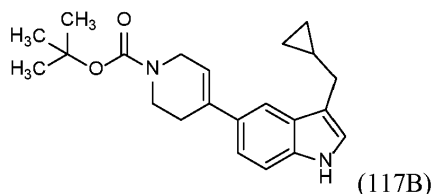


중간체 117A: 5-브로모-3-시클로프로필메틸-1H-인돌



30 ml 압력 튜브에 5-브로모-1H-인돌 (1.000 g, 5.10 mmol), Shvo's 촉매 (0.055 g, 0.051 mmol), 탄산칼륨 (0.035 g, 0.255 mmol) 및 시클로프로필 메탄아민 (1.451 g, 20.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징하고, 155℃로 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 1N HCl로 세척하고, 합한 유기부를 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 희석하고, 40G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 5-브로모-3-시클로프로필메틸-1H-인돌을 황갈색빛 오일로서 수집하였다.

중간체 117B: tert-부틸 4-(3-시클로프로필메틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

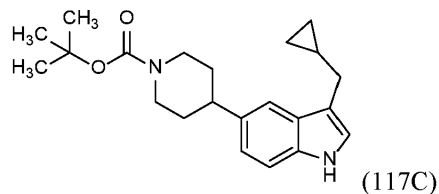


tert-부틸 4-(3-시클로프로필메틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 출발 중간체로서의 5-브로모-3-시클로프로필메틸-1H-인돌 (0.205 g, 43% 수율)을 사용하여 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트에 대해 중간체 1B에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

LC 체류 시간 1.28분 [방법 A1].

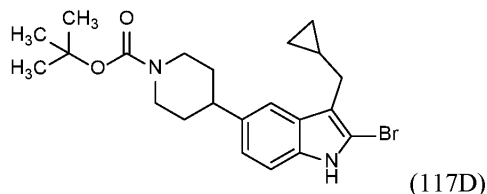
MS (E-) m/z: 353 (M-H).

중간체 117C: tert-부틸 4-(3-(시클로프로필메틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



tert-부틸 4-(3-시클로프로필메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 출발 중간체로서의 tert-부틸 4-(3-시클로프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 사용하여 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 중간체 1C에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0591] 중간체 117D: tert-부틸 4-(2-브로모-3-(시클로프로필메틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트



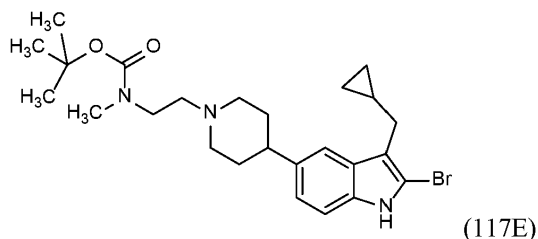
[0592]

[0593] tert-부틸 4-(2-브로모-3-시클로프로필메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 출발 중간체로서의 tert-부틸 4-(3-시클로프로필메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.214 g, 88% 수율)를 사용하여 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 대해 중간체 1D에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0594] LC 체류 시간 1.28분 [방법 A1].

[0595] MS (E-) m/z: 377/379 (M-H).

[0596] 중간체 117E: tert-부틸 (2-(4-(2-브로모-3-(시클로프로필메틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트



[0597]

[0598] 2 드램 바이알에 tert-부틸 4-(2-브로모-3-(시클로프로필메틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.065 g, 0.150 mmol) 및 DCM (5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 0°C로 냉각시키고, 아세트산 중 브로민화수소산 (0.037 mL, 0.225 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 TEA (0.105 mL, 0.750 mmol)로 켄칭하였다. 혼합물에 DCM 1 mL 중 tert-부틸 메틸 (2-옥소에틸)카르바메이트 (0.029 g, 0.165 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.095 g, 0.450 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 DCM으로 희석하고, 층을 분리하였다. 합한 유기부를 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 1 mL로 희석하고, 12G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 이어서 0-20% MeOH/DCM으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, (2-(4-(2-브로모-3-(시클로프로필메틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (0.067 g, 91% 수율)를 황색빛 고체로서 수집하였다.

[0599] 실시예 117:

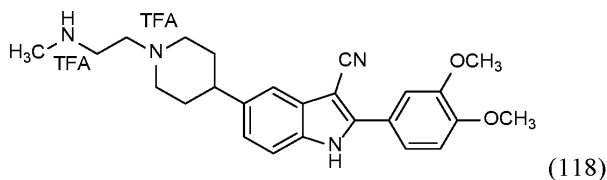
[0600] 2 드램 바이알에서, tert-부틸 (2-(4-(2-브로모-3-(시클로프로필메틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (0.020 g, 0.041 mmol)를 THF (1 mL) 및 2-(3,4-디메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.013 g, 0.049 mmol), 디-tert-부틸-디-포스피노 팔라듐 디클로라이드 (1.329 mg, 2.039 μmol)에 녹이고, 3M 인산칼륨 용액 (0.041 mL, 0.122 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 가열되도록 하였다. 혼합물을 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM으로 희석하고, 여기에 TFA 0.1 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발. 2-(4-(3-(시클로프로필메틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 디-트리플루오로아세트산 (0.009 g, 47% 수율)을 통해 건조시켰다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0601] (1) LC 체류 시간 1.63분 [C1]. MS (E-) m/z: 448 (M-H).

[0602] (2) LC 체류 시간 = 1.63분 [D1]. MS (E-) m/z: 448 (M-H).

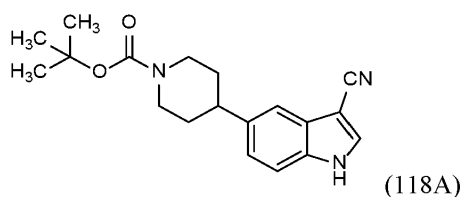
[0603] 실시예 118

[0604] 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르보니트릴-디-트리플루오로아세트산



[0605]

[0606] 중간체 118A: tert-부틸 4-(3-시아노-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



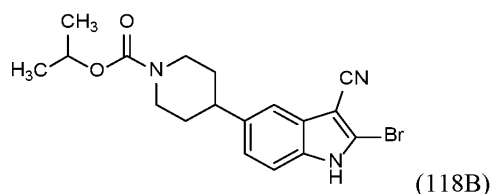
[0607]

[0608] 2 드롭 바이알에서, 5-브로모-1H-인돌-3-카르보니트릴 (0.500 g, 2.262 mmol)을 THF (2 mL) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.190 g, 0.614 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.023 g, 0.028 mmol)에 녹이고, 3M 인산이칼륨 용액 (0.559 mL, 1.676 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열되도록 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM으로 희석하고, 40G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 0-70% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 생성물을 투명한 오일로서 수집하였다. 오일을 EtOAc 100 mL가 든 둥근 바닥 플라스크로 옮겼다. 질소 퍼징 후, Pd/C (0.059 g, 0.559 mmol)를 도입하고, 용기를 질소 기체로 펌프/퍼징한 다음, 풍선을 통해 수소 기체를 재충전했다. 반응 혼합물을 대기압 하에 밤새 교반되도록 하였다. 현탁액을 여과하고, 케이크를 MeOH로 행구었다. 물질을 회전-증발에 의해 농축 건조시키고, 후속 단계에 그대로 사용하였다 (0.145 g, 80% 수율).

[0609] LC 체류 시간 0.98분 [방법 A1].

[0610] MS (E-) m/z: 326 (M-H).

[0611] 중간체 118B: 이소프로필 4-(2-브로모-3-시아노-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



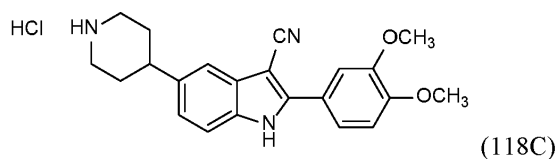
[0612]

[0613] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(3-시아노-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (0.550 g, 1.690 mmol)를 첨가하고, DCE (7 mL). NBS (0.286 g, 1.606 mmol)를 DCE 2mL 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 첨가 깔때기를 통해 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열되도록 하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 5 mL로 퀀칭하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 24G 이스코 칼럼 상에 로딩하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 생성물을 백색 발포체 (0.245g, 36%)로서 수집하였다.

[0614] LC 체류 시간 1.04분 [방법 A1].

[0615] MS (E-) m/z: 405/407 (M-H).

[0616] 중간체 118C: 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르보니트릴 히드로클로라이드



[0617]

[0618] 40 ml 반응 바이알에 tert-부틸 4-(2-브로모-3-시아노-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.040 g, 0.099 mmol), (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.020 g, 0.109 mmol), THF (15 mL), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (4.04 mg, 4.95 μmol) 및 3M 인산칼륨 용액 (0.099 mL, 0.297 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 테플론-라이닝 된 캡으로 마개를 막고, 질소로 1분 동안 플라싱하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열되도록 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM으로 희석하고, 4G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 0-70% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 생성물을 투명한 오일로서 수득하였다. 여기에 디옥산 중 DCM (0.5 ml) 및 4M HCl (0.5 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 질소의 스트림 하에 농축 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르보니트릴 히드로클로라이드 (0.022g, 60%)를 수득하였다.

[0619] LC 체류 시간 0.67분 [방법 A1].

[0620] MS (E-) m/z: 362 (M-H).

[0621] 실시예 118:

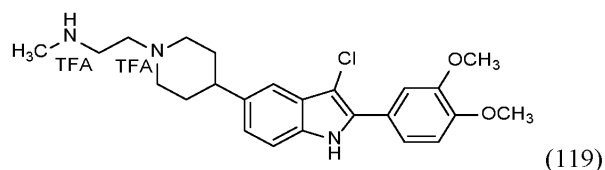
[0622] 40 ml 반응 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르보니트릴 히드로클로라이드 (10.00 mg, 0.025 mmol) 및 DCM (1 mL)를 첨가하였다. 여기에 TEA (0.018 mL, 0.126 mmol)에 이어서 tert-부틸(2-옥소에틸) 카르바메이트 (4.80 mg, 0.030 mmol) 및 아세트산 (1.439 μl, 0.025 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.016 g, 0.075 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기부를 합하고, 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 1 ml 및 TFA 1ml로 희석하고, 실온에서 25분 동안 교반한 다음, 점성 오일로 농축시켰다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-3-카르보니트릴-디-트리플루오로아세트산 (0.0052 g, 47% 수율). 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0623] (1) LC 체류 시간 1.33분 [C1]. MS (E-) m/z: 419 (M-H).

[0624] (2) LC 체류 시간 = 0.95분 [D1]. MS (E-) m/z: 419 (M-H).

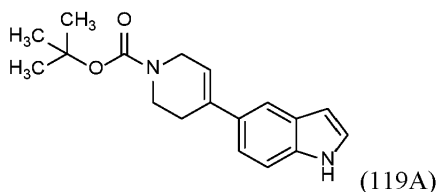
[0625] 실시예 119

[0626] 2-(3,4-2-(4-(3-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민-디-트리플루오로아세트산



[0627]

[0628] 중간체 119A: tert-부틸 4-(1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



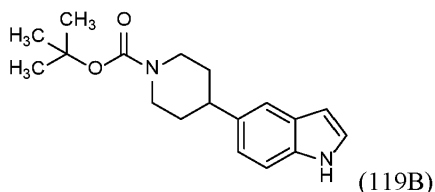
[0629]

[0630] 스크류 마개 바이알에 들은 5-브로모-1H-인돌 (1.060 g, 5.41 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.110 g, 0.135 mmol), 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (1.839 g, 5.95 mmol)에 THF (13 mL)에 이어서 3M 인산삼칼륨의 수용액 (5.41 mL, 16.22 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 테플론-라이닝된 격막 캡으로 피팅하였다. 계를 진공 하에 배기시키고 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 침상물을 포함), 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 바이알을 70°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 칼럼 (24G)을 충전하고, 이를 20분에 걸쳐 0%-50% EtOAc/헥산을 사용한 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.42g, 88% 수율)를 수득하였다.

[0631] LC 체류 시간 1.03분 [방법 A1].

[0632] MS (E^-) m/z : 299 (M-H).

[0633] 중간체 119B: tert-부틸 4-(1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



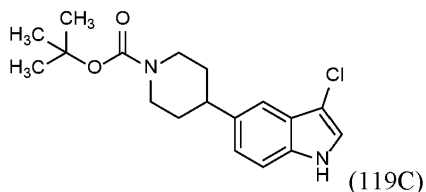
[0634]

[0635] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.300 g, 4.36 mmol) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 질소 기체로 퍼징하고, Pd/C (0.325 g, 0.305 mmol)를 첨가하였다. 질소 기체로 3회 펌프/퍼징한 후, 수소 기체를 풍선을 통해 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플라스크를 배기시키고 질소 기체로 충전하였다. 현탁액을 흡형 여과지에 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축하였다. tert-부틸 4-(1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 회백색 고체 (1.15g, 88% 수율)로서 수집하였다.

[0636] LC 체류 시간 1.04분 [방법 A1].

[0637] MS (E^-) m/z : 301 (M-H).

[0638] 중간체 119C: tert-부틸 4-(3-클로로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0639]

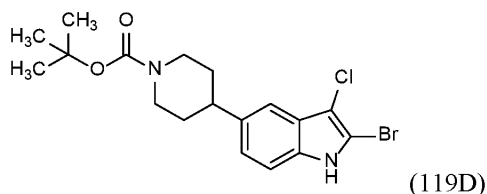
[0640] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.210 g, 0.699 mmol) 및 DCM (6 mL)을 첨가하였다. NCS (0.093 g, 0.699 mmol)를 DCE 2ml 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 15분 동안에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 5 ml로 퀴칭하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (5 ml)에 녹이고, 여과하고, 24G 이스코 칼럼 상에 로딩하고, 이를 15분에

걸쳐 0-50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 구배로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 4-(3-클로로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 백색 발포체 (0.201g, 86% 수율)로서 수집하였다.

[0641] LC 체류 시간 1.10분 [방법 A1].

[0642] MS (E-) m/z: 335 (M-H).

[0643] 중간체 119D: tert-부틸-4-(2-브로모-3-클로로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



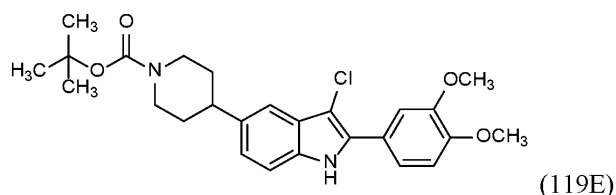
[0644]

[0645] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(3-클로로-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (0.130 g, 0.388 mmol)를 첨가하고, DCE (6 mL). NBS (0.066 g, 0.369 mmol)를 DCE 2 ml 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 첨가 깔때기를 통해 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 5 ml로 켄칭하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (5 ml)에 녹이고, 여과하고, 12G 이스코 칼럼 상에 로딩하고, 이를 15분에 걸쳐 0-50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용한 구배로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, tert-부틸-4-(2-브로모-3-클로로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 백색 발포체 (0.060g, 37% 수율)로서 수득하였다.

[0646] LC 체류 시간 1.17분 [방법 A1].

[0647] MS (E-) m/z: 414/416 (M-H).

[0648] 중간체 119E: tert-부틸 4-(3-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트



[0649]

[0650] 2 드램 바이알에 tert-부틸 4-(2-브로모-3-클로로-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (0.075 g, 0.181 mmol), (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.040 g, 0.218 mmol), 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (7.40 mg, 9.06 μmol)을 첨가하였다. 질소 기체 분위기 하에 이 혼합물에 THF (1 ml) 및 3M 인산칼륨 용액 (0.181 mL, 0.544 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하도록 설정하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 질소 기체의 스트림 하에 농축시키고, 조 잔류물을 DCM 1 ml로 희석하고, 12G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 15분에 걸쳐 0-50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용한 구배로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 4-(3-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 회백색 고체 (0.072g, 84% 수율)로서 수득하였다.

[0651] LC 체류 시간 1.17분 [방법 A1].

[0652] MS (E-) m/z: 471 (M-H).

[0653] 실시예 119:

[0654] 40 ml 반응 바이알에 tert-부틸 4-(3-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 3 (0.027 g, 0.073 mmol), DCM (0.55 mL) 및 TFA (0.5 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 이 잔류물에 DCM (1 ml), TEA (0.051 mL, 0.364 mmol)를 첨가하고, tert-부틸 (2-옥소에틸)카르바메이트 (0.014 g, 0.087 mmol)를 첨가하였다. 아세트산 (4.17 μl, 0.073 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.046 g, 0.218 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 켄칭하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 1 ml의 DCM로 희석하고, 여기에 TFA 0.5 ml를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교

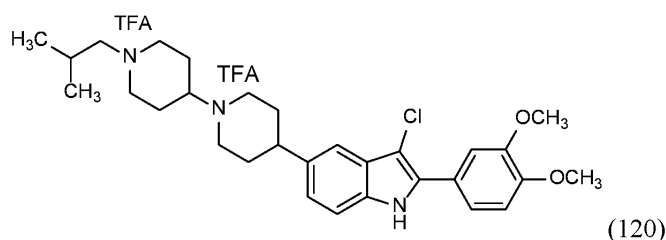
반하고, 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 2 ml로 희석하고, 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스 브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-2-(4-(3-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민-디-트리플루오로아세트산 (0.026 g, 81% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0655] (1) LC 체류 시간 1.41분 [C1]. MS (E-) m/z: 428 (M-H).

[0656] (2) LC 체류 시간 = 1.10분 [D1]. MS (E-) m/z: 428 (M-H).

[0657] 실시예 120

[0658] 3-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 디-트리플루오로아세트산



[0659]

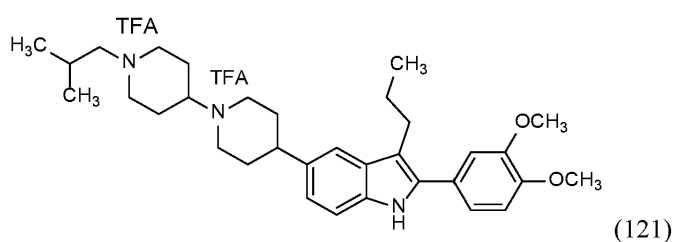
[0660] 4 ml 반응 바이알에 tert-부틸 4-(3-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카복실레이트 3 (0.018 g, 0.038 mmol), DCM (0.55 mL) 및 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 이 잔류물에 DCM (1 mL) 및 TEA (0.027 mL, 0.192 mmol)에 이어서 4-이소부틸-피페리돈 (7.35 mg, 0.046 mmol) 및 아세트산 (2.202 μ l, 0.038 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드 (7.25 mg, 0.115 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 켄칭하고, 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMSO 2 mL로 희석하고, 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 3-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 디-트리플루오로아세트산 (0.018 g, 92% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0661] (1) LC 체류 시간 1.57분 [C1]. MS (E-) m/z: 510 (M-H).

[0662] (2) LC 체류 시간 = 1.17분 [D1]. MS (E-) m/z: 510 (M-H).

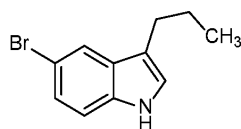
[0663] 실시예 121

[0664] 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-프로필-1H-인돌-디-트리플루오로아세트산



[0665]

[0666] 중간체 121A: 5-브로모-3-프로필-1H-인돌



(121A)

[0667]

[0668] tall 반응 바이알에 5-브로모-1H-인돌 (2.00 g, 10.20 mmol), Shvo's 촉매 (0.111 g, 0.102 mmol), 탄산칼륨 (70.0 mg, 0.510 mmol), 및 디프로필아민 (2.06 g, 20.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징하고, 155℃로 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM으로 희석하고, 120G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 5-브로모-3-프로필-1H-인돌을 황색빛 오일 (0.500g, 21%)로서 수집하였다.

[0669]

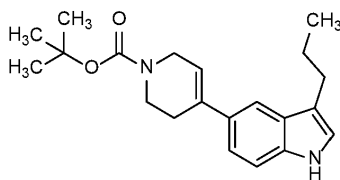
LC 체류 시간 = 1.16분 [E1].

[0670]

MS (E-) m/z: 238/240 (M-H).

[0671]

중간체 121B: tert-부틸 4-(3-프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



(121B)

[0672]

[0673] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 들은 5-브로모-3-프로필-1H-인돌 (0.648 g, 2.72 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.056 g, 0.068 mmol), 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (0.884 g, 2.86 mmol)에 THF (35 mL)에 이어서 수성 인산삼칼륨의 3M 용액 (2.72 mL, 8.16 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 테플론-라이닝된 격막 캡으로 피팅하였다. 계를 진공 하에 배기시키고 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 침상물을 포함), 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 바이알을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 유기부를 수집하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 40G 이스코 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 이를 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 4-(3-프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 황갈색 고체 (0.768g, 83%)로서 수집하였다.

[0674]

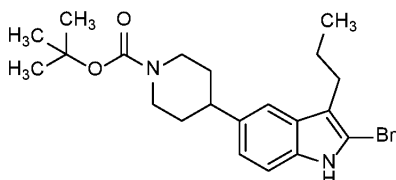
LC 체류 시간 = 1.25분 [F1].

[0675]

MS (E-) m/z: 341 (M-H).

[0676]

중간체 121C: tert-부틸 4-(2-브로모-3-프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



(121C)

[0677]

[0678] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(3-프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.75 g, 2.20 mmol) 및 에틸 아세테이트 (5 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 질소 기체로 퍼징하고, Pd/C (0.20 g, 0.250 mmol)를 첨가하였다. 질소 기체로 3회 펌프/퍼징한 후, 수소 기체를 풍선을 통해 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플라스크를 배기시키고 질소 기체로 충전하였다. 현탁액을 흡형 여과지에 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(3-프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.700 g, 2.044 mmol) 및 DCE (10 mL)를 첨가하였다. NBS (0.346 g,

1.942 mmol)를 DCE 10 ml 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 첨가 깔때기를 통해 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 5 ml로 토크하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (2ml)에 녹이고, 여과하고, 24G 이스코 칼럼 상에 로딩하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 4-(2-브로모-3-프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카복실레이트를 회백색 고체 (0.79g, 92% 수율)로서 수집하였다.

[0679] LC 체류 시간 1.25분 [방법 A1].

[0680] MS (E-) m/z: 422 (M-H).

[0681] 실시예 121:

[0682] 2 드램 바이알에 tert-부틸 4-(2-브로모-3-프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카복실레이트 (0.039 g, 0.093 mmol), (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.020 g, 0.111 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (3.78 mg, 4.63 μmol), 및 THF (1 ml)를 첨가하였다. 여기에 3M 인산칼륨 용액 (0.093 mL, 0.278 mmol)을 첨가하고, 바이알을 마개를 막고, 질소로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM으로 희석하고, 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하였다. 합한 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 여기에 1 ml DCM 및 TFA (0.071 mL, 0.926 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL) 중에 녹이고, 여기에 TEA (0.065 mL, 0.463 mmol), 1 방울의 아세트산, 및 1-이소부틸피페리딘-4-온 (0.029 g, 0.185 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.017 g, 0.278 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-프로필-1H-인돌-디-트리플루오로아세트산 (0.0098 g, 20% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0683] (1) LC 체류 시간 1.68분 [C1].

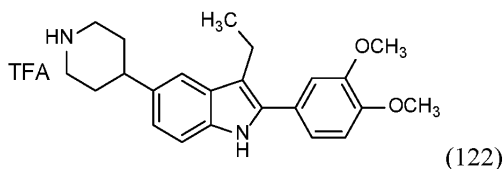
[0684] MS (E-) m/z: 518 (M-H).

[0685] (2) LC 체류 시간 = 1.25분 [D1].

[0686] MS (E-) m/z: 518 (M-H).

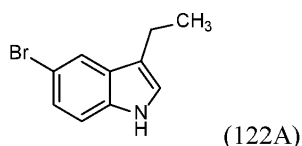
[0687] 실시예 122

[0688] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌



[0689]

[0690] 중간체 122A: 5-브로모-3-에틸-1H-인돌



[0691]

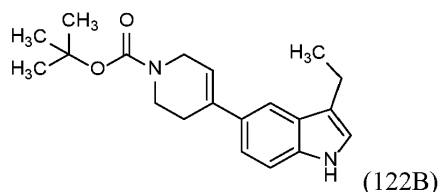
[0692] 5-브로모-1H-인돌 (2.80 g, 14.28 mmol), Shvo's 촉매 (0.155 g, 0.143 mmol), 탄산칼륨 (0.099 g, 0.714 mmol) 및 디에틸아민 (2.089 g, 28.6 mmol)을 30 mL 압력 튜브에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 155°C로 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N HCl로 세척하였다. 유기 상

을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 0-50% 에틸 아세테이트/헥산을 포함하는 실리카 겔 크로마토그래피 용리를 이용하여 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켜 백색 고체 생성물 (2.1 g, 9.37 mmol, 65.6% 수율)을 수득하였다.

[0693] LC 체류 시간 1.06분 [1A].

[0694] MS (E-) m/z: 224/226 (M-H).

[0695] 중간체 122B: tert-부틸 4-(3-에틸-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



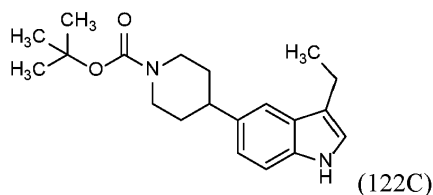
[0696]

[0697] THF (35 mL)를 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 들은 5-브로모-3-에틸-1H-인돌 (1.950 g, 8.70 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.178 g, 0.218 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (2.83 g, 9.14 mmol)에 첨가하였다. 3M 인산삼칼륨의 수용액 (8.70 mL, 26.1 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 바이알을 테플론 라이닝된 격막 캡으로 피팅하였다. 계를 진공 하에 배기시키고 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 침상물을 통합), 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 바이알을 75°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기에 부었다. 혼합물을 물 (2 x 50 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 0%-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 20분에 걸쳐 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 4-(3-에틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (2.3 g, 7.05 mmol, 81% 수율)를 수득하였다.

[0698] LC 체류 시간 1.12분 [1A].

[0699] MS (E-) m/z: 327 (M-H).

[0700] 중간체 122C: tert-부틸 4-(3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



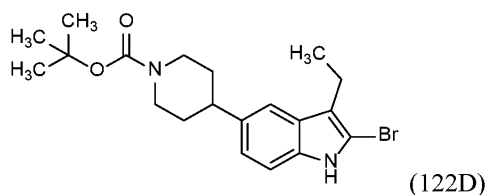
[0701]

[0702] tert-부틸 4-(3-에틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (2.100 g, 6.43 mmol) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)를 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 플라스크를 질소 기체로 퍼징하였다. Pd/C (0.479 g, 0.450 mmol)를 반응 플라스크에 첨가한 다음, 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 수소 기체를 풍선을 통해 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플라스크를 배기시키고 질소 기체로 재충전하였다. 현탁액을 흡형 여과지에 여과하고 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코)에 의해 0-40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켜 생성물을 백색 고체 (1.15 g, 3.50 mmol, 54.4% 수율)로서 수득하였다.

[0703] LC 체류 시간 1.13분 [1A].

[0704] MS (E-) m/z: 329 (M-H).

[0705] 중간체 122D: tert-부틸 4-(2-브로모-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



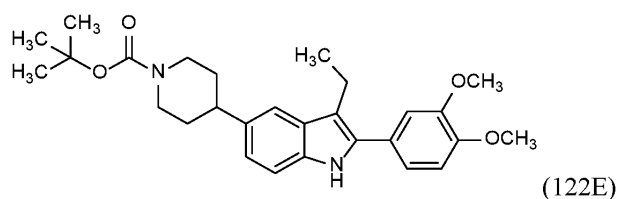
[0706]

[0707] tert-부틸 4-(3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.820 g, 5.54 mmol) 및 1,2-디클로로에탄 (DCE, 10 mL)을 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. N-브로모숙신이미드 (NBS, 0.986 g, 5.54 mmol)를 DCE 10 mL 중에 용해시켰다. NBS의 용액을 반응 혼합물에 첨가 깔때기를 통해 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 물을 10% 아황산나트륨 용액 5 mL로 캔칭하고, 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (5 mL)에 녹이고, 여과하고, 실리카 겔 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 0-50% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용리시켰다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켜 생성물을 백색 발포체 (1.95 g, 4.79 mmol, 86% 수율)로서 수득하였다.

[0708] LC 체류 시간 1.20분 [1A].

[0709] MS (E⁻) m/z: 408 (M-H).

[0710] 중간체 122E: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트



[0711]

[0712] 2 드램 바이알에 tert-부틸 4-(2-브로모-3-에틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (0.014 g, 0.034 mmol), THF (1 mL), (3,4-디메톡시페닐) 보론산 (7.51 mg, 0.041 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (1.120 mg, 1.718 μmol), 및 3M 인산삼칼륨 용액 (0.034 mL, 0.103 mmol)을 첨가하였다. 용기를 테플론-라이닝된 캡으로 마개를 막고, 혼합물을 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 55°C에서 1시간 동안 가열한 후, 혼합물을 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM으로 희석하고, 1N HCl로 중화시켰다. 유기부를 수집한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM으로 희석하고, 24G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헵산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 생성물을 백색 고체로서 수집하였다.

[0713] LC 체류 시간 1.19분 [A1].

[0714] MS (E⁻) m/z: 465 (M-H).

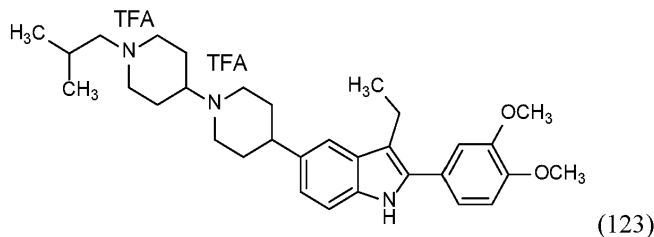
[0715] 실시예 122:

[0716] 2 드램 반응 바이알에 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 및 DCM 및 TFA의 1:1 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 질소의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 20 mg의 추가 정제를 하기 조건에 따라 정제용 LC-MS를 사용하여 수행하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 19분에 걸쳐 10-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, 트리플루오로아세트산 (16.0 mg, 85%)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다:

[0717] LC 체류 시간 1.32분 [C1]. MS (E⁺) m/z: 365 (M+H); LC 체류 시간 = 1.31분 [D1]. MS (E⁺) m/z: 365 (M+H).

[0718] 실시예 123

[0719] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌-디-트리플루오로아세트산



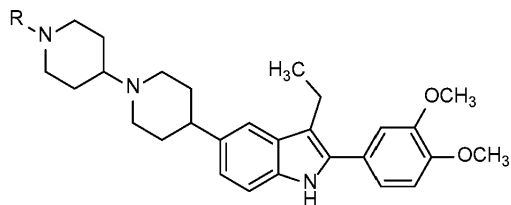
[0720]

[0721] 중간체 122E (16.0 mg)를 DCM (1 mL)에 첨가하고, TFA (0.026 mL, 0.344 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 농축 건조시켰다. 이 잔류물에 DMF (1.0 mL), 및 TEA (0.048 mL, 0.344 mmol)에 이어서 1-이소부틸피페리딘-4-온 (10.67 mg, 0.069 mmol) 및 1 방울의 아세트산을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (6.48 mg, 0.103 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하도록 설정하였다. 메탄올을 첨가하고, 휘발성 물질을 질소 기체의 스트림 하에 제거하였다. 잔류물을 DMSO 1 mL에 녹였다. 고체를 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌-디-트리플루오로아세트산 (0.0032 g, 18% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0722] (1) LC 채류 시간 1.65분 [C1]. MS (E-) m/z: 504 (M-H).

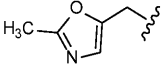
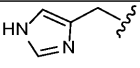
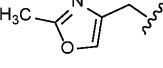
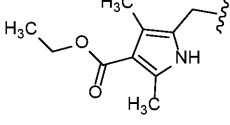
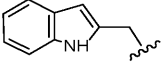
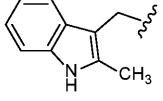
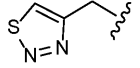
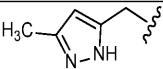
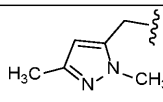
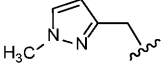
[0723] (2) LC 채류 시간 = 1.22분 [D1]. MS (E-) m/z: 504 (M-H).

[0724] 하기 실시예를 출발 중간체로서의 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, 트리플루오로아세트산을 사용하여 실시예 123에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

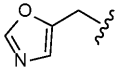
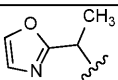
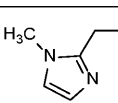
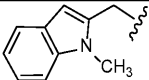
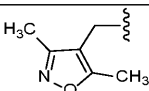
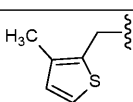
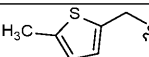
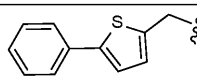
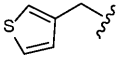
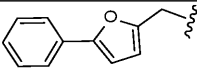
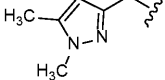
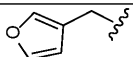


[0725]

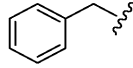
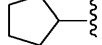
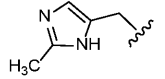
[0726] 표 9

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
124		543.5	1.19	B
125		528.5	1.1	B
126		543.5	1.48	A
127		627.6	1.85	A
128		577.6	1.43	B
129		591.5	1.4	B
130		546.3	1.18	B
131		542.5	1.2	B
132		556.5	1.22	B
133		542.4	1.16	B

[0727]

실시예 번호	R	M ⁺	RT(분)	방법
134		543.3	1.18	B
135		529.4	1.38	A
136		542.4	1.19	B
137		591.4	1.42	B
138		557.4	1.19	B
139		558.5	1.95	A
140		558.5	1.34	B
141		620.5	2.23	A
142		544.4	1.28	B
143		604.6	1.5	B
144		556.5	1.24	B
145	-CH(OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	534.4	1.37	A
146		528.5	1.24	B

[0728]

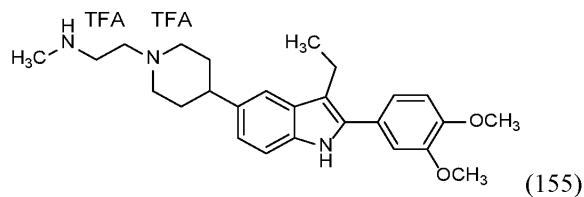
실시예 번호	R	M ⁺	RT(분)	방법
147		539.5	1.13	B
149	-CH ₂ CH ₃	476	1.11	D1
150	-CH ₃	462	1.09	D1
151	-CH(CH ₃) ₂	490	1.19	D1
152		516	1.17	D1
153		542.5	1.13	A

[0729]

[0730]

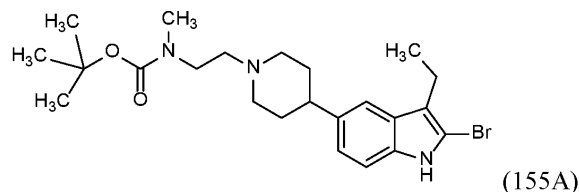
실시예 155

[0731] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 디-트리플루오로아세트산



[0732]

[0733] 중간체 155A: tert-부틸 (2-(4-(2-브로모-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에틸)(메틸)카르바메이트



[0734]

[0735] 2 드램 바이알에 tert-부틸 4-(2-브로모-3-에틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (0.323 g, 0.793 mmol) 및 DCM (5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 0℃로 냉각시키고, 아세트산 중 48% 브로민화수소산 (0.196 mL, 1.189 mmol)을 시린지를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 0℃에서 온도를 유지하면서, 반응을 TEA (0.553 mL, 3.96 mmol)로 켄칭하였다. 다음에, DCM 1 ml 중 tert-부틸 메틸(2-옥소에틸)카르바메이트 (0.151 g, 0.872 mmol)를 첨가하였다. 조 물질을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반되도록 한 다음, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.504 g, 2.379 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 DCM으로 희석하고, 내용물을 분리 깔때기에 첨가하였다. 층을 분리하고, 합한 유기부를 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 1 ml로 희석하고, 12G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 0-20% MeOH/DCM으로 용리시켰다. 합한 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 (2-(4-(2-브로모-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (0.291 g, 79% 수율)를 황색 고체로서 수집하였다.

[0736] LC 체류 시간 0.87분 [방법 A1].

[0737] MS (E-) m/z: 464/466 (M-H).

[0738] 실시예 155:

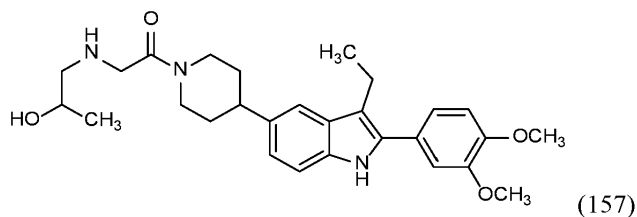
[0739] 2 드램 바이알에 tert-부틸 (2-(4-(2-브로모-3-에틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (0.022 g, 0.047 mmol), THF (1 mL), (3,4-디메톡시페닐)보론산 (10.34 mg, 0.057 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (1.544 mg, 2.368 μmol) 및 3M 인산삼칼륨 용액 (0.047 mL, 0.142 mmol)을 첨가하였다. 용기를 테플론-라이닝된 캡으로 마개를 막고, 혼합물을 질소 기체로 3회 펌프/피징하였다. 바이알을 70℃에서 1시간 동안 가열하도록 설정하고, 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM으로 희석하고, 여기에 TFA 0.1 ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF 1 ml로 희석하였다. 고체를 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 수산화암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민-디-트리플루오로아세트산 (0.0142 g, 68% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0740] (1) LC 체류 시간 1.53분 [C1]. MS (E-) m/z: 422 (M-H).

[0741] (2) LC 체류 시간 = 1.23분 [D1]. MS (E-) m/z: 422 (M-H).

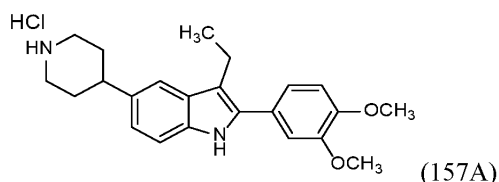
[0742] 실시예 157

[0743] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-((2-히드록시프로필)아미노)에탄-1-온



[0744]

[0745] 중간체 157A: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드



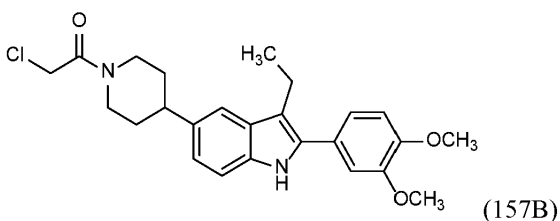
[0746]

[0747] tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.220 g, 0.474 mmol) 및 디클로로메탄 (1 mL)을 2-드램 반응 바이알에 첨가하였다. HCl/디옥산 (4 N, 1.184 mL, 4.74 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 후속 단계 (0.188 g, 0.469 mmol, 99% 수율)에 그대로 사용하였다.

[0748] LC 체류 시간 0.77분 [F].

[0749] MS (E-) m/z: 379.3 (M+H).

[0750] 중간체 157B: 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논



[0751]

[0752] DIPEA (0.096 mL, 0.549 mmol)를 THF (5 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (40 mg, 0.110 mmol)에 첨가하고, 이어서 클로로아세트 클로라이드 (0.018 mL, 0.219 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 석유 에테르:에틸 아세테이트 (6:4)로 용리시키면서 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켜 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논 (40 mg, 0.091 mmol, 83% 수율)을 수득하였다.

[0753] LC 체류 시간 2.41분 [A].

[0754] MS (E-) m/z: 441.2 (M+H).

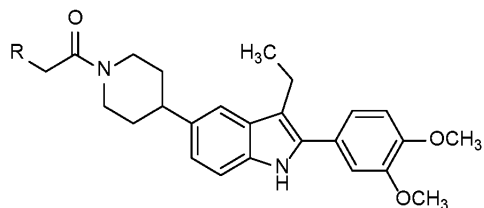
[0755] 실시예 157:

[0756] 마이크로웨이브 바이알 중 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논 (10 mg, 0.023 mmol), 1-아미노프로판-2-올 (2.55 mg, 0.034 mmol), DIPEA (0.012 mL, 0.068 mmol) 및 아세트 니트릴 (0.5 mL)의 혼합물을 마개를 막고, 모래조에 두고, 100°C에서 3시간 동안 예열하였다. 반응 샘플을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물 (4.89 mg, 9.78 μmol, 43.1% 수율)을 수득하였다.

[0757] LC 체류 시간 1.356분 [E].

[0758] MS (E-) m/z: 480.2 (M+H).

[0759] 하기 실시예를 실시예 157에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[0760]

[0761] 표 10

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
158		573.3	1.436	E
159	-NH(CH ₂ CH ₂ OH)	466.2	1.303	E

[0762]

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
160		520.2	1.558	E
161	-NH(CH ₂ CN)	461.2	1.589	E
162		547.2	1.158	E
163		572.2	1.516	E
164	-NHCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	508.2	1.512	E
165	-NHCH(CH ₂ OH) ₂	496.2	1.319	E
166		547.2	1.57	E
167		492.2	1.682	E
168		589.2	1.788	E
169		520.2	1.498	E
170	-N(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	478.2	1.504	E
171		533.2	1.548	E
172		589.2	1.623	E
173		492.2	1.34	E

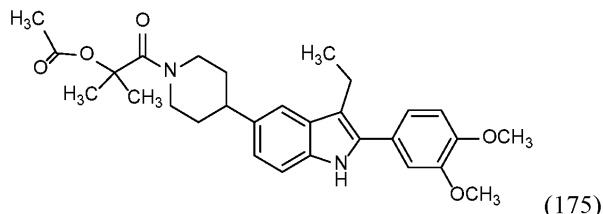
[0763]

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
174	-NH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	522.2	1.706	E

[0764]

[0765] 실시예 175

[0766] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일 아세테이트



[0767]

[0768] DIPEA (0.096 mL, 0.549 mmol)를 디클로로메탄 (50 mL) 중 2-(2,3-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (40 mg, 0.110 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 2-아세톡시이소부틸 클로라이드 (18.06 mg, 0.110 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물 (17.5 mg, 0.036 mmol, 32.4% 수율)을 수득하였다.

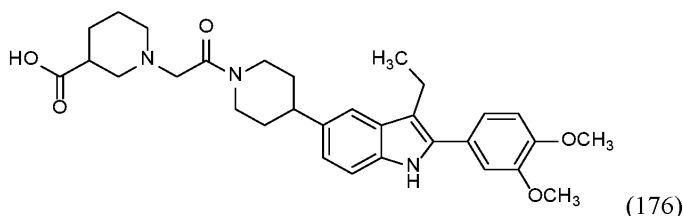
[0769] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.90 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.18-7.07 (m, 3 H), 6.95 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 1 H), 3.83 (d, J = 12.8 Hz, 6 H), 2.89-2.78 (m, 5 H), 2.07 (s, 3 H), 1.86 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 1.53 (s, 8 H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

[0770] LC 체류 시간 2.32분 [A].

[0771] MS (E⁻) m/z: 493.4 (M+H).

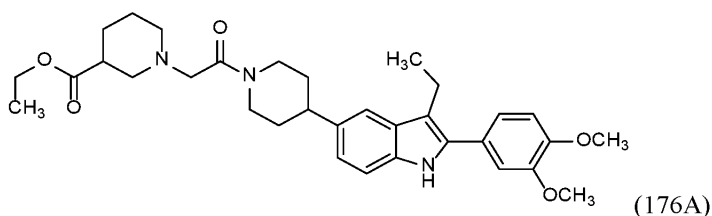
[0772] 실시예 176

[0773] 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실산



[0774]

[0775] 중간체 176A: 에틸 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸) 피페리딘-3-카르복실레이트



[0776]

[0777] DIPEA (0.091 mL, 0.522 mmol)를 THF (2 mL) 중 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄올 (115mg, 0.261 mmol)에 첨가하고, 이어서 에틸 피페리딘-3-카르복실레이트 (61.5 mg, 0.391 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 화합물을 석유 에테르:에틸 아세테이트 (6:4)로 용리하고, 분획을 수집하고, 농축시켜 라세미 화합물 에틸 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸) 피페리딘-3-카르복실레이트 (80 mg, 0.107 mmol, 41% 수율)을 회백 색 고체로서 수득하였다.

[0778] LC 체류 시간 2.41분 [A].

[0779] MS (E-) m/z: 560.2 (M-H).

[0780] 실시예 176:

[0781] 수성 LiOH (12.79 mg, 0.534 mmol)를 THF (2 mL) 및 MeOH (2.000 mL) 중 에틸 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실레이트 (150 mg, 0.267 mmol)에 첨가하였다. 반응 온도를 실온으로 올리고, 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 수득한 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 라세미 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실산 (120 mg, 0.225 mmol, 84% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

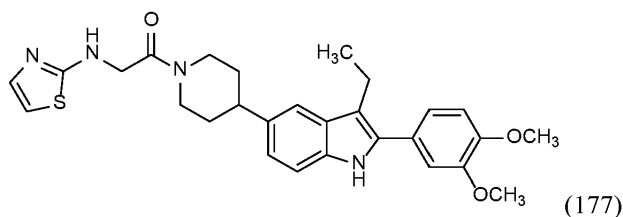
[0782] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 1.26 (t, J = 7.60 Hz, 3H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.57-0.00 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 7H), 3.24-0.00 (m, 2H), 3.49-0.00 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.34-4.54 (m, 2H), 6.97 (t, J = 4.40 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.14-0.00 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H).

[0783] LC 체류 시간 1.94분 [C1].

[0784] MS (E-) m/z: 534.2 (M+H).

[0785] 실시예 177

[0786] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(티아졸-2-일아미노)에탄논



[0787]

[0788] DIPEA (0.032 mL, 0.181 mmol)를 THF (2 mL) 중 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논 (40 mg, 0.091 mmol)에 첨가하고, 이어서 티아졸-2-아민 (13.63 mg, 0.136 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 수득된 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(티아졸-2-일아미노)에탄논 (17 mg, 0.032 mmol, 35.3% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

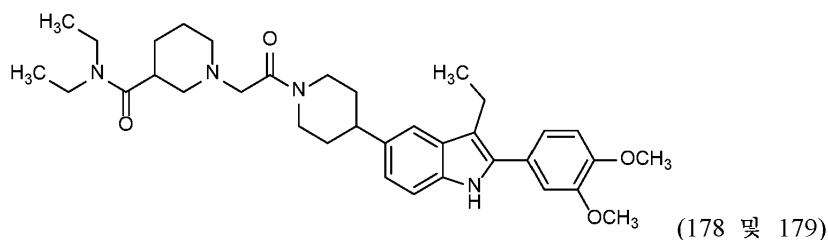
[0789] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 1.26 (t, J = 7.60 Hz, 3H), 1.90-1.86 (m, 6H), 2.86-0.00 (m, 1H), 2.88-0.00 (m, 3H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 4.34-4.54 (m, 4H), 5.94 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.12-0.00 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H).

[0790] LC 체류 시간 2.215분 [C1].

[0791] MS (E-) m/z: 505.2 (M+H).

[0792] 실시예 178 및 179

[0793] 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드



[0794]

[0795] 디에틸아민 (0.020 mL, 0.187 mmol) 및 DIPEA (0.033 mL, 0.187 mmol)를 DMF (2 mL) 중 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실산 (50 mg, 0.094 mmol)에 첨가하였다. 다음에, HATU (53.4 mg, 0.141 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물 (40 mg, 0.068 mmol, 72.5% 수율)을 라세미 혼합물로서 수득하였다. 라세미체 3.5 mg을 함유하는 조 생성물을 키랄 SFC 칼럼을 사용하여 분해하여 2종의 호모키랄 생성물을 수득하였다:

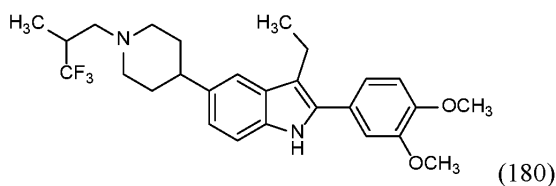
[0796] 실시예 178 (0.83 mg, 1.269 μ mol, 21.34% 수율, 90% 순도);

[0797] LC 체류 시간 2.010분 [A]. MS (E-) m/z: 603.5 (M+H);

[0798] 실시예 179 (0.71 mg, 1.085 μ mol, 18.26% 수율). LC 체류 시간 2.010분 [A]. MS (E-) m/z: 603.5 (M+H).

[0799] 실시예 180

[0800] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-1H-인돌



[0801]

[0802] 2-(트리플루오로메틸)프로피온알데히드 (20.75 mg, 0.165 mmol) 및 아세트산 (9.42 μ l, 0.165 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL) 중 2-(2,3-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (40 mg, 0.110 mmol)에 첨가하고, 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (93 mg, 0.439 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 물로 퀀칭하고, 포화 NaHCO_3 으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1-(3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로필) 피페리딘-4-일)-1H-인돌 (8.9 mg, 0.019 mmol, 17.09% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

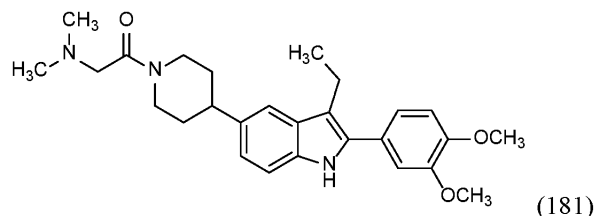
[0803] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.88 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.18-7.07 (m, 3 H), 6.98 (dd, J = 1.5, 8.3 Hz, 1 H), 3.83 (d, J = 13.0 Hz, 6 H), 2.85 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.47 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 2.38-2.29 (m, 2 H), 2.25-2.15 (m, 2 H), 2.02-1.88 (m, 2 H), 1.79 (br. s., 5 H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

[0804] LC 체류 시간 2.574분 [A].

[0805] MS (E-) m/z: 475.4 (M+H).

[0806] 실시예 181

[0807] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노) 에탄논



[0808]

[0809] DIPEA (0.024 mL, 0.136 mmol)를 THF (2 mL) 중 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논 (30 mg, 0.068 mmol)에 첨가하고, 이어서 디메틸아민 (0.102 mL, 0.204 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 수득한 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄논 (20 mg, 0.044 mmol, 65.4% 수율)을 백색 고체 로서 수득하였다.

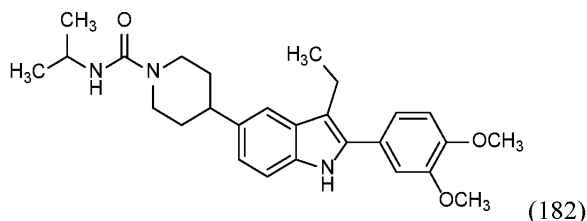
[0810] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.18-7.07 (m, 4 H), 6.97 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz, 1 H), 4.54 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.24-4.16 (m, 1 H), 3.83 (d, J = 12.7 Hz, 8 H), 3.15-3.05 (m, 3 H), 2.85 (q, J = 7.3 Hz, 4 H), 2.70-2.60 (m, 1 H), 2.22 (s, 6 H), 1.85 (d, J = 11.8 Hz, 2 H), 1.71-1.62 (m, 1 H), 1.54-1.46 (m, 1 H), 1.37 (s, 1 H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

[0811] LC 체류 시간 1.779분 [C].

[0812] MS (E^-) m/z: 464.2 (M+H).

[0813] 실시예 182

[0814] 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)-N-이소프로필피페리딘-1-카르복스아미드



[0815]

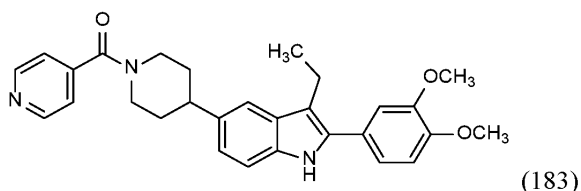
[0816] 트리에틸아민 (TEA, 30.6 μl , 0.219 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL) 중 2-(2,3-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (40 mg, 0.110 mmol)에 첨가하고, 이어서 이소프로필 이소시아네이트 (21.72 μl , 0.219 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 물로 세척하고, 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)-N-이소프로필피페리딘-1-카르복스아미드 (25 mg, 0.056 mmol, 50.7% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0817] LC 체류 시간 2.143분 [C].

[0818] MS (E^-) m/z: 450.2 (M+H).

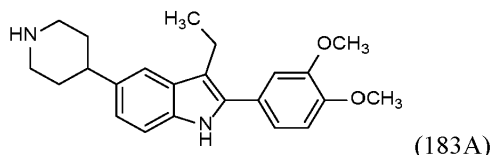
[0819] 실시예 183

[0820] (4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(피리딘-4-일) 메타논



[0821]

[0822] 중간체 183A: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, TFA 염



[0823]

[0824] (4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(피리딘-4-일) 메타논: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (17.5 mg, 0.031 mmol)를 2:1 TFA/DCM (1.2 mL, 0.031 mmol)에 의해 45분 동안 Boc-탈보호하였다. 과량의 용매 및 TFA를 N_2 스트림 하에 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 수득한 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, TFA 염 (14.8 mg)을 수득하고, 이를 후속 아미드화 반응에 바로 사용하였다.

[0825] m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 365.2.

[0826] 실시예 183:

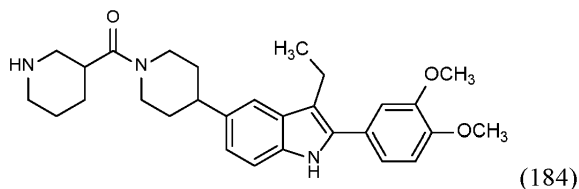
[0827] (4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(피리딘-4-일) 메타논: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, TFA 염 (14.8 mg, 0.031 mmol)을 1-드램 바이알 중 이소니코틴산 (4.58 mg, 0.037 mmol) 및 PyBOP (19.35 mg, 0.037 mmol)를 함유하는 CH₂Cl₂ (0.500 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.016 mL, 0.093 mmol)의 용액에 녹였다. 바이알을 마개를 막고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 아미드 커플링 반응의 완료 시 (분석용 LCMS에 의해 모니터링함), CH₂Cl₂ (1.0 mL로서임)을 바이알에 첨가하고, 반응 혼합물을 물 (2x1 mL)로 세척하고, 과량의 용매를 N₂ 스트림 하에 유기 상으로부터 증발시켰다. 조 물질을 DMF (1 mL)에 녹이고, 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 35-75% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11.3 mg이고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%이었다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 방법 C1 SCP. 주입 2 조건: 방법 D1 SCP. (4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)(피리딘-4-일)메타논 (11.3 mg, 75% 수율, 2 단계에 걸쳐)을 수득하였다.

[0828] $M/z [M+H]^+ = 470.1$.

[0829] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J=5.7 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 4H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.73 (d, J=16.8 Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.4 Hz, 3H).

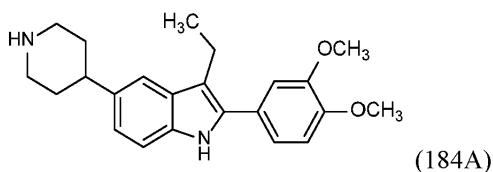
[0830] 실시예 184

[0831] tert-부틸 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트



[0832]

[0833] 중간체 184A: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, TFA 염

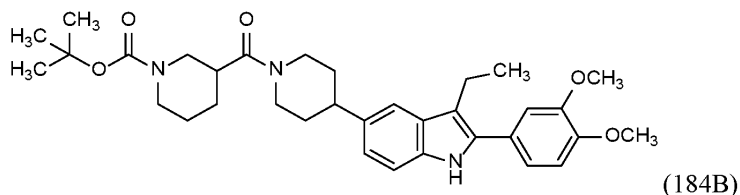


[0834]

[0835] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-1-카르복실레이트 (17.5 mg, 0.031 mmol)를 2:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1.2 mL, 0.031 mmol)에 의해 45분 동안 Boc-탈보호하였다. 과량의 용매 및 TFA를 N₂ 스트림 하에 반응 혼합물로부터 증발시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, TFA 염 (0.031 mmol)을 수득하였다.

[0836] $m/z [M+H]^+ = 365.2$.

[0837] 중간체 184B: tert-부틸 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트



[0838]

[0839]

2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, TFA 염 (14.8 mg, 0.031 mmol)을 1-드램 바이알 중에 1-Boc-피페리딘-3-카르복실산 (8.53 mg, 0.037 mmol) 및 PyBOP (19.35 mg, 0.037 mmol)를 함유하는 디클로로메탄 (0.500 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.016 mL, 0.093 mmol)의 용액에 녹였다. 바이알을 마개를 막고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 아미드 커플링 반응의 완결 시에, 디클로로메탄 (1.0 mL)을 바이알에 첨가하고, 반응 혼합물을 물 (2x1 mL)로 세척하고, 과량의 용매를 유기 상으로부터 증발시켰다. tert-부틸 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (17.8 mg, 0.031 mmol (100%는 비정제된 수율))를 수득하였다.

[0840]

m/z $[M+H]^+ = 576.6$.

[0841]

실시예 184:

[0842]

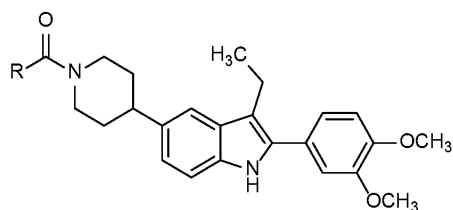
중간체 184B, tert-부틸 3-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-카르복실레이트를 2:1 TFA/DCM (1.5 mL, 0.031 mmol)에 의해 1시간 동안 Boc-탈보호하였다. 과량의 용매를 반응 혼합물로부터 증발시키고, 잔류물을 DMF (1 mL)에 녹이고, 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율을 24.1 mg이고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%이었다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다. (4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(피페리딘-3-일)메탄은 (24.1 mg, 99% 수율)을 수득하였다.

[0843]

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.97 (br. s., 1H), 2.83 (d, J=7.4 Hz, 4H), 2.77-2.57 (m, 3H), 1.90 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 2H), 1.67-1.44 (m, 5H), 1.25 (t, J=7.4 Hz, 3H).

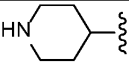
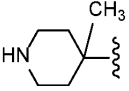
[0844]

하기 실시예를 실시예 184에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[0845]

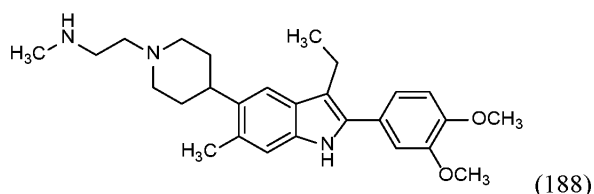
[0846] 표 11

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
185	-CH ₃	407	1.71	G
186		476	1.46	G
187		490	1.53	G

[0847]

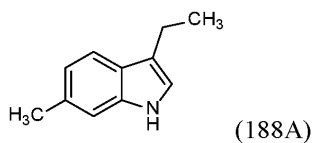
[0848] 실시예 188

[0849] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민-디-트리플루오로아세트산



[0850]

[0851] 중간체 188A: 3-에틸-6-메틸-1H-인돌



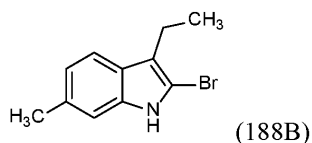
[0852]

[0853] 30 ml 압력 튜브에 6-메틸-1H-인돌 (1.300 g, 9.91 mmol), Shvo's 촉매 (0.107 g, 0.099 mmol), 탄산칼륨 (0.068 g, 0.496 mmol), 및 디에틸아민 (1.450 g, 19.82 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징하고, 155℃로 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석하고, 1N HCl로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 120G 이스코 칼럼에 의해 0-70% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 농축시킨 후, 3-에틸-6-메틸-1H-인돌 (0.493 g, 31% 수율)을 수집하였다.

[0854] LC 체류 시간 1.01분 [F1].

[0855] MS (E-) m/z: 160 (M-H).

[0856] 중간체 188B: 2-브로모-3-에틸-6-메틸-1H-인돌



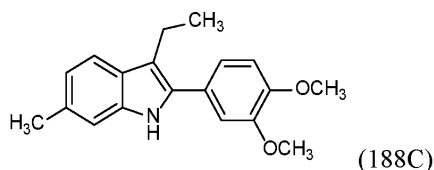
[0857]

[0858] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 3-에틸-6-메틸-1H-인돌 (0.593 g, 3.72 mmol)을 첨가하고, DCE (15 mL). NBS (0.630 g, 3.54 mmol)를 DCE 5 ml 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 첨가 갈때기를 통해 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 추가로 15분 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 5 ml로 킨칭하였다. 내용물을 분리 갈때기에 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하였다. 합한 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM에 녹이고, 24G 이스코 칼럼에 충전하고, 0-50% 에틸 아세테이트/헥탄로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 2-브로모-3-에틸-6-메틸-1H-인돌을 백색 발포체 (0.660 g 74.4% 수율)로서 수집하였다.

[0859] LC 체류 시간 1.20분 [방법 A1].

[0860] MS (E⁻) m/z: 238/240 (M-H).

[0861] 중간체 188C: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌



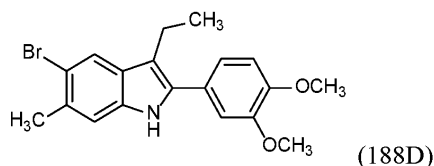
[0862]

[0863] 40 ml 반응 바이알에 테플론-라이닝된 캡으로 피팅하고, 2-브로모-3-에틸-6-메틸-1H-인돌 (0.737 g, 3.10 mmol)을 THF (7 mL) 및 (3,4-디메톡시페닐) 보론산 (0.591 g, 3.25 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.063 g, 0.077 mmol)에 녹이고, 인산칼륨 용액 (3.10 mL, 9.29 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개로 막고, 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하도록 설정하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM 1 ml로 희석하고, 24G 이스코 칼럼에 충전하고, 0-50% 에틸 아세테이트/헥산로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 생성물을 백색 고체 (0.425g, 46% 수율)로서 수집하였다.

[0864] LC 체류 시간 2.26분 [C1].

[0865] MS (E⁻) m/z: 296 (M-H).

[0866] 중간체 188D: 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌



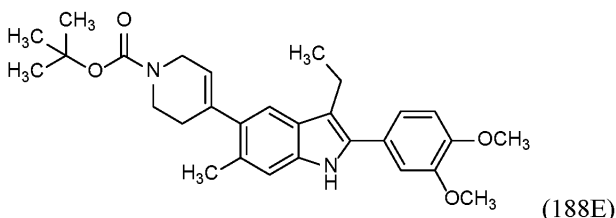
[0867]

[0868] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌 (0.230 g, 0.779 mmol)을 첨가하고, DCE (3 mL), NBS (0.132 g, 0.740 mmol)를 DCE 2 ml 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 첨가 깔때기를 통해 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 추가로 15분 동안 교반되도록 한 다음, 10% 아황산나트륨 용액 5 ml로 토크하였다. 내용물을 분리 깔때기에 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하였다. 합한 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM에 녹이고, 24G 이스코 칼럼에 충전하고, 0-50% 에틸 아세테이트/헥산로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌을 백색 발포체 (0.050 g, 17.16% 수율)로서 수집하였다.

[0869] LC 체류 시간 1.22분 [방법 A1].

[0870] MS (E⁻) m/z: 375 (M-H).

[0871] 중간체 188E: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0872]

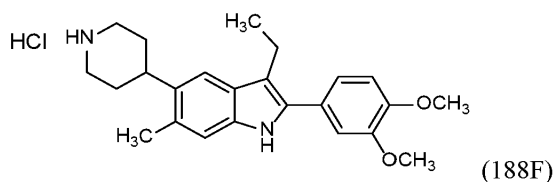
[0873] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 들은 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌 (0.400 g, 1.069 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.022 g, 0.027 mmol), 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (0.347 g, 1.122 mmol)에 THF (35 mL)에 이어서 인산삼칼륨의 수용액 (1.069 mL, 3.21 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 테플론-라이닝된 격막 캡으로 피팅하였다. 계를 진공 하에 배기시키고 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 침상물을 통합), 질소 기체로 재충전

하였다. 질차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 바이알을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL)로 세척하고, 포화 수성 염화나트륨 용액 (50 mL)을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 24G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 20분에 걸쳐 0%-50% EtOAc/헥산을 사용한 구배로 용리시켜 tert-부틸-4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.350 g, 68.7% 수율)를 수득하였다.

[0874] LC 체류 시간 1.20분 [방법 A1].

[0875] MS (E-) m/z: 477 (M-H).

[0876] 중간체 188F: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 HCl



[0877]

[0878] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.400 g, 0.839 mmol) 및 에틸 아세테이트 (5 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 질소 기체로 퍼징하고, Pd/C (0.045 g, 0.042 mmol)를 첨가하였다. 질소 기체로 3회 펌프/퍼징한 후, 수소 기체를 풍선을 통해 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플라스크를 배기시키고 질소 기체로 충전하였다. 현탁액을 흡형 여과지에 여과하고 여과물을 농축시켰다. 여기에 4 M HCl/디옥산 (2.098 mL, 8.39 mmol)을 첨가하고, 플라스크를 마개를 막고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하여 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 HCl (0.29g, 91% 수율)을 수득하였다.

[0879] LC 체류 시간 1.19분 [방법 A1].

[0880] MS (E-) m/z: 379 (M-H).

[0881] 실시예 188:

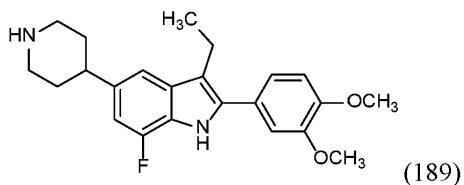
[0882] 2 드롭 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.030 g, 0.079 mmol), DCM (1 mL), TEA (0.055 mL, 0.396 mmol), tert-부틸 메틸(2-옥소에틸)카르바메이트 (0.021 g, 0.119 mmol) 및 1 방울의 아세트산을 첨가하였다. 5분 후, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.067 g, 0.317 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, DCM을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기부를 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 잔류물을 DCM 1 mL로 희석하고, HCl의 1 mL (4M/디옥산)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 농축 건조시키고, DMF 1 mL로 희석하였다. 고체를 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 5-40% B에 이어서 40% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민-디-트리플루오로아세트산 (0.0217 g, 63% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0883] (1) LC 체류 시간 1.41분 [C1]. MS (E-) m/z: 436 (M-H).

[0884] (2) LC 체류 시간 = 1.10분 [D1]. MS (E-) m/z: 436 (M-H).

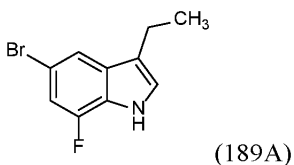
[0885] 실시예 189

[0886] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌



[0887]

[0888] 중간체 189A: 5-브로모-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌



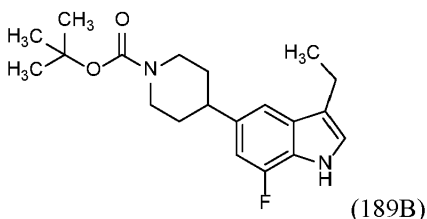
[0889]

[0890] 긴 반응 바이알에 5-브로모-7-플루오로-1H-인돌 (1.000 g, 4.67 mmol), Shvo's 촉매 (0.051 g, 0.047 mmol), 탄산칼륨 (0.032 g, 0.234 mmol), 및 디에틸아민 (0.683 g, 9.34 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징하고, 155℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM으로 희석하고, 40G 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 0-100% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 5-브로모-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌을 갈색빛 오일 (0.650g, 57%)로서 수집하였다.

[0891] LC 체류 시간 = 1.42분 [방법 A1].

[0892] MS (E-) m/z: 243 (M-H).

[0893] 중간체 189B: tert-부틸 4-(3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0894]

[0895] 40 ml 반응 바이알에 들은 5-브로모-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌 (0.149 g, 0.615 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.013 g, 0.015 mmol), 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (0.200 g, 0.646 mmol)에 THF (5 mL)에 이어서 수성 인산삼칼륨의 3 M 용액 (0.615 mL, 1.85 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 테플론-라이닝된 격막 캡으로 피팅하였다. 계를 진공 하에 배기시키고 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 침상물을 포함), 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 바이알을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 유기부를 수집하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 24G 이스코 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 이를 20분 기간에 걸쳐 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 4-(3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 수집하였다.

[0896] LC 체류 시간 = 1.52분 [방법 A1].

[0897] MS (E-) m/z: 345 (M-H).

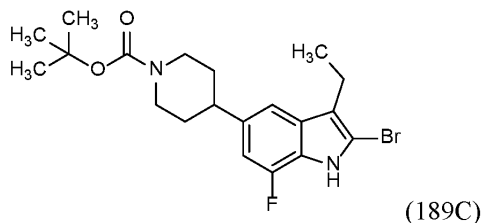
[0898] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 및 에틸 아세테이트 (5 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 질소 기체로 퍼징하고, Pd/C (0.033 g, 0.031 mmol)를 첨가하였다. 질소 기체로 3회 펌프/퍼징한 후, 수소 기체를 풍선을 통해 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소 기체로 충전하였다. 현탁액을 흡형 여과지에 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트

(0.189 g, 89% 수율)를 수득하였다.

[0899] LC 체류 시간 = 1.52분 [방법 A1].

[0900] MS (E-) m/z: 347 (M-H).

[0901] 중간체 189C: tert-부틸 4-(2-브로모-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



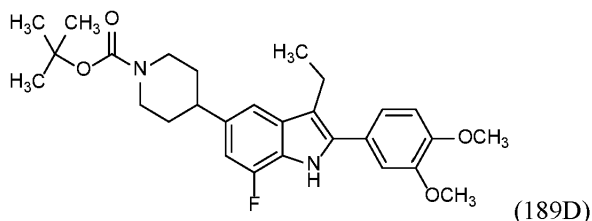
[0902]

[0903] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.189 g, 0.546 mmol) 및 DCE (4 mL)를 첨가하였다. NBS (0.092 g, 0.518 mmol)를 DCE 1 ml 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 피펫을 통해 2분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 2 ml로 킬링하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM (1 ml)에 녹이고, 여과하고, 24G 이스코 칼럼 상에 로딩하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헵탄을 사용하여 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 4-(2-브로모-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.210g, 91% 수율)를 백색 발포체로서 수집하였다.

[0904] LC 체류 시간 1.61분 [방법 A1].

[0905] MS (E-) m/z: 425/427 (M-H).

[0906] 중간체 189D: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0907]

[0908] 2 드롭 바이알에 tert-부틸 4-(2-브로모-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.100g, 0.235 mmol), (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.047 g, 0.259 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.096 g, 0.120 mmol), 및 THF (2ml)를 첨가하였다. 여기에 3M 인산칼륨 용액 (0.24 mL, 0.705 mmol)을 첨가하고, 바이알을 마개를 막고, 질소로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM으로 희석하고, 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하였다. 합한 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 24G 이스코 칼럼에 고체-로딩하고, 이를 0-20% DCM/MeOH을 사용하여 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.086g, 76% 수율)를 백색 발포체로서 수집하였다.

[0909] LC 체류 시간 1.26분 [F1].

[0910] MS (E-) m/z: 483 (M-H).

[0911] 실시예 189:

[0912] 중간체 189C (0.086g)에 1 ml DCM 및 4 M HCl/디옥산 (0.071 mL, 0.926 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL)에 녹이고, 고체를 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심

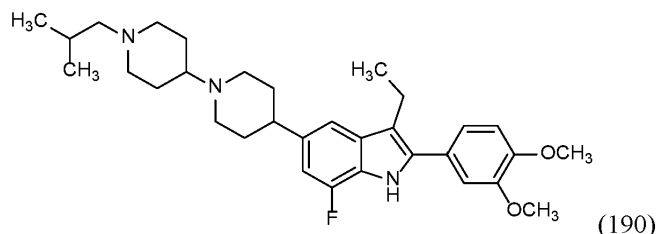
증발. 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.021 g, 65% 수율)을 통해 건조시켰다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0913] (1) LC 체류 시간 1.34분 [C1]. MS (E-) m/z: 383 (M-H).

[0914] (2) LC 체류 시간 = 1.28분 [D1]. MS (E-) m/z: 383 (M-H).

[0915] 실시예 190

[0916] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌



[0917]

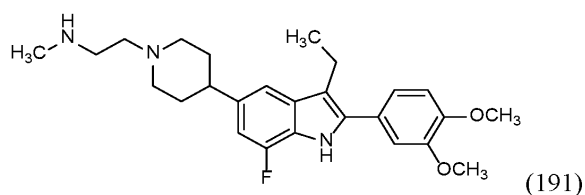
[0918] 2 드랩 반응 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.017 g, 0.041 mmol) 및 DMF (1 ml)를 첨가하였다. 여기에 TEA (0.028 mL, 0.203 mmol), 1 방울의 아세트산 및 1-이소부틸피페리딘-4-온 (0.0063 g, 0.041 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.0076 g, 0.122 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 19분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-5-(1'-이소부틸-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (0.0039 g, 18% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0919] (1) LC 체류 시간 1.79분 [C1]. MS (E-) m/z: 522 (M-H).

[0920] (2) LC 체류 시간 = 1.28분 [D1]. MS (E-) m/z: 522 (M-H).

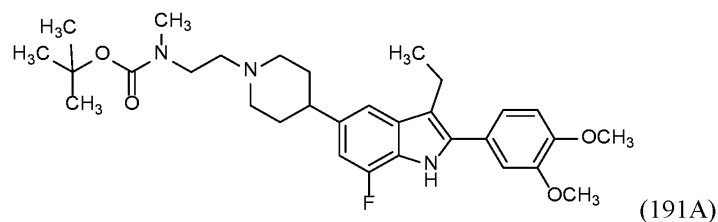
[0921] 실시예 191

[0922] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민



[0923]

[0924] 중간체 191A: tert-부틸-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트



[0925]

[0926] tert-부틸-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (0.020 g, 20% 수율)를 출발 물질로서의 tert-부틸 메틸(2-옥소에틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 98의

일반 공정에 따라 제조하였다.

[0927] LC 체류 시간 0.89분 [방법 A1].

[0928] MS (E-) m/z: 540 (M-H).

[0929] 실시예 191:

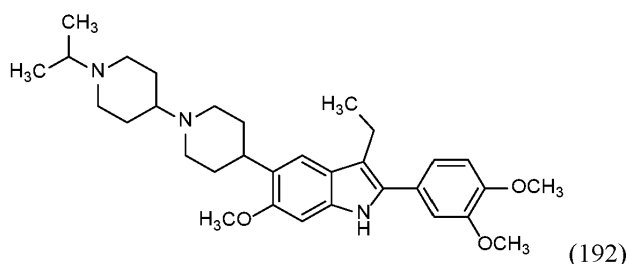
[0930] 2 드램 반응 바이알에 tert-부틸-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (0.014 g, 0.026 mmol)에 이어서 DCM (0.5 ml) 및 4M HCl/디옥산 (0.071 mL, 0.926 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL)에 녹이고, 고체를 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-55% B에 이어서 100% B에서 0-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-7-플루오로-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 (0.0104 g, 88% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0931] (1) LC 체류 시간 1.51분 [C1]. MS (E-) m/z: 440 (M-H).

[0932] (2) LC 체류 시간 = 1.20분 [D1]. MS (E-) m/z: 440 (M-H).

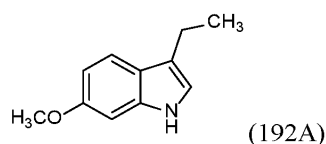
[0933] 실시예 192

[0934] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-메톡시-1H-인돌



[0935]

[0936] 중간체 192A: 5-브로모-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌



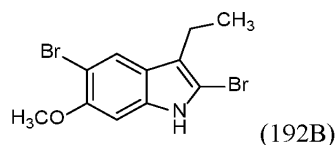
[0937]

[0938] 4종의 분리된 30 ml 압력 관 (각각 800 mg)을 6-메톡시-1H-인돌 (3.20 g, 21.74 mmol), 쉬보 (Shvo) 촉매 (0.236 g, 0.217 mmol), 탄산칼륨 (0.150 g, 1.087 mmol) 및 디에틸아민 (3.18 g, 43.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징하고, 155°C로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 220G 이스코 칼럼 (셀라이트 상에 고체 로딩)에 충전하고, 이를 0-55% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 5-브로모-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌을 갈색빛 오일 (2.65g, 70%)로서 수집하였다.

[0939] LC 체류 시간 = 1.07분 [F1].

[0940] MS (E-) m/z: 176 (M-H).

[0941] 중간체 192B: 2,5-디브로모-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌



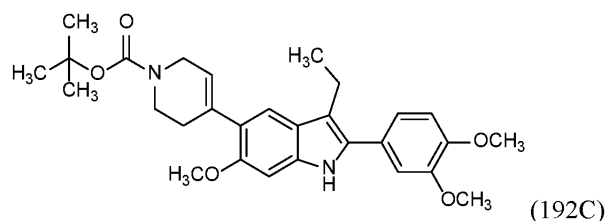
[0942]

[0943] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 3-에틸-6-메톡시-1H-인돌 (0.150 g, 0.856 mmol) 및 DCM (4 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DCM 2ml 중 NBS (0.289 g, 1.626 mmol)를 피펫을 통해 5분에 걸쳐 적가하였다. 0℃에서 추가의 5분 동안 교반한 후, 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 2 ml로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 유기부를 수집하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 헨탁액을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 2,5-디브로모-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌을 자줏빛 고체로서 수득하였다.

[0944] LC 체류 시간 1.11분 [B1].

[0945] MS (E-) m/z: 333 (M-H).

[0946] 중간체 192C: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0947]

[0948] 2 드램 바이알에 2,5-디브로모-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌, (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.156 g, 0.856 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.070 g, 0.086 mmol) 및 THF 5 ml를 첨가하였다. 바이알을 테플론-라이닝된 캡으로 막고, 여기에 3M 인산삼칼륨 용액 (0.90 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여기에 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.397 g, 1.284 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.070 g, 0.086 mmol)을 첨가하고, 3M 인산삼칼륨 용액 (0.90 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 유기부를 수집하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 헨탁액을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 24G 이스코 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 20분 기간에 걸쳐 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.100 g, 24%)를 황갈색 고체로서 수집하였다.

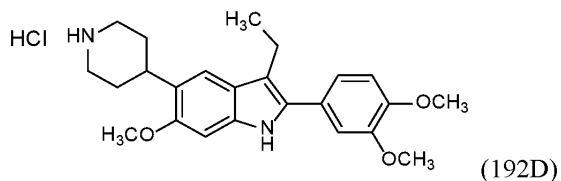
[0949] LC 체류 시간 = 1.18분 [B1].

[0950] MS (E-) m/z: 393 (M-H). 90% 수율).

[0951] LC 체류 시간 = 1.18분 [B1].

[0952] MS (E-) m/z: 395 (M-H).

[0953] 중간체 192D: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-HCl 염



[0954]

[0955] 파르 병에 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (0.100 g, 0.203 mmol) 및 메탄올 (5 ml)을 첨가하였다. 병을 질소 기체로 퍼징하고, Pd(OH)₂ (0.014 g, 0.020 mmol)를 첨가하였다. 병을 파르 장치에 위치시키고, 질소 기체로 3회 펌프/퍼징한 후, 용기를 수소 기체에 의해 55 psi로 가압하였다. 반응 혼합물을 이 압력 하에 18시간 동안 진탕되도록 하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소 기체로 충전하였다. 현탁액을 홈형 여과지에 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 4M HCl/디옥산의 DCM 및 1 ml 0.5 ml로 희석하였다. 반응물을 마개를 막고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켜 후속 단계에 그대로 사용하였다.

[0956] 실시예 192:

[0957] 2 드램 반응 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.020 g, 0.046 mmol) 및 DMF (1 ml)를 첨가하였다. 여기에 TEA (0.028 mL, 0.203 mmol), 1 방울의 아세트산, 및 1-이소프로필피페리딘-4-온 (0.0063 g, 0.041 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.0076 g, 0.122 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 5-45% B에 이어서 45% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (0.0134 g, 55% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0958] (1) LC 체류 시간 1.44분 [C1].

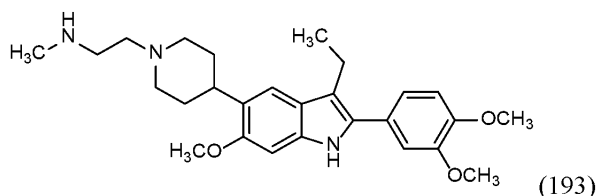
[0959] MS (E-) m/z: 520 (M-H).

[0960] (2) LC 체류 시간 = 1.19분 [D1].

[0961] MS (E-) m/z: 520 (M-H).

[0962] 실시예 193

[0963] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민



[0964]

[0965] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민을 출발 물질로서의 tert-부틸 메틸(2-옥소에틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 98의 일반적 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 5-55% B에 이어서 45% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 (0.0072 g, 31% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0966] (1) LC 체류 시간 1.42분 [C1].

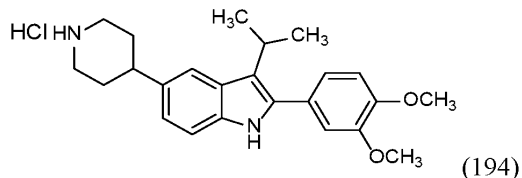
[0967] MS (E-) m/z: 452 (M-H).

[0968] (2) LC 체류 시간 = 1.12분 [D1].

[0969] MS (E-) m/z: 452 (M-H).

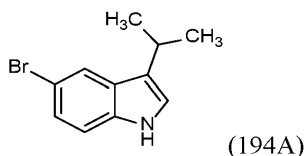
[0970] 실시예 194

[0971] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드



[0972]

[0973] 중간체 194A: 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌



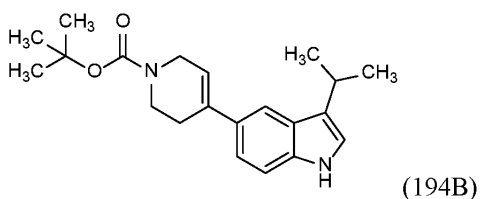
[0974]

[0975] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 트리에틸실란 (8.90 g, 77 mmol), 트리클로로아세트산 (6.25 g, 38.3 mmol) 및 톨루엔 (50 mL)을 채웠다. 용액을 70℃로 가열한 다음, 톨루엔 (30 mL) 중 5-브로모-1H-인돌 (5.0 g, 25.5 mmol) 및 아세톤 (2.247 mL, 30.6 mmol)의 용액을 첨가 갈때기를 통해 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 70℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 용액을 10℃로 냉각시키고, 10% 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 디에틸 에테르로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (5.5 g, 23.10 mmol 95% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[0976] LC 체류 시간 1.42분 [D].

[0977] MS (E-) m/z: 238.2 (M+H).

[0978] 중간체 194B: tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



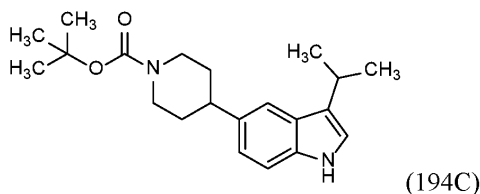
[0979]

[0980] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 들은 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (5.5 g, 23.10 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (7.50 g, 24.25 mmol)에 THF (50 mL)에 이어서 인산칼륨, 이염기성의 수용액 (12.07 g, 69.3 mmol, 20 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 기체로 10분 동안 탈기한 다음, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물, (0.472 g, 0.577 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 다시 5분 동안 탈기하였다. 생성된 반응 혼합물을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 분별 갈때기 상에 붓고, 물 (2 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (6.5 g, 83% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[0981] LCMS 체류 시간 1.21분 [B].

[0982] MS (E-) m/z: 339 (M-H).

[0983] 중간체 194C: tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



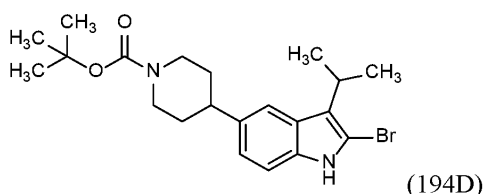
[0984]

[0985] 질소 분위기 하에 에틸 아세테이트 (150 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (7.9 g, 23.20 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐 (0.617 g, 0.580 mmol)을 첨가하였다. 용기를 질소 기체로 3회 펌프/퍼징한 다음, 배기시켰다. 수소 기체를 풍선을 통해 도입하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 잔류물을 이스코에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. 합한 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.5 g, 82% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0986] LCMS 체류 시간 2.48분 [C].

[0987] MS (E-) m/z: 341 (M-H).

[0988] 중간체 194D: tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



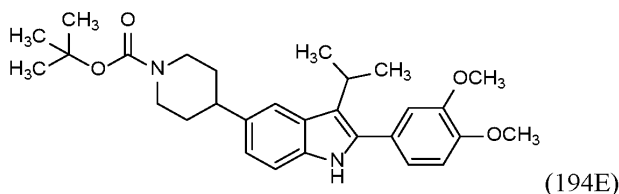
[0989]

[0990] 0℃에서 DCE (50 mL) 중 DCE (60 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.3 g, 18.40 mmol)에 NBS (3.27 g, 18.40 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 (15 mL)으로 켄칭하고, 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 DCM (50 mL)에 녹이고, 혼합물을 분리 깔때기에 붓고, 수성 층을 분리하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 석유 에테르 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. 합한 분획을 농축시켜 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.4 g, 83% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0991] LCMS 체류 시간 3.944분 [D].

[0992] MS (E-) m/z: 421.2 (M-H).

[0993] 중간체 194E: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트



[0994]

[0995] THF (40 mL) 및 물 (10 mL) 중 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.0 g, 4.75 mmol), (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.950 g, 5.22 mmol) 및 탄산칼륨 (1.968 g, 14.24 mmol)의 탈기된 용액 (질소 기체, 10분)에 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.194 g, 0.237 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 5분 동안 탈기한 다음, 70℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을

에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해, 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 석유 에테르 중 18% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. 합한 분획을 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.4 g, 2.93 mmol, 61.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0996] LCMS 체류 시간 3.871분 [D].

[0997] MS (E-) m/z: 479.2 (M+H).

[0998] 실시예 194:

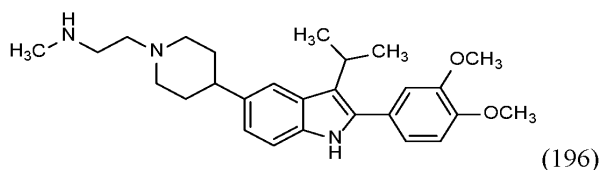
[0999] 디옥산 (3.66 mL, 14.63 mmol) 중 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.4 g, 2.93 mmol)에 4M HCl의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (2 X 10 mL)로 연화처리하여 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드 (1.1 g, 99% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1000] LC 체류 시간 = 1.41분 [B1].

[1001] MS (E-) m/z: 379 (M-H).

[1002] 실시예 196

[1003] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민



[1004]

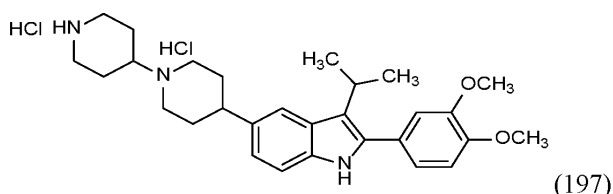
[1005] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민을 출발 물질로서의 tert-부틸 메틸(2-옥소에틸)카르바메이트를 사용하여 실시예 98의 일반 공정에 따라 제조하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (이스코)에 의해 40G 실리카 칼럼을 사용하고 MeOH 중 0-100% DCM:20% NH₃로 구배 시간 35 분에 걸쳐 용리시키면서 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 (0.086 g, 44% 수율)을 백색빛 고체로서 수득하였다.

[1006] LCMS 체류 시간 1.22분 [E1].

[1007] MS (E-) m/z: 339 (M-H).

[1008] 실시예 197

[1009] 5-([1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 디히드로클로라이드



[1010]

[1011] 40 ml 반응 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드 (0.125 g, 0.301 mmol)를 첨가하고, DMF (1 mL). TEA (0.210 mL, 1.506 mmol)를 첨가하고, 이어서 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (0.072 g, 0.361 mmol) 및 아세트산 (0.017 mL, 0.301 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.057 g, 0.904 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 물 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 내용물을 분리 깔때기로 옮겼다. 층을 분리하고, 유기부를 포화 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기부를 수집하고, 무수 황산나트륨 상에서

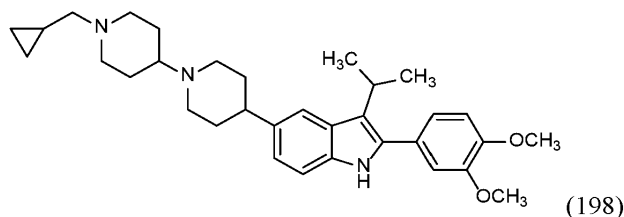
건조시키고, 갈색빛 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 DCM (1 ml)으로 희석하고, 여기에 4 M HCl/디옥산 (2 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 용매를 가만히 따랐다. 질소 기체의 스트림 하에 잔류 용매를 제거한 후, 5-([1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌, 2 HCl (0.12 g, 85% 수율)을 황색 고체로서 수집하였다.

LC 체류 시간 0.69분 [방법 A1].

MS (E-) m/z: 462 (M-H).

실시예 198

5-(1'-(시클로프로필메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 디 트리플루오로아세트산



5-(1'-(시클로프로필메틸)-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 디 트리플루오로아세트산을 출발 중간체 (0.011 g, 56% 수율)로서의 5-([1,4'-비피페리딘]-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌을 사용하여 실시예 3에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

(1) LC 체류 시간 1.48분 [C1].

MS (E-) m/z: 516 (M-H).

(2) LC 체류 시간 = 1.21분 [D1].

MS (E-) m/z: 516 (M-H).

하기 실시예를 실시예 198에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

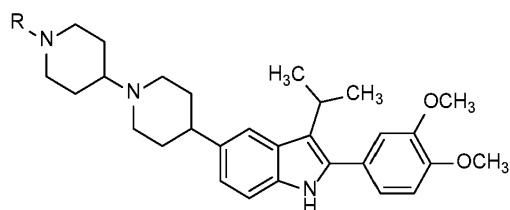

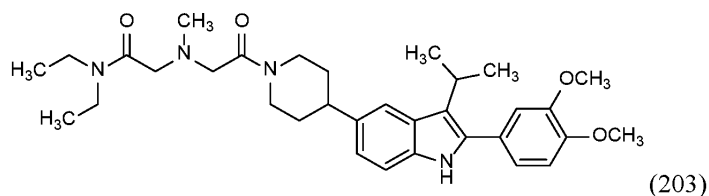


표 12

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
199	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	518	1.24	D1
200	-CH ₃	476	1.16	D1
201	-CH(CH ₃) ₂	504	1.20	D1
202		530	1.24	D1

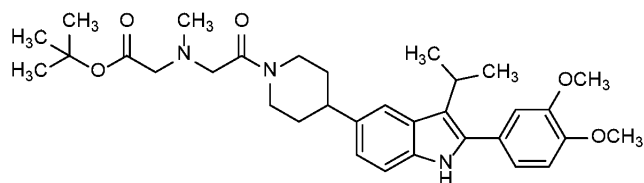
실시예 203

2-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-N,N-디에틸아세트아미드, TFA



(203)

중간체 203A: tert-부틸 N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-메틸글리시네이트

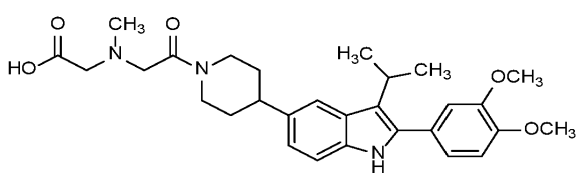


(203A)

2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논 (16.8 mg, 0.037 mmol)을 테플론-코팅된 교반용 막대를 함유하는 1-드램 바이알 중 DCM (369 μ l)중에 현탁시켰다. 다음에, tert-부틸 2-(메틸아미노)아세테이트, HCl (6.71 mg, 0.037 mmol)을 반응 바이알에 첨가하고, 이어서 DIPEA (19.35 μ l, 0.111 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 추가의 DCM (~250 μ L)을 바이알에 첨가하였다. 추가의 tert-부틸 2-(메틸아미노) 아세테이트, HCl (4 mg)을 바이알에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 추가의 DIPEA (19.35 μ l, 0.111 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40 $^{\circ}$ C로 40분 동안 가열하였다. 교반을 실온에서 26시간 동안 계속하였다. 과량의 용매를 반응물로부터 증발시켰다. 생성된 황색 잔류물을 DMF (~1.2 mL) 중에 용해시키고, LCMS 시스템에서 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 분획 수집에 의해 목적 생성물 질량 이온 상에서 촉발하였다. 생성물-함유 분획을 바이오타지 V-10 증발기를 사용하여 타르를 칠한 20 mL 섬광 바이알에 통합하여 tert-부틸 2-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노) 아세테이트, TFA 염 (19.2 mg, 0.017 mmol, 46.0% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

LC 체류 시간 0.93분 [B1]. M/z $[M+H]^+ = 564.5$.

중간체 203B: N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-메틸글리신



(203B)

반응 혼합물을 테플론-코팅된 교반용 막대를 함유하는 1-드램 바이알 내에 설정하였다. tert-부틸 2-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노) 아세테이트, TFA (19.2 mg, 0.028 mmol)를 바이알에 칭량하였다. t-부틸 기를 디옥산 중 4 N HCl (500 μ L, 40분에 대해 2.000 mmol)을 사용하여 제거하였다. 이어서, 트라이소프로필 실란 (10 μ L)을 반응 혼합물에 첨가하고, 교반을 실온에서 추가의 1.5시간 동안 계속하였다. 과량의 용매 및 HCl을 증발시켜 조 N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-메틸글리신, HCl 염 (14.2 mg, 0.28 mmol)을 수득하였으며, 이를 직접 후속 커플링 반응에 사용하였다.

LC 체류 시간 0.81분 [B1]. m/z $[M+H]^+ = 508.4$.

실시예 203:

N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-메틸글리신, HCl 염 (14.2 mg, 0.28 mmol)을 DCM (500 μ L) 및 DIPEA (14.84 μ L, 0.085 mmol) 중에 용해시켰다. 디에틸아민

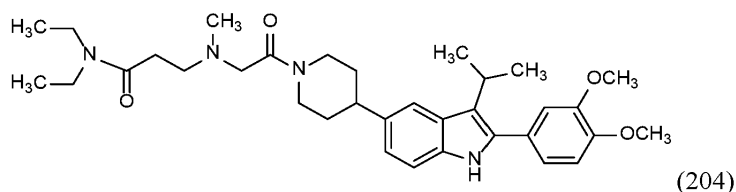
(7.40 μ L, 0.071 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 다음에, HATU (16.16 mg, 0.042 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 DMF (500 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 과량의 DCM을 질소 스트림 하에 증발시키고, DMF (~0.6 mL)를 나머지 용액에 첨가하였다. 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 용매를 생성물-함유 분획으로부터 감압 하에 증발시켜 2-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-N,N-디에틸아세트아미드, TFA (5.0 mg, 6.65 μ mol, 23.47% 수율)를 밝은 황색 유리로서 수득하였다.

[1039] LC 체류 시간 0.89분 [B1]. M/z $[M+H]^+ = 563.5$.

[1040] 1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.70 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.35 (br. s., 4H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.49 (q, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.85 (td, $J=12.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.74 (td, $J=12.9, 4.1$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

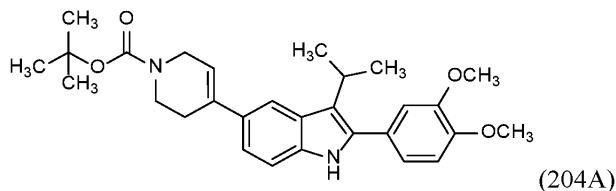
[1041] 실시예 204

[1042] 3-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)-N,N-디에틸프로판아미드



[1043]

[1044] 중간체 204A: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트



[1045]

[1046] 5-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (110 mg, 0.334 mmol)을 테플론-보호된 교반용 막대를 함유하는 2-드랩 바이알 중 THF (3335 μ L)중에 용해시켰다. tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (155 mg, 0.500 mmol)를 바이알에 첨가하고, 이어서 인산 삼칼륨 (500 μ L, 1.001 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 스트림을 사용하여 탈기하고, 용액을 통해 1분 동안 버블링한 다음, 제2 세대 Xphos 전촉매 (7.87 mg, 10.01 μ mol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 두고, 교반하면서 60 $^{\circ}$ C로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 과량의 THF을 N_2 스트림 하에 반응 혼합물로부터 증발시켰다. EtOAc (~ 3 mL) 및 물 (1 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 유기 및 수성 상을 분리하였다. 과량의 용매를 유기 상으로부터 증발시켰다. 잔류물을 DCM (~ 4 mL) 중에 용해시키고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 이스코 Rf 기기 상에서 24 g SiO_2 칼럼을 사용하여 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리시키면서 정제하였다. tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (114.1 mg, 0.215 mmol, 64.6% 수율)를 담분 홍색 고체로서 수득하였다.

[1047] LC 체류 시간 1.25분 [B1]. m/z $[M+H]^+ = 477.2$.

[1048] 1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.03 (br. s., 1H), 4.13 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.38 (quin, $J=7.1$

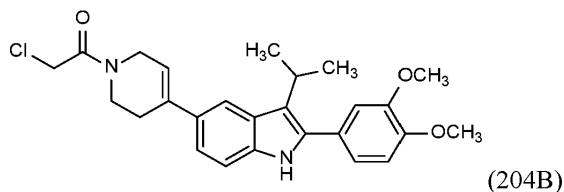
Hz, 1H), 2.67 (br. s., 2H), 1.53 (s, 9H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[1049]

중간체

204B:

2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)에탄-1-온



[1050]

[1051]

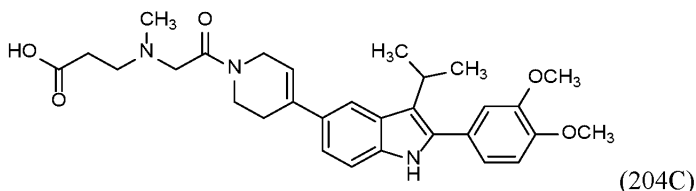
tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (35 mg, 0.073 mmol)를 테플론-코팅된 교반용 막대를 함유하는 1-드럼 바이알에 첨가하였다. 다음에, 1,4-디옥산 중 4N HCl (184 μ l, 0.734 mmol)을 바이알에 첨가하고, 바이알을 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반하였다. 과량의 용매 및 HCl을 반응물로부터 증발시켰다. 잔류물을 DCM (1836 μ l) 중에 현탁시키고, DIPEA (32.1 μ l, 0.184 mmol)을 첨가한 다음 (녹색에서 황색 현탁액으로의 색 변화), 클로로아세틸 클로라이드 (6.44 μ l, 0.081 mmol) (현탁액 중 고체는 서서히 용해됨)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.75시간 동안 교반하였다. 추가의 클로로아세틸 클로라이드 (2.5 μ L)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 과량의 용매를 반응물로부터 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc와 포화 수성 NaHCO₃ (각각의 1.5 mL) 사이에 분배하고, 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2x1.5 mL)로 2회 더 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 과량의 용매를 증발시켰다. 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)에탄논 (37.5 mg, 0.066 mmol, 90% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1052]

LC 체류 시간 1.05분 [B1]. m/z [M+H]⁺ = 453.2.

[1053]

중간체 204C: 3-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)프로판산



[1054]

[1055]

2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)에탄논 (37.5 mg, 0.083 mmol)을 테플론-코팅된 교반용 막대를 함유하는 2-드럼 바이알 중 NMP (394 μ l)중에 용해시켰다. 3-(메틸아미노)프로판산 (12.81 mg, 0.124 mmol) 및 DIPEA (21.69 μ l, 0.124 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂로 탈기한 다음, 65°C로 밤새 (16 h) 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. DMF (1.2 mL)를 반응에 첨가하고, 반응 혼합물을 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 바이오타지 V-10 농축기를 사용하여 타르를 칠한 20 mL 섬광 바이알에 통합하였다. 3-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)프로판산 (17.1 mg, 0.033 mmol, 39.8% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[1056]

LC 체류 시간 0.81분 [B1]. m/z [M+H]⁺ = 520.4.

[1057]

실시예 204:

[1058]

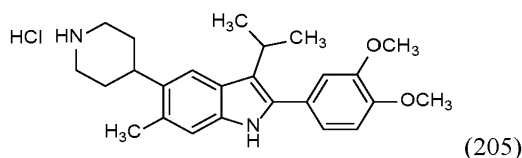
반응 혼합물을 테플론-코팅된 교반용 막대를 함유한 1-드럼 바이알에 설정하였다. 3-((2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)-2-옥소에틸)(메틸)아미노)프로판산 (17.1 mg, 0.033 mmol)을 바이알로 옮겼다. DCM (329 μ l) 및 DIPEA (17.24 μ l, 0.099 mmol)를 바이알에 첨가하고, 이어서 PyBOP (22.26 mg, 0.043 mmol)에 이어서 디에틸아민 (6.88 μ l, 0.066 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 반응 혼합물 (투명한 오렌지색 용액)을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 추가의 디에틸아민 (6.88 μ l, 0.066 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 과량

의 용매를 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc와 수성 포화 NaHCO_3 (각각의 1.5 mL) 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 3 x 1 mL EtOAc로 추출하였다. 과량의 용매를 합한 유기 추출물로부터 증발시켰다. 습윤의 5% 탄소 상 팔라듐(10 mg, 0.033 mmol), MeOH (1.5 mL), 및 포름산암모늄 (20.75 mg, 0.329 mmol)을, 잔류물을 함유하는 바이알에 첨가하고, 바이알을 마개를 막고, 65°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 용매를 N_2 스트림 하에 여과물로부터 증발시켰다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 31-71% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 다음 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 4.2 mg이고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 90%이었다. 양성자 NMR는 중수소화 DMSO 중에 획득하였다.

[1059] LC 체류 시간 1.85분 [B1]. M/z $[M+H]^+ = 577.3$.

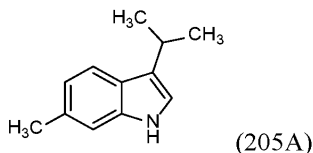
[1060] 실시예 205

[1061] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌



[1062]

[1063] 중간체 205A: 6-메틸-3-이소프로필-1H-인돌



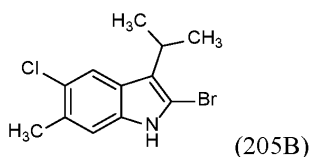
[1064]

[1065] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 트리에틸실란 (29.4 mL, 184 mmol), 트리클로로아세트산 (15.0 g, 92.0 mmol) 및 톨루엔 (75 mL)을 채웠다. 용액을 70°C로 가열한 다음, 톨루엔 (25 mL) 중 5-브로모-1H-인돌 (8.0 g, 61.0 mmol) 및 아세톤 (4.27 g, 73.6 mmol)의 용액을 첨가 갈때기를 통해 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 90°C에서 4시간 동안 가열하였다. 용액을 10°C로 냉각시키고, 2M 인산칼륨 용액으로 켄칭하고, 디에틸 에테르로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코 750 g 칼럼)을 사용하여 12분의 실행 시간에 걸쳐 헥산 중 0-15% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 6-메틸-3-이소프로필-1H-인돌 (5.41 g, 31% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1066] LCMS 체류 시간 1.17분.

[1067] MS (E^-) m/z : 174 ($M-H$).

[1068] 중간체 205B: 2-브로모-5-클로로-3-이소프로필-6-메틸-1H-인돌



[1069]

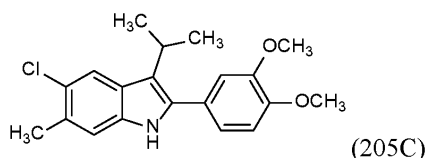
[1070] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 3-이소프로필-6-메틸-1H-인돌 (1.090 g, 6.29 mmol) 및 아세토니트릴 (10 mL)을 첨가하였다. NBS (1.064 g, 5.98 mmol)를 아세토니트릴 5 mL 중에 용해시키고, 반응 혼합물에 피펫을 통해 3분

에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 이 자주색/갈색 액체를 NCS (0.840 g, 6.29 mmol)에 첨가하고, 바이알을 마개를 막고, 80℃에서 35분 동안 가열하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 (2 ml)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 내용물을 분리 깔때기에 부었다. 물을 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기부를 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-브로모-5-클로로-3-이소프로필-6-메틸-1H-인돌 (1.88 g, 100% 수율)을 수득하였다. 분해의 감소로 인해 물질을 -35℃에서 저장하였다.

[1071] LCMS 체류 시간 1.20분.

[1072] MS (E-) m/z: 278 (M-H).

[1073] 중간체 205C: 5-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-6-메틸-1H-인돌



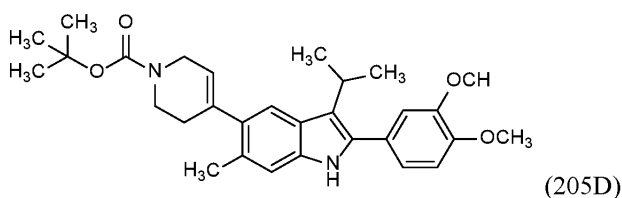
[1074]

[1075] 40 ml 반응 바이알에 2-브로모-5-클로로-3-이소프로필-6-메틸-1H-인돌 (0.400 g, 1.396 mmol), (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.267 g, 1.465 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.028 g, 0.035 mmol), THF (7 ml) 및 3M 삼염기성 인산칼륨 용액 (1.396 mL, 4.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 5분 동안 탈기한 다음, 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 층을 분리하였다. 이어서, 유기부를 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 40 g 이스코 칼럼 상에 고체로딩하고, 이를 실행 시간 12분에 의해 0-30% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 합한 분획을 농축시켜 5-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-6-메틸-1H-인돌 (0.112 g, 23% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1076] LCMS 체류 시간 1.27분.

[1077] MS (E-) m/z: 344 (M-H).

[1078] 중간체 205D: tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1079]

[1080] 40 ml 반응 바이알에 들은 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (0.112 g, 0.326 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (0.121 g, 0.391 mmol)에 THF (3 mL)에 이어서 삼염기성 인산칼륨의 3M 수용액 (0.326 ml, 0.927 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 테플론-라이닝된 압력 캡으로 밀봉하고, 10분 동안 질소 기체로 탈기하였다. 이어서, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.013 g, 0.016 mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 다시 5분 동안 탈기하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 이어서, 수집된 유기부를 포화 염화나트륨 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g 이스코 칼럼)를 사용하여 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트를 용리시켜 정제하였다. 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1081] LCMS 체류 시간 1.19분 [F1].

[1082] MS (E-) m/z: 490 (M-H).

[1083] 실시예 205:

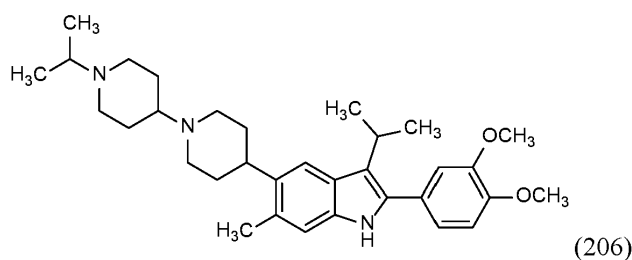
[1084] tert-부틸-4-(3-이소프로필-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트를 메탄올 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.023 g, 0.033 mmol)를 첨가하였다. 용기를 파르 장치 상에 두고, 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 이를 수소 기체로 제2 펌프/퍼징하였다. 용기를 배기시키고, 수소 기체에 의해 55 psi로 충전하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 진탕되도록 하였다. 현탁액을 흠형 종이에 여과하고, 농축 건조시켰다. 여기에 4 M HCl/디옥산 (2 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.056 g, 43% 수율)을 황갈색빛 잔류물로서 수집하였다. 조 고체 20 mg을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 다음 조건으로 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 250 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 15-100% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1085] (1) LC 체류 시간 1.49분. MS (E-) m/z: 393 (M-H).

[1086] (2) LC 체류 시간 = 1.46분. MS (E-) m/z: 393 (M-H).

[1087] 실시예 206

[1088] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-메틸-1H-인돌 디 트리플루오로아세트산



[1089]

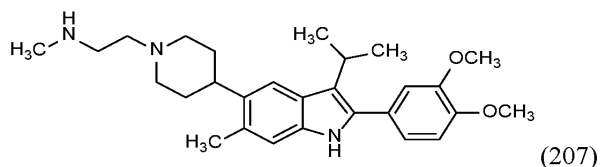
[1090] 2 드롭 반응 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드 (0.050 g, 0.117 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 여기에 TEA (0.081 mL, 0.583 mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-온 (0.016 g, 0.117 mmol) 및 1 방울의 아세트산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.022 g, 0.350 mmol)를 첨가하고, 교반을 실온에서 16시간 동안 계속하였다. 메탄올 (0.1 mL)을 첨가하고, 샘플을 농축 건조시켰다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-메틸-1H-인돌 디 트리플루오로아세트산 (0.0104 g, 17% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1091] (1) LC 체류 시간 1.73분 [C1]. MS (E-) m/z: 518 (M-H).

[1092] (2) LC 체류 시간 = 1.33분 [D1]. MS (E-) m/z: 518 (M-H).

[1093] 실시예 207

[1094] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-6-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민



[1095]

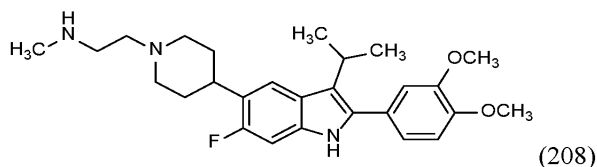
[1096] 2 드램 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드 (0.050 g, 0.117 mmol), DCM (5 mL), TEA (0.425 mL, 3.05 mmol), tert-부틸 메틸(2-옥소에틸)카르바메이트 (0.030 g, 0.175 mmol) 및 아세트산 (0.035 mL, 0.610 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.388 g, 1.831 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 설정하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 물로 희석하고, 내용물을 분리 깔때기로 옮겼다. 층을 분리하고, 유기부를 포화 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 합한 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 대략 1 mL로 농축시키고, 여기에 디옥산 중 4M HCl (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL)에 녹이고, 고체를 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-메틸-1H-인돌-디트리플루오로아세트산 (0.0165 g, 31% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1097] (1) LC 체류 시간 1.67분 [C1]. MS (E-) m/z: 450 (M-H).

[1098] (2) LC 체류 시간 = 1.30분 [D1]. MS (E-) m/z: 450 (M-H).

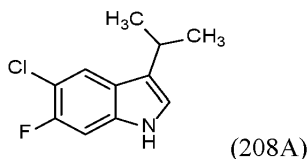
[1099] 실시예 208

[1100] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민



[1101]

[1102] 중간체 208A: 5-클로로-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌



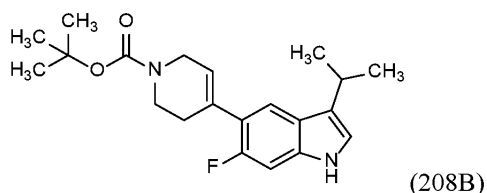
[1103]

[1104] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 트리에틸실란 (2.83 mL, 17.69 mmol), 트리클로로아세트산 (1.45 g, 8.85 mmol) 및 톨루엔 (10 mL)을 채웠다. 용액을 70°C로 가열한 다음, 톨루엔 (20 mL) 중 5-클로로-6-플루오로-1H-인돌 (1.0 g, 5.90 mmol) 및 아세톤 (0.52 g, 7.08 mmol)의 용액을 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 90°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 용액을 10°C로 냉각시켰다. 반응물을 2M 인산칼륨 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코 24 g 칼럼)을 사용하여 10분의 실행 시간에 걸쳐 헥산 중 0-40% 에틸 아세이트로 용리시키면서 정제하여 5-클로로-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌 (1.1 g, 88% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[1105] LCMS 체류 시간 1.21분 [B1].

[1106] MS (E-) m/z: 212/214 (M-H).

[1107] 중간체 208B: tert-부틸 4-(6-플루오로-3-이소프로필-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



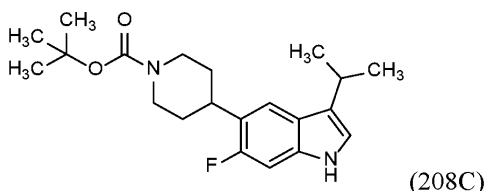
[1108]

[1109] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 들은 5-클로로-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌 (1.790 g, 8.46 mmol), 2 세대 XPhos 전촉매 (0.166 g, 0.211 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (2.75 g, 8.88 mmol)에 THF (25 mL)에 이어서 인산삼칼륨의 3M 수용액 (8.46 mL, 25.4 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 환류 응축기 및 격막에 피팅하였다. 계를 진공 하에 배기시키고 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 침상물을 포함), 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 합한 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (이스코 40 g 칼럼)를 사용하여 12분의 실행 시간에 걸쳐 hexan 중 0-50% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 4-(6-플루오로-3-이소프로필-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.4 g, 55% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[1110] LCMS 체류 시간 1.24분 [B1].

[1111] MS (E-) m/z: 359 (M-H).

[1112] 중간체 208C: tert-부틸 4-(6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



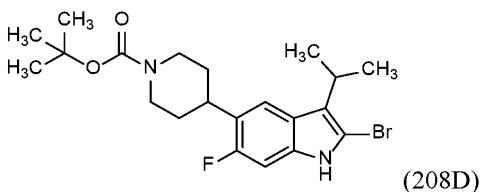
[1113]

[1114] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(6-플루오로-3-이소프로필-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.4 g, 3.91 mmol) 및 에틸 아세테이트 (5 ml)를 첨가하였다. 플라스크를 질소 기체로 퍼징하고, Pd/C (0.325 g, 0.305 mmol)를 첨가하였다. 질소 기체로 3회 펌프/퍼징한 후, 수소 기체를 풍선을 통해 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플라스크를 배기시키고 질소 기체로 충전하였다. 현탁액을 메탄올 (100 ml)로 희석하고, 흡형 여과지에 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. tert-부틸 4-(6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.10g, 88% 수율)를 회백색 고체로서 수집하였다.

[1115] LC 체류 시간 1.25분 [B1].

[1116] MS (E-) m/z: 361 (M-H).

[1117] 중간체 208D: tert-부틸 4-(2-브로모-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[1118]

[1119] 0℃에서 DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트

(1.00 g, 2.77 mmol)에 DCM (20 mL) 중 NBS (0.469 g, 2.64 mmol)의 용액을 첨가 깔때기를 통해 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 (5 mL)으로 켄칭하였다. 잔류물을 DCM (50 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하고, 혼합물을 분리 깔때기에 부었다. 수성 층을 분리하였다. 이어서, 유기부를 포화 염화나트륨 용액 (20 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. 합한 분획을 농축시켜 tert-부틸 4-(2-브로모-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (0.4 g, 33% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1120] LC 체류 시간 1.23분 [B1].

[1121] MS (E-) m/z: 439/441 (M-H).

[1122] 실시예 208:

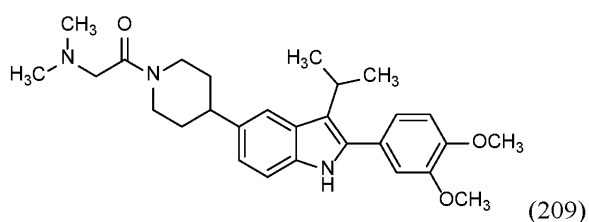
[1123] 2 드롭 반응 바이알에 tert-부틸 4-(2-브로모-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.300 g, 0.683 mmol), (3,4-디메톡시페닐) 보론산 (0.128 g, 0.683 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.028 g, 0.034 mmol), THF (7 mL) 및 3M 삼염기성 인산칼륨 용액 (0.68 mL, 2.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 5분 동안 탈기한 다음, 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 희석하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 층을 분리하였다. 이어서, 유기부를 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 12 g 이스코 칼럼 상에 로딩하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헥산, 실행 시간 10분으로 용리시켰다. 합한 분획을 농축시켜 tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (0.175 g, 52% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 여기에 DCM (0.5 mL) 및 디옥산 중 4M HCl (2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마개를 막고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.112 g, 45% 수율)을 수득하였다. 이 2 드롭 반응 바이알 중 중간체 (0.025 g, 0.063 mmol)에, DCM (1 mL), TEA (0.040 mL, 0.503 mmol), tert-부틸 메틸(2-옥소에틸)카르바메이트 (0.013 g, 0.076 mmol) 및 1 방울의 아세트산을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.043 g, 0.201 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 설정하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 물로 희석하고, 내용물을 분리 깔때기로 옮겼다. 층을 분리하고, 유기부를 포화 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 합한 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 대략 1 mL로 농축시켰다. 다음에, 디옥산 중 4M HCl (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL)에 녹이고, 고체를 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 19분에 걸쳐 20-60% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-6-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 (0.006 g, 25% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1124] (1) LC 체류 시간 1.65분 [C1]. MS (E-) m/z: 454 (M-H).

[1125] (2) LC 체류 시간 = 1.22분 [D1]. MS (E-) m/z: 454 (M-H).

[1126] 실시예 209

[1127] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온



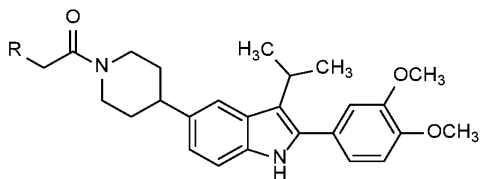
[1128]

[1129] 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논 (0.02 g, 0.044 mmol) 및 DIPEA (0.012 mL, 0.066 mmol)를 THF (1 mL)에 첨가하였다. 용액을 교반하였다. 디메틸아민 (2.378 mg, 0.053 mmol)을 반응 용액에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 이를 물로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 TLC 플레이트를 사용하여 5% 메탄올: 95% 클로로포름으로 용리시켜 정제하였다. 생성물 (2.5 g, 12.3% 수율)을 수집하였다.

[1130] LC 채류 시간 = 1.779분 [C].

[1131] MS (E⁻) m/z: 464.2 (M+H).

[1132] 하기 실시예를 실시예 209에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

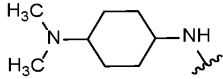
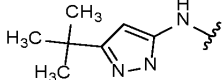
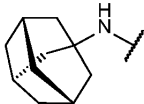
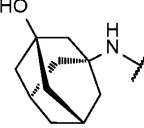
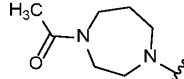
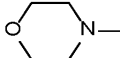
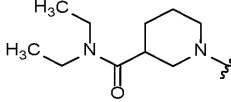
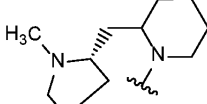
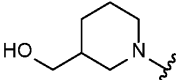


[1133]

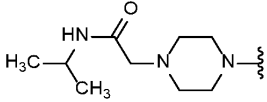
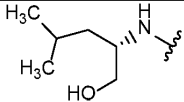
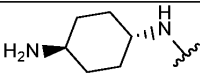
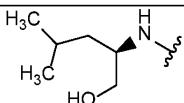
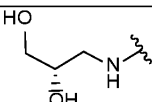
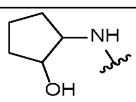
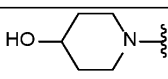
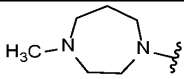
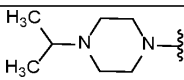
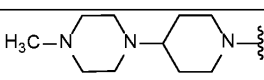
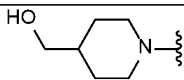
[1134] 표 13

실시예 번호	R	M ⁺	RT(분)	방법
210	-NH(CH ₂ CH(OH)CH ₃)	494.2	1.332	F
211		587.4	1.201	F
212	-NH(CH ₂ CH ₂ OH)	480.2	1.246	F
213		534.2	1.46	F
214	-NH(CH ₂ CN)	475.2	1.402	F

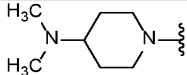
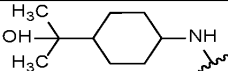
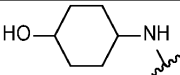
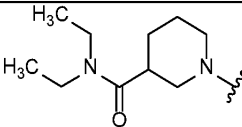
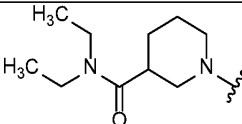
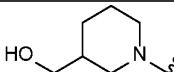
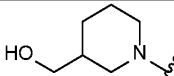
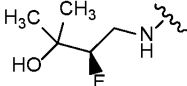
[1135]

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
215		561.2	1.187	F
216		558.2	1.557	F
217		570.2	1.704	F
218		586.2	1.397	F
219	-NH(CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH)	522.2	1.442	F
220	-NH(CH(CH ₂ OH) ₂)	510.2	1.297	F
221	-NH(CH ₂ CF ₃)	518.2	1.575	F
222		561.2	1.342	F
223		506.2	1.363	F
224		603.4	1.609	F
225		601.4	1.283	F
226		534.2	1.365	F
227	-N(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	492.2	1.445	F
228	-NH(CH ₂ C(O)NH ₂)	493.2	1.417	E

[1136]

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
229		604.3	1.746	E
230	-NH(CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH)	524.2	1.364	E
231		536.2	1.723	E
232		533.2	1.261	E
233	-NH(CH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₃)	508.2	1.526	E
234		536.2	1.733	E
235		510.2	1.318	E
236		520.2	1.512	E
237	-NH(CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃)	508.2	1.38	E
238		520.2	1.456	E
239		533.2	1.424	E
240		547.2	1.53	E
241		602.4	1.43	E
242	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH	494.2	1.479	E
243		534.2	1.449	E

[1137]

실시예 번호	R	M ⁻¹	RT (분)	방법
244		547.3	1.406	E
245		576.2	1.589	E
246		534.2	1.406	E
247	 호모키랄	603.5	2.01	E
248	 호모키랄	603.5	2.01	E
249	 호모키랄	534.4	2.21	E
250	 호모키랄	534.4	2.26	E
251		540.4	1.728	C1

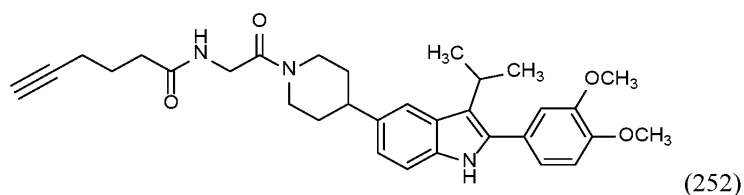
[1138]

[1139]

[1140]

실시예 252

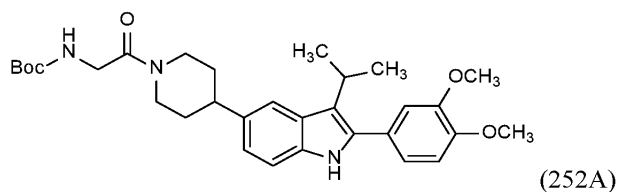
N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)헥스-5-인아미드



[1141]

[1142]

중간체 252A: tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트



[1143]

[1144]

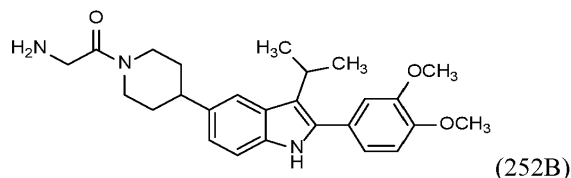
DMF (3 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.2 g, 0.528 mmol) 및 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트산 (0.093 g, 0.528 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.277 mL, 1.585 mmol) 및 HATU (0.201 g, 0.528 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. DMF을 진공하에 제거하였다. 반응물을 빙수로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해

12 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 CHCl_3 중 5% 메탄올에서 용리시키고, 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트 (0.18 g, 63.6% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1145] LC 체류 시간 = 1.16분 [B].

[1146] MS (E^-) m/z: 536.3 (M+H).

[1147] 중간체 252B: 2-아미노-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온



[1148]

[1149] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)카르바메이트 (0.2 g, 0.373 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.029 mL, 0.373 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 디에틸 에테르 (2 X 5 mL)로 연화처리한 다음, 건조시켜 2-아미노-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (0.16 g, 98% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1150] LC 체류 시간 = 1.00분 [B].

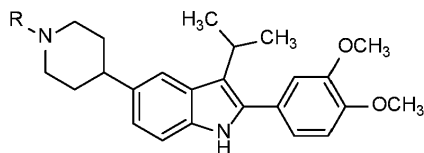
[1151] MS (E^-) m/z: 436.3 (M+H).

[1152] 실시예 252:

[1153] DMF (2 mL) 중 2-아미노-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (0.2 g, 0.459 mmol)의 용액에 실온에서 헥스-5-인산 (0.051 g, 0.459 mmol), DIPEA (0.241 mL, 1.378 mmol) 및 HATU (0.175 g, 0.459 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. DMF을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 10% NaHCO_3 (10 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 X 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)헥스-5-인아미드 (46 mg, 18.91% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1154] LC 체류 시간 = 1.93분 [F]

[1155] 하기 실시예를 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌을 사용하여 실시예 252에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[1156]

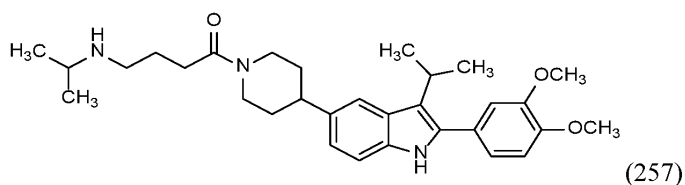
[1157] 표 14

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
253		464.40	1.57	E
254		465.2	1.814	E
255		465.2	1.828	E
256	-C(O)CH ₂ NH(CH ₃)	450.4	1.425	E

[1158]

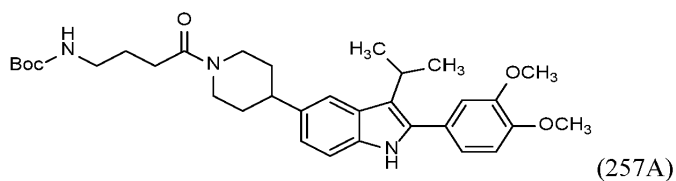
[1159] 실시예 257

[1160] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-(이소프로필아미노)부탄-1-온



[1161]

[1162] 중간체 257A: tert-부틸 (4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-옥소부틸)카르바메이트



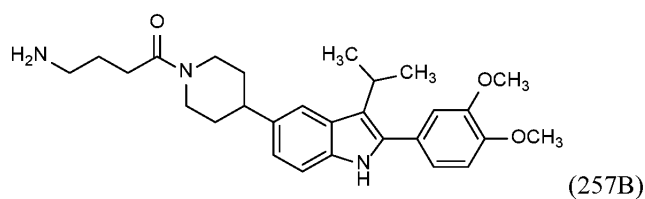
[1163]

[1164] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.1 g, 0.264 mmol)을 DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. DIPEA (0.231 mL, 1.321 mmol) 및 BOP (0.140 g, 0.317 mmol)를 반응 용액에 첨가하고, 이어서 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄산 (0.054 g, 0.264 mmol)을 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 (4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-옥소부틸)카르바메이트 (0.14 g, 94% 수율)를 희백색 고체로서 수득하였다.

[1165] LC 체류 시간 = 2.184분 [A].

[1166] MS (E⁻) m/z: 564.6 (M+H).

[1167] 중간체 257B: 4-아미노-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)부탄-1-온



[1168]

[1169] tert-부틸 (4-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-옥소부틸)카르바메이트 (0.14 g, 0.248 mmol)를 DCM (2 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, 디옥산 중 4M HCl (0.310 mL, 1.242 mmol)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 10% 중

탄산나트륨을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 x 20 mL), 합한 유기로 2회 추출하고, 추출 물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-아미노-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 (0.05 g, 0.108 mmol)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1170] LC 체류 시간 = 0.94분 [B].

[1171] MS (E-) m/z: 464.2 (M+H).

[1172] 실시예 257:

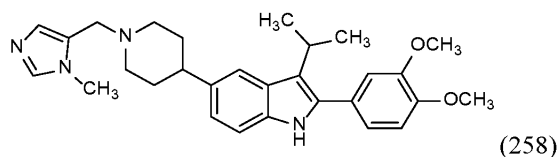
[1173] 4-아미노-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 (0.05 g, 0.108 mmol) 및 프로판-2-온 (6.26 mg, 0.108 mmol)을 THF (1 mL) 중에 용해시켰다. 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (0.077 g, 0.270 mmol)를 반응에 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 질소 하에 12시간 동안 교반하였다. 25°C에 도달한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.014 g, 0.216 mmol)를 첨가하고, 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 물 (2 x 10 mL)로 세척하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-4-(이소프로필아미노)부탄-1-온 (2 mg, 3.67% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1174] LC 체류 시간 = 1.562분 [C1].

[1175] MS (E-) m/z: 506.2 (M+H).

[1176] 실시예 258

[1177] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌



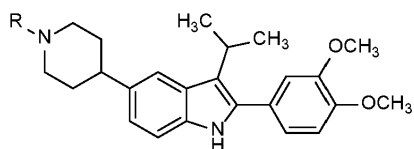
[1178]

[1179] DCM (0.5 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, HCl (25 mg, 0.060 mmol)의 용액을 트리에틸아민을 적가함으로써 중화시켰다 (pH 시험지로 체크함). 용액을 1-메틸-1H-이미다졸-5-카르브알데히드 (9.95 mg, 0.090 mmol), 아세트산 (0.01 mL, 0.175 mmol)을 함유하는 바이알에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (19.15 mg, 0.090 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 정제용 LCMS에 의해 정제하여 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌 (1.27 mg, 4.34% 수율, 97.2% 순도)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[1180] LC 체류 시간 = 1.734분 [E].

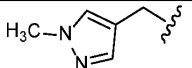
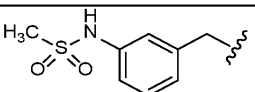
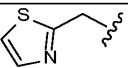
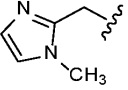
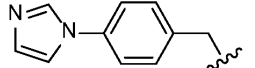
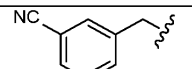
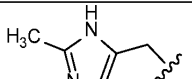
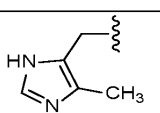
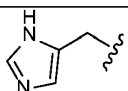
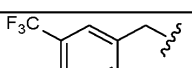
[1181] MS (E-) m/z: 473.2 (M+H).

[1182] 하기 실시예를 실시예 258에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[1183]

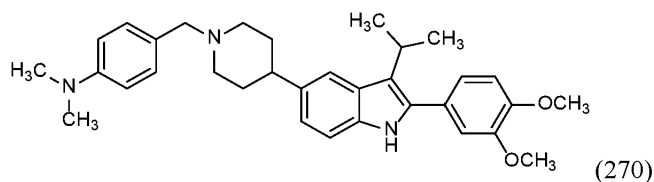
[1184] 표 15

실시예 번호	R	M ⁺¹	RT (분)	방법
259		473.2	1.415	E
260		562.2	1.853	E
261		476.2	2.114	E
262		473.2	1.731	E
263		535.2	1.938	E
264		494.2	2.316	E
265	-CH ₂ CH(CH ₂ CH ₃) ₂	463.2	2.203	E
266		473	1.21	D1
267		473	1.22	D1
268		459	1.19	D1
269		537.2	2.633	E

[1185]

[1186] 실시예 270

[1187] 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-N,N-디메틸아닐린



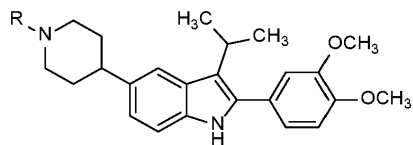
[1188]

[1189] DCM (1 ml) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 HCl (25 mg, 0.060 mmol)의 용액에 트리에틸 아민으로 중화한 다음, 물 (2 mL)로 희석하고, DCM (2 X 10 mL)으로 추출하였다. 용매를 증발시켜 화합물을 수득하였다. 분리형 바이알에서, 염화아연 (10 mg) 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (25 mg)를 메탄올 (0.5 mL)에 녹이고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 바이알의 내용물을 DCM (0.5 mL) 중 상기 화합물 및 4-(디메틸아미노)벤즈알데히드 (13.48 mg, 0.090 mmol)를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 4-((4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-N,N-디메틸아닐린 (8.99 mg, 29.1% 수율, 99.7% 순도)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[1190] LC 체류 시간 = 1.962분 [E].

[1191] MS (E⁻) m/z: 512.2 (M+H).

[1192] 하기 실시예를 실시예 270 중 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[1193]

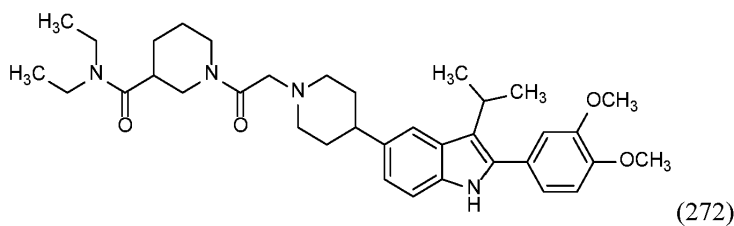
[1194] 표 16

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
271		553.2	2.632	E

[1195]

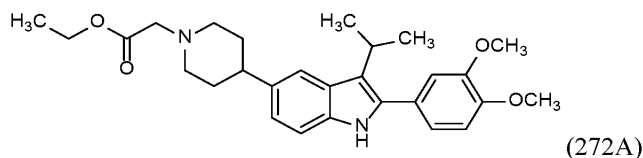
[1196] 실시예 272

[1197] 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드



[1198]

[1199] 중간체 272A: 에틸 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일) 아세테이트



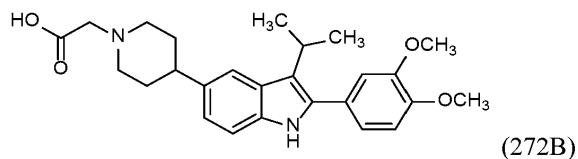
[1200]

[1201] 응축기 및 고무 격막을 갖는 질소 U 튜브가 구비된 25 mL 2구 플라스크에 THF (10 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 히드로클로라이드 (400 mg, 0.964 mmol)의 용액으로 채웠다. 여기에 DIPEA (3.87 mL, 22.17 mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트 (0.129 mL, 1.157 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물 (10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 (3.2 g)을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 20-25% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 에틸 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트 (350 mg, 78% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1202] LC 체류 시간 = 2.128분 [A].

[1203] MS (E⁻) m/z: 465.4 (M+H).

[1204] 중간체 272B: 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트산



[1205]

[1206] MeOH (2 mL), THF (8.00 mL), 및 물 (8.00 mL) 중 에틸 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트 (250 mg, 0.538 mmol)의 용액에 실온에서 수산화리튬 (38.7 mg, 1.614 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고, DCM (3 X 30 mL)으로 추출하고, 물 (30 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축하여 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트산 (175 mg, 73% 수율 및 98% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1207] LC 체류 시간 = 1.745분 [A].

[1208] MS (E⁻) m/z: 437.2 (M+H).

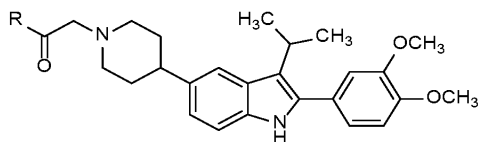
[1209] 실시예 272:

[1210] DCM (1 mL) 및 DMF (1 mL) 중 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)아세트산 (20 mg, 0.046 mmol) 및 N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (8.44 mg, 0.046 mmol)의 혼합물에 EDC (8.78 mg, 0.046 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세틸)-N,N-디에틸피페리딘-3-카르복사미드 (7 mg, 24.8% 수율 및 98% 순도)를 연한색 고체로서 수득하였다.

[1211] LC 체류 시간 = 2.741분 [E].

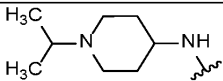
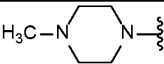
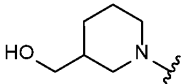
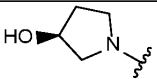
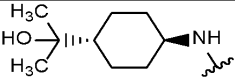
[1212] MS (E⁻) m/z: 603.4 (M+H).

[1213] 하기 실시예를 실시예 272 중 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[1214]

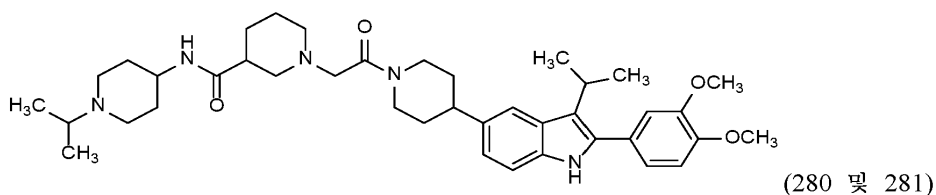
[1215] 표 17

실시예 번호	R	M ⁺	RT(분)	방법	
273		561.4	1.955	F	
274		519.2	1.931	F	
275		534.2	2.177	F	
276	-NH(CH ₂ CH ₂ OH)	480.2	2.049	F	
277	-NH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH)	494.2	2.046	F	
278		506.2	2.076	F	
279		576.2	2.286	F	

[1216]

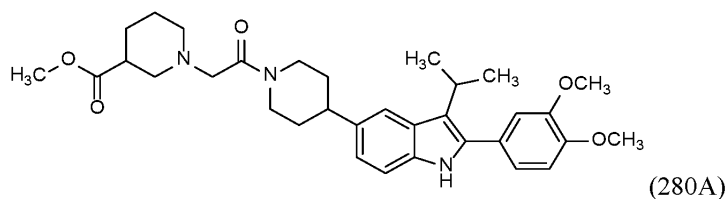
[1217] 실시예 280 및 281

[1218] 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-N-(1-이소프로필피페리딘-4-일)피페리딘-3-카르복사미드 (거울상이성질체 1 및 2)



[1219]

[1220] 중간체 280A: 메틸 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실레이트



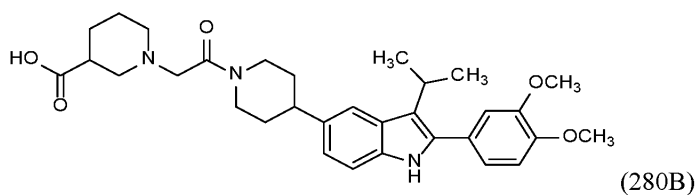
[1221]

[1222] THF (5 mL) 중 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄논 (0.25 g, 0.549 mmol) 및 메틸 피페리딘-3-카르복실레이트 (0.079 g, 0.549 mmol)의 혼합물에 실온에서 DIPEA (0.288 mL, 1.648 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2.5일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 물 (2 x 10 mL)로 세척하고, 여과하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 12 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 석유 에테르 중 28% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실레이트 (0.19 g, 61.6% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1223] LC 체류 시간 = 2.114분 [A].

[1224] MS (E⁻) m/z: 562.5 (M+H).

[1225] 중간체 280B: 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실산



[1226]

[1227] 메탄올 (1 mL) 및 THF (1 mL) 용매 혼합물 중 메틸 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실레이트 (0.19 g, 0.338 mmol)의 혼합물에, 수산화리튬 (0.024 g, 1.015 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 용매를 제거하고, 잔류물을 1 mL 물에 녹이고, 수용액을 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2 X 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실산 (0.16 g, 86% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1228] LC 체류 시간 = 2.046분 [A].

[1229] MS (E⁻) m/z: 548.2 (M+H).

[1230] 실시예 280 및 281:

[1231] 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸) 피페리딘-3-카르복실산 (0.05 g, 0.091 mmol)을 DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. DIPEA (0.080 mL, 0.456 mmol) 및 HATU (0.035 g, 0.091 mmol)를 반응 용액에 첨가하고, 이어서 1-이소프로필피페리딘-4-아민 히드로클로라이드 (0.016 g, 0.091 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고; 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 정제용 HPLC 정제로 정제하고, 분획을 수집하고, 농축시키고, 동결건조시켜 라세미 화합물을 수득하였다. 이어서, 라세미 화합물을 키랄 SFC로 분리하여 수득하였다.

[1232] 거울상이성질체-1 (실시예 280, 4 mg, 6.52% 수율),

[1233] LC 체류 시간 = 2.517분 [A].

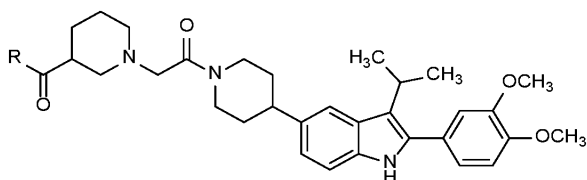
[1234] MS (E⁻) m/z: 672.4 (M+H) 및

[1235] 거울상이성질체-2 (실시예 281, 3 mg, 4.89% 수율),

[1236] LC 체류 시간 = 2.518분 [A].

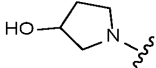
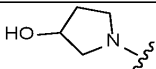
[1237] MS (E⁻) m/z: 672.4 (M+H)

[1238] 하기 실시예를 실시예 280 및 281에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[1239]

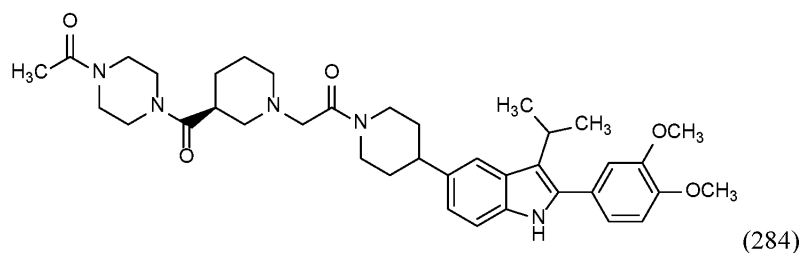
[1240] 표 18

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
282		617.4	2.44	E
283		617.4	2.45	E

[1241]

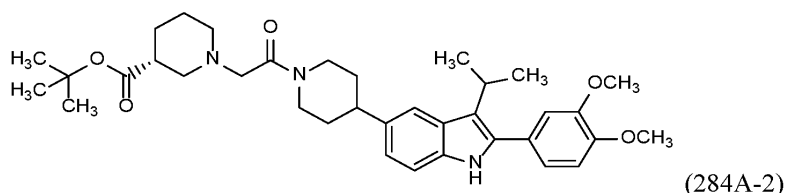
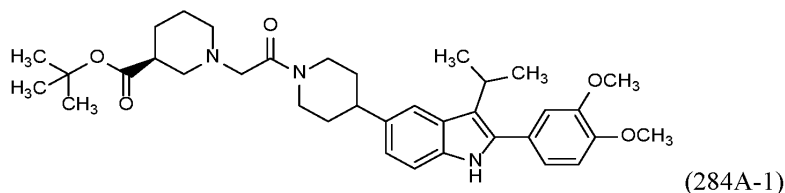
[1242] 실시예 284

[1243] (S)-2-(3-(4-아세틸피페리딘-1-카르보닐)피페리딘-1-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온



[1244]

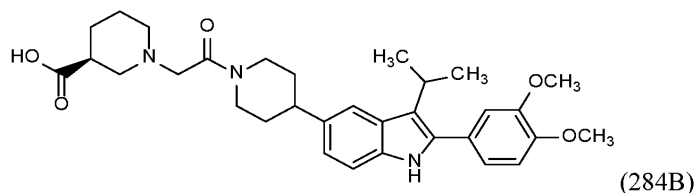
[1245] 중간체 284A-1 및 284A-2: tert-부틸 (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실레이트 및 tert-부틸 (R)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실레이트



[1246]

[1247] 응축기 및 고무 격막을 갖는 질소 U 튜브가 구비된 25 mL 2목 플라스크에 디클로로메탄 (20 mL) 중 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논 (700 mg, 1.538 mmol)의 용액을 채웠다. 다음에, DIPEA (1.344 mL, 7.69 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-3-카르복실레이트 (855 mg, 4.62 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 채웠다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 35%-65% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 라세미 화합물 tert-부틸 1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실레이트 (590 mg, 0.977 mmol, 63.5% 수율)을 암색 고체로서 수득하였다. 라세미 화합물을 키랄 SFC를 사용하는 키랄 분리에 적용하여 중간체 284A-1 (거울상이성질체 1) (240 mg)을 백색 고체 (LC 체류 시간 = 0.96분 [G] MS (E⁻) m/z: 604.8 (M+H))로서, 및 중간체 284B-2 (거울상이성질체-2) (230 mg)를 백색 고체 (LC 체류 시간 = 0.96분 [G] MS (E⁻) m/z: 604.8 (M+H))로서 수득하였다.

[1248] 중간체 284B: (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실산



[1249]

[1250]

디옥산 (8.00 mmol, 2 mL) 중 DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실레이트 (중간체 284A-1) (238 mg, 0.394 mmol)에 실온에서 4M HCl의 용액을 첨가한 다음, 혼합물을 질소 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 디에틸 에테르 (3 x 10 mL)로 연화처리하고, 진공 하에 건조시켜 (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실산 (185 mg, 0.338 mmol, 86% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1251]

LC 체류 시간 = 0.85분 [G].

[1252]

MS (E-) m/z: 548.7 (M+H).

[1253]

실시예 284:

[1254]

(S)-1-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-3-카르복실산 (10 mg, 0.018 mmol) 및 HATU (10.41 mg, 0.027 mmol)를 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, 1-(피페라진-1-일)에탄논 (4.68 mg, 0.037 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 DIPEA (9.57 μ l, 0.055 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 반응 혼합물로부터 제거하여 조 샘플을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 (S)-2-(3-(4-아세틸피페라진-1-카르보닐) 피페리딘-1-일)-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄논 (5 mg, 39.1% 수율, 94% 순도)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[1255]

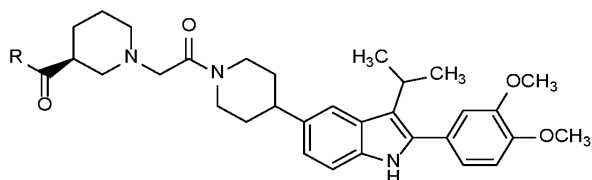
LC 체류 시간 = 1.615분 [E].

[1256]

MS (E-) m/z: 658.5 (M+H).

[1257]

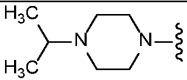

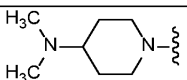
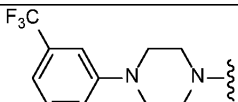
하기 실시예를 실시예 284에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.



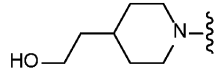
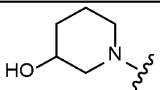
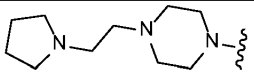
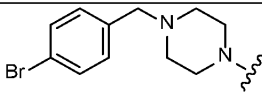
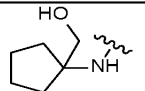
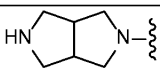
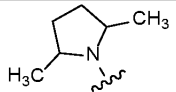
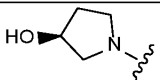
[1258]

[1259]

표 19

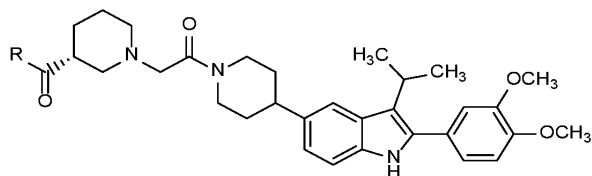
실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
285	-NH(CH(CH ₃) ₂)	589.5	1.914	E
286		658.5	1.828	E
287		601.5	1.547	F
288	-N(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	603.5	1.636	F
289		658.5	1.246	F
290		760.5	1.947	F

[1260]

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
291		659.5	1.493	F
292		631.5	1.444	F
293		713.8	1.586	E
294		784.5	2.299	E
295	-NH(CH ₂ CH ₂ NHC(O)CH ₃)	632.5	1.632	E
296		645.5	1.560	F
297	-NH(CH ₂ CN)	586.6	1.845	E
298	-NH(CH ₂ C(O)NH ₂)	604.5	1.320	F
299		642.5	1.473	E
300		629.5	2.031	E
301		617.5	1.571	E

[1261]

[1262] 하기 실시예를 실시예 284에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[1263]

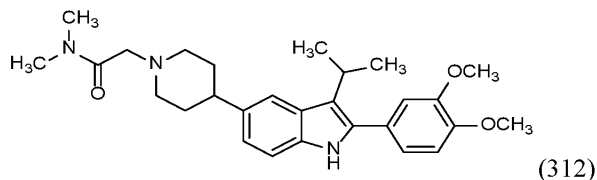
[1264] 표 20

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
302		658.5	1.292	F
303		601.5	1.564	F
304	-N(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	603.5	1.649	E
305		658.5	1.280	F
306		659.5	1.511	F
307		713.5	1.242	F
308	-NH(CH ₂ CN)	586.5	1.462	F
309	-NH(CH ₂ C(O)NH ₂)	604.5	1.344	F
310		642.5	1.245	F
311		629.5	1.725	F

[1265]

[1266] 실시예 312

[1267] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[1268]

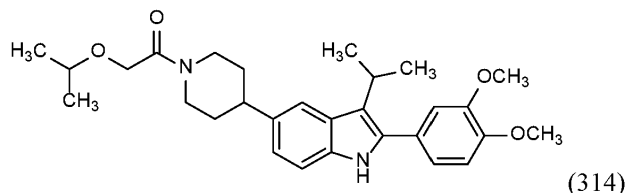
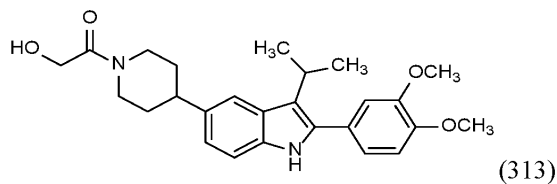
[1269] THF (2 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (30 mg, 0.079 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.069 mL, 0.396 mmol) 및 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (19.27 mg, 0.159 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (15 mg, 0.030 mmol, 38.4% 수율, 94% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1270] LC 체류 시간 = 3.099분 [D].

[1271] MS (E⁻) m/z: 464.2 (M+H).

[1272] 실시예 313 및 314

[1273] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-히드록시에탄논 (313) 및 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-이소프로폭시에탄-1-온 (314)

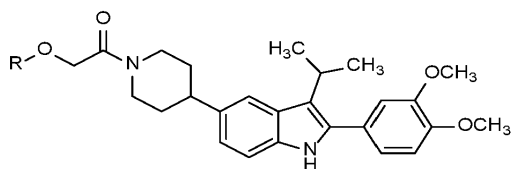


[1274]

[1275] DMF (1 mL) 중 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논 (50 mg, 0.110 mmol)의 용액에 실온에서 프로판-2-올 (6.60 mg, 0.110 mmol) 및 Cs₂CO₃ (35.8 mg, 0.110 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 내지 100℃에서 마이크로웨이브에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 반응물은 2종의 생성물을 수득하였다:

[1276] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-이소프로폭시에탄-1-온 (5 mg, 10.45 μmol, 9.51% 수율), LC 체류 시간 = 2.057분 [C1]. MS (E-) m/z: 479.4 (M+H), 및 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-히드록시에탄논 (1 mg, 2.291 μmol, 2.085% 수율) LC 체류 시간 = 1.742분 [C1]. MS (E-) m/z: 437.3 (M+H).

[1277] 하기 실시예를 실시예 313 및 314에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[1278]

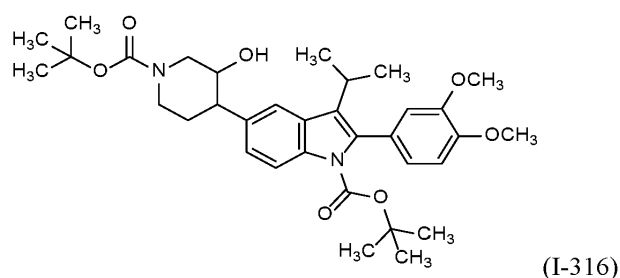
[1279] 표 21

실시예 번호	R	M ⁺¹	RT (분)	방법
315		534.5	1.454	C1

[1280]

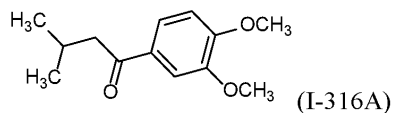
[1281] 중간체 316

[1282] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1283]

[1284] 중간체 316A: 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸부탄-1-온

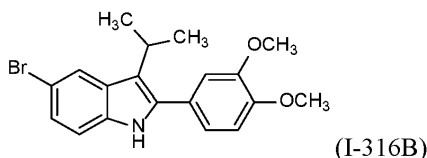


[1285]

[1286] DCM (26 mL) 중 3-메틸부타노일 클로라이드 (8.91 mL, 72.4 mmol)의 용액에 0℃에서 AlCl_3 (9.65 g, 72.4 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 현탁액을 10분 동안 교반한 다음, DCM (26 mL) 중 1,2-디메톡시벤젠 (9.26 mL, 72.4 mmol)의 용액을 대략 10분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 출발 물질의 첨가가 완료된 후, 반응물을 빙수 (20 mL)로 켄칭하고, 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 조 화합물 (1.2 g)을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 80 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 감압 하에 농축시켜 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸부탄-1-온 (10 g, 45.0 mmol, 62.2% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[1287] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.59-7.53 (m, 2 H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.94 (s, 3H), 2.79 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.32-2.25 (m, 1 H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

[1288] 중간체 316B: 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌



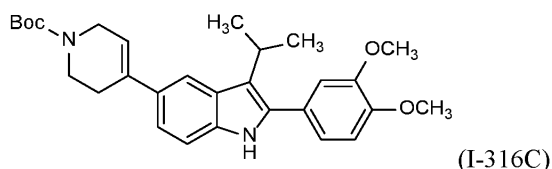
[1289]

[1290] 폴리인산 (1.699 mL, 31.5 mmol) 중 (2-(4-브로모페닐)히드라지닐)클로로늄 (10.51 g, 47.2 mmol) 및 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸부탄-1-온 (7 g, 31.5 mmol)의 혼합물을 155℃에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 첨가가 완료된 후, 반응물을 얼음 (500 g)으로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (7 x 100 mL)로 추출하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켜 조 화합물 (8 g)을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 120 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 감압 하에 농축시켜 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (5 g, 13.36 mmol, 42.4% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1291] LC 체류 시간 = 2.807분 [A].

[1292] MS (E^-) m/z : 374.0 ($\text{M}+\text{H}$).

[1293] 중간체 316C: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트



[1294]

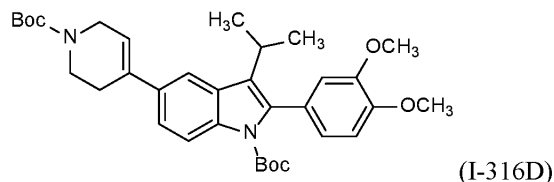
[1295] 디옥산 (12 mL) 중 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (0.2 g, 0.534 mmol), 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트 (0.198 g, 0.641 mmol)의 혼합물에 K_3PO_4 의 수용액 (0.227 g, 1.069 mmol, 4 mL)을 첨가하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.044 g, 0.053 mmol)의 첨가 전 및 추가로 5분 동안의 첨가 후에 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기한 다음, 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 분별 깔때기 상에 붓고, 물 (2 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 진공 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 12 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페

닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (150 mg, 0.280 mmol, 52.4% 수율, 89% 순도)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1296] LC 체류 시간 = 2.238분 [A].

[1297] MS (E-) m/z: 477.4 (M+H).

[1298] 중간체 316D: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1299]

[1300] THF (50 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1 g, 2.098 mmol)의 용액에 실온에서 DMAP (0.7g, 5.73 mmol) 및 Boc₂O (0.633 mL, 2.73 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르:에틸 아세테이트 (8:2)로 용리하고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.8 g, 1.387 mmol, 66.1% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1301] LC 체류 시간 = 2.619분 [A].

[1302] MS (E-) m/z: 577.4 (M+H).

[1303] 중간체 316:

[1304] 보란-메틸 술피드 착물 (0.659 mL, 6.94 mmol)을 THF (15 mL) 중 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.8 g, 1.387 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 첨가가 완료된 후, 과산화수소 (5 mL, 82 mmol)를 -10°C에서 적가하였다. 발포가 첨가 동안 관찰되었다. 다음에, 수산화나트륨 (5 mL, 1.387 mmol)을 적가하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해, 12 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고; 화합물을 석유 에테르: 에틸아세테이트 (8:2)로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 부분입체이성질체 혼합물 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.65 g, 1.093 mmol, 79% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

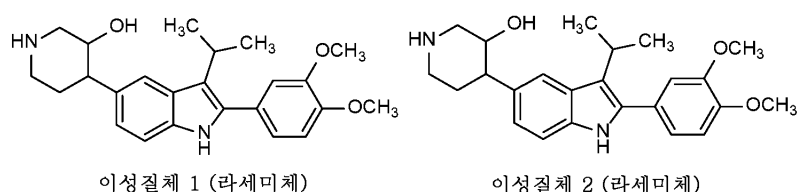
[1305] LC 체류 시간 = 4.104분 [D].

[1306] MS (E-) m/z: 495.2 (M+H-Boc).

[1307] 실시예 317 및 318

[1308] 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-3-올 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (라세미체; 부분입체이성질체 1)

[1309] 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-3-올 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (라세미체; 부분입체이성질체 2)



[1310]

[1311] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트의 TFA 탈보호 및 후속 정제용 HPLC 정제를 통해 부분입체이성질체 라세미체를 수득하였다.

[1312] 실시예 317

[1313] LC 체류 시간 = 1.20분 [E].

[1314] MS (E-) m/z: 395.30 (M+H).

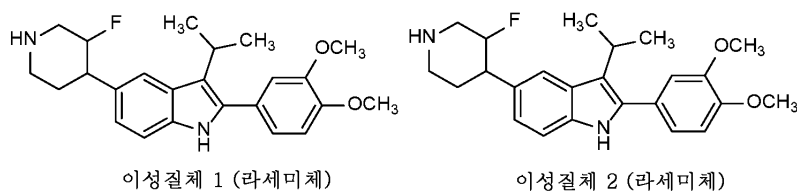
[1315] 실시예 318

[1316] LC 체류 시간 = 1.27분 [E].

[1317] MS (E-) m/z: 395.30 (M+H).

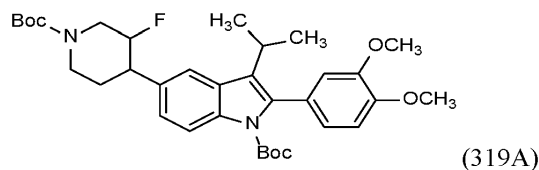
[1318] 실시예 319 및 320

[1319] 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(3-플루오로피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌



[1320] 이성질체 1 (라세미체) 이성질체 2 (라세미체)

[1321] 중간체 319A: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1322]

[1323] DAST (0.233 mL, 1.765 mmol)를 -78℃에서 DCM (15 mL) 중 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.35 g, 0.588 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 채팅하고, 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1324] LC 체류 시간 = 2.307분 [D].

[1325] MS (E-) m/z: 597.4 (M+H-Boc).

[1326] 실시예 319 및 320

[1327] 디옥산 중 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.101 mmol) 및 4M HCl의 혼합물 (5 mL)을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 화합물을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다.

[1328] 부분입체이성질체 혼합물을 정제용 HPLC 정제에 의해 분리하여 2종의 라세미 화합물 (라세미체 1) 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(3-플루오로피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (실시예 319, 5 mg, 0.012 mmol, 12.42% 수율, 99% 순도), LC 체류 시간 = 1.466분 [C1]. MS (E-) m/z: 397.3 (M+H) 및 (라세미체 2) 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(3-플루오로피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (실시예 320, 0.45 mg, 1.090 mmol, 1.084% 수율, 96% 순도)을 백색 고체, LC 체류 시간 = 1.647분 [C1]로서 수득하였다.

[1329] MS (E-) m/z: 397.3 (M+H).

[1330] 하기 실시예를 실시예 319 및 320로부터 키랄 크로마토그래피 분리에 의해 분리하여 단일 입체이성질체로서 수득하였다.

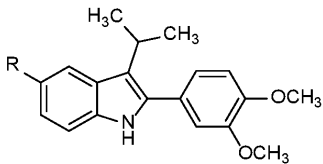
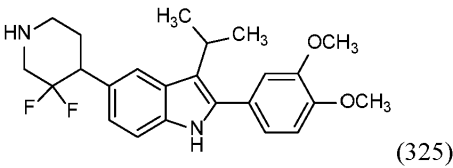


표 22

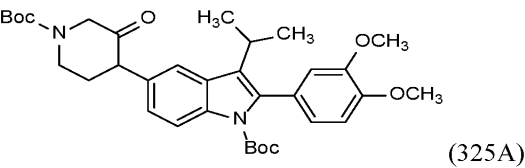
실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
321		397.30	1.48	E
322		397.30	1.48	E
323		397.30	1.62	E
324		397.30	1.59	E

실시예 325

5-(3,3-디플루오로피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌



중간체 325A: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-옥소피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트

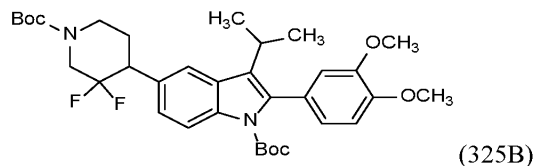


DCM (5 mL) 중 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-히드록시피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.034 mmol)의 용액에 실온에서 테스-마르틴 피아이오디난 (28.5 mg, 0.067 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래프에 의해 정제하였다. 물질을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (8:2)로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-옥소피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (15 mg, 0.025 mmol, 75% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

LC 체류 시간 3.96분 [D].

MS (E⁻) m/z: 593.2 (M+H).

중간체 325B: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1343]

[1344]

DAST (0.033 mL, 0.253 mmol)를 -78℃에서 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3-옥소피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.05 g, 0.084 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 쿨링하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1345]

LC 체류 시간 4.09분 [D].

[1346]

MS (E-) m/z: 615.2 (M+H).

[1347]

실시예 325:

[1348]

디옥산 중 4M HCl (5 mL) 중 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)-3,3-디플루오로피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.065 mmol)를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 5-(3,3-디플루오로피페리딘-4-일)-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (1 mg, 2.413 μmol, 3.71% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[1349]

LC 체류 시간 = 1.789분 [C1].

[1350]

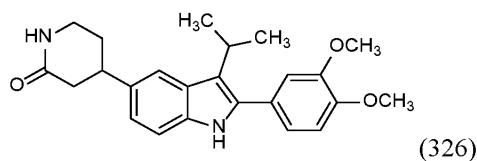
MS (E-) m/z: 415.3 (M+H).

[1351]

실시예 326

[1352]

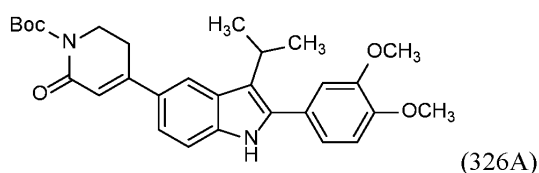
4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-2-온



[1353]

[1354]

중간체 326A: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-6-옥소-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1355]

[1356]

DME (5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (230 mg, 0.615 mmol), tert-부틸 2-옥소-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (238 mg, 0.737 mmol) 및 탄산나트륨 (195 mg, 1.844 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기한 다음, Pd(PPh₃)₄ (71.0 mg, 0.061 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 다시 10분 동안 탈기하였다. 다음에, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 셀라이트 층을 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과물을 수집하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-2-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (30 mg, 0.061 mmol, 9.95% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[1357]

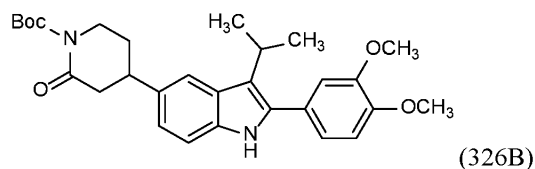
LC 체류 시간 = 1.20분 [D].

[1358]

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

[1359]

중간체 326B: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트



[1360]

[1361]

Pd/C (21.69 mg, 0.204 mmol)를 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-2-옥소-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (100 mg, 0.204 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 기체 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 메탄올로 세척하고, 여과물을 수집하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.203 mmol, 100% 수율)를 수득하였다.

[1362]

LC 체류 시간 = 1.21분 [D].

[1363]

MS (E-) m/z: 393.3 (M+H-Boc).

[1364]

실시예 326:

[1365]

디옥산 중 4 M HCl (0.2 mL)을 DCM (1 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.203 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-2-온 (13 mg, 0.032 mmol, 15.99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1366]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.85 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.13-6.94 (m, 3H), 3.82 (d, J=7.5 Hz, 6H), 3.22 (dd, J=12.3, 3.8 Hz, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.02-1.82 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 6H).

[1367]

LC 체류 시간 = 1.645분 [C1].

[1368]

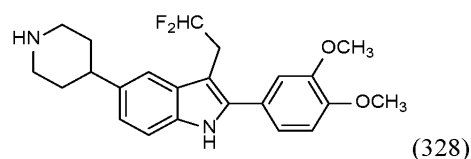
MS (E-) m/z: 393.3 (M+H).

[1369]

실시예 328

[1370]

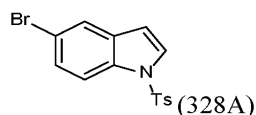
3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌



[1371]

[1372]

중간체 328A: 5-브로모-1-토실-1H-인돌



[1373]

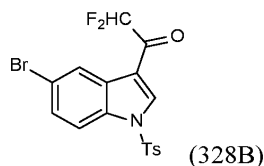
[1374]

톨루엔 (100 mL) 중 5-브로모-1H-인돌 (5.0 g, 25.5 mmol), TsCl (6.03 g, 31.6 mmol), 및 테트라부틸암모늄 히드록젠 술페이트 (0.63 g, 1.855 mmol)의 교반 용액에 NaOH (물, 10.20 g 중 50% 용액, 255 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 4% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-1-토실-1H-인돌 (7.1 g, 20.27 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1375] LC 체류 시간 = 2.230분 [A].

[1376] MS (E⁻) m/z: 393.3 (M-H).

[1377] 중간체 328B: 1-(5-브로모-1-토실-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄-1-온



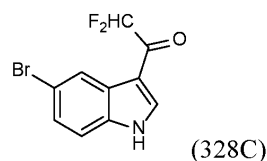
[1378]

[1379] DCM 중 AlCl_3 (6.85 g, 51.4 mmol)의 현탁액 (50 mL)에 디플루오로아세트산 무수물 (4.47 g, 25.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, DCM (30 mL) 중 5-브로모-1-토실-1H-인돌 (3 g, 8.57 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수로 쿨링하고, 혼합물을 DCM (2 X 50 mL)으로 추출하고, 합한 추출물을 수성 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 10% EtOAc로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 1-(5-브로모-1-토실-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄 (2.21 g, 4.1 mmol)을 결정질 고체로서 수득하였다.

[1380] LC 체류 시간 = 2.732분 [A].

[1381] MS (E⁻) m/z: 428.0 (M+H).

[1382] 중간체 328C: 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄-1-온



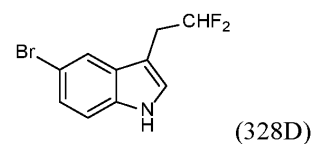
[1383]

[1384] THF (4 mL) 및 MeOH (4.00 mL) 용매 혼합물 중 1-(5-브로모-1-토실-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄 (0.2 g, 0.467 mmol)의 용액에 실온에서 Cs_2CO_3 (0.45 g, 1.381 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 최소량의 물로 희석하고, 미용해 고체를 여과하고, 진공하에 건조시켜 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄 (105 mg, 0.244 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1385] LC 체류 시간 = 2.233분 [A].

[1386] MS (E⁻) m/z: 276 (M+2H).

[1387] 중간체 328D: 5-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌



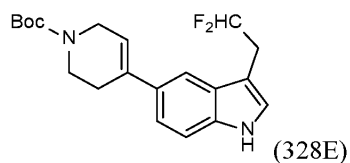
[1388]

[1389] THF (10 mL) 중 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2-디플루오로에탄 (0.25g, 0.912 mmol)의 교반 용액에 BH_3DMS (1.368 mL, 2.74 mmol)를 0°C에서 질소 하에 첨가한 다음, 혼합물을 80°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (2 mL)로 0°C에서 쿨링하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 중탄산나트륨 (2 x 25 mL), 물 (2 x 25 mL)로 세척하고, 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 24 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 8% 에틸 아세테이트/헥산에서 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌 (120 mg, 0.438 mmol)을 오일로서 수득하였다.

[1390] LC 체류 시간 = 2.802분 [D].

[1391] MS (E⁻) m/z: 260 (M+H).

[1392] 중간체 328E: tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



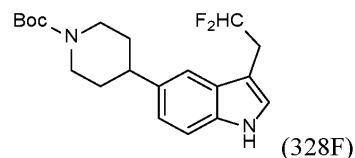
[1393]

[1394] tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 출발 중간체 (0.14 g, 80% 수율)로서의 5-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌을 사용하여 중간체 194A 및 194B에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1395] LC 체류 시간 3.075분 [D].

[1396] MS (E⁻) m/z: 361.2 (M-H).

[1397] 중간체 328F: tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



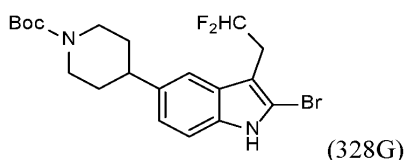
[1398]

[1399] tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 출발 중간체 (0.9 g, 88% 수율)로서의 tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 사용하여 중간체 194C에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1400] LC 체류 시간 3.282분 [D].

[1401] MS (E⁻) m/z: 265.0 (M+H-Boc).

[1402] 중간체 328G: tert-부틸 4-(2-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



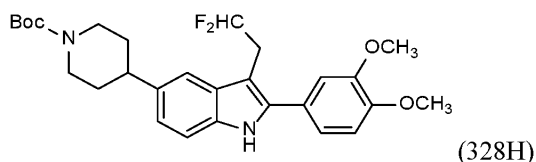
[1403]

[1404] tert-부틸 4-(2-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 출발 중간체 (0.3 g, 52% 수율)로서의 tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 중간체 194D에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1405] LC 체류 시간 1.10분 [G].

[1406] MS (E⁻) m/z: 389.0 (M+2H-tBu).

[1407] 중간체 328H: tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[1408]

[1409] tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트를 출발 중간체 (0.3 g, 56.5% 수율)로서의 tert-부틸 4-(2-브로모-3-(2,2-디플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-

카르복실레이트를 사용하여 중간체 194E에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1410] LC 체류 시간 3.434분 [A].

[1411] MS (E-) m/z: 501.3 (M+H).

[1412] 실시예 328:

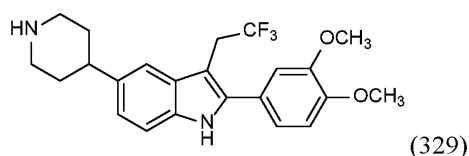
[1413] 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌을 출발 중간체 (0.3 g, 56.5% 수율)로서의 tert-부틸 4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 194에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1414] LC 체류 시간 = 1.102분 [C1].

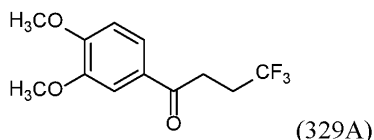
[1415] MS (E-) m/z: 401.3 (M+H).

[1416] 실시예 329

[1417] 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌



[1418] 중간체 329A: 1-(3,4-디메톡시페닐)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온

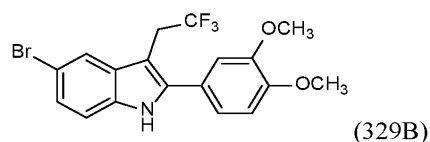


[1420] 0℃에서 톨루엔 (100 mL) 중 4,4,4-트리플루오로부탄산 (10 g, 70.4 mmol)에 1,2-디메톡시벤젠 (9.00 mL, 70.4 mmol)의 용액을 조금씩 넣는 방식으로 첨가하였다. 현탁액을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 폴리인산 (141 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 무색 액체를 조 화합물 (15.2 g)로서 수득하였다. 조 화합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 120 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르에서 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 1-(3,4-디메톡시페닐)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온 (8 g, 30.5 mmol, 43.3% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[1422] LC 체류 시간 2.305분 [D].

[1423] MS (E-) m/z: 263.2 (M+H).

[1424] 중간체 329B: 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌



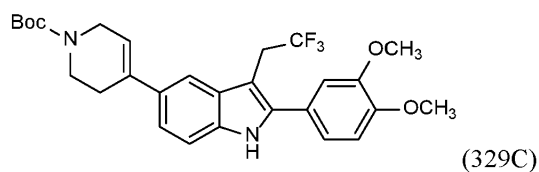
[1425] 실온에서 (4-브로모페닐)히드라진 (1.070 g, 5.72 mmol), 1-(3,4-디메톡시페닐)-4,4,4-트리플루오로부탄-1-온 (1.5 g, 5.72 mmol), 및 (4-브로모페닐) 히드라진의 혼합물 (1.070 g, 5.72 mmol)에 조금씩 넣는 방식으로 폴리인산 (3.40 ml, 5.72 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 155℃에서 10-20분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물 (15.2 g)을 수득하였다. 조 화합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 20-25% 에틸 아세테이트/석유 에테르로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-

리플루오로에틸)-1H-인돌 (900 mg, 2.173 mmol, 38.0% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1427] LC 체류 시간 3.404분 [D].

[1428] MS (E-) m/z: 413.0 (M-H).

[1429] 중간체 329C: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



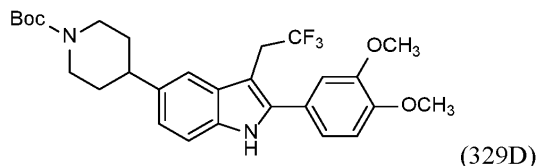
[1430]

[1431] 1,4-디옥산 (50 mL) 및 물 (10.00 mL) 중 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (900 mg, 2.173 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1344 mg, 4.35 mmol), 및 K₂CO₃ (901 mg, 6.52 mmol)의 혼합물을 질소 하에 10분 동안 퍼징하였다. 다음에, 1,1'-(PdCl₂(dppf))-CH₂Cl₂ (177 mg, 0.217 mmol)를 반응 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 90℃에서 20-30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 35%-65% 에틸 아세테이트/석유 에테르로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (900 mg, 1.742 mmol, 80% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1432] LC 체류 시간 2.177분 [A].

[1433] MS (E-) m/z: 515.2 (M-H).

[1434] 중간체 329D: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트



[1435]

[1436] 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 메탄올 (50.0 mL) 용매 혼합물 중 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1 g, 1.936 mmol)의 용액에 Pd/C (300 mg, 2.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 주머니 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 메탄올 (20 mL)로 세척하고, 여과물을 수집하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (900 mg, 1.736 mmol, 90% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1437] LC 체류 시간 2.207분 [A].

[1438] MS (E-) m/z: 517.2 (M-H).

[1439] 실시예 329:

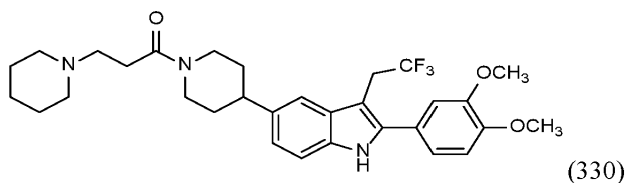
[1440] 디옥산 (2 mL, 8.00 mmol) 중 DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (900 mg, 1.736 mmol)에 4M HCl의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 혼합물을 디에틸 에테르 (3 x 10 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌, HCl (700 mg, 1.400 mmol, 81% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1441] LC 체류 시간 1.842분 [A].

[1442] MS (E⁻) m/z: 418.2 (M+H).

[1443] 실시예 330

[1444] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(피페리딘-1-일)프로판-1-온



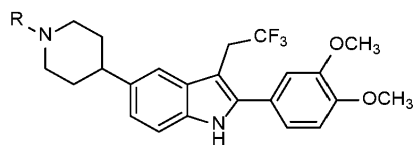
[1445]

[1446] DIPEA (3.84 μ l, 0.022 mmol) 및 DMF (1 mL)를 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌, HCl (10 mg, 0.022 mmol), HATU (8.36 mg, 0.022 mmol) 및 3-(피페리딘-1-일)프로판산 (4.15 mg, 0.026 mmol)을 함유하는 바이알에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 샘플을 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-(피페리딘-1-일)프로판-1-온 (8 mg, 0.014 mmol, 58.2% 수율, 97% 순도)을 수득하였다.

[1447] LC 체류 시간 1.562분 [A].

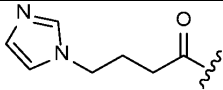
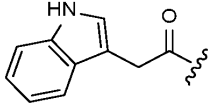
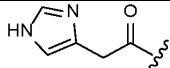
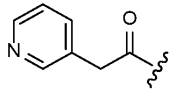
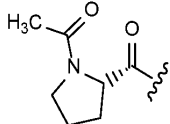
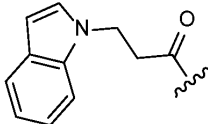
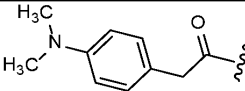
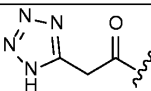
[1448] MS (E⁻) m/z: 558.4 (M+H).

[1449] 하기 실시예를 실시예 330에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

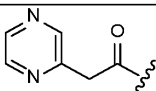
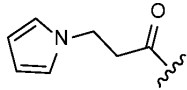
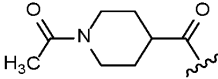
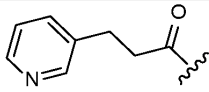
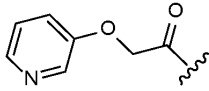
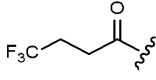
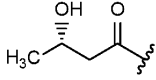
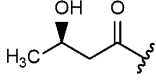


[1450]

[1451] 표 23

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
331		555.4	1.675	E
332		576.4	2.704	F
333	-C(O)CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	518.4	2.142	F
334		527.4	2.145	E
335		538.4	1.998	F
336		558.4	2.31	E
337		590.4	2.953	E
338		580.4	2.886	E
339	-C(O)CH ₂ CF ₃	529.3	2.694	E
340	-C(O)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	518.3	2.102	E
341		529.3	1.831	E

[1452]

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
342		539.3	2.365	E
343	-C(O)CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(O)CH ₃	546.4	2.217	E
344		540.4	2.741	E
345		572.4	2.333	E
346	-C(O)CH ₂ CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	546.4	2.332	F
347	-C(O)CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	539.3	2.324	F
348		552.3	2.503	E
349		554.4	2.436	E
350		543.4	2.838	F
351	-C(O)CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	532.4	2.001	F
352		505.3	1.735	E
353		505.3	1.744	E
354	-C(O)CH ₂ N(CH ₃) ₂	504.2	2.257	E

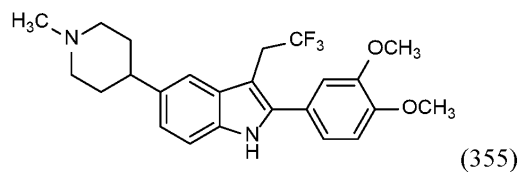
[1453]

[1454]

실시예 355

[1455]

2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌



[1456]

[1457]

MeOH (2 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 히드로클로라이드 (30 mg, 0.066 mmol) 및 HCHO (0.1 mL, 물 중 40% 용액)의 용액에 0℃에서 AcOH (0.038 mL, 0.659 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. NaCN(BH)₃ (12.5 mg, 0.33 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 LCMS에 의해 정제하여 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (8 mg, 30% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

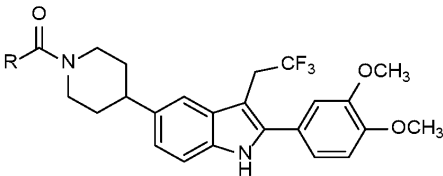
[1458]

LC 체류 시간 2.043분 [C1].

[1459]

MS (E-) m/z: 433.2 (M+H).

[1460] 하기 실시예를 실시예 355에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[1461]

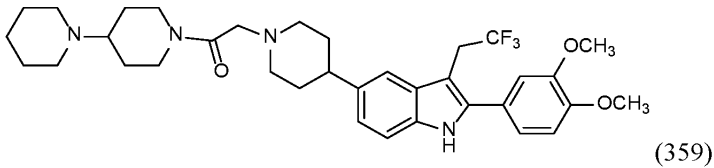
[1462] 표 24

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
356	-NHCH ₂ CH ₃	555.4	1.675	E
357		576.4	2.704	F
358		518.4	2.142	F

[1463]

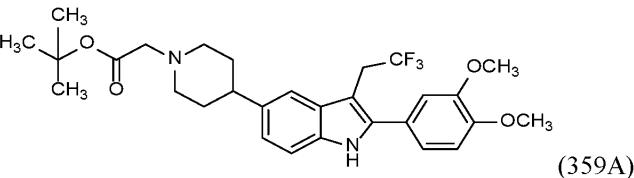
[1464] 실시예 359

[1465] 1-([1,4'-비피페리딘]-1'-일)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온



[1466]

[1467] 중간체 359A: tert-부틸 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트



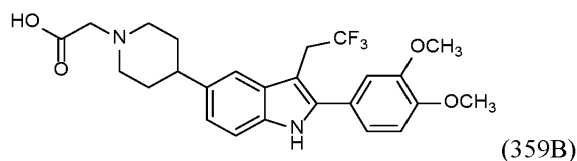
[1468]

[1469] DCM (20 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (300 mg, 0.717 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.501 mL, 2.87 mmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (0.151 mL, 1.075 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 12 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 석유 에테르 중 70% EtOAc로 용리시키고, 분획을 수집하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트 (310 mg, 0.582 mmol, 81% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1470] LC 체류 시간 0.90분 [G].

[1471] MS (E⁻) m/z: 533.7 (M+H).

[1472] 중간체 359B: 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트산



[1473]

[1474] DCM (15 mL) 중 tert-부틸 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트 (350 mg, 0.657 mmol)에 실온에서 디옥산 중 4M HCl (0.164 mL, 0.657 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 디에틸 에테르 (2 X 10 mL)로 연화처리하여 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트산 (300 mg, 0.630 mmol, 96% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1475] LC 체류 시간 0.79분 [B].

[1476] MS (E-) m/z: 477.2 (M+H).

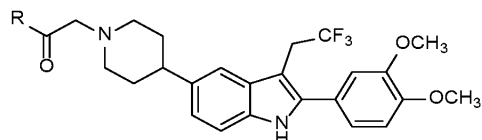
[1477] 실시예 359:

[1478] DMF (1 mL) 중 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트산 (20 mg, 0.046 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (.032 mL, 0.23 mmol), 1,4'-비피페리딘 (7.74 mg, 0.046 mmol) 및 HATU (35 mg, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 1-([1,4'-비피페리딘]-1'-일)-2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 에탄논 (7 mg, 24.8% 수율 및 98% 순도)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1479] LC 체류 시간 1.231분 [C1].

[1480] MS (E-) m/z: 627.5 (M+H).

[1481] 하기 실시예를 실시예 359에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

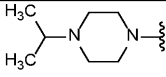
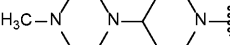
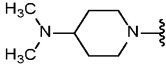
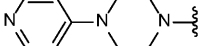
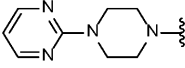
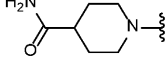
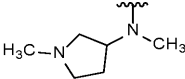

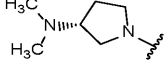
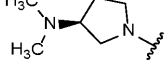
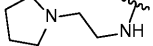
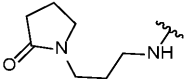


[1482]

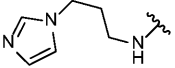
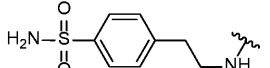
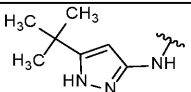
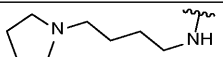
[1483] 표 25

실시예 번호	R	M ⁺¹	RT (분)	방법
360		587.4	1.586	E
361		587.4	1.542	E

[1484]

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
362		587.5	1.789	E
363		642.5	1.144	F
364		587.4	1.187	F
365	-NH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	575.4	1.188	F
366		622.4	1.218	F
367	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	561.4	1.177	F
368		623.4	1.871	E
369		587.4	1.449	E
370		573.4	1.18	F
371		560.4	1.362	F
372	-N(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	575.4	1.217	F
373		573.4	1.657	E
374		573.4	1.168	F
375		573.4	1.192	F
376		601.4	1.715	E
377	-NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	532.4	2.036	E
378	-NH(CH(CH ₂ CH ₃) ₂)	546.4	2.124	E

[1485]

실시예 번호	R	M ⁻¹	RT (분)	방법
379	-NH(CH ₂ CH ₂ NHC(O)CH ₃)	561.4	1.606	E
380	-NH(CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂)	547.4	1.142	F
381	-NH(CH ₂ CN)	514.3	1.368	F
382	-NH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂)	561.4	1.568	E
383		584.4	1.7	E
384		659.3	1.781	E
385	-NH(CH ₂ C(O)NH ₂)	533.3	1.564	E
386	-NHCH ₂ CH ₂ S(O) ₂ OH	584.3	1.239	F
387		598.4	2.075	E
388		601.5	1.614	E

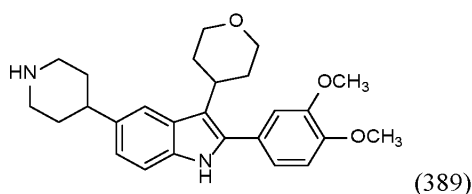
[1486]

[1487]

[1488]

실시예 389

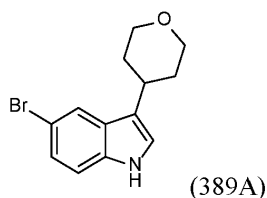
2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌



[1489]

[1490]

중간체 389A: 5-브로모-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌



[1491]

[1492]

250 ml 둥근 바닥 플라스크에 트리에틸실란 (2.444 mL, 15.30 mmol)을 채우고, 톨루엔 (10 mL) 중 트리클로로아세트산 (1.250 g, 7.65 mmol)을 70℃로 가열하였다. 플라스크에 톨루엔 (10 mL) 중 5-브로모-1H-인돌 (1 g, 5.10 mmol) 및 테트라히드로-4H-피란-4-온 (0.613 g, 6.12 mmol)의 혼합물을 70℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 70℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응의 진행을 LC/MS에 의해 모니터링하였다. 생성된 갈색 용액을 70℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 용액을 10℃로 냉각시키고, 10% 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 디에틸 에테르로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 5-브로모-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌 (0.6 g, 2.142 mmol 42% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[1493]

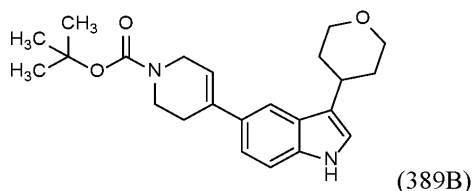
LCMS 체류 시간 3.01분 [B].

[1494]

MS (E-) m/z: 280 (M+H).

[1495]

중간체 389B: tert-부틸 4-(3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트



[1496]

[1497]

250 ml 둥근 바닥 플라스크에 들은 5-브로모-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌 (0.5 g, 1.85 mmol) 및 tert-부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (0.63 g, 2.042 mmol)에 THF (10 mL)에 이어서 이염기성의 인산칼륨 수용액 (0.47 g, 2.27 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물, 0.152 g, 0.186 mmol)의 질소에 이어서 첨가로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 다시 5분 동안 탈기하였다. 생성된 반응 혼합물을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 분별 깔때기 상에 붓고, 물 (2 x 5 mL), 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시켜 정제하고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.4 g, 1.046 mmol, 56.3% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[1498]

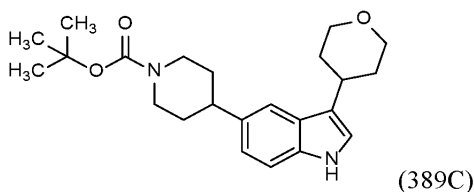
LCMS 체류 시간 2.18분 [C].

[1499]

MS (E⁻) m/z: 283 (M-Boc).

[1500]

중간체 389C: tert-부틸 4-(3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[1501]

[1502]

에틸 아세테이트 (15 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1 g, 2.61 mmol)의 용액을 질소로 퍼징하였다. 다음에, 탄소 상 팔라듐 (0.1 g, 0.65 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N₂ 3회로 퍼징하였다. 수소 기체를 풍선을 통해 혼합물에 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 수집하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 이스코에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (0.7 g, 69% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1503]

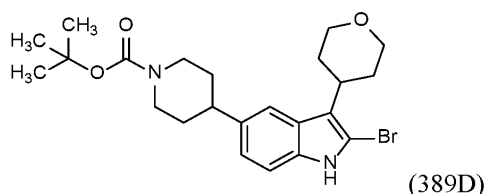
LCMS 체류 시간 2.50분 [H].

[1504]

MS (E⁻) m/z: 383 (M-H).

[1505]

중간체 389D: tert-부틸 4-(2-브로모-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[1506]

[1507]

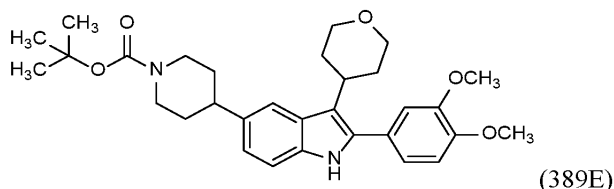
DCE (20 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (2.1 g, 5.46 mmol)의 용액에 0℃에서 DCE (20 mL) 중에 용해시킨 NBS (1 g, 5.46 mmol)를 첨가 깔때기를 통해 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 아황산나트륨 용액 (15 mL)으로 킨칭하고, 휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 DCM (20 mL)에 녹이고, 수성 층을 분리하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 40 g 실리카 칼럼

을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-브로모-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.8 g, 71% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1508] LCMS 체류 시간 3.0분 [C].

[1509] MS (E-) m/z: 363 (M-Boc).

[1510] 중간체 389E: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[1511]

[1512] 디옥산 (40 mL) 및 물 (10 mL) 중 tert-부틸 4-(2-브로모-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (0.8 g, 1.72 mmol), (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.72 g, 3.97 mmol) 및 탄산세슘 (1.968 g, 5.18mmol)의 용액을 N₂로 10분 동안 탈기하였다. 다음에, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.194 g, 0.173 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 5분 동안 탈기하였다. 생성된 반응 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 석유 에테르 중 18% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(2,3-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.6 g, 2.93 mmol, 66% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1513] LCMS 체류 시간 3.14분 [H].

[1514] MS (E-) m/z: 519 (M-H).

[1515] 실시예 389:

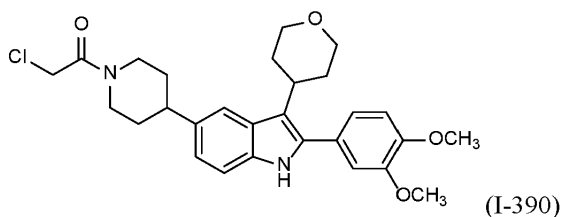
[1516] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(2,3-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트(0.1 g, 0.192 mmol)의 용액에 실온에서 TFA(0.2ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 고체가 반응 혼합물로부터 천천히 침전하는 것을 관찰하였다. 슬러리를 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (2 X 10 mL)로 연화처리하여 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.05 g, 55% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1517] LCMS 체류 시간 2.19분 [H].

[1518] MS (E-) m/z: 421 (M+H).

[1519] 중간체 390

[1520] 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온



[1521]

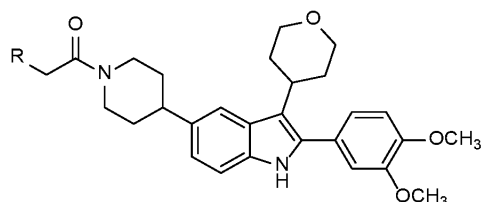
[1522] THF(15 mL) 중 2-(2,3-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌 (0.5 g, 0.95 mmol)의 용액에 DIPEA (0.8mL, 0.769 mol) 및 클로로아세틸 클로라이드 (0.15 mL, 0.269 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을

수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 합하고, 농축시켜 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄-1-온 (0.49 g, 84% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1523] LCMS 체류 시간 2.30분 [H].

[1524] MS (E⁻) m/z: 497 (M+H).

[1525] 하기 실시예를 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온을 사용하여 실시예 157에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.



[1526]

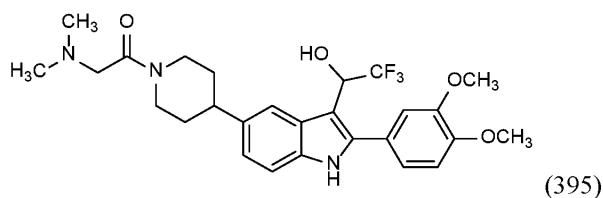
[1527] 표 26

실시예 번호	R	M ⁺	RT (분)	방법
391	 이성질체 1	645.4	7.67	I
392	 이성질체 2	645.4	11.96	J
393	-N(CH ₃) ₂	506.2	7.26	I
394		548.4	7.41	I

[1528]

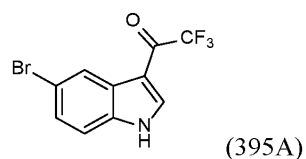
[1529] 실시예 395

[1530] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(디메틸 아미노)에탄-1-온



[1531]

[1532] 중간체 395A: 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논



[1533]

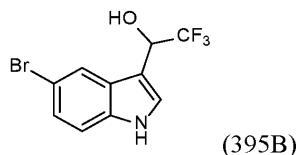
[1534] DMF (50 mL) 중 5-브로모-1H-인돌 (5.0 g, 25.5 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (5.4 mL, 38.3 mmol)을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄 얼음에

붓고, 생성된 고체 물질을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논 (5.2 g, 17.81 mmol 69% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1535] LCMS 체류 시간 2.875분 [D].

[1536] MS (E-) m/z: 290.0 (M-2H).

[1537] 중간체 395B: 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올



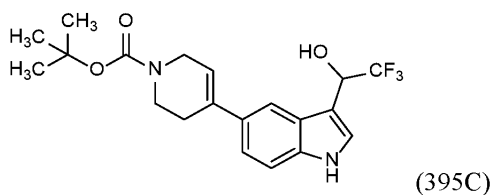
[1538]

[1539] MeOH (5 mL) 중 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논 (1 g, 3.42 mmol)의 교반 용액에 실온에서 NaBH₄ (0.259 g, 6.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (2 mL)로 킨칭하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 MeOH를 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 물 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (0.6 g, 2.142 mmol 42% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1540] LCMS 체류 시간 2.644분 [D].

[1541] MS (E-) m/z: 292.0 (M-2H).

[1542] 중간체 395C: tert-부틸 4-(3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



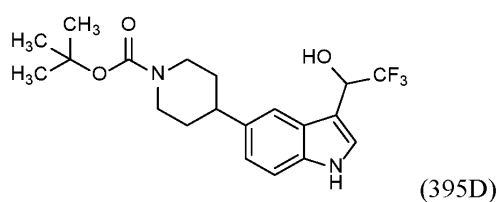
[1543]

[1544] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 들은 1-(5-브로모-1H-인돌-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (0.9 g, 3.06 mmol) 및 tert-부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (1.04 g, 3.37 mmol)에 THF (25 mL)를 첨가한 다음, 이염기성의 인산칼륨 수용액 (0.78 g, 3.67 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기한 다음, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.252 g, 0.30 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 5분 동안 탈기하였다. 생성된 반응 혼합물을 75°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 분별 깔때기 상에 붓고, 물 (2 x 5 mL), 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.45 g, 1.046 mmol, 33.3% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[1545] LCMS 체류 시간 2.30분 [H].

[1546] MS (E-) m/z: 395 (M-H).

[1547] 중간체 395D: tert-부틸 4-(3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트



[1548]

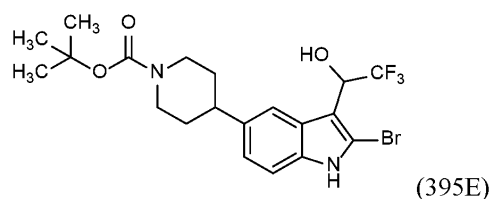
[1549] 에틸 아세테이트 (15 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드

로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.45 g, 11.35 mmol)의 용액을 질소로 퍼징하였다. 다음에, 탄소 상 팔라듐 (0.18 g, 1.70 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N₂로 3회로 퍼징하였다. 수소 기체를 풍선을 통해 혼합물에 도입하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 수집하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.3 g, 66% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1550] LCMS 체류 시간 2.1분 [H].

[1551] MS (E-) m/z: 397 (M-H).

[1552] 중간체 395E: tert-부틸 4-(2-브로모-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



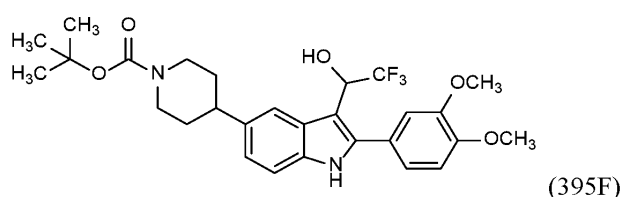
[1553]

[1554] DCE (10 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (0.3 g, 0.75 mmol)의 용액에 0℃에서 DCE (10 mL) 중에 용해시킨 NBS (0.13 g, 0.75 mmol)를 첨가 할때기를 통해 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 아황산나트륨 용액 (15 mL)으로 퀀칭하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 제거하고, 잔류물을 DCM (20 mL)에 녹이고, 수성 층을 분리하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-브로모-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.12 g, 22% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1555] LCMS 체류 시간 2.51분 [C].

[1556] MS (E-) m/z: 477 (M+H).

[1557] 중간체 395F: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



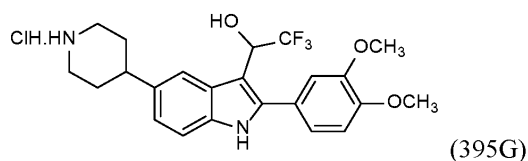
[1558]

[1559] 디옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 tert-부틸 4-(2-브로모-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.1 g, 0.21 mmol), (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.082 g, 0.48 mmol), 및 탄산 세슘 (0.20 g, 0.62 mmol)의 용액을 N₂로 10분 동안 탈기하였다. 다음에, 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0.024 g, 0.021 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 5분 동안 탈기하였다. 생성된 반응 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해, 12 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 18% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트 (0.07 g, 44% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1560] LCMS 체류 시간 2.47분 [H].

[1561] MS (E-) m/z: 533 (M-H).

[1562] 중간체 395G: 1-(2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올 히드로 클로라이드



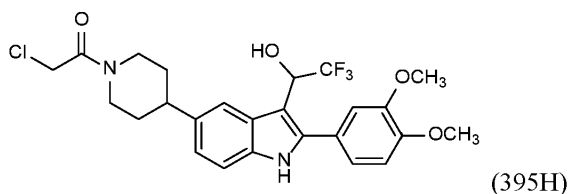
[1563]

[1564] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.07 g, 0.131 mmol)의 용액에 실온에서 TFA(0.2ml)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체 물질이 반응 혼합물로부터 천천히 침전하는 것을 관찰하였다. 슬러리를 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (2 X 10 mL)로 연화처리하여 1-(2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (0.05 g, 88% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1565] LCMS 체류 시간 1.94분 [H].

[1566] MS (E-) m/z: 435 (M+H).

[1567] 중간체 395H: 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온



[1568]

[1569] THF (5 mL) 중 1-(2-(2,3-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (0.05 g, 0.095 mmol)의 용액에 DIPEA (0.08 mL, 0.460 mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 (0.015 mL, 0.184 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트에 용리시키고, 분획을 합하고, 농축시켜 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (0.049 g, 84% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1570] LCMS 체류 시간 2.31분 [H].

[1571] MS (E-) m/z: 509 (M+H).

[1572] 실시예 395:

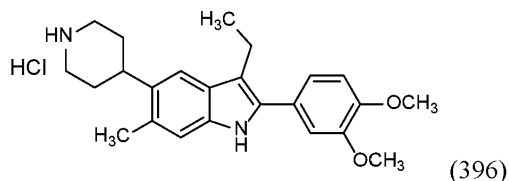
[1573] THF (2 mL) 중 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (40 mg, 0.078 mmol)에 DIPEA (0.027 mL, 0.157 mmol)에 이어서 디메틸아민 (0.117 mL, 0.235 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 수득한 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다.

[1574] LCMS 체류 시간 1.855분 [H].

[1575] MS (E-) m/z: 520 (M+H).

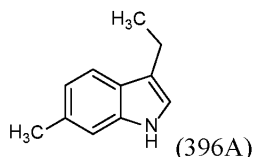
[1576] 실시예 396

[1577] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, HCl



[1578]

[1579] 제조예 396A: 3-에틸-6-메틸-1H-인돌



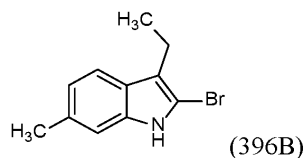
[1580]

[1581] 30 ml 압력 튜브에 6-메틸-1H-인돌 (1.300 g, 9.91 mmol), Shvo's 촉매 (0.107 g, 0.099 mmol), 탄산칼륨 (0.068 g, 0.496 mmol) 및 디에틸아민 (1.450 g, 19.82 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징하고, 155℃로 48시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석하고, 1N HCl로 세척하였다. 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 120G 이스코 칼럼에 의해 0-70% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 농축시킨 후, 3-에틸-6-메틸-1H-인돌 (0.493 g, 31% 수율)을 수집하였다.

[1582] LC 체류 시간 1.01분 [B1].

[1583] MS (E-) m/z: 160 (M-H).

[1584] 제조예 396B: 2-브로모-3-에틸-6-메틸-1H-인돌



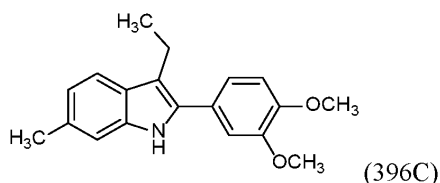
[1585]

[1586] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 3-에틸-6-메틸-1H-인돌 (0.593 g, 3.72 mmol) 및 DCE (15 mL)를 첨가하였다. NBS (0.630 g, 3.54 mmol)를 DCE 5 ml 중에 용해시키고, 반응물을 첨가 깔때기를 통해 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 추가로 15분 동안 교반한 다음, 10% 아황산나트륨 용액 5 ml로 키펀하였다. 혼합물을 분리 깔때기에 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하였다. 합한 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM에 녹이고, 24G 이스코 칼럼에 채우고, 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 2-브로모-3-에틸-6-메틸-1H-인돌을 백색 발포체 (0.660 g 74.4% 수율)로서 수집하였다.

[1587] LC 체류 시간 1.20분 [B1].

[1588] MS (E-) m/z: 238/240 (M-H).

[1589] 제조예 396C: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌



[1590]

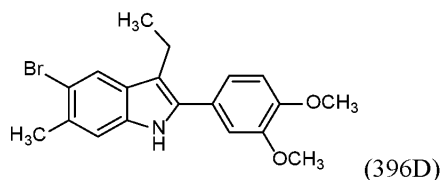
[1591] 테플론-라이닝된 캡으로 피팅된 40 ml 반응 바이알에서, 2-브로모-3-에틸-6-메틸-1H-인돌 (0.737 g, 3.10 mmol)을 THF (7 mL)에 녹였다. 다음에, (3,4-디메톡시페닐) 보론산 (0.591 g, 3.25 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.063 g, 0.077 mmol), 및 인산칼륨 용액 (3.10 mL, 9.29 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 마개를 막고,

질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 DCM 1 ml로 희석하고, 24G 이스코 칼럼에 충전하고, 0-50% 에틸 아세테이트/헥산로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌을 백색 고체 (0.425 g, 46% 수율)로서 수집하였다.

[1592] LC 체류 시간 2.26분 [B1].

[1593] MS (E-) m/z: 296 (M-H).

[1594] 제조예 396D: 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌



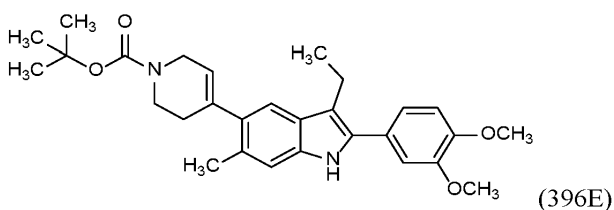
[1595]

[1596] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌 (0.230 g, 0.779 mmol) 및 DCE (3 mL)를 첨가하였다. NBS (0.132 g, 0.740 mmol)를 DCE 2 ml 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 첨가 깔때기를 통해 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 5 ml의 첨가로 킨칭하였다. 혼합물을 분리 깔때기에 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기부를 물에 이어서 염수로 세척하였다. 합한 유기부를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 최소량의 DCM에 녹이고, 24G 이스코 칼럼에 충전하고, 0-50% 에틸 아세테이트/헥산로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌을 백색 발포체 (0.050 g, 17.16% 수율)로서 수집하였다.

[1597] LC 체류 시간 1.22분 [B1].

[1598] MS (E-) m/z: 375 (M-H).

[1599] 제조예 396E: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[1600]

[1601] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 들은 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌 (0.400 g, 1.069 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.022 g, 0.027 mmol), 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 혼합물 (0.347 g, 1.122 mmol)에 THF (35 mL)를 첨가한 다음, 인산삼칼륨의 수용액 (1.069 mL, 3.21 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 테플론-라이닝된 격막 캡으로 피팅하였다. 계를 진공 하에 배기시키고 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 침상물을 포함), 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 플라스크를 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 24G 이스코 칼럼에 채우고, 20분에 걸쳐 0%-50% EtOAc/헥산을 사용하는 구배로 용리시켜 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.350 g, 68.7% 수율)를 수득하였다.

[1602] LC 체류 시간 1.20분 [B1].

[1603] MS (E-) m/z: 477 (M-H).

[1604] 실시예 396:

[1605] 250 ml 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로

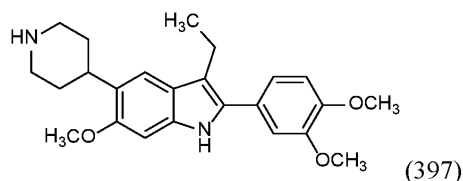
피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.400 g, 0.839 mmol) 및 에틸 아세테이트 (5 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 질소 기체로 퍼징하고, Pd/C (0.045 g, 0.042 mmol)를 첨가하였다. 질소 기체로 3회 펌프/퍼징한 후, 수소 기체를 풍선을 통해 도입하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플라스크를 배기시키고 질소 기체로 충전하였다. 현탁액을 홈형 여과지에 여과하고 여과물을 농축시켰다. 여기에 4M HCl/디옥산 (2.098 mL, 8.39 mmol)을 첨가하고, 반응 용기를 마개를 막고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하여 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌, HCl (0.29g, 91% 수율)을 수득하였다.

[1606] LC 체류 시간 1.19분 [B1].

[1607] MS (E-) m/z: 379 (M-H).

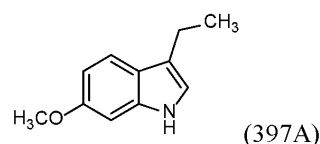
[1608] 실시예 397

[1609] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌



[1610]

[1611] 제조예 397A: 5-브로모-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌



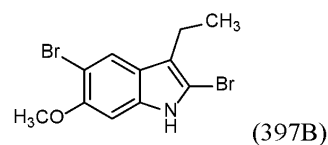
[1612]

[1613] 4개의 개별 30 ml 압력 관 (각각 800 mg)에 6-메톡시-1H-인돌 (3.20 g, 21.74 mmol), 쉬보 촉매 (0.236 g, 0.217 mmol), 탄산칼륨 (0.150 g, 1.087 mmol) 및 디에틸아민 (3.18 g, 43.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 기체로 퍼징하고, 155℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 질소 기체의 스트림 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 220G 이스코 칼럼 (셀라이트 상에 고체 로딩)에 채우고, 이를 0-55% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, 5-브로모-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌을 갈색빛 오일 (2.65 g, 70%)로 수득하였다.

[1614] LC 체류 시간 = 1.07분 [B1].

[1615] MS (E-) m/z: 176 (M-H).

[1616] 제조예 397B: 2,5-디브로모-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌



[1617]

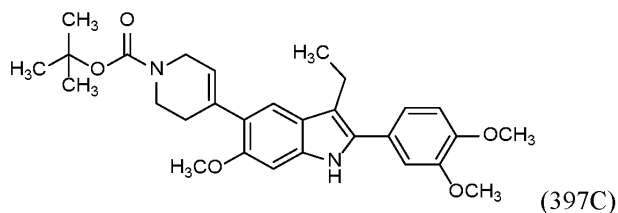
[1618] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 3-에틸-6-메톡시-1H-인돌 (0.150 g, 0.856 mmol) 및 DCM (4 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DCM 2 ml 중 NBS (0.289 g, 1.626 mmol)를 피펫을 통해 5분 동안 적가하였다. 0℃에서 5분 동안 추가로 교반한 후, 반응물을 10% 아황산나트륨 용액 2ml의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 유기부를 수집하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 현탁액을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 2,5-디브로모-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌을 자줏빛 고체로서 수득하였다.

[1619] LC 체류 시간 1.11분 [B1].

[1620] MS (E-) m/z: 333 (M-H).

[1621] 제조예 397C: tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-

1(2H)-카르복실레이트



[1622]

[1623]

2 드램 바이알에 2,5-디브로모-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌, (3,4-디메톡시페닐)보론산 (0.156 g, 0.856 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.070 g, 0.086 mmol) 및 THF 5 ml를 첨가하였다. 바이알을 테플론-라이닝된 캡으로 마개를 막고, 3M 인산삼칼륨 용액 (0.90 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.397 g, 1.284 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.070 g, 0.086 mmol) 및 3M 인산삼칼륨 용액 (0.90 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 기체로 3회 펌프/퍼징하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2X 50 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 유기부를 수집하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 헤파액을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 24G 이스코 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 이를 0-50% 에틸 아세테이트/헥산으로 20분 기간에 걸쳐 용리시켰다. 분획을 농축시킨 후, tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.100 g, 24%)를 황갈색 고체로서 수집하였다.

[1624]

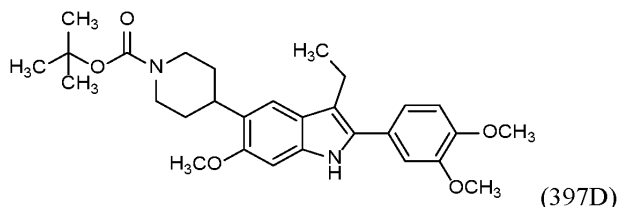
LC 체류 시간 = 1.18분 [B1].

[1625]

MS (E-) m/z: 393 (M-H).

[1626]

제조예 397D: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌



[1627]

[1628]

파르 병에 tert-부틸 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (0.100 g, 0.203 mmol) 및 메탄올 (5ml)을 첨가하였다. 병을 질소 기체로 퍼징하고, Pd(OH)₂ (0.014 g, 0.020 mmol)를 첨가하였다. 병을 파르 장치에 위치시키고, 질소 기체로 3회 펌프/퍼징한 후, 용기를 수소 기체에 의해 50 psi로 가압하였다. 반응 혼합물을 이 압력에서 18시간 동안 진탕하도록 하였다. 플라스크를 배기시키고, 질소 기체로 충전하였다. 헤파액을 메탄올 (50 ml)로 희석하고 흡형 여과지에 여과하였다. 필터 케이크를 추가의 메탄올로 여러 번 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.090 g, 90% 수율)을 수득하였다.

[1629]

LC 체류 시간 = 1.18분 [B1].

[1630]

MS (E-) m/z: 395 (M-H).

[1631]

실시예 397:

[1632]

2 드램 반응 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.090, 0.180 mmol) 및 DCM (1 ml)에 이어서 4M HCl/디옥산 (0.071 mL, 0.926 mmol)의 첨가를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반한 다음, 질소 기체의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF (1 mL)에 녹이고, 고체를 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 25분에

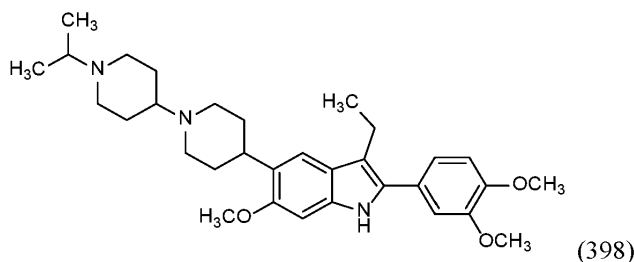
걸쳐 10-50% B에 이어서 50% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-트리플루오로아세트산 염 (0.080 g, 100% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1633] (1) LC 체류 시간 1.28분 [C1]. MS (E-) m/z: 395 (M-H).

[1634] (2) LC 체류 시간 = 1.27분 [B1]. MS (E-) m/z: 395 (M-H).

[1635] 실시예 398

[1636] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-6-메톡시-1H-인돌



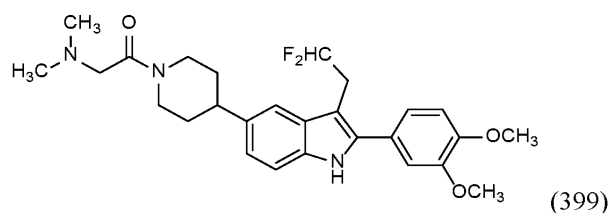
[1637] 2 드램 반응 바이알에 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.020 g, 0.046 mmol) 및 DMF (1ml)를 첨가하였다. 여기에 TEA (0.028 mL, 0.203 mmol), 1 방울의 아세트산 및 1-이소프로필 피페리딘-4-온 (0.0063 g, 0.041 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.0076 g, 0.122 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 마개를 막고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 0.45 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하고, 조 물질을 하기 조건에 따라 정제용 LC/MS를 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 5-45% B에 이어서 45% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-6-메톡시-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-1H-인돌 (0.0134 g, 55% 수율)을 수득하였다. 2개의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1639] (1) LC 체류 시간 1.44분 [C1]. MS (E-) m/z: 520 (M-H).

[1640] (2) LC 체류 시간 = 1.19분 [D1]. MS (E-) m/z: 520 (M-H).

[1641] 실시예 399

[1642] 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온



[1643] DMF (3 mL) 중 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (40 mg, 0.100 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 실온에서 2-(디메틸아미노)아세트산 (10.30 mg, 0.100 mmol), HATU (76 mg, 0.200 mmol) 및 TEA (0.042 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고, 빙냉수 (2 x 10 ml)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 하기 조건에 따라 정제용 LCMS를 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 C18, 19x150 mm, 5 μ m; 가드 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19x10 mm, 5 μ m; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% TFA를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% TFA를 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-50% B에 이어서 50% B에서 10분 유지 및 100% B에서 5분 유지; 유량: 15ml/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 1-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (12 mg, 0.025 mmol, 24% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

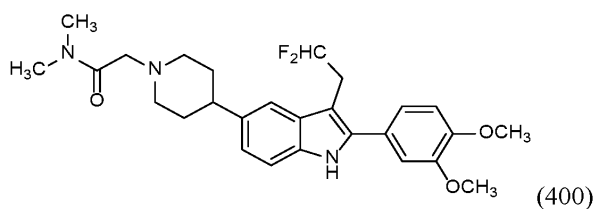
[1645] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50-1.81 (m, 2 H) 1.86-1.96 (m, 2 H) 2.79-2.89 (m, 8 H) 3.13-3.28 (m, 1 H) 3.29-3.34 (m, 1 H) 3.83 (d, $J=5.84$ Hz, 6 H) 4.25-4.44 (m, 2 H) 4.50-4.64 (m, 1 H) 6.15-6.51 (m, 1 H) 7.00-7.07 (m, 1 H) 7.08-7.14 (m, 1 H) 7.14-7.21 (m, 1 H) 7.28-7.34 (m, 1 H) 7.39-7.46 (m, 1 H) 10.91-11.58 (m, 1 H).

[1646] LC 체류 시간 1.385분 [E].

[1647] MS (E^-) m/z : 486.4 (M+H).

[1648] 실시예 400

[1649] 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[1650]

[1651] THF (3 mL) 중 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (20 mg, 0.050 mmol)의 교반 용액에 질소 분위기 하에 실온에서 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (7.29 mg, 0.060 mmol) 및 DIPEA (0.013 mL, 0.075 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 빙냉수 (2 x 10 mL)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 하기 조건에 따라 정제용 LCMS를 사용하여 정제하였다: 워터스 엑스브리지 C18, 19x150 mm, 5 μ m; 가드 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19x10 mm, 5 μ m; 이동상 A: 5:95 메탄올:10 mM NH_4OAc 을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 메탄올:10 mM NH_4OAc 을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 15-65% B에 이어서 65% B에서 10분 유지 및 100% B에서 5분 유지; 유량: 15mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (14 mg, 0.028 mmol, 46% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

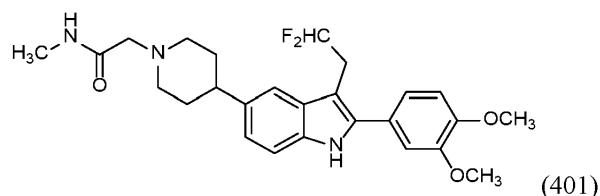
[1652] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.15-11.19 (m, 1 H) 7.41-7.45 (m, 1 H) 7.24-7.32 (m, 1 H) 7.14-7.20 (m, 1 H) 7.07-7.13 (m, 1 H) 6.99-7.05 (m, 1 H) 3.12-3.18 (m, 2 H) 3.03-3.09 (m, 3 H) 2.91-2.98 (m, 2H) 2.78-2.84 (m, 3 H) 2.64-2.71 (m, 2 H) 2.31-2.37 (m, 4 H) 2.05-2.22 (m, 1 H) 1.62-1.79 (m, 1 H).

[1653] LC 체류 시간 1.424분 [E].

[1654] MS (E^-) m/z : 486.4 (M+H).

[1655] 실시예 401

[1656] 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드



[1657]

[1658] 2-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (6 mg, 0.013 mmol, 25% 수율)을 3-(2,2-디플루오로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (20 mg, 0.050 mmol), 2-클로로-N-메틸아세트아미드 (6.44 mg, 0.060 mmol) 및 DIPEA (0.013 mL, 0.075 mmol)를 사용하여 실시예 400에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1659] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.12-11.24 (m, 1 H) 7.38-7.48 (m, 1 H) 7.25-7.33 (m, 1 H) 7.15-7.24 (m, 1 H) 7.07-7.15 (m, 1 H) 6.96-7.05 (m, 1 H) 6.05-6.54 (m, 1 H) 3.24-3.45 (m, 2 H) 2.88-3.09 (m, 2

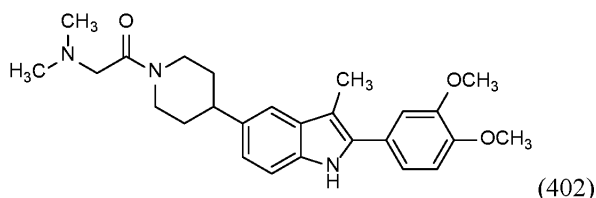
H) 2.51-2.78 (m, 3 H) 2.37-2.48 (m, 2 H) 1.94-2.13 (m, 2 H) 1.69-1.81 (m, 3 H).

[1660] LC 체류 시간 = 1.595분 [E].

[1661] MS (E-) m/z: 472.3 (M+H).

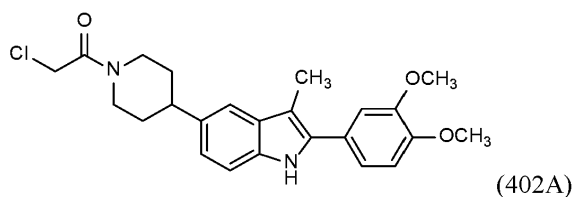
[1662] 실시예 402

[1663] 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온



[1664]

[1665] 제조예 402A: 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄논



[1666]

[1667] THF(5 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.3 g, 0.856 mmol)의 용액에 DIPEA (0.449 mL, 2.57 mmol) 및 2-클로로아세트 클로라이드 (0.116 g, 1.027 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 용액을 물로 세척하고, 유기 층을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 콤비플래쉬에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 용리시키고, 분획을 합하고, 농축시켜 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논 (0.29 g, 84% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1668] LCMS 체류 시간 1.10분 [H].

[1669] MS (E-) m/z: 427 (M+H).

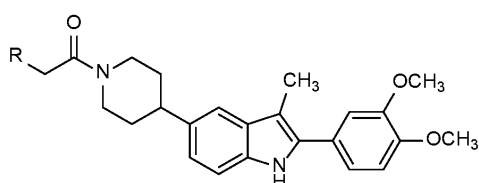
[1670] 실시예 402:

[1671] THF (2 mL) 중 2-클로로-1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄논 (0.1 g, 0.234 mmol)의 용액에 DIPEA (0.123 mL, 0.703 mmol)를 첨가한 다음, 디메틸아민 (10.56 mg, 0.234 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 SCP에 의해 정제하여 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄논 (0.021 g, 20% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1672] LCMS 체류 시간 2.69분 [F].

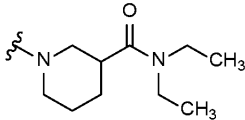
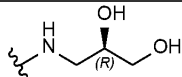
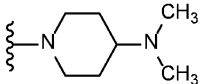
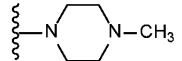
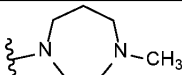
[1673] MS (E-) m/z: 436.2 (M+H).

[1674] 하기 실시예를 실시예 402에 기재된 일반적 절차에 따랐다.



[1675]

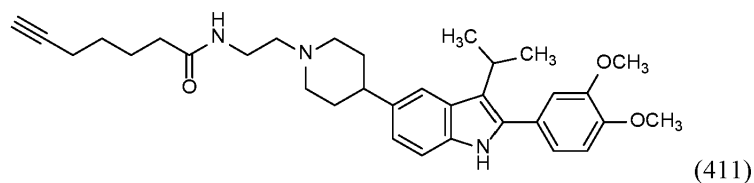
[1676] 표 27

실시예 번호	R	M ⁺	RT	방법
404		575	2.89	F
405		482	1.92	F
406	-NHCH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₃	480	2.00	F
407		519	2.19	E
408	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH	466	2.27	F
409		491	1.94	F
410		505	2.26	E

[1677]

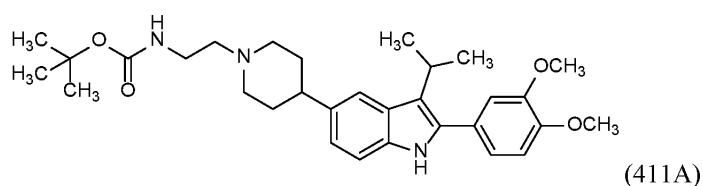
[1678] 실시예 411

[1679] N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)헵트-6-인아미드



[1680]

[1681] 제조예 411A: tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)카르바메이트



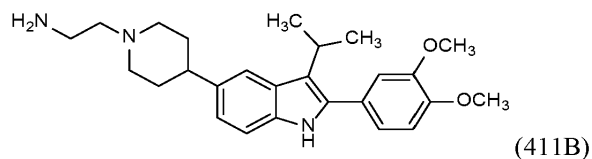
[1682]

[1683] 아세트니트릴 (5 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌 (0.5 g, 1.321 mmol) 의 용액에 K₂CO₃ (0.183 g, 1.321 mmol)에 이어서 tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트 (0.296 g, 1.321 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 아세트니트릴을 함유하는 잔류물을 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 콤비플래쉬에 의해 용리액으로서 n-헥산:에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 tert-부틸(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)카르바메이트를 연황색 고체 (0.3g, 44%)로서 수득하였다.

[1684] LCMS 체류 시간 0.99분 [H].

[1685] MS (E⁻) m/z: 522 (M+H).

[1686] 제조예 411B: 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-아민



[1687]

[1688] DCM (5 mL) 중 tert-부틸(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)카르바메이트 (0.3g, 0.575mmol)의 용액에 TFA (0.25 mL, 2.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. TFA 및 DCM을 함유하는 잔류물을 증발시켜 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-아민 (0.21 g, 87% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1689] LCMS 체류 시간 1.04분 [H].

[1690] MS (E-) m/z: 422 (M+H).

[1691] 실시예 411:

[1692] DMF (2 mL) 중 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에탄아민 (0.1 g, 0.237 mmol)의 용액에 헵트-6-인산 (0.030 g, 0.237 mmol)에 이어서 HATU (0.090 g, 0.237 mmol) 및 DIPEA (0.041 mL, 0.237 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. DMF을 함유하는 잔류물을 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 SCP에 의해 정제하여 N-(2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)헵트-6-인아미드 (0.012 g, 8% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

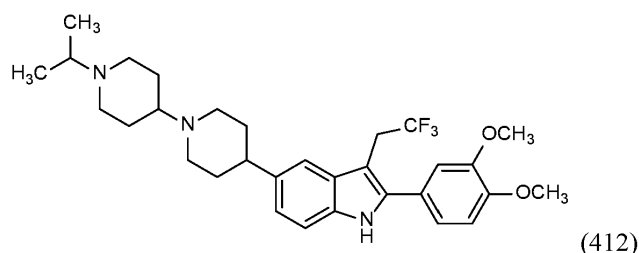
[1693] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 7.72 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.11-6.98 (m, 3H), 6.95 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J=7.5 Hz, 6H), 3.31 (dt, J=14.1, 7.0 Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.98 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.73 (t, J=2.6 Hz, 1H), 2.37 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.17 (td, J=7.0, 2.5 Hz, 2H), 2.12-1.99 (m, 4H), 1.87- 1.76 (m, 6H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 6H).

[1694] LCMS 체류 시간 2.18분 [F].

[1695] MS (E-) m/z: 530 (M+H).

[1696] 실시예 412

[1697] 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌



[1698]

[1699] MeOH (2 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 히드록로라이드 (30 mg, 0.066 mmol) 및 1-이소프로필피페리딘-4-온 (13.99 mg, 0.099 mmol)의 용액에 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (0.048 mL, 0.165 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 주위 온도로 만들고, 소듐 시아노보로하이드라이드 (8.29 mg, 0.132 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 메탄올을 함유하는 잔류물을 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 SCP에 의해 정제하여 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 (0.008g, 22% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

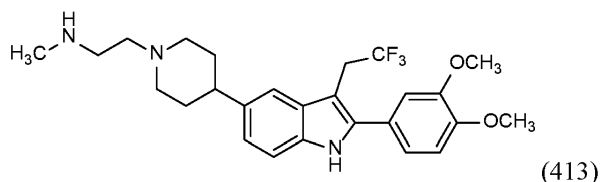
[1700] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 3H), 3.82 (d, $J=3.8$ Hz, 6H), 3.80-3.69 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 3H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 6H), 1.89 (s, 6H), 1.83-1.59 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 1H), 0.95 (d, $J=6.5$ Hz, 6H).

[1701] LCMS 체류 시간 1.07분 [H].

[1702] MS (E^-) m/z : 544 ($\text{M}+\text{H}$).

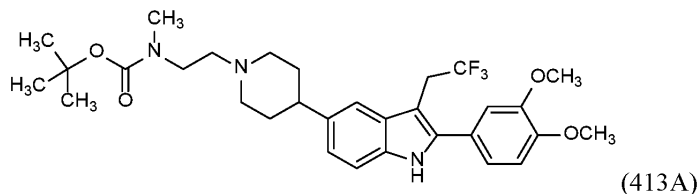
[1703] 실시예 413

[1704] 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민



[1705]

[1706] 제조예 413A: tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트



[1707]

[1708] MeOH (2 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 히드로클로라이드 (40 mg, 0.088 mmol)의 용액에 tert-부틸 메틸(2-옥소에틸)카르바메이트 (15.23 mg, 0.088 mmol)를 첨가한 다음, 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (0.064 mL, 0.220 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (11.05 mg, 0.176 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 메탄올을 함유하는 잔류물을 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 콤퍼플래쉬에 의해 정제하여 tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (0.0042 g, 79% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1709] LCMS 체류 시간 1.01분 [H].

[1710] MS (E^-) m/z : 576 ($\text{M}+\text{H}$).

[1711] 실시예 413:

[1712] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (40 mg, 0.069 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. TFA 및 DCM을 함유하는 잔류물을 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 SCP에 의해 정제하여 2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 (0.007 g, 21% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

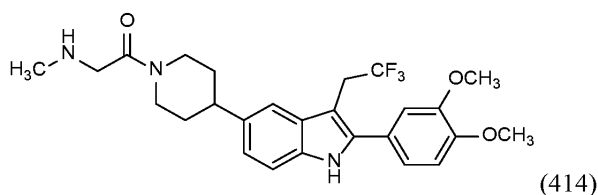
[1713] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (br. s., 1H), 8.68 (br. s., 1H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.23-7.07 (m, 4H), 3.83 (d, $J=3.3$ Hz, 6H), 3.81-3.71 (m, 3H), 2.66-2.62 (m, 6H), 2.08 (br. s., 3H), 1.91 (m, 6H).

[1714] LCMS 체류 시간 1.04분 [H].

[1715] MS (E^-) m/z : 476 ($\text{M}+\text{H}$).

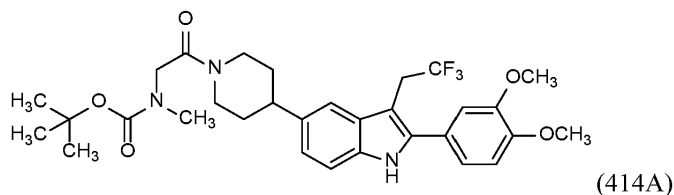
[1716] 실시예 414

[1717] tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트



[1718]

[1719] 제조예 414A: tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트



[1720]

[1721] DMF (2 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(피페리딘-4-일)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌 히드로클로라이드 (40 mg, 0.088 mmol)의 용액에 BOC-SAR-OH (16.64 mg, 0.088 mmol), TEA (60 mg, 0.44 mmol), HATU (33.4 mg, 0.088 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. DMF을 함유하는 잔류물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 추가로 빙냉수로 처리하고, 침전된 생성된 황색 고체를 여과하고, 건조시켜 tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (45 mg, 87% 수율)를 수득하였다.

[1722] LCMS 체류 시간 4.08분 [H].

[1723] MS (E-) m/z: 588 (M-H).

[1724] 실시예 414:

[1725] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 (2-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (40 mg, 0.068 mmol)의 용액에 HCl (0.2 mL, 디옥산 중 4 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 디옥산을 함유하는 잔류물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 SCP에 의해 정제하여 1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄올 (0.0021 g, 11% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

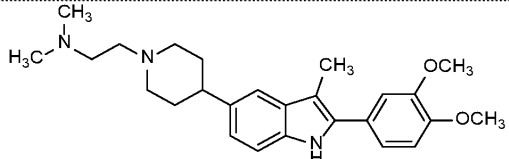
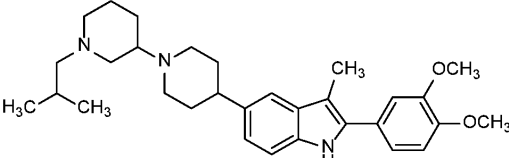
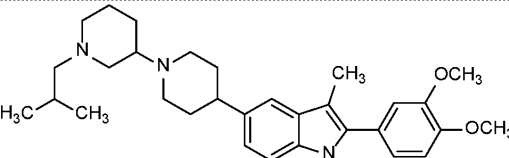
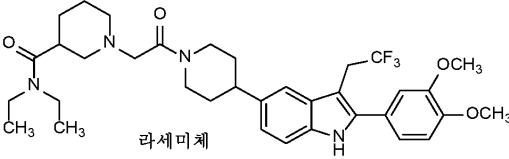
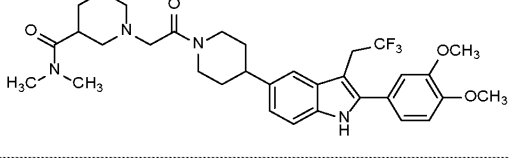
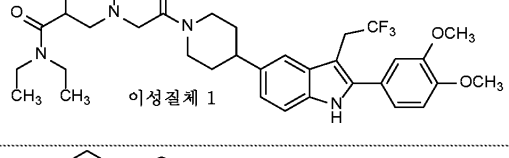
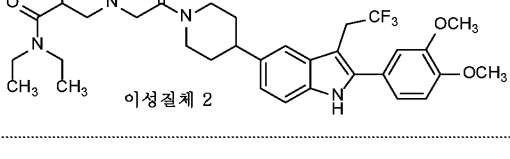
[1726] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.32 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.03 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.93 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J=3.5 Hz, 8H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 1H), 3.10 (t, J=12.3 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.64 (dd, J=12.3, 3.3 Hz, 1H), 1.52 (dd, J=12.5, 3.8 Hz, 1H).

[1727] LCMS 체류 시간 1.37분 [H].

[1728] MS (E-) m/z: 490 (M+H).

[1729] 하기 실시예를 상기 표의 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1730] 표 28

실시예 번호	R	M ⁺	R _T (min)	HPLC 방법	표
415		422.3	1.42	C1	8
416		490.4	1.72	C1	7
417		490.4	1.99	C1	7
418		643	2.02	A	24
419		504	1.87	A	25
420		643	1.98	A	24
421		643	1.99	A	24

[1731]

[1732] 생물학적 검정

[1733] 본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에 의해 확인할 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정을 본 발명의 화합물을 사용하여 수행하였다.

[1734] TLR7/8/9 억제 리포터 검정

[1735] 인간 TLR7, TLR8 또는 TLR9 수용체를 과발현하는 HEK-블루™-세포 (인비보젠(Invivogen))을, 5개의 NF-κB 및 AP-1-결합 부위에 융합된 IFN-β 최소 프로모터의 제어 하에 유도성 SEAP (분비형 배아 알칼리성 포스파타제) 리포터 유전자를 사용하여 이들 수용체의 억제제를 스크리닝하는데 사용하였다. 간략하게, 세포를 그라이너 384 웰 플레이트 (웰당 TLR7의 경우 15000개, TLR8의 경우 20,000개 및 TLR9의 경우 25,000개 세포)에 시딩한 다음, DMSO 중 시험 화합물로 처리하여 0.05 nM - 50 μM의 최종 용량 반응 농도 범위를 획득하였다. 실온에서의 30분 화합물 사전-처리 후에, 이어서 세포를 TLR7 리간드 (7.5 μM의 최종 농도에서의

가르디퀴모드), TLR8 리간드 (15.9 μ M의 최종 농도에서의 R848) 또는 TLR9 리간드 (5 nM의 최종 농도에서의 ODN2006)로 자극하여, NF- κ B 및 AP-1을 활성화시키고, 이는 SEAP의 생산을 유도하였다. 37°C, 5% CO₂에서 22 시간 인큐베이션한 후, SEAP 수준은 제조업체의 사양에 따라 SEAP의 검출이 가능한 세포 배양 배지인 HEK-블루™ 검출 시약 (인비보젠)을 첨가하여 결정하였다. 퍼센트 억제에 공지된 억제제로 처리된 웰과 비교하여 효능제 플러스 DMSO 단독으로 처리된 웰에 존재하는 HEK-블루 신호의 % 감소로 결정하였다.

[1736] 표 29

[1737] TLR7/8/9 억제 데이터

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
1	583	-	5910	212	13	20	1187
2	985	-	206	213	31	18	2074
3	339	216	117	214	21	256	50000
4	3771	-	190	215	36	163	2020
5	1706	-	447	216	212	-	50000
6	1227	247	221	217	409	379	2133
7	2160	-	569	218	44	54	1279

[1738]

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
8	50000	-	50000	219	33	39	2104
9	1548	457	360	220	25	21	5577
10	606	201	202	221	162	-	50000
11	934	-	216	222	45	67	6881
12	1335	-	649	223	48	98	50000
13	50000	-	1081	224	46	27	403
14	2108	-	1093	225	445	-	3228
15	8303	-	602	226	16	17	1419
16	-	-	1966	227	29	24	1734
17	368	-	729	228	46	118	15072
18	6449	-	1199	229	25	43	4981
19	10497	-	2554	230	19	18	2197
20	2225	978	1736	231	96	63	1931
21	72	242	83	232	120	169	307
22	1163	-	1115	233	23	27	877
23	101	151	154	234	172	63	1880
24	50000	27864	17478	235	15	39	774
25	317	-	169	236	29	38	1384

[1739]

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
26	348	-	318	237	15	22	1161
27	850	-	2804	238	36	5	1425
28	638	-	1008	239	11	17	516
29	1635	-	787	240	11	34	1386
30	666	-	860	241	12	13	571
31	347	-	225	242	23	14	976
32	2478	-	3588	243	55	16	1505
33	50000	-	3719	244	6	16	381
34	673	-	347	245	26	26	1140
35	2685	-	1429	246	11	19	664
36	1156	-	348	247	40	38	4132
37	1055	-	637	248	33	22	163
38	663	-	210	249	21	17	780
39	1976	-	251	251	372	750	15321
40	512	-	2014	253	10	19	445
41	2341	-	3840	254	105	483	45215
42	687	-	120	255	34	480	50000
43	1161	926	2759	256	11	35	2323

[1740]

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
44	468	926	301	258	18	17	1444
45	648	-	309	259	40	11	2028
46	3287	-	746	260	64	-	2701
47	589	-	1079	261	180	-	5759
48	560	616	435	262	61	23	2967
49	1364	260	550	263	82	-	790
50	1091	510	442	264	364	-	5088
51	240	-	89	265	180	-	50000
52	230	333	268	266	48	20	1261
53	188	-	116	267		25	
54	595	-	238	268	31	15	1485
55	86	293	72	269	2694	-	18627
56	409	-	217	270	191	-	1940
57	62	-	213	271	2377	-	10558
58	266	258	86	272	83	37	3401
59	477	187	180	273	7	29	565
60	270	-	111	274	68	228	829
61	1586	-	555	275	17	22	1663

[1741]

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
62	225	217	196	276	17	27	3577
63	321	-	132	277	16	37	4982
64	163	195	112	278	8	11	2868
65	23968	41356	112	279	495	1163	17953
66	521	-	233	280	26	22	417
67	1955	-	70	281	17	20	586
68	288	182	88	282	29	33	3979
69	238	317	174	283	25	24	3901
70	3745	-	2284	284	39	25	4612
71	537	-	97	285	55	37	4953
72	563	312	356	286	5	17	603
73	5089	-	100	287	38	33	2277
74	1084	102	62	288	44	32	633
75	734	325	169	289	13	14	502
76	147	238	172	290	1743	803	5337
77	522	-	218	291	36	17	2312
78	223	143	130	292	22	22	1812
79	2322	-	122	293	28	33	777

[1742]

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
80	433	284	80	294	1204	554	2217
81	538	-	190	295	50	22	5313
82	145	-	165	296	35	22	3030
83	2629	-	1555	297	48	19	3053
84	490	143	192	298	47	27	3941
85	907	-	247	299	204	128	6985
91	829	352	313	300	85	70	321
92	576	-	59	301	66	19	3121
93	903	302	237	302	40	18	564
94	1774	281	195	303	30	31	1790
95	819	195	115	304	64	61	2750
96	2534	-	186	305	27	26	561
97	931	196	397	306	153	73	2681
99	938	-	1017	307	52	38	579
100	175	-	543	308	37	41	2609
101	1793	-	209	309	31	59	6917
102	559	-	382	310	290	488	5231
103	344	-	157	311	148	60	2482

[1743]

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
104	2174	-	1049	312	8	28	1373
105	144	-	385	313	73	496	48350
106	905	-	307	314	284	657	26620
107	1313	-	614	315	538	824	-
108	3541	-	861	317	38	82	4719
109	50000	-	16950	318	3282	6075	11161
110	1123	-	288	319	45	46	9112
111	387	-	1506	320	71	124	5019
112	250	-	319	321	22	21	4499
113	371	-	885	322	21	22	2794
114	5259	958	737	323	42	20	2869
115	132	2228	77	324	51	20	3533
116	1288	95	830	325	269	147	50000
117	1343	-	882	326	127	192	50000
118	-	347	260	329	15	19	1158
119	1999	555	409	330	57	84	1614
120	2739	1264	157	331	33	221	5234
121	661	65	378	332	1855	4106	50000

[1744]

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
122	57	26	1413
123	398	150	170
124	1872	248	1281
125	182	150	410
126	920	114	481
127	1619	345	267
128	3278	629	947
129	1137	378	-
130	4168	792	6232
131	371	56	447
132	50000	50000	695
133	208	160	657
134	1692	399	7896
135	2914	635	7147
136	735	330	-
137	4692	1293	2596
138	3511	268	1397
139	579	206	444

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
333	94	702	50000
334	130	412	7768
335	331	632	15252
336	359	697	27827
337	3571	5077	50000
338	1494	1463	50000
339	331	822	50000
340	22	32	914
341	5027	9388	50000
342	240	591	26434
343	174	371	40842
344	881	1420	50000
345	256	1034	25198
346	213	529	2937
347	155	767	39078
348	413	1420	15314
349	291	671	9728
350	624	2052	50000

[1745]

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
140	1024	240	479	351	17	57	1562
141	3742	9781	50000	352	458	765	28933
142	898	101	133	353	229	964	39951
143	1264	706	730	354	22	82	2150
144	473	73	495	355	19	41	2280
145	8173	261	-	356	618	626	50000
146	586	178	-	357	690	943	50000
147	292	101	552	358	50000	2920	50000
149	345	31	152	359	19	63	267
150	7978	1355	2335	360	16	43	392
151	507	403	556	361	100	109	2423
152	590	33	233	362	65	109	1146
153	1467	364	547	363	8	44	268
155	134	29	492	364	23	76	563
157	71	-	2839	365	14	24	190
158	219	-	678	366	4	23	141
159	42	26	3385	367	23	36	441
160	118	-	1900	368	159	74	1331

[1746]

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
161	1210	332	50000	369	101	43	1954
162	88	23	402	370	27	55	399
163	280	-	2166	371	79	52	2456
164	160	-	2129	372	13	25	335
165	107	-	5170	373	16	44	370
166	300	-	6440	374	9	35	252
167	179	-	33197	375	29	117	701
168	142	41	870	376	178	65	2900
169	144	-	2097	377	233	204	8653
170	257	-	1666	378	622	451	14385
171	488	-	50000	379	94	39	4227
172	263	-	19340	380	33	55	745
173	43	25	2237	381	63	76	5912
174	1182		2567	382	17	62	555
175	1694	2060	14141	383	13	30	660
176	8919	6554	50000	384	150	81	2312
177	121	36	3358	385	61	41	4252
178	480	131	5226	386	557	590	50000

[1747]

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
179	280	68	747
180	50000	776	50000
181	52	66	2266
182	610	-	50000
183	533	838	10175
184	191	136	2069
185	273	837	32440
186	96	132	991
187	167	162	1281
188	70	213	613
189	430	620	1153
190	588	1759	280
191	1190	110	1223
192	171	194	260
194	73	54	5006
196	12	16	521
197	113	25	653
198	379	22	490

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
387	994	587	8427
388	9	40	288
389	300	-	1641
391	626	356	5399
392	681	196	1796
393	248	-	4853
394	1390	660	2757
395	61	438	13169
396	47	295	3427
399	106	82	2168
400	157	110	3956
401	132	128	5294
402	544	2284	5821
404	3147	3750	8635
405	18260	29185	13510
406	1183	2052	3888
407	12315	50000	11489
408	898	4771	2004

[1748]

실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	실시예 번호	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
199	120	19	257	409	1014	11158	2348
200	101	27	1259	410	3861	21141	5252
201	119	17	650	411	63	36	3891
202	155	13	340	412	19	21	247
203	128	286	6662	413	83	28	626
204	160	112	1996	414	58	86	1168
205	2371	6867	966	415	2132	-	1074
206	3575	14481	1001	416	677	-	291
207	7301	46877	2293	417	1176	-	565
208	9	35	374	418	79	77	1451
209	12	24	1661	419	31	47	2950
210	13	25	1935	420	66	25	279
211	14	25	990	421	114	71	2278

[1749]

[1750]

생체내 마우스 TLR7 및 TLR9 PD 모델:

[1751]

성체 수컷 C57BL/6 마우스를 실험에 사용하였다. 마우스 (군 당 7 내지 10마리)를 체중을 기준으로 상이한 처리군 내로 무작위화하였다. 각각의 처리군으로부터의 마우스를 비히클 또는 시험 화합물에 의해 경구로 투여하였다. 비히클 또는 시험 화합물의 경구 투여한지 30분 후에, 마우스를 TLR7 PD 모델을 위한 가르디퀴모드 및 TLR9 PD 모델을 위한 CpG-ODN을 복강내 주사로 투여하였다. 가르디퀴모드 주사 후 90분 및 CpG-ODN 주사 후 120분에, 마우스를 이소플루란 마취 하에 채혈하고, 혈장 IL-6 수준을 상업적으로 입수가능한 ELISA 키트 (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences))를 사용하여 추정하였다. 실험의 종료 시, 평균 시토카인 데이터를 플로팅하고, 던넛 검정과 일원 ANOVA를 수행하여 시험 화합물 처리군 대 비히클 대조군의 유의성을 계산하였다. 시토카인 유도의 퍼센트 억제 는 시험 화합물 처리군 vs 비히클 대조군에 대해 계산하였다. 상이한 시험 화합물에 의한 다중 연구로부터의 데이터는 표 30에 제시된다.

[1752] 표 30: 마우스 TLR7 및 TLR9 PD 모델에서의 IL-6의 퍼센트 억제

TLR7 PD 모델			TLR9 PD 모델		
실시에 번호	용량 (mg/kg)	IL6 의 % 억제	실시에 번호	용량 (mg/kg)	IL6 의 % 억제
196	0.03	38	196	1	47
	0.1	34		3	75
	0.3	55		10	83
	1	68		30	88
	3	88		100	62
	10	97		-	-
	30	99		-	-
209	0.001	11	209	1	29
	0.01	21		10	37
	0.1	61		30	37
	1	86		100	51
312	0.001	34			
	0.01	39			
	0.1	59			
	1	82			

[1753]

[1754] 이미퀴모드 유도된 건선:

[1755] 8-9주령 수컷 C57BL/6 마우스를 사용하여 이미퀴모드-유도된 건선에 대한 TLR7/8/9 억제제의 영향을 평가하였다. 마우스 (군 당 7 내지 10마리)를 체중을 기준으로 상이한 처리군 내로 무작위화하였다. 각각의 처리군으로부터의 마우스를 경구로, 비히클 또는 시험 화합물로 6 일 동안 1일 1회 처리하였다. 마우스의 면도한 등 영역에 6일 동안 매일 이미퀴모드 크림을 도포하여 건선을 유도하였다. 질환 중증도를 피부 두께, 홍반 및 낙설을 기록하여 매일 모니터링하였다. 또한, 누적된 질환 점수를 계산하여 이 모델에서 염증의 전체적 중증도에 대한 영향을 반영하였다. 실험의 종료 시, 모든 마우스를 CO₂ 질식 하에 안락사시키고, 피부 샘플을 조직학에 적용하였다. 실험의 종료 시, 던넷 검정과 일원 ANOVA를 수행하여 시험 화합물 처리군 대 비히클 대조군의 유의성을 계산하였다. 이미퀴모드 유도된 건선의 전체적 퍼센트 감소는 시험 화합물 처리군 vs 비히클 대조군을 위해 계산하였다. 상이한 시험 화합물에 의한 다양한 연구로부터의 데이터는 표 31에 제시된다.

[1756] 표 31

[1757] 이미퀴모드-유도된 건선의 억제

실시에 번호	용량 (mg/kg)	% 억제			
		낙설	홍반	외피 두께	누적 점수
실시에 196	1	35	31	16	27
	3	50	40	20	36
	10	60	48	30	46
	30	70	55	39	55
실시에 209	0.1	13	3	0	3
	1	38	26	18	27
	10	50	41	29	40
	30	63	53	32	49

[1758]

[1759] 전신 홍반성 루푸스 (SLE)의 MRL/lpr 모델

[1760] 12-14주령 수컷 MRL/lpr 마우스를 항-dsDNA 항체 및 요 NGAL (호중구 젤라티나제 연관 리포칼린)의 역가를 기준으로 스크리닝하고 무작위화하였다. 마우스를 경구로, 비히클 또는 시험 화합물로 8주 동안 1일 1회 처리하였다. 질환 중증도에 대한 시험 화합물의 효과를 종점 단백질, 요-NGAL, 항-dsDNA 항체 역가, 및 림프절병증을 포함하여 종점을 측정함으로써 평가하였다. 이들 종점을 처리의 시작 전에 및 처리의 4 및 8주 후에 평가하였다. 실험의 종료 시, 모든 마우스를 CO₂ 질식 하에 안락사시키고, 신장 샘플을 조직학에 적용하였다. 실험의 종료 시, 던넷 검정과 일원 ANOVA를 수행하여 시험 화합물 처리군 vs. 비히클 대조군의 유의성을 계산하였다. 질환 중증도의 퍼센트 감소는 시험 화합물 처리군 vs 비히클 대조군에 대해, 각각의 파라미터에 대해 계산하였다. 누적된 질환 점수 및 누적된 질환 점수의 퍼센트 감소는 림프절병증을 제외한 모든 파라미터의 평균 억제를 고려하여 질환 진행의 전체적 중증도에 대한 영향을 반영함으로써 계산하였다. 상이한 시험 화합물을 갖는 다중 연구로부터의 데이터는 표 32에 제시된다.

[1761] 표 32

전신 홍반성 루푸스의 MRL/lpr 모델에서의 질환 발병 억제

실시에 번호	용량 (mg/kg)	%억제						
		항-dsDNA 항체 역가	요 NGAL	단백뇨	IL-12p40	IL-10	림프절병증	누적 침수
196	1	14	33	36	20	28	24	28
	3	30	41	55	22	35	37	42
	10	54	65	76	24	49	41	61
	30	84	67	82	51	73	59	76
209	1	44	36	46	13	10	35	42
	2	57	52	57	24	22	38	55
	5	67	54	61	18	36	50	61
	7.5	70	62	68	27	36	58	67

[1762]

[1763]