



등록특허 10-2367876



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(45) 공고일자 2022년02월24일
<i>C07D 403/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4155</i> (2006.01)	(11) 등록번호 10-2367876
<i>A61K 31/4439</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)	(24) 등록일자 2022년02월22일
<i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01)	
<i>C07D 401/04</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01)	
<i>C07D 403/14</i> (2006.01) <i>C07D 405/14</i> (2006.01)	
(52) CPC특허분류	(73) 특허권자
<i>C07D 403/04</i> (2013.01)	사브레 테라퓨티스 엘엘씨
<i>A61K 31/4155</i> (2013.01)	미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리
(21) 출원번호 10-2016-7014496	틀필드 애비뉴 442
(22) 출원일자(국제) 2014년11월20일	(72) 발명자
심사청구일자 2019년11월12일	허친슨 존 하워드
(85) 번역문제출일자 2016년05월31일	미국 92103 캘리포니아주 샌 디에고 유파스 스트
(65) 공개번호 10-2016-0079082	리트 1262
(43) 공개일자 2016년07월05일	(70) 대리인
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/066706	김태홍, 김진희
(87) 국제공개번호 WO 2015/077503	
국제공개일자 2015년05월28일	
(30) 우선권주장	
61/907,965 2013년11월22일 미국(US)	
62/038,121 2014년08월15일 미국(US)	
(56) 선행기술조사문헌	
WO2012024620 A2*	
WO2012166415 A1*	
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌	

전체 청구항 수 : 총 34 항

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **오토탁신 억제제 화합물**

(57) 요약

오토탁신 억제제인 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 약제, 및 오토탁신 활성과 관련한, 상태, 질병, 또는 질환의 치료에서 이러한 화합물의 사용 방법이 본원에서 기재된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0021 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

C07D 401/04 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 405/14 (2013.01)

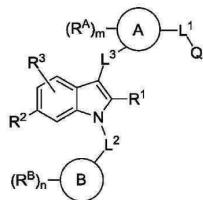
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물:

[화학식 I]



상기 식에서,

R^1 은 $-Cl$, $-Br$, 또는 $-CN$ 이며;

R^2 는 $-Cl$ 이고;

고리 A는 페닐 또는 피리딘일이며;

R^A 는 각각 H 또는 F이고;

m 은 0 또는 1이며;

L^1 은 존재하지 않거나, 또는 $-CH_2-$ 이고;

Q는 $-CO_2H$ 이며;

L^2 는 존재하지 않고;

L^3 은 $-S-$ 이며;

고리 B는 피라졸일 또는 피리딘일이고;

R^B 는 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2CF_3$, $-CD_2CD_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCO_2Ph$, $-(CH_2)_2OC(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_2NHC(O)NH_2$, $-(CH_2)_3CO_2C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_3CO_2H$, $-(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-(CH_2)_6NH_2$, $-(CH_2)_4CCH$, 또는 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 이며;

n 은 1이고;

R^3 은 H 또는 F이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A는 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

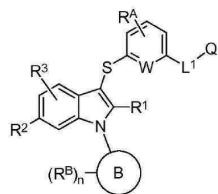
청구항 3

제1항에 있어서, 고리 A는 피리딘일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 III의 구조를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물:

[화학식 III]



상기 식에서,

R^1 은 $-Cl$, $-Br$, 또는 $-CN$ 이며;

R^2 는 $-Cl$ 이고;

W 는 CH , CF , 또는 N 이며;

R^A 는 각각 H 이고;

L^1 은 존재하지 않거나, 또는 $-CH_2-$ 이며;

Q 는 $-CO_2H$ 이고;

고리 B는 피라졸일 또는 피리딘일이며;

R^B 는 각각 독립적으로 H , 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2CF_3$, $-CD_2CD_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCO_2Ph$, $-(CH_2)_2OC(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_2NHC(O)NH_2$, $-(CH_2)_3CO_2C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_3CO_2H$, $-(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-(CH_2)_6NH_2$, $-(CH_2)_4CCH$, 또는 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 이다;

n 은 1이며;

R^3 은 H 또는 $-F$ 이다.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 은 $-Cl$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 6

제1항에 있어서, 고리 B는 피리딘일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 7

제1항에 있어서, 고리 B는 피라졸일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 8

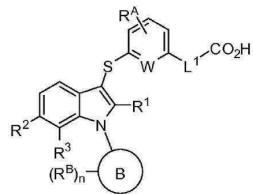
제1항에 있어서, L^1 은 $-CH_2-$ 이며, Q 는 $-CO_2H$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 9

제1항에 있어서, L^1 은 존재하지 않고, Q 는 $-CO_2H$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 구조를 가진 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물:



상기 식에서,

R^1 은 $-Cl$, $-Br$, 또는 $-CN$ 이며;

R^2 는 $-Cl$ 이고;

W 는 CH , CF , 또는 N 이며;

R^A 는 각각 H 이고;

L^1 은 존재하지 않거나, 또는 $-CH_2-$ 이며;

고리 B는 피라졸일 또는 피리딘일이고;

R^B 는 각각 독립적으로 H , 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2CF_3$, $-CD_2CD_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCO_2Ph$, $-(CH_2)_2OC(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_2NHC(O)NH_2$, $-(CH_2)_3CO_2C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_3CO_2H$, $-(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-(CH_2)_6NH_2$, $-(CH_2)_4CCH$, 또는 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 이며;

n 은 1이고;

R^3 은 H 또는 $-F$ 이다.

청구항 11

제10항에 있어서, R^3 은 H 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 12

제10항에 있어서, R^3 은 F 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 13

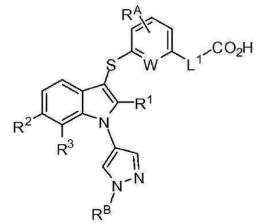
제10항에 있어서, 고리 B는 피리딘일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 14

제10항에 있어서, 고리 B는 피라졸일인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 15

제4항에 있어서, 하기 구조를 가진 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물:



상기 식에서,

R^1 은 $-Cl$, $-Br$, 또는 $-CN$ 이며;

R^2 는 $-Cl$ 이고;

W 는 CH , CF , 또는 N 이며;

R^A 는 각각 H 이고;

L^1 은 존재하지 않거나, 또는 $-CH_2-$ 이며;

R^B 는 독립적으로 H , 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2CF_3$, $-CD_2CD_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCO_2Ph$, $-(CH_2)_2OC(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_2NHC(O)NH_2$, $-(CH_2)_3CO_2C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_3CO_2H$, $-(CH_2)_3C(O)NH_2$, $-(CH_2)_6NH_2$, $-(CH_2)_4CCH$, 또는 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 이고;

R^3 은 H 또는 $-F$ 이다.

청구항 16

제15항에 있어서,

R^A 는 H 이며;

R^B 는 H , 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2CF_3$, 또는 $-CD_2CD_3$ 이고;

R^1 은 $-Cl$, $-Br$, 또는 $-CN$ 이며;

R^2 는 $-Cl$ 이고;

R^3 은 H 또는 F 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 17

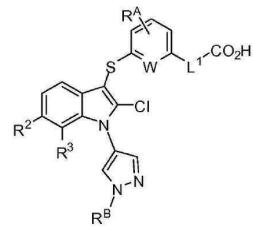
제16항에 있어서, R^1 은 $-Cl$ 또는 $-Br$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 18

제16항에 있어서, W 는 CF 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 19

제15항에 있어서, 하기 구조를 가진 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물:



상기 식에서,

R²는 -Cl이며;

W는 CH, CF, 또는 N이고;

R^A는 각각 H이며;

L¹은 존재하지 않거나, 또는 -CH₂-O-이고;

R^B는 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, -CH₂CF₃, -CD₂CD₃, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCO₂Ph, -(CH₂)₂OC(O)NH₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₂NHC(O)NH₂, -(CH₂)₃CO₂C(CH₃)₃, -(CH₂)₃CO₂H, -(CH₂)₃C(O)NH₂, -(CH₂)₆NH₂, -(CH₂)₄CCH₃, 또는 -CH₂C(CH₃)₂CH₂OH이며;

R³은 H 또는 -F이다.

청구항 20

제15항에 있어서, R^B는 메틸, 에틸, 또는 프로필인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 21

제15항에 있어서, R³은 H인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 22

제15항에 있어서, R³은 F인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 23

제15항에 있어서, L¹은 -CH₂-인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 24

제15항에 있어서, L¹은 존재하지 않는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 25

제1항에 있어서,

3-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-1);

3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-3);

3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-7);

3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-프로필-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-2);
 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-13);
 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-49);
 3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-31);
 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 2-1); 또는
 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 2-2);
 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 26

제1항에 있어서, 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 27

제1항에 있어서, 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 28

제1항에 있어서, 3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 및 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 암 또는 섬유증의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물로서, 섬유증은 세포 외 기질 성분의 축적을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 정맥 내 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 경비 투여, 경피 투여, 또는 안구 투여에 의해 포유동물에게 투여하도록 제제화되는 것인 약학 조성물.

청구항 31

제29항에 있어서, 정제, 환약, 캡슐, 액체, 혼탁액, 젤, 분산액, 용액, 에멀션, 연고, 또는 로션의 형태인 약학 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 암 또는 섬유증은 포유동물 내에 존재하고, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효량을 포함하는 약학 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효량을 포함하는, 포유동물에서 섬유증의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물로서, 섬유증은 세포 외 기질 성분의 축적을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 34

제29항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물에 더하여 제2 치료제를 더 포

함하는 약학 조성물.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2013. 11. 22자 출원된, 발명이 명칭이 "AUTOTAXIN INHIBITOR COMPOUNDS"인 미국 가특허출원 제61/907,965호, 및 2014. 8. 15자 출원된, 발명의 명칭이 "AUTOTAXIN INHIBITOR COMPOUNDS"인 미국 가특허출원 제62/038,121호의 우선권을 주장하며, 본원에서 각각 이들의 전체를 참조로서 원용한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 오토팩신 억제제인 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 약제, 및 오토팩신 활성과 관련한, 상태, 질병, 또는 질환의 치료에서 이러한 화합물의 사용 방법이 본원에서 기재된다.

배경 기술

[0005] 리소포스파티드산(LPA, lysophosphatidic acid)은 예를 들어 많은 세포형에 대한 미토겐, 화학 유인 물질, 및 생존 인자로서 역할을 하는 지질 매개체이다. LPA 신호 전달은 예를 들어 암 및 섬유증에 연루되어 있다.

발명의 내용

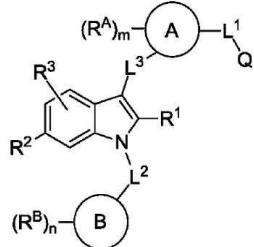
[0006] 본원에서 기재한 화합물은 오토팩신(ATX) 억제제이다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 오토팩신 억제제는 ATX 및/또는 LPA가 참여하거나, 질병의 병인 또는 병리에 관련되거나, 그렇지 않으면 질병의 적어도 한 증상과 연관되는 질병 또는 상태의 치료제 또는 예방제로서 유용하다. ATX 및/또는 LPA의 생리 활성의 억제는 다양한

질병 또는 상태에 유용하다. ATX-LPA 신호 전달 경로는 섬유증과 암에 연루되었다.

[0007] 본원에서 기재한 화합물은 질병, 질환, 또는 상태의 증상 또는 진행에 오토팩신 활성이 한 원인으로 되는 질병 또는 상태의 치료에 사용된다. 일 양태에서, 본원에서 기재한, 방법, 화합물, 약학 조성물, 및 약제는 오토팩신 억제제를 포함한다.

[0008] 일 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 본원에서 기재된다:

[화학식 I]



[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] R¹은 -F, -Cl, -Br, -CN, 비닐, C₃-C₆사이클로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -O-C₁-C₄ 알킬, 또는 -S-C₁-C₄ 알킬이며;

[0013] R²는 H, 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹, C₁-C₄플루오로알킬, C₁-C₄중수소알킬(deuteroalkyl), C₁-C₄히드록시알킬, C₁-C₄헵테로알킬, C₃-C₆사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

[0014] 고리 A는 모노사이클릭 아릴, 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 바이사이클릭 헤�테로아릴이며;

[0015] R^A는 각각 H, 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹, C₁-C₆알킬, C₁-C₆플루오로알킬, C₁-C₆중수소알킬, C₁-C₆헵테로알킬, 치환되거나 비치환된 C₃-C₁₀사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀헵테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴이고;

[0016] m은 0, 1, 또는 2이며;

[0017] L¹은 존재하지 않거나, C₁-C₆알킬렌, C₁-C₆플루오로알킬렌, 또는 C₃-C₆사이클로알킬렌이고;

[0018] Q는 -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆알킬), -OH, -CN, -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -SO₂NHC(=O)R⁹, -CN, 테트라졸일, -OP(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)₂ 또는 카르복실산 생물 동배체(bioisostere)이며;

[0019] L²는 존재하지 않거나, C₁-C₄알킬렌, 또는 C₃-C₇사이클로알킬렌이고;

[0020] L³은 -S-, S(=O), S(=O)₂, 또는 -O-이며;

[0021] 고리 B는 모노사이클릭 아릴, 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 바이사이클릭 헤�테로아릴이고;

[0022] R^B는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂,

$-\text{NR}^{10}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^9$, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{알킬}$, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{플루오로알킬}$, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{중수소알킬}$, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{헵테로알킬}$, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_3\text{--C}_{10}\text{사이클로알킬}$, 치환되거나 비치환된 $\text{C}_2\text{--C}_{10}\text{헵테로사이클로알킬}$, 치환되거나 비치환된 페닐, $\text{C}_1\text{--C}_4\text{알킬렌}$ -(치환되거나 비치환된 페닐), 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헵테로아릴, $\text{C}_1\text{--C}_4\text{알킬렌}$ -(치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헵테로아릴), 치환되거나비치환된 바이사이클릭 헵테로아릴, 또는 $\text{C}_1\text{--C}_4\text{알킬렌}$ -(치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헵테로아릴)이며;

[0023] n 은 0, 1, 또는 2이고;

[0024] R^9 는 $\text{C}_1\text{--C}_6\text{알킬}$, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{플루오로알킬}$, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{중수소알킬}$, $\text{C}_3\text{--C}_6\text{사이클로알킬}$, 치환되거나비치환된 페닐, 치환되거나비치환된 모노사이클릭 헵테로아릴, 또는 치환되거나비치환된 바이사이클릭 헵테로아릴이며;

[0025] R^{10} 은 각각 독립적으로 H , $\text{C}_1\text{--C}_6\text{알킬}$, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{플루오로알킬}$, $\text{C}_1\text{--C}_6\text{중수소알킬}$, $\text{C}_3\text{--C}_6\text{사이클로알킬}$, 치환되거나비치환된 페닐, 또는 치환되거나비치환된 모노사이클릭 헵테로아릴로부터 선택되거나;

[0026] 동일한 N 원자에 결합한 2개의 R^{10} 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해 치환되거나 비치환된 헵테로사이클을 형성한다.

[0027] 실시형태들 중 어느 하나 및 전부에 대해, 치환기는 열거한 치환기는 열거한 옵션의 서브셋 중에서 선택된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, X 는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, 또는 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 이다. 다른 실시형태에서, X 는 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{S}-$ 이다. 다른 실시형태에서, X 는 $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, 또는 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, X 는 $-\text{S}-$ 이다.

[0028] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, 비닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, 또는 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 이다.

[0029] 일부 실시형태에서, R^1 은 비닐, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이다.

[0030] 일부 실시형태에서, R^1 은 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이다.

[0031] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, 또는 $-\text{Br}$ 이다.

[0032] 일부 실시형태에서, L^2 는 존재하지 않거나, 또는 $\text{C}_1\text{--C}_4\text{알킬렌}$ 이며; L^3 은 $-\text{S}-$, $\text{S}(=\text{O})$, 또는 $\text{S}(=\text{O})_2$ 이다.

[0033] 일부 실시형태에서, L^2 는 존재하지 않거나, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{o}$ 이다.

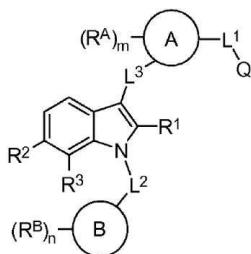
[0034] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$, 사이클로프로필-1,1-디일, 사이클로부틸-1,1-디일, 사이클로펜틸-1,1-디일 또는 사이클로헥실-1,1-디일; Q 는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{--C}_6\text{알킬})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^9$ 또는 테트라졸일이다.

[0035] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나 $-\text{CH}_2-$; Q 는 $-\text{CO}_2\text{H}$, 또는 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{--C}_6\text{알킬})$ 이다.

[0036] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:

[0037]

[화학식 II]



[0038]

[0039]

일부 실시형태에서, 고리 A는 페닐, 나프틸, 1-4개 N 원자 및 0 또는 1개 0 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤테로아릴, 0-4개 N 원자 및 1개 0 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤테로아릴, 1-4개 N 원자 및 0 또는 1개 0 또는 S 원자를 함유한 바이사이클릭 헤테로아릴, 또는 0-4개 N 원자 및 1개 0 또는 S 원자를 함유한 바이사이클릭 헤테로아릴이며; 고리 B는 페닐, 나프틸, 1-4개 N 원자 및 0 또는 1개 0 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤�테로아릴, 0-4개 N 원자 및 1개 0 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤�테로아릴, 1-4개 N 원자 및 0 또는 1개 0 또는 S 원자를 함유한 바이사이클릭 헤�테로아릴, 또는 0-4개 N 원자 및 1개 0 또는 S 원자를 함유한 바이사이클릭 헤�테로아릴이다.

[0040]

일부 실시형태에서, 고리 A는 폐널, 나프틸, 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 트리아진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 퓨린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일이다.

[0041]

일부 실시형태에서, 고리 A는 폐널 또는 나프틸이다.

[0042]

일부 실시형태에서, 고리 A는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.

[0043]

일부 실시형태에서, 고리 A는 피리던일, 피리미던일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.

[0044]

일부 실시형태에서, 고리 A는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 또는 티아디아졸일이다.

[0045]

일부 실시형태에서, 고리 A는 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 퓨린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 퍼리도페리미딘일, 퍼라졸로페리미딘일, 또는 아자인돌일이다.

[0046]

일부 실시형태에서, R^A 는 각각 H, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_1-C_6 헤테로알킬이다.

500 471

이부 식시현태에서 I^3 은 $-s-$ 이다

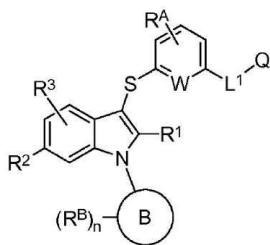
이제 신시현데에서 I^2 는 존재하지 않는다.

500.103

일부 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 III의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 천연 또는 유래체로 으로 기재된다:

[0050]

[화학식 III]



[0051]

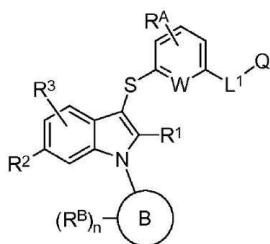
[0052]

[0053]

[0054] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않고, Q는 $-CO_2H$ 이다.

[0055] 일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 본원에서 기재된다:

[0056] [화학식 III]



[0057]

상기 식에서,

[0059]

R^1 은 $-Cl$, $-Br$, $-CN$, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;

[00601]

R^2 는 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0061]

R^3 은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알콕시이며;

[0062]

W는 CH, CF 또는 N이 고;

[0063]

R^A 는 각각 H, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이며;

[0064]

L^1 은 존재하지 않거나, C_1-C_6 을 키울 레이 또는 C_3-C_6 사이클로알킬레이이고;

100651

Q는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{--C}_6\text{알킬})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{CN}$, 테트라졸일, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 또는 카르복실산 생물 동배체이며;

[0066]

고령 B는 모노사이클릭 헤테로아릴이고:

[0067]

거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, C_1 - C_4 알킬렌-(치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴), 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴, 또는 C_1 - C_4 알킬렌-(치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴)이며;

[0068] n 은 0, 1, 또는 2이고;

[0069] R^9 는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 플루오로알킬, C_1 - C_6 중수소알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 폐닐, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴이며;

[0070] R^{10} 은 각각 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 플루오로알킬, C_1 - C_6 중수소알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 폐닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴이거나;

[0071] 동일한 N 원자에 결합한 2개 R^{10} 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해 치환되거나 비치환된 헤테로사이클을 형성한다.

[0072] 일부 실시형태에서, R^1 은 -Cl, -Br, -CN, 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 -Cl이다.

[0073] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$, 사이클로프로필-1,1-디일, 사이클로부틸-1,1-디일, 사이클로펜틸-1,1-디일 또는 사이클로헥실-1,1-디일이며; Q는 $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NHSO_2R^9$ 또는 테트라졸일이다.

[0074] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이며; Q는 $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬)이다.

[0075] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나 $-CH_2-$ 이며; Q는 $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬)이다.

[0076] 일부 실시형태에서, 고리 B는 1-4개 N 원자 및 0 또는 1개 O 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 0-4개 N 원자 및 1개 O 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤�테로아릴이다.

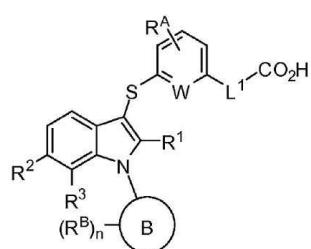
[0077] 일부 실시형태에서, 고리 B는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.

[0078] 일부 실시형태에서, R^A 는 각각 H, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다.

[0079] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이며; Q는 $-CO_2H$ 이다.

[0080] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않고; Q는 $-CO_2H$ 이다.

[0081] 일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0082]

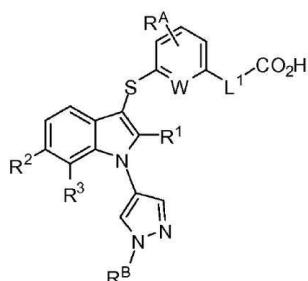
- [0083] 일부 실시형태에서, R^2 는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, 또는 -OCH₂CF₃이며; R^3 은 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, 또는 -OCH₂CF₃이다.

- [0084] 일부 실시형태에서, R^2 는 Cl이며; R^3 은 H, F, 또는 Cl이다.

- [0085] 일부 실시형태에서, 고리 B는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.

- [0086] 일부 실시형태에서, 고리 B는 피라졸일이다.

- [0087] 일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



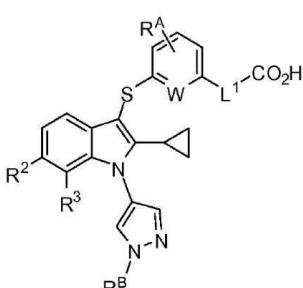
- [0088]

- [0089] 일부 실시형태에서, R^A 는 H, 할로제인, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이며;

- [0090] R^1 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 또는 C_1-C_6 중수소알킬이고; R^1 은 $-Cl$, $-Br$, $-CN$, 또는 사이클로프로필이며; R^2 는 H, 할로겐, $-CN$, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알콕시이고; R^3 은 H, 할로겐, $-CN$, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알콕시이다.

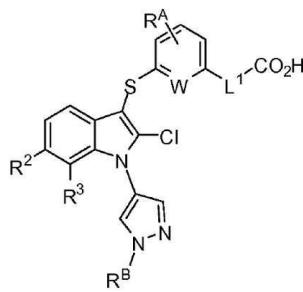
- [0091] 일부 질식형태에서, R^1 은 $-Cl$, 또는 $-Br$ 이다. 일부 질식형태에서, R^1 은 사이클로프로필이다.

- [0092] 일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가지다:



- [0093]

- [0094] 일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물을 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가지다.



[0095]

[0096] 일부 실시형태에서, R^A 는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-CD_3$ 이다.

[0097]

일부 실시형태에서, R^B 는 C_1-C_6 알킬이다.

[0098]

일부 실시형태에서, R^2 는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CD_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이며; R^3 은 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CD_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다.

[0099]

일부 실시형태에서, R^2 는 Cl이며; R^3 은 H, F, 또는 Cl이다.

[0100]

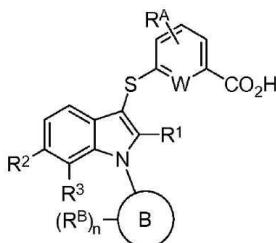
일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이다.

[0101]

일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않는다.

[0102]

일부 실시형태에서, 화학식 I, 화학식 II, 또는 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IV의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0103]

[0104] (상기 식에서,

[0105]

W 는 CH, CF 또는 N이다)

[0106]

일부 실시형태에서, R^2 는 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4 히드록시알킬이다.

[0107]

일부 실시형태에서, R^2 는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CD_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, 또는 $-CH_2OH$ 이다.

[0108]

일부 실시형태에서, R^2 는 Cl이다.

[0109]

일부 실시형태에서, R^3 은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4 히드록시알킬이다.

[0110]

일부 실시형태에서, R^3 은 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CD_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, 또는 $-CH_2OH$ 이다.

[0111] 일부 실시형태에서, R^3 은 H, F, 또는 Cl이다.

[0112] 일부 실시형태에서, 고리 B는 폐닐, 나프틸, 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 트리아진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 퓨린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일이다.

[0113] 일부 실시형태에서, 고리 B는 폐닐 또는 나프틸이다.

[0114] 일부 실시형태에서, 고리 B는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.

[0115] 일부 실시형태에서, 고리 B는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 또는 티아디아졸일이다.

[0116] 일부 실시형태에서, 고리 B는 피라졸일이다.

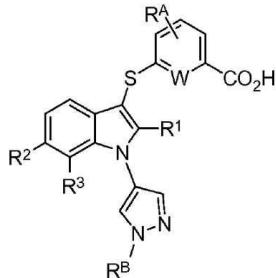
[0117] 일부 실시형태에서, 고리 B는 피라졸일이며; R^B 는 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 또는 C_1-C_6 중수소알킬이고; n은 1이다.

[0118] 일부 실시형태에서, 고리 B는 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.

[0119] 일부 실시형태에서, 고리 B는 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 퓨린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일이다.

[0120] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 V의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:

[0121] [화학식 V]



[0122]

[0123] (상기 식에서,

[0124] W 는 CH, CF 또는 N이다)

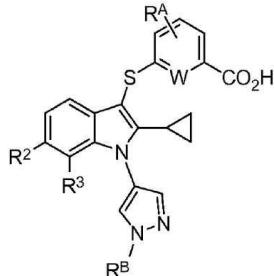
[0125] 일부 실시형태에서, R^A 는 H, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_1-C_6 헤테로알킬이며; R^B 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 또는 C_1-C_6 중수소알킬이고; R^1 은 -F, -Cl, -Br, -CN, C_3-C_6 사이클로알킬, $-NH_2$, 또는 $-O-C_1-C_4$ 알킬이며; R^2 는 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4 히드록시알킬이고; R^3 은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4 히드록시알킬이다.

[0126] 일부 실시형태에서, R^1 은 -F, -Cl, -Br, -CN, 사이클로프로필, $-NH_2$, 또는 $-O-CH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 -F, -Cl, 또는 -Br이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 사이클로프

로필이다.

[0127] 일부 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:

[화학식 VI]



[0129]

(상기 식에서,

[0131]

W는 CH, CF 또는 N이다)

[0132]

일부 실시형태에서, R^A는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, 또는 -CD₃이다. 일부 실시형태에서, R^A는 H이다.

[0133]

일부 실시형태에서, R^B는 C₁-C₆알킬이다. 일부 실시형태에서, R^B는 -CH₃, -CH₂CH₃, 또는 -CH₂CH₂CH₃, 또는 -CH(CH₃)₂이다.

[0134]

일부 실시형태에서, R²는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, 또는 -CH₂OH이다. 일부 실시형태에서, R²는 Cl이다.

[0135]

일부 실시형태에서, R³은 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, 또는 -CH₂OH이다. 일부 실시형태에서, R³은 H, F, 또는 Cl이다.

[0136]

일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을

[0137]

3-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-1);

[0138]

3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-3);

[0139]

3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-4);

[0140]

3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-7);

[0141]

3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-2);

[0142]

3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-10);

[0143]

3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-16);

[0144]

3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-13);

[0145]

3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-34);

[0146]

6-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번

호 1-92);

[0147] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-119);

[0148] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-120);

[0149] 3-((1-(1-(2-(카르바모일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-121);

[0150] 3-((1-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-122);

[0151] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2-우레이도에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-123);

[0152] 3-((1-(1-(3-카르복시프로필)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-124);

[0153] 3-((1-(1-(4-아미노-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-125);

[0154] 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-49);

[0155] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-126);

[0156] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-(에틸- d_5)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-127);

[0157] 3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-31);

[0158] 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 2-1);

[0159] 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 2-2);

[0160] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 2-3);

[0161] 3-((1-(1-(6-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-128);

[0162] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(헥스-5-인-1-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-129);

[0163] 3-((1-(1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-130); 또는

[0164] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-(6-(3-(3',6'-디히드록시-3-옥소-3H-스피로[이소벤조푸란-1,9'-크산텐]-5-일)우레이도)헥실)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 1-131)이다.

[0165] 본원에서 다양한 변수에 대해 상기에 기재한 기의 임의 조합이 예상된다. 명세서 전체에서, 안정한 부분과 화합물을 제공하도록 통상의 기술자가 이의 기와 치환기를 선택한다.

[0166] 일 양태에서, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에서 기재된다. 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 포유동물에 대한 투여를 위해 정맥 내 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 경비 투여, 경피 투여, 또는 안구 투여에 의해 제제화된다. 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 정제, 환약, 캡슐, 액체, 혼탁액, 젤, 분산액, 용액, 에멀션, 연고, 또는 로션의 형태이다.

- [0167] 일 양태에서, 본원에서 기재한 질병 또는 상태 중 어느 하나를 치료하거나 예방하는 방법으로서 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 기재된다.
- [0168] 또 다른 양태에서, 포유동물에서 암, 또는 섬유증을 치료하거나 예방하는 방법으로서 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 기재된다.
- [0169] 일 양태에서, 포유동물에서 암을 치료하거나 예방하는 방법으로서 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 기재된다. 일부 실시형태에서, 암은 오토팩신 억제제에 의한 치료에 적합하다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 추가로 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물 외에 포유동물에 제2 치료제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0170] 일 양태에서, 포유동물에서 섬유증을 치료하거나 예방하는 방법으로서 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 기재된다. 다른 실시형태에서, 섬유증은 오토팩신 억제제에 의한 치료에 적합하다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 추가로 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물 외에 포유동물에 제2 치료제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0171] 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 (a) 포유동물에 전신으로 투여되고/되거나; (b) 포유동물에 경구로 투여되고/되거나; (c) 포유동물에 정맥 내로 투여되고/되거나; (d) 흡입에 의해 투여되고/되거나; (e) 경비 투여에 의해 투여되고/되거나; (f) 포유동물에 주사에 의해 투여되고/되거나; (g) 포유동물에 국소로 투여되고/되거나; (h) 안구 투여에 의해 투여되고/되거나; (i) 포유동물에 직장 내로 투여되고/되거나; (j) 포유동물에 비전신으로 또는 국소적으로 투여되는 추가 실시형태가 이전에 언급한 양태 중 어떤 양태에 있다.
- [0172] 화합물이 포유동물에 1일 1회 투여되거나 화합물이 1일의 기간에 걸쳐 포유동물에 다수 회 투여되는 추가 실시형태를 포함하여, 화합물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가 실시형태가 이전에 언급한 양태 중 어떤 양태에 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 연속 1일 복약 스케줄로 투여된다.
- [0173] 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 외에 적어도 1종의 추가 작용제를 투여하는 것을 포함하는 추가 실시형태가 ATX 의존 질병 또는 상태의 치료를 포함하는 이전에 언급한 양태 중 어떤 양태에 있다. 다양한 실시형태에서, 작용제는 각각 동시에를 포함하여, 임의의 순서로 투여된다.
- [0174] 본원에서 개시한 임의의 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0175] 일부 실시형태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 인간에게 투여된다.
- [0176] 일부 실시형태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 경구로 투여된다.
- [0177] 포장재, 포장재 내에 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 N-산화물, 약학적으로 허용 가능한 대사산물, 약학적으로 허용 가능한 전구 약물, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물이 오토팩신의 활성을 억제하기 위해, 또는 오토팩신의 활성의 억제로부터 이로울 질병 또는 상태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선을 위해 사용되는 것을 나타내는 라벨을 포함하는 제품이 제공된다.
- [0178] 본원에서 기재한, 화합물, 방법 및 조성물에 대한 다른 목적, 특징 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나 본 개시 내용의 정신과 범위 내에서 다양한 변화와 변형이 이러한 상세한 설명으로부터 통상의 기술자에게 명백할 것이므로, 상세한 설명과 구체적인 실시예는 구체적인 실시형태를 나타내면서, 당연히 예시만으로 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0179] 오토팩신과 LPA
- [0180] 대략 120 kDa 당단백질인, 오토팩신(ATX, NPP2, 또는 E-NPP2)은 세포 외 리소포스파티딜콜린(LPC) 및 다른 리소인지질을 리소포스파티드산(LPA)으로 전환하는 리소포스포리파아제 D 활성을 가진 분비된 뉴클레오티드 피로포

스파타아제/포스포디에스테라아제(NPP)이다. ATX는 순환하는 LPA 생성의 대다수에 원인이 된다고 생각된다.

[0181] LPA는 특이 G 단백질 공역 수용체(GPCR), 예컨대 LPA1, LPA2, LPA3, LPA4, LPA5, LPA6, LPA7, LPA8의 세트를 통해 자기 분비 및 측 분비 패션으로 작용하여 다양한 생물학적 반응을 생성한다. 예를 들어, 리소인지질, 예컨대 리소포스파티드산(LPA)은 세포 증식, 분화, 생존, 이동, 부착, 침입, 및 형태 발생으로서 이러한 생물학적 기능에 영향을 미친다고 알려져 있다. 또한, LPA는 혈소판 활성화, 평활근 수축, 액틴 스트레스 섬유 형성, 및 세포 이동으로서 이러한 과정에서 역할을 한다고 알려져 있다.

[0182] ATX와 LPA는 동물 및 인간 둘 다에서 혈청, 혈장, 뇌척수액, 정액, 오줌, 및 침과 같은 다양한 생체액에서 검출되었고, 이들은 특정 질병을 예상하는 잠재적인 생체 지표라고 제시하였다. 예를 들어, 혈청 ATX 농도와 활성은 만성 간 질환이 있는 환자에서 그리고 임산부에서 상승한다. 또한, ATX 농도는 수술 후 손상 또는 열악한 영양 상태의 결과로서 수술 후 암 환자에서 더 낮다고 밝혀졌다. 또한, ATX는 정상 발현에 필수적이라고 알려져 있다. 예를 들어, ATX 결손 마우스는 난황낭과 배아 둘 다에서 심각한 혈관 결함으로 태령 9.5일에 죽는다. 또한, 태령 8.5일에 ATX 결손 배아는 기형 요막, 신경관 결손, 및 비대칭 머리 주름이 있다고 밝혀졌다.

암

[0184] ATX는 종양의 세포 운동성, 신혈관화, 증식 및 공격성을 증가시킨다고 입증되었다. 이것은 다양한 종양 계통, 예컨대 유방암, 신장암, 간암, 교아세포종, 난소암 및 전립선암에서 상방 제어된다.

[0185] 일부 실시형태에서, 본원에서 개시되는 화합물에 의해 암을 치료하는 방법이 본원에서 개시된다.

[0186] ATX는 인간 흑색종 세포의 순화 배지로부터 처음 분리된 전전이성 효소이다. 또한, ATX 과잉 발현은 유방암, 신장암, 호즈킨 림프종, 간세포암종, 혀암 및 교아세포종과 같은 악성 종양 조직에서 흔히 관찰된다. LPA는 또한 세포의 운동성과 침습성을 증가시킴으로써 종양 형성의 원인이 된다.

[0187] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 방치된 방식으로 증식하고, 일부 경우에 전이하는(퍼지는) 경향이 있는 세포의 이상 성장을 의미한다. 암의 형태는 전이가 있거나 없는 질병의 임의 단계에서 고형 종양(예컨대 방광, 장, 뇌, 유방, 자궁내막, 심장, 신장, 폐, 간, 자궁, 림프 조직(림프종), 난소, 혀암 또는 다른 내분비 기관(갑상선), 전립선, 피부(흑색종 또는 기저 세포 암)의 종양) 또는 혈액 종양(예컨대 백혈병 및 림프종)을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

섬유증

[0189] 일부 실시형태에서, 본원에서 개시되는 화합물에 의해 섬유증을 치료하는 방법이 본원에서 개시된다.

[0190] 본원에서 사용되는 바와 같이, "섬유증"은 외상, 염증, 조직 수복, 면역 반응, 세포 과형성, 및 신생 조직 형성 후 일어나는 세포 외 기질 성분의 축적을 의미한다.

[0191] 일부 실시형태에서, 섬유성 세포 또는 조직을 본원에서 개시되는 화합물과 섬유증을 감소시키거나 억제하는데 충분한 양으로 접촉시키는 것을 포함하는 조직에서 섬유증을 감소시키는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시 형태에서, 섬유증은 섬유성 상태를 포함한다.

[0192] 일부 실시형태에서, 섬유증 감소, 또는 섬유성 상태의 치료는 세포 외 기질 단백질의 형성 또는 침착; 전섬유성 세포 형태의 수(예를 들어, 섬유아세포 또는 면역 세포 수); 섬유성 병변 내 세포 콜라겐 또는 히드록시프롤린 함량; 섬유 형성 단백질의 발현 또는 활성 중 하나 이상을 감소시키거나 억제하는 것; 또는 염증 반응에 관련되는 섬유증을 감소시키는 것을 포함한다.

[0193] 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 원발성 섬유증이다. 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 특발성이다. 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 질병; 특신; 손상(예를 들어, 환경 위험); 약물 치료, 또는 이들의 조합과 관련된다(예를 들어, 이들에 이차적이다).

[0194] 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 폐의 섬유성 상태(폐 섬유증), 간의 섬유성 상태(신장 섬유증), 심장 또는 혈관계의 섬유성 상태(심장 섬유증), 신장의 섬유성 상태(신장 섬유증), 피부의 섬유성 상태, 위장관의 섬유성 상태, 또는 이들의 조합이다.

[0195] 일부 실시형태에서, 섬유성 상태는 폐의 섬유성 상태이다. 일부 실시형태에서, 폐의 섬유성 상태는 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증(IPF), 통상형 간질성 폐염(UIP), 간질성 폐 질환, 특발성 섬유화성 폐포염(CFA), 폐쇄 세기관지염, 또는 기관지 확장증 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법에 의해 치료되

는 폐의 섭유성 상태는 암 치료와 관련된다(예를 들어, 이에 이차적이다).

[0196] 일부 실시형태에서, 섭유성 상태는 간의 섭유성 상태이다.

[0197] 일부 실시형태에서, 섭유성 상태는 심장의 섭유성 상태이다.

[0198] 일부 실시형태에서, 섭유성 상태는 신장의 섭유성 상태이다.

[0199] 일부 실시형태에서, 섭유성 상태는 피부의 섭유성 상태이다.

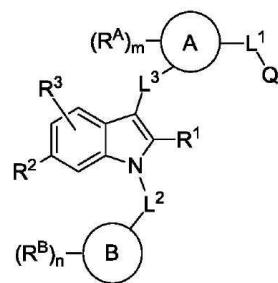
[0200] 일부 실시형태에서, 섭유성 상태는 위장관의 섭유성 상태이다.

화합물

[0202] 본원에서 기재한 화합물은 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구 약물, 활성 대사산물 및 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하여 오토탁신 억제제이다.

[0203] 일 양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 본원에서 기재된다:

[화학식 I]



[0205]

[0206] 상기 식에서,

[0207] R¹은 -F, -Cl, -Br, -CN, 비닐, C₃-C₆사이클로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)₂, -O-C₁-C₄ 알킬, 또는 -S-C₁-C₄ 알킬이며;

[0208] R²는 H, 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹, C₁-C₄플루오로알킬, C₁-C₄중수소알킬, C₁-C₄히드록시알킬, C₁-C₄헥테로알킬, C₃-C₆사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 폐닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헥테로아릴이고;

[0209] 고리 A는 모노사이클릭 아릴, 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 헥테로사이클로알킬, 모노사이클릭 헥테로아릴 또는 바이사이클릭 헥테로아릴이며;

[0210] R^A는 각각 H, 할로겐, -CN, -NO₂, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R⁹, -S(=O)₂R⁹, -S(=O)₂N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰S(=O)₂R⁹, -C(=O)R⁹, -OC(=O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -OCO₂R⁹, -N(R¹⁰)₂, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -OC(=O)N(R¹⁰)₂, -NHC(=O)R⁹, -NHC(=O)OR⁹, C₁-C₆알킬, C₁-C₆플루오로알킬, C₁-C₆중수소알킬, C₁-C₆헥테로알킬, 치환되거나 비치환된 C₃-C₁₀사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C₂-C₁₀헥테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 폐닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헥테로아릴이고;

[0211] m은 0, 1, 또는 2이며;

[0212] L¹은 존재하지 않거나, C₁-C₆알킬렌, C₁-C₆플루오로알킬렌, 또는 C₃-C₆사이클로알킬렌이고;

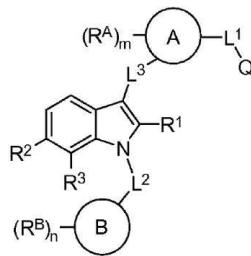
[0213] Q는 -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆알킬), -OH, -CN, -B(OH)₂, -C(=O)NHSO₂R⁹, -C(=O)N(R¹⁰)₂, -SO₂NHC(=O)R⁹, -CN, 테트라졸일, -OP(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)₂ 또는 카르복실산 생물 동배체이며;

- [0214] L^2 는 존재하지 않거나, C_1-C_4 알킬렌, 또는 C_3-C_7 사이클로알킬렌이고;
- [0215] L^3 은 $-S-$, $S(=O)$, $S(=O)_2$, 또는 $-O-$ 이며;
- [0216] 고리 B는 모노사이클릭 아릴, 바이사이클릭 아릴, 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 바이사이클릭 헤테로아릴이고;
- [0217] R^B 는 각각 독립적으로 H , 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^9$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^9$, $-NHC(=O)OR^9$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, C_1-C_4 알킬렌-(치환되거나 비치환된 페닐), 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, C_1-C_4 알킬렌-(치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴), 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴, 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴)이며;
- [0218] n 은 0, 1, 또는 2이고;
- [0219] R^9 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴이며;
- [0220] R^{10} 은 각각 독립적으로 H , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴로부터 선택되거나;
- [0221] 동일한 N 원자에 결합한 2개 R^{10} 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해 치환되거나 비치환된 헤테로사이클을 형성한다.
- [0222] 실시형태들 중 어느 하나 및 전부에 대해, 치환기는 열거한 치환기는 열거한 옵션의 서브셋 중에서 선택된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, X는 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, 또는 $-S(=O)_2-$ 이다. 다른 실시형태에서, X는 $-O-$ 또는 $-S-$ 이다. 다른 실시형태에서, X는 $-S-$, $-S(=O)-$, 또는 $-S(=O)_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, X는 $-S-$ 이다.
- [0223] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, 비닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-O-CH_3$, 또는 $-S-CH_3$ 이다.
- [0224] 일부 실시형태에서, R^1 은 비닐, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이다.
- [0225] 일부 실시형태에서, R^1 은 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이다.
- [0226] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-F$, $-Cl$, 또는 $-Br$ 이다.
- [0227] 일부 실시형태에서, L^2 는 존재하지 않거나, 또는 C_1-C_4 알킬렌이며; L^3 은 $-S-$, $S(=O)$, 또는 $S(=O)_2$ 이다.
- [0228] 일부 실시형태에서, L^2 는 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, 또는 $-CH(CH_3)-$ 이다.
- [0229] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$, 사이클로프로필-1,1-디일, 사이클로부틸-1,1-디일, 사이클로펜틸-1,1-디일 또는 사이클로헥실-1,1-디일; Q는 $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NHSO_2R^9$ 또는 테트라졸일이다.
- [0230] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나 $-CH_2-$; Q는 $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬)이다.
- [0231] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는

용매화물을 가진다:

[0232]

[화학식 II]



[0233]

일부 실시형태에서, 고리 A는 페닐, 나프틸, 1-4개 N 원자 및 0 또는 1개 0 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤테로아릴, 0-4개 N 원자 및 1개 0 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤테로아릴, 1-4개 N 원자 및 0 또는 1개 0 또는 S 원자를 함유한 바이사이클릭 헤테로아릴, 또는 0-4개 N 원자 및 1개 0 또는 S 원자를 함유한 바이사이클릭 헤�테로아릴이며; 고리 B는 페닐, 나프틸, 1-4개 N 원자 및 0 또는 1개 0 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤�테로아릴, 1-4개 N 원자 및 1개 0 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 0-4개 N 원자 및 1개 0 또는 S 원자를 함유한 바이사이클릭 헤�테로아릴이다.

[0235]

일부 실시형태에서, 고리 A는 페닐, 나프틸, 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 트리아진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 퓨린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일이다.

[0236]

일부 실시형태에서, 고리 A는 페닐 또는 나프틸이다.

[0237]

일부 실시형태에서, 고리 A는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.

[0238]

일부 실시형태에서, 고리 A는 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.

[0239]

일부 실시형태에서, 고리 A는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 또는 티아디아졸일이다.

[0240]

일부 실시형태에서, 고리 A는 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 퓨린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일이다.

[0241]

일부 실시형태에서, R^A 는 각각 H, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수조알킬, C_1-C_6 헤테로알킬이다.

[0242]

일부 실시형태에서, L^3 은 $-S-$ 이다.

[0243]

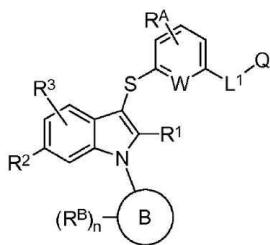
일부 실시형태에서, L^2 는 존재하지 않는다.

[0244]

일부 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 III의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:

[0245]

[화학식 III]



[0246]

[0247]

[0248]

[0249] 일부 실시형태에서 L^1 은 존재하지 않고; 0은 $-\text{CO}_2\text{H}$ 이다.

[0250] 일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 본원에서 기재된다:

[0251]

[0252]

상기 식에서,

[0254]

R^1 은 $-Cl$, $-Br$, $-CN$, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이며;

[0255] R^2 는 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, 또는 C_2-C_6 사이클로알킬이고;

[0256] R^3 은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알콕시이며;

[0257]

W는 CH, CF 또는 N이고;

[0258]

R^A 는 각각 H, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이며;

[0259]

C_1 을 존재하지 않거나 C_1-C_6 을 키거나 또는 C_2-C_6 사이클로 키레이고;

503603

Q는 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{--C}_6\text{알킬})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^9$, $-\text{CN}$, 테트라졸일, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 또는 카르복실산 생물 동배체이며;

[0261]

고령 B는 모노사이클릭 헤테로아릴이고:

[0262]

R^B 는 각각 독립적으로 H, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_1-C_6 헵테로알킬, 치환되거나 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 C_2-C_{10} 헵테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, C_1-C_4 알킬렌-(치환되거나 비치환된 페닐), 치환되거나

거나 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴, C_1-C_4 알킬렌-(치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴), 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴, 또는 C_1-C_4 알킬렌-(치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴)이며;

[0263] n 은 0, 1, 또는 2이고;

[0264] R^9 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 치환되거나 비치환된 바이사이클릭 헤�테로아릴이며;

[0265] R^{10} 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 페닐, 또는 치환되거나 비치환된 모노사이클릭 헤�테로아릴이거나;

[0266] 동일한 N 원자에 결합한 2개 R^{10} 기는 이들이 결합하는 N 원자와 함께 취해 치환되거나 비치환된 헤테로사이클을 형성한다.

[0267] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-Cl$, $-Br$, $-CN$, 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-Cl$ 이다.

[0268] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$, 사이클로프로필-1,1-디일, 사이클로부틸-1,1-디일, 사이클로펜틸-1,1-디일 또는 사이클로헥실-1,1-디일이며; Q는 $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NHSO_2R^9$ 또는 테트라졸일이다.

[0269] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이며; Q는 $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬)이다.

[0270] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 또는 $-C(CH_3)_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, 또는 $-CH_2-$ 이다.

[0271] 일부 실시형태에서, L^1 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^1 은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^1 은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 또는 $-C(CH_3)_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, L^1 은 $-CH_2-$ 이다.

[0272] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나 $-CH_2-$ 이며; Q는 $-CO_2H$, 또는 $-CO_2(C_1-C_6$ 알킬)이다.

[0273] 일부 실시형태에서, 고리 B는 1-4개 N 원자 및 0 또는 1개 O 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤�테로아릴, 또는 0-4개 N 원자 및 1개 O 또는 S 원자를 함유한 모노사이클릭 헤�테로아릴이다.

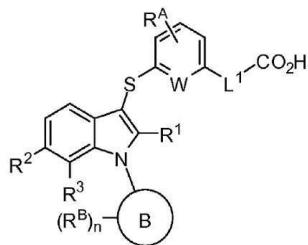
[0274] 일부 실시형태에서, 고리 B는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.

[0275] 일부 실시형태에서, R^A 는 각각 H, 할로겐, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이다.

[0276] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않거나, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이며; Q는 $-CO_2H$ 이다.

[0277] 일부 실시형태에서, L^1 은 존재하지 않고; Q는 $-CO_2H$ 이다.

[0278] 일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0279]

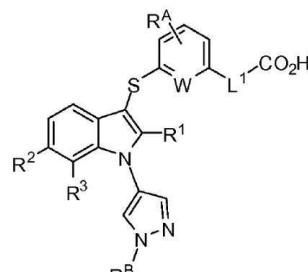
[0280] 일부 실시형태에서, R^2 는 H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CD_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이며; R^3 은 H, F, Cl, Br, I, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CD_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, 또는 $-OCH_2CF_3$ 이다.

[0281] 일부 실시형태에서, R^2 는 Cl이며; R^3 은 H, F, 또는 Cl이다.

[0282] 일부 실시형태에서, 고리 B는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.

[0283] 일부 실시형태에서, 고리 B는 피라졸일이다.

[0284] 일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



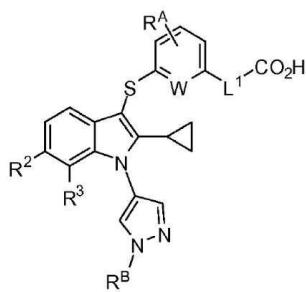
[0285]

[0286] 일부 실시형태에서, R^A 는 H, 할로겐, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 플루오로알킬이며;

[0287] R^B 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 또는 C_1-C_6 중수소알킬이고; R^1 은 $-Cl$, $-Br$, $-CN$, 또는 사이클로프로필이며; R^2 는 H, 할로겐, $-CN$, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알콕시이고; R^3 은 H, 할로겐, $-CN$, $-OH$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, 또는 C_1-C_4 플루오로알콕시이다.

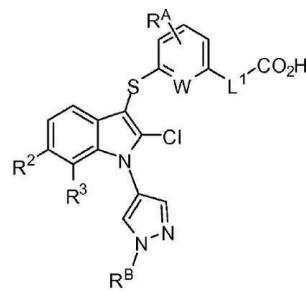
[0288] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-Cl$, 또는 $-Br$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 사이클로프로필이다.

[0289] 일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0290]

[0291] 일부 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0292]

[0293] 일부 실시형태에서, R^A는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -OCH3, -OCH2CH3, -OCF3, -OCH2CF3, -CH3, -CH2CH3, -CF3, 또는 -CD3이다.

[0294]

일부 실시형태에서, R^B는 C1-C6알킬이다.

[0295]

일부 실시형태에서, R^2는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH3, -CF3, -CD3, -OCH3, -OCH2CH3, -OCF3, 또는 -OCH2CF3이며; R^3은 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH3, -CF3, -CD3, -OCH3, -OCH2CH3, -OCF3, 또는 -OCH2CF3이다.

[0296]

일부 실시형태에서, R^2는 Cl이다; R^3은 H, F, 또는 Cl이다.

[0297]

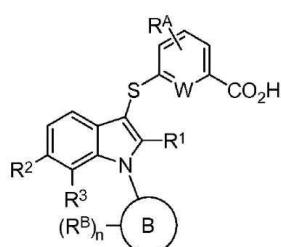
일부 실시형태에서, L^1은 존재하지 않거나, -CH2-, -CH(CH3)-, -C(CH3)2-, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이다.

[0298]

일부 실시형태에서, L^1은 존재하지 않는다.

[0299]

[0299] 일부 실시형태에서, 화학식 I, 화학식 II, 또는 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 IV의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0300]

[0301] (상기 식에서,

[0302]

W는 CH, CF 또는 N이다)

[0303]

일부 실시형태에서, R^2는 H, 할로겐, -CN, -OH, C1-C4알킬, C1-C4플루오로알킬, C1-C4중수소알킬, C1-C4알콕시, C1-C4플루오로알콕시, 또는 C1-C4하드록시알킬이다.

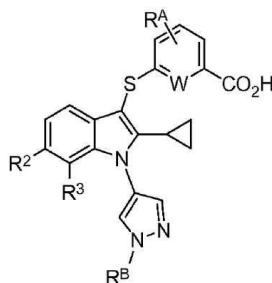
- [0304] 일부 실시형태에서, R^2 는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, 또는 -CH₂OH이다.
- [0305] 일부 실시형태에서, R^2 는 Cl이다.
- [0306] 일부 실시형태에서, R^3 은 H, 할로겐, -CN, -OH, C₁-C₄알킬, C₁-C₄플루오로알킬, C₁-C₄중수소알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄플루오로알콕시, 또는 C₁-C₄히드록시알킬이다.
- [0307] 일부 실시형태에서, R^3 은 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, 또는 -CH₂OH이다.
- [0308] 일부 실시형태에서, R^3 은 H, F, 또는 Cl이다.
- [0309] 일부 실시형태에서, 고리 B는 폐닐, 나프틸, 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 트리아진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 퓨린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일이다.
- [0310] 일부 실시형태에서, 고리 B는 폐닐 또는 나프틸이다.
- [0311] 일부 실시형태에서, 고리 B는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.
- [0312] 일부 실시형태에서, 고리 B는 푸란일, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 이속사졸일, 이소티아졸일, 옥사디아졸일, 또는 티아디아졸일이다.
- [0313] 일부 실시형태에서, 고리 B는 피라졸일이다.
- [0314] 일부 실시형태에서, 고리 B는 피라졸일이며; R^B 는 각각 독립적으로 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆플루오로알킬, 또는 C₁-C₆중수소알킬이고; n은 1이다.
- [0315] 일부 실시형태에서, 고리 B는 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 또는 트리아진일이다.
- [0316] 일부 실시형태에서, 고리 B는 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 인돌일, 인다졸일, 벤족사졸일, 벤즈이속사졸일, 벤조푸란일, 벤조티엔일, 벤조티아졸일, 벤즈이미다졸일, 퓨린일, 신놀린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 피리도피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 또는 아자인돌일이다.
- [0317] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물을 하기 화학식 V의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:
- [0318] [화학식 V]
- [0319]
- [0320] (상기 식에서,
- [0321] W는 CH, CF 또는 N이다)

[0322] 일부 실시형태에서, R^A 는 H, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 중수소알킬, C_1-C_6 헤테로알킬이며; R^B 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, 또는 C_1-C_6 중수소알킬이고; R^1 은 -F, -Cl, -Br, -CN, C_3-C_6 사이클로알킬, -NH₂, 또는 $-O-C_1-C_4$ 알킬이며; R^2 는 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4 히드록시알킬이고; R^3 은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 중수소알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4 히드록시알킬이다.

[0323] 일부 실시형태에서, R^1 은 -F, -Cl, -Br, -CN, 사이클로프로필, -NH₂, 또는 $-O-CH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 -F, -Cl, 또는 -Br이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 -Cl이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 사이클로프로필이다.

[0324] 일부 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:

[화학식 VI]



[0326]

(상기 식에서,

[0328]

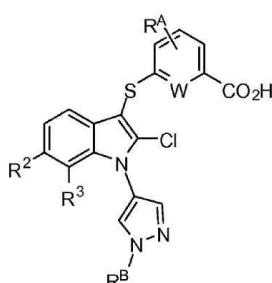
W는 CH, CF 또는 N이다)

[0329]

일부 실시형태에서, 화학식 I 또는 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VII의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:

[0330]

[화학식 VII]



[0331]

(상기 식에서,

[0333]

W는 CH, CF 또는 N이다)

[0334]

일부 실시형태에서, R^A 는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-CD_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^A 는 H이다.

[0335]

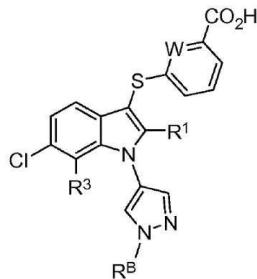
일부 실시형태에서, R^B 는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^B 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH(CH_3)_2$ 이다.

[0336] 일부 실시형태에서, R^2 는 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, 또는 -CH₂OH이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 Cl이다.

[0337] 일부 실시형태에서, R^3 은 H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CH₃, -CF₃, -CD₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, 또는 -CH₂OH이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 H, F, 또는 Cl이다.

[0338] 일부 실시형태에서, W 는 CH, CF 또는 N이다. 일부 실시형태에서, W 는 CH이다. 일부 실시형태에서, W 는 CH 또는 CF이다. 일부 실시형태에서, W 는 CF이다. 일부 실시형태에서, W 는 N이다.

[0339] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 구조, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물을 가진다:



[0340]

(상기 식에서,

[0342] W 는 CH, CF 또는 N이다)

[0343] 일부 실시형태에서, R^1 은 -Cl 또는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 -Cl이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 사이클로프로필이다.

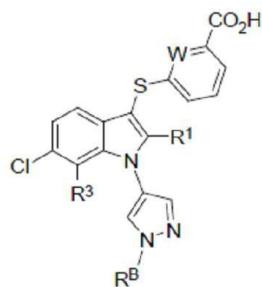
[0344] 일부 실시형태에서, R^1 은 표 1 및 2에 기재한 바와 같다. 일부 실시형태에서, R^3 은 표 1 및 2에 기재한 바와 같다. 일부 실시형태에서, R^B 는 표 1 및 2에 기재한 바와 같다. 일부 실시형태에서, R^1 , R^3 및 R^B 는 표 1 및 2에 기재한 바와 같다. 일부 실시형태에서, L^1 은 표 2에 기재한 바와 같다.

[0345] 본원에서 다양한 변수에 대해 상기에 기재한 기의 임의 조합이 예상된다. 명세서 전체에서, 안정한 부분과 화합물을 제공하도록 통상의 기술자가 이의 기와 치환기를 선택한다.

[0346]

전형적인 화합물은 하기 화합물을 포함한다:

표 1



화합물 번호	R ^B	R ^I	W	R ³
1-1	1-프로필	-Cl	CH	H
1-2	1-프로필	-Br	CH	H
1-3	1-프로필	-CN	CH	H
1-4	1-프로필	c-C ₃ H ₅	CH	H
1-5	1-프로필	-NH ₂	CH	H
1-6	1-프로필	-OMe	CH	H
1-7	1-프로필	-Cl	CH	F
1-8	1-프로필	-Br	CH	F
1-9	1-프로필	-CN	CH	F
1-10	1-프로필	c-C ₃ H ₅	CH	F
1-11	1-프로필	-NH ₂	CH	F
1-12	1-프로필	-OMe	CH	F
1-13	1-프로필	-Cl	CF	F
1-14	1-프로필	-Br	CF	F
1-15	1-프로필	-CN	CF	F
1-16	1-프로필	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-17	1-프로필	-NH ₂	CF	F
1-18	1-프로필	-OMe	CF	F
1-19	에틸	-Cl	CH	H
1-20	에틸	-Br	CH	H
1-21	에틸	-CN	CH	H
1-22	에틸	c-C ₃ H ₅	CH	H
1-23	에틸	-NH ₂	CH	H
1-24	에틸	-OMe	CH	H
1-25	에틸	-Cl	CH	F
1-26	에틸	-Br	CH	F
1-27	에틸	-CN	CH	F
1-28	에틸	c-C ₃ H ₅	CH	F
1-29	에틸	-NH ₂	CH	F
1-30	에틸	-OMe	CH	F
1-31	에틸	-Cl	CF	F
1-32	에틸	-Br	CF	F

화합물 번호	R ^B	R ¹	W	R ³
1-33	에틸	-CN	CF	F
1-34	에틸	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-35	에틸	-NH ₂	CF	F
1-36	에틸	-OMe	CF	F
1-37	메틸	-Cl	CH	H
1-38	메틸	-Br	CH	H
1-39	메틸	-CN	CH	H
1-40	메틸	c-C ₃ H ₅	CH	H
1-41	메틸	-NH ₂	CH	H
1-42	메틸	-OMe	CH	H
1-43	메틸	-Cl	CH	F
1-44	메틸	-Br	CH	F
1-45	메틸	-CN	CH	F
1-46	메틸	c-C ₃ H ₅	CH	F
1-47	메틸	-NH ₂	CH	F
1-48	메틸	-OMe	CH	F
1-49	메틸	-Cl	CF	F
1-50	메틸	-Br	CF	F
1-51	메틸	-CN	CF	F
1-52	메틸	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-53	메틸	-NH ₂	CF	F
1-54	2-프로필	-Cl	CH	H
1-55	2-프로필	-Br	CH	H
1-56	2-프로필	-CN	CH	H
1-57	2-프로필	c-C ₃ H ₅	CH	H
1-58	2-프로필	-NH ₂	CH	H
1-59	2-프로필	-OMe	CH	H
1-60	2-프로필	-Cl	CH	F
1-61	2-프로필	-Br	CH	F
1-62	2-프로필	-CN	CH	F
1-63	2-프로필	c-C ₃ H ₅	CH	F
1-64	2-프로필	-NH ₂	CH	F
1-65	2-프로필	-OMe	CH	F
1-66	2-프로필	-Cl	CF	F
1-67	2-프로필	-Br	CF	F
1-68	2-프로필	-CN	CF	F
1-69	2-프로필	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-70	2-프로필	-NH ₂	CF	F
1-71	1-프로필	-Cl	N	H
1-72	1-프로필	-Br	N	H
1-73	1-프로필	-CN	N	H
1-74	1-프로필	c-C ₃ H ₅	N	H

화합물 번호	R ^B	R ^I	W	R ³
1-75	1-프로필	-NH ₂	N	H
1-76	1-프로필	-OMe	N	H
1-77	1-프로필	-Cl	N	F
1-78	1-프로필	-Br	N	F
1-79	1-프로필	-CN	N	F
1-80	1-프로필	c-C ₃ H ₅	N	F
1-81	1-프로필	-NH ₂	N	F
1-82	1-프로필	-OMe	N	F
1-83	에틸	-Cl	N	H
1-84	에틸	-Br	N	H
1-85	에틸	-CN	N	H
1-86	에틸	c-C ₃ H ₅	N	H
1-87	에틸	-NH ₂	N	H
1-88	에틸	-OMe	N	H
1-89	에틸	-Cl	N	F
1-90	에틸	-Br	N	F
1-91	에틸	-CN	N	F
1-92	에틸	c-C ₃ H ₅	N	F
1-93	에틸	-NH ₂	N	F
1-94	에틸	-OMe	N	F
1-95	메틸	-Cl	N	H
1-96	메틸	-Br	N	H
1-97	메틸	-CN	N	H
1-98	메틸	c-C ₃ H ₅	N	H
1-99	메틸	-NH ₂	N	H
1-100	메틸	-OMe	N	H
1-101	메틸	-Cl	N	F
1-102	메틸	-Br	N	F
1-103	메틸	-CN	N	F
1-104	메틸	c-C ₃ H ₅	N	F
1-105	메틸	-NH ₂	N	F
1-106	메틸	-OMe	N	F
1-107	2-프로필	-Cl	N	H
1-108	2-프로필	-Br	N	H
1-109	2-프로필	-CN	N	H
1-110	2-프로필	c-C ₃ H ₅	N	H
1-111	2-프로필	-NH ₂	N	H
1-112	2-프로필	-OMe	N	H
1-113	2-프로필	-Cl	N	F
1-114	2-프로필	-Br	N	F
1-115	2-프로필	-CN	N	F
1-116	2-프로필	c-C ₃ H ₅	N	F

화합물 번호	R ^B	R ^I	W	R ³
1-117	2-프로필	-NH ₂	N	F
1-118	2-프로필	-OMe	N	F
1-119	H	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-120	-CH ₂ CH ₂ OH	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-121	-CH ₂ CH ₂ OC(O)NH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-122	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-123	-CH ₂ CH ₂ NHC(O)NH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-124	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-125	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CONH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-126	-CH ₂ CF ₃	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-127	-CD ₂ CD ₃	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-128	-(CH ₂) ₆ NH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-129	-(CH ₂) ₄ CCH	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-130	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-131	-(CH ₂) ₆ NHC(O)N- 플루오레세인	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-132	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)NHCH ₃	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-133	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)NH(CH ₃) ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-134	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	c-C ₃ H ₅	CF	F
1-135	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)NH ₂	c-C ₃ H ₅	N	F
1-136	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)NHCH ₃	c-C ₃ H ₅	N	F
1-137	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(O)NH(CH ₃) ₂	c-C ₃ H ₅	N	F
1-138	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ C(O)NH ₂	c-C ₃ H ₅	N	F

[0350]

표 1에서 화합물은

- [0351] 3-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-1);
- [0352] 3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-2);
- [0353] 3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-3);
- [0354] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-4);
- [0355] 3-((2-아미노-6-클로로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-5);
- [0356] 3-((6-클로로-2-메톡시-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-6);
- [0357] 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-7);
- [0358] 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-8);
- [0359] 3-((6-클로로-2-시아노-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-9);
- [0360] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-10);
- [0361] 3-((2-아미노-6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-11);
- [0362] 3-((6-클로로-7-플루오로-2-메톡시-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-12);
- [0363] 3-((2-아미노-6-클로로-7-플루오로-2-사이클로프로필-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-13);
- [0364] 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-14);
- [0365] 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-15);
- [0366] 3-((6-클로로-2-시아노-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-16);
- [0367] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-17);
- [0368] 3-((2-아미노-6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-18);

번호 1-17);

- [0369] 3-((6-클로로-7-플루오로-2-메톡시-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-18);
- [0370] 3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-19);
- [0371] 3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-20);
- [0372] 3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-21);
- [0373] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-22);
- [0374] 3-((2-아미노-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-23);
- [0375] 3-((6-클로로-2-메톡시-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-24);
- [0376] 3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-25);
- [0377] 3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-26);
- [0378] 3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-27);
- [0379] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-28);
- [0380] 3-((2-아미노-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-29);
- [0381] 3-((6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-2-메톡시-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-30);
- [0382] 3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-31);
- [0383] 3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-32);
- [0384] 3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-33);
- [0385] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-34);
- [0386] 3-((2-아미노-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-35);
- [0387] 3-((6-클로로-2-메톡시-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-36);
- [0388] 3-((2,6-디클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-37);
- [0389] 3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-38);
- [0390] 3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-39);
- [0391] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-40);
- [0392] 3-((2-아미노-6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-41);
- [0393] 3-((6-클로로-2-메톡시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-42);
- [0394] 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-43);
- [0395] 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-44);
- [0396] 3-((6-클로로-2-시아노-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-45);
- [0397] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호

1-46);

[0398] 3-((2-아미노-6-클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-47);

[0399] 3-((6-클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-메톡시-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-48);

[0400] 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-49);

[0401] 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-50);

[0402] 3-((6-클로로-2-시아노-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-51);

[0403] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-52);

[0404] 3-((2-아미노-6-클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-53);

[0405] 3-((2,6-디클로로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-54);

[0406] 3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-55);

[0407] 3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-56);

[0408] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-57);

[0409] 3-((2-아미노-6-클로로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-58);

[0410] 3-((6-클로로-2-메톡시-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-59);

[0411] 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-60);

[0412] 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-61);

[0413] 3-((6-클로로-2-시아노-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-62);

[0414] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-63);

[0415] 3-((2-아미노-6-클로로-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-64);

[0416] 3-((6-클로로-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-2-메톡시-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 번호 1-65);

[0417] 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-66);

[0418] 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-67);

[0419] 3-((6-클로로-2-시아노-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-68);

[0420] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-69);

[0421] 3-((2-아미노-6-클로로-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화

합물 번호 1-70);

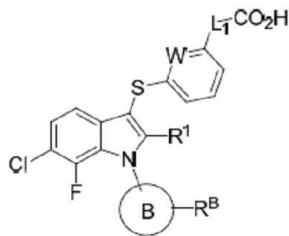
- [0422] 6-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-71);
- [0423] 6-((2-브로모-6-클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-72);
- [0424] 6-((6-클로로-2-시아노-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-73);
- [0425] 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-74);
- [0426] 6-((2-아미노-6-클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-75);
- [0427] 6-((6-클로로-2-메톡시-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-76);
- [0428] 6-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-77);
- [0429] 6-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-78);
- [0430] 6-((6-클로로-2-시아노-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-79);
- [0431] 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-80);
- [0432] 6-((2-아미노-6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-81);
- [0433] 6-((6-클로로-7-플루오로-2-메톡시-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-82);
- [0434] 6-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-83);
- [0435] 6-((2-브로모-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-84);
- [0436] 6-((6-클로로-2-시아노-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-85);
- [0437] 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-86);
- [0438] 6-((2-아미노-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-87);
- [0439] 6-((6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-2-메톡시-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-88);
- [0440] 6-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-89);
- [0441] 6-((2-브로모-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-90);
- [0442] 6-((6-클로로-2-시아노-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-91);
- [0443] 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-92);
- [0444] 6-((2-아미노-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-93);
- [0445] 6-((6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-2-메톡시-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-94);
- [0446] 6-((2,6-디클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-95);
- [0447] 6-((2-브로모-6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-96);
- [0448] 6-((6-클로로-2-시아노-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-97);
- [0449] 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-98);
- [0450] 6-((2-아미노-6-클로로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-99);
- [0451] 6-((6-클로로-2-메톡시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-100);

- [0452] 6-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-101);
- [0453] 6-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-102);
- [0454] 6-((6-클로로-2-시아노-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-103);
- [0455] 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-104);
- [0456] 6-((2-아미노-6-클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-105);
- [0457] 6-((6-클로로-7-플루오로-2-메톡시-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-106);
- [0458] 6-((2,6-디클로로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-107);
- [0459] 6-((2-브로모-6-클로로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-108);
- [0460] 6-((6-클로로-2-시아노-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-109);
- [0461] 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-110);
- [0462] 6-((2-아미노-6-클로로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-111);
- [0463] 6-((6-클로로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-2-메톡시-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-112);
- [0464] 6-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-113);
- [0465] 6-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-114);
- [0466] 6-((6-클로로-2-시아노-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-115);
- [0467] 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-116);
- [0468] 6-((2-아미노-6-클로로-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-117);
- [0469] 6-((6-클로로-7-플루오로-1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-2-메톡시-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-118);
- [0470] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-119);
- [0471] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2-하드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-120);
- [0472] 3-(1-(2-(카르바모일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-(6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-121);
- [0473] 3-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)-(6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-122);
- [0474] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2-우레이도에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-123);
- [0475] 3-(1-(3-카르복시프로필)-1H-피라졸-4-일)-(6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-

플루오로벤조산(화합물 번호 1-124);

- [0476] 3-(1-(4-아미노-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-(6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-125);
- [0477] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-126);
- [0478] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-²H₅)에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산; (화합물 번호 1-127);
- [0479] 3-(1-(6-아미노헥실)-1H-피라졸-4-일)-(6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-128);
- [0480] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(헥스-5-인일)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-129);
- [0481] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-130);
- [0482] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-(6-(3(3',6'-디히드록시-3-옥소-3H-스피로[이소벤조푸란-1,9'-크산텐]-5-일)우레이도)헥실)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-131);
- [0483] 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(4-(메틸아미노)-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-132);
- [0484] 3-(6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-(4-(디메틸아미노)-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-133);
- [0485] 3-(1-(4-아미노-3,3-디메틸-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 1-134);
- [0486] 6-(1-(4-아미노-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-(6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-135);
- [0487] 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(4-(메틸아미노)-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-136);
- [0488] 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-(4-(디메틸아미노)-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-137);
- [0489] 6-(1-(4-아미노-3,3-디메틸-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-(6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 번호 1-138)
- [0490] 로 명명된다.

표 2



화합물 번호	$\text{B}-\text{R}^{\text{B}}$	R^{I}	W	L^{I}
2-1	페리딘-3-일	-Cl	CF	비존재
2-2	페리딘-3-일	-Br	CF	비존재
2-3	페리딘-3-일	c-C ₃ H ₅	CF	비존재
2-4	페리딘-3-일	-CN	CF	비존재
2-5	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-Cl	CF	CH ₂
2-6	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-Br	CF	CH ₂
2-7	1-에틸-1H-페라졸-4-일	c-C ₃ H ₅	CF	CH ₂
2-8	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-CN	CF	CH ₂
2-9	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-Cl	CF	C(CH ₃) ₂
2-10	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-Br	CF	C(CH ₃) ₂
2-11	1-에틸-1H-페라졸-4-일	c-C ₃ H ₅	CF	C(CH ₃) ₂
2-12	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-CN	CF	C(CH ₃) ₂
2-13	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-Cl	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-14	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-Br	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-15	1-에틸-1H-페라졸-4-일	c-C ₃ H ₅	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-16	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-CN	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-17	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-Cl	CF	CH ₂
2-18	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-Br	CF	CH ₂
2-19	1-프로필-1H-페라졸-4-일	c-C ₃ H ₅	CF	CH ₂
2-20	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-CN	CF	CH ₂
2-21	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-Cl	CF	C(CH ₃) ₂
2-22	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-Br	CF	C(CH ₃) ₂
2-23	1-프로필-1H-페라졸-4-일	c-C ₃ H ₅	CF	C(CH ₃) ₂
2-24	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-CN	CF	C(CH ₃) ₂
2-25	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-Cl	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-26	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-Br	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-27	1-프로필-1H-페라졸-4-일	c-C ₃ H ₅	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-28	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-CN	CF	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-29	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-Cl	N	CH ₂
2-30	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-Cl	N	C(CH ₃) ₂
2-31	1-에틸-1H-페라졸-4-일	-Cl	N	C(CH ₂ CH ₂) ₂
2-32	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-Cl	N	CH ₂
2-33	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-Cl	N	C(CH ₃) ₂
2-34	1-프로필-1H-페라졸-4-일	-Cl	N	C(CH ₂ CH ₂) ₂

[0491]

표 2에서 화합물은

3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(페리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 2-1);

[0494]

3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(페리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 2-2);

[0495]

3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(페리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 2-3);

[0496]

3-((6-클로로-2-시아노-7-플루오로-1-(페리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 번호 2-4);

[0497]

2-((3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)아세트산(화

합물 번호 2-5);

- [0498] 2-(3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)아세트산(화합물 번호 2-6);
- [0499] 2-(3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)아세트산(화합물 번호 2-7);
- [0500] 2-(3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)아세트산(화합물 번호 2-8);
- [0501] 2-(3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판산(화합물 번호 2-9);
- [0502] 2-(3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판산(화합물 번호 2-10);
- [0503] 2-(3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판산(화합물 번호 2-11);
- [0504] 2-(3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판산(화합물 번호 2-12);
- [0505] 1-(3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카르복실산(화합물 번호 2-13);
- [0506] 1-(3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카르복실산(화합물 번호 2-14);
- [0507] 1-(3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카르복실산(화합물 번호 2-15);
- [0508] 1-(3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카르복실산(화합물 번호 2-16);
- [0509] 2-(3-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)아세트산(화합물 번호 2-17);
- [0510] 2-(3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)아세트산(화합물 번호 2-18);
- [0511] 2-(3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)아세트산(화합물 번호 2-19);
- [0512] 2-(3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)아세트산(화합물 번호 2-20);
- [0513] 2-(3-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판산(화합물 번호 2-21);
- [0514] 2-(3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판산(화합물 번호 2-22);
- [0515] 2-(3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판산(화합물 번호 2-23);
- [0516] 2-(3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)-2-메틸프로판산(화합물 번호 2-24);
- [0517] 1-(3-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카르복실산(화합물 번호 2-25);
- [0518] 1-(3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)사이

클로프로판카르복실산(화합물 번호 2-26);

[0519] 1-(3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카르복실산(화합물 번호 2-27);

[0520] 1-(3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)사이클로프로판카르복실산(화합물 번호 2-28);

[0521] 2-(6-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)페리딘-2-일)아세트산(화합물 번호 2-29);

[0522] 2-(6-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)페리딘-2-일)-2-메틸프로판산(화합물 번호 2-30);

[0523] 1-(6-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)페리딘-2-일)사이클로프로판카르복실산(화합물 번호 2-31);

[0524] 2-(6-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)페리딘-2-일)아세트산(화합물 번호 2-32);

[0525] 2-(6-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)페리딘-2-일)-2-메틸프로판산(화합물 번호 2-33);

[0526] 1-(6-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)페리딘-2-일)사이클로프로판카르복실산(화합물 번호 2-34)

[0527] 로 명명된다.

[0528] 일 양태에서, 본원에서 기재한 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태이다. 또한, 동일한 형태의 활성을 가진 이들 화합물의 활성 대사산물은 본 개시 내용의 범위에 포함된다. 추가로, 본원에서 개시한 화합물은 물, 에탄올, 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매와 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 나타낸 화합물의 용매화 형태가 또한 본원에서 개시되는 것으로 고려된다.

[0529] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 폐기하지 않고, 비교적 비독성인, 캐리어 또는 희석제와 같은, 물질을 나타내며, 즉 물질은 바람직하지 못한 생물학적 작용을 야기하지 않거나 이것이 함유되는 조성물의 성분 중 임의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에 투여된다.

[0530] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 적합한 음이온과 조합하여 치료 활성제의 양이온 형태, 또는 대체 실시형태에서, 적합한 양이온과 조합하여 치료 활성제의 음이온 형태로 이루어지는 치료 활성제의 형태를 의미한다 [Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/zuerich:Wiley-VCH/VHCA, 2002]. 약학 염은 전형적으로 위장액에서 비이온성 종보다 더 가용성이고, 더 신속히 녹으며, 따라서 고체 제형에 유용하다. 또한, 이들의 용해도는 흔히 pH의 함수이므로, 소화관의 한 부분 또는 또 다른 부분에서 선택적 용해가 가능하며, 이러한 능력은 지연 및 지속 방출 거동의 한 양태로서 다루어질 수 있다. 또한, 염 형성 분자가 중성 형태와 평형 상태에 있을 수 있으므로, 생체막의 통과가 조정될 수 있다.

[0531] 일부 실시형태에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에서 기재한 화합물을 산과 반응시킴으로써 얻어진다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물(즉, 유리 염기 형태)이 염기성이며, 이를 유기산 또는 무기산과 반응시킨다. 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 및 메타인산을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 유기산은 1-히드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-히드록시에탄설폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠설폰산; 벤조산; 캄포르산(+); 캄포르-10-설폰산(+); 카프르산(테칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 카르본산; 신남산; 시트르산; 사이클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디설폰산; 에탄설폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 젠티스산; 글루코헵تون산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄설폰산; 나프탈렌

-1,5-디설폰산; 나프탈렌-2-설폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 파모산; 인산; 프로피온산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세バス산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 틀루엔설폰산(p); 및 운데실렌산을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0532] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 염화물염, 황산염, 브롬화물염, 메실산염, 말레산염, 시트르산염 또는 인산염으로서 제조된다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 염산염으로서 제조된다.

[0533] 일부 실시형태에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에서 기재한 화합물을 염기와 반응시킴으로써 얻어진다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 산성이며, 이를 염기와 반응시킨다. 이러한 상황에서, 본원에서 기재한 화합물의 산성 양성자는 금속 이온, 예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 또는 알루미늄 이온에 의해 치환된다. 일부 경우에, 본원에서 기재한 화합물은 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메글루민, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민과 같으나, 이들에 한정되지 않는 유기 염기와 배위 결합한다. 다른 경우에, 본원에서 기재한 화합물은 아르기닌, 리신, 등과 같으나, 이들에 한정되지 않는 아미노산과 염을 형성한다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 염을 형성하는데 사용되는 허용 가능한 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 나트륨염, 칼슘염, 칼륨염, 마그네슘염, 메글루민염, N-메틸글루카민염 또는 암모늄염으로서 제조된다. 일부 실시형태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 나트륨염으로서 제조된다.

[0534] 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 참조는 당연히 용매 부가 형태를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매화물은 화학양론적 양 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하며, 물, 에탄올, 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매와 결정화의 과정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되거나, 알코올레이트는 용매가 알코올일 때 형성된다. 본원에서 기재한 화합물의 용매화물은 편리하게도 본원에서 기재한 과정 중에 제조되거나 형성된다. 추가로, 본원에서 제공되는 화합물은 임의로 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재한다.

[0535] 본원에서 기재한 방법 및 제제화는 동일한 형태의 활성을 가진 이들 화합물의 활성 대사산물뿐만 아니라, 본원에서 기재한 화합물의 N-산화물(적합한 경우), 결정형(또한 다형체로서 알려짐), 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 사용을 포함한다.

[0536] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물의 유기 라디칼(예를 들어 알킬기, 방향족 고리) 위 부위는 다양한 대사 반응의 영향을 받기 쉽다. 유기 라디칼 위에 적합한 치환기의 혼입으로 이러한 대사 경로를 감소시키거나, 최소화하거나 제거할 것이다. 구체적인 실시형태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 감수성을 감소시키거나 제거하는 적합한 치환기는 단지 예로서 할로겐, 중수소, 알킬기, 할로알킬기, 또는 중수소알킬기이다.

[0537] 또 다른 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 동위체로(예를 들어 방사성 동위원소로) 또는 발색단 또는 형광 부분, 생물 발광 표지, 또는 화학 발광 표지의 사용을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 또 다른 수단에 의해 표지된다.

[0538] 본원에서 기재한 화합물은 동위체로 표지된 화합물을 포함하며, 이들은 1개 이상의 원자가 통상 자연에서 발견된 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자에 의해 치환되는 사실을 제외하고, 본원에서 나타낸 다양한 포물려와 구조에서 인용한 화합물과 동일하다. 본 발명 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 예를 들어, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl와 같이 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소를 포함한다. 일 양태에서, 본원에서 기재한 동위체로 표지된 화합물, 예를 들어 ³H 및 ¹⁴C와 같은 방사성 동위원소가 혼입되는 화합물이 약물 및/또는 기질 조직 분포 시험에서 유용하다. 일 양태에서, 중수소와 같은 동위원소에 의한 치환으로 예를 들어 증가한 생체 내 반감기 또는 감소한 투여량 조건과 같은, 더 큰 대사 안정성으로부터 얻어지는 특정 치료적 장점을 제공한다.

[0539] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 1개 이상의 입체 중심을 지니며, 각 입체 중심은 독립적으로 R 또는 S 배열로 존재한다. 본원에서 나타낸 화합물은 모든 부분입체 이성질 형태, 거울상 이성질 형태, 배좌 이성질체, 및 에피머(epimeric) 형태 그 외에 이들의 적합한 혼합물을 포함한다. 본원에서 제공되는 화합물 및 방법은 모든 시스, 트란스, 신, 안티, 엔트게겐(E, entgegen), 및 주참멘(Z, zusammen) 이성질체 그 외에 이들의 적합한 혼합물을 포함한다.

[0540] 개별 입체 이성질체는 필요하다면 입체 선택적 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 칼럼에 의한 입체 이성질체의 분리와 같은 방법에 의해 얻어진다. 특정 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 화합물의 라세믹 혼합물을

광활성 분해제와 반응시켜 부분입체 이성질 화합물/염의 쌍을 형성하고, 부분입체 이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체를 회수함으로써 이들의 개별 입체 이성질체로서 제조된다. 일부 실시형태에서, 거울상 이성질체의 분해는 본원에서 기재한 화합물의 공유결합 부분입체 이성질 유도체를 사용하여 수행된다. 또 다른 실시형태에서, 부분입체 이성질체는 용해도의 차이를 기준으로 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 다른 실시형태에서, 입체 이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 부분입체 이성질 염 형성 및 재결정화, 또는 크로마토그래피, 또는 이들의 임의 조합에 의한 분리에 의해 수행된다[Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]. 일부 실시형태에서, 입체 이성질체는 입체 선택적 합성에 의해 얻어진다.

[0541] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 전구 약물로서 제조된다. "전구 약물"은 생체 내에서 모 약물로 전환되는 약품을 의미한다. 전구 약물은 흔히 유용하며, 그 이유는 일부 상황에서, 이들은 모 약물보다 더 쉽게 투여되기 때문이다. 이들은 예를 들어 경구 투여에 의해 생체 이용 가능하지만, 모 약물은 아니다. 추가로 또는 대안으로, 전구 약물은 또한 모 약물에 비해 약학 조성물에서 개선된 용해도를 가진다. 일부 실시형태에서, 전구 약물의 디자인으로 유효 수 용해도를 증가시킨다. 전구 약물의 제한 없는 예는 본원에서 기재한 화합물이며, 이는 에스테르("전구 약물")로서 투여되지만, 그 후 대사적으로 가수분해되어 활성 실체를 제공한다. 전구 약물의 추가 예는 산기에 결합한 짧은 펩티드(폴리아미노산)이며, 펩티드는 대사되어 활성 부분을 나타낸다. 특정 실시형태에서, 생체 내 투여 시, 전구 약물은 화합물의 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료학적으로 활성인 형태로 화학적으로 전환된다. 특정 실시형태에서, 전구 약물은 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 화합물의 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료학적으로 활성인 형태로 효소적으로 대사된다.

[0542] 본원에서 기재한 화합물의 전구 약물은 에스테르, 에테르, 탄산염, 티오탄산염, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 삼차 아민의 사자 유도체, N-만니히 염기, 쉬프 염기, 아미노산 콘주케이트, 인산염 에스테르, 및 설플 산염 에스테르를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 예를 들어 문헌[Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; 및 Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38]을 참조하며, 이들 각각을 본원에서 참조로서 원용한다. 일부 실시형태에서, 본원에서 개시한 화합물 중 히드록실기는 전구 약물을 형성하는데 사용되며, 여기서 히드록실기는 아실옥시알킬 에스테르, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 인산염 에스테르, 당 에스테르, 등에 혼입된다. 일부 실시형태에서, 본원에서 개시한 화합물 중 히드록실기는 게다가 히드록실이 생체 내에서 대사되어 카르복실산기를 제공하는 전구 약물이다. 일부 실시형태에서, 카르복실기는 에스테르 또는 아미드(즉 전구 약물)를 제공하는데 사용되며, 이는 그 후 생체 내에서 대사되어 카르복실산기를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 알킬 에스테르 전구 약물로서 제조된다.

[0543] 본원에서 기재한 화합물의 전구 약물 형태로서, 전구 약물은 생체 내에서 대사되어 본원에서 제시한 바와 같이 본원에서 기재한 화합물을 생성하는 전구 약물 형태는 특허청구범위 내에 포함된다. 일부 경우에, 본원에서 기재한 화합물 중 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물용 전구 약물이다.

[0544] 부가 또는 추가 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 이후 원하는 치료 효과를 포함하여, 원하는 효과를 나타내는데 사용되는 대사산물을 생성하는 것을 필요로 하는 유기체에 투여 시 대사된다.

[0545] 본원에서 개시한 화합물의 "대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 생물학적으로 활성인 유도체를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대사되는"은 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 과정의 합(가수분해 반응 및 효소가 촉매 작용하는 반응을 포함하나, 이들에 한정되지 않음)을 의미한다. 따라서 효소는 화합물에 특정 구조 변화를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 사이토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응에 촉매 작용하며, 반면에 우리던 이인산염 글루 쿠론일 전이 효소는 활성화 글루쿠론산 분자의 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카르복실산, 아민 및 유리 설플 드릴기로 전이에 촉매 작용한다. 본원에서 개시한 화합물의 대사산물은 호스트에 화합물의 투여 및 호스트로부터 조직 샘플의 분석에 의해, 또는 시험관 내 간 세포에 의한 화합물의 배양 및 생성된 화합물의 분석에 의해 임의로 확인된다.

화합물의 합성

[0547] 본원에서 기재한 화합물은 표준 합성 기술을 사용하여 또는 본원에서 기재한 방법과 조합하여 본 기술에서 알려진 방법을 사용하여 합성된다.

[0548]

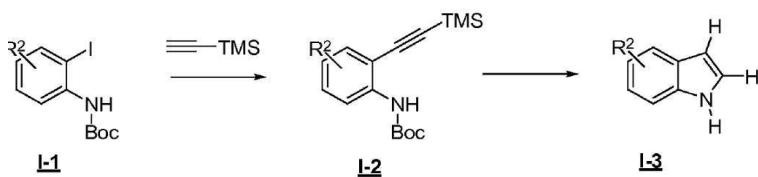
인돌은 리뷰["Practical methodologies for the synthesis of indoles" Humphrey and Kuethe, *Chem. Rev.*, 2006, 106, 2875-2911]에 기재한 표준 방법을 사용하여 화학적 합성에 의해 합성된다. 화합물은 예를 들어 문헌 [March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc.]에 기재된 기술과 같은 표준 유기 화학 기술을 사용하여 제조된다. 용매, 반응 온도, 반응 시간의 변화, 그 외에 상이한 화학 시약 및 다른 반응 조건과 같이 본원에서 기재한 합성 변환에 대한 대체 반응 조건이 사용될 수 있다. 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 이용 가능하거나 쉽게 제조된다. 땅은 작용기화된 인돌과 2-옥스인돌 화합물이 상업적으로 이용 가능하다.

[0549]

일부 실시형태에서, 인돌화합물의 제조는 반응식 I에 제시한 일련의 단계로 시작한다.

[0550]

반응식 I



[0551]

[0552]

일부 실시형태에서, 소노가시라 크로스 커플링(Sonogashira cross-coupling) 조건을 사용하여 Boc 보호 2-요오도아닐린(**1-1**)을 TMS-아세틸렌으로 처리하여 알kin **I-2**를 생성하고, 이후 염기에 의한 처리 시 일반 구조 **I-3**의 인들을 제공한다.

[0553]

다른 실시형태에서, 임돌 화학물의 제조는 반응식 II에 제시한 일련의 단계로 시작한다.

[0554]

반응식 II



50/55

[0556]

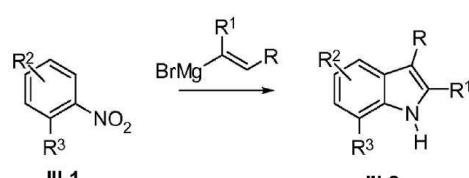
라임그루버 바초(Leimgruber-Batcho) 인돌 합성이 반응식 II에 기재되어 있다. 치환된 0-니트로톨루엔 **II-1**을 디메틸포름아미드 디메틸아세탈(DMFDMA)과 반응시켜 비닐 중간체 **II-2**를 제공할 수 있다. 그 후 예를 들어 봉소하니케과 허드라지움 사용한 화워 고리학으로 임파 구조 **II-3**의 인돌을 수득한다.

[0557]

다른 신신형태에서, 이들 학학물의 계자는 반응식 (1)에 제시한 원리의 단계로 시작한다.

[0559]

방우식 III



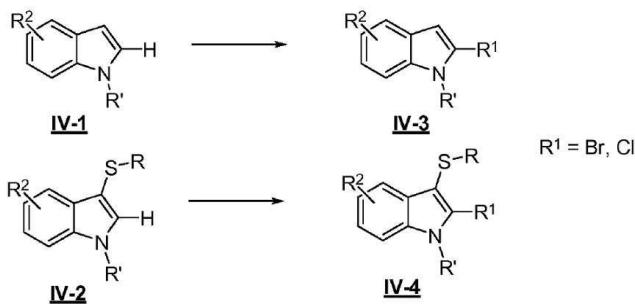
10

바르톨리(Bartoli) 인돌 합성이 반응식 III에 제시되어 있고, 오르토-치환 니트로벤젠(III-1)을 필요로 한다. 비나 디그네스 그리나크 시약에 의해 III-1이 치과크 아민 그룹 III-2인 인돌을 생성된다.

E05C13

이전 시시현대에서 2~3년 동안 배우로서 활동한 경력을 갖게 되었다.

[0562]

반응식 IV

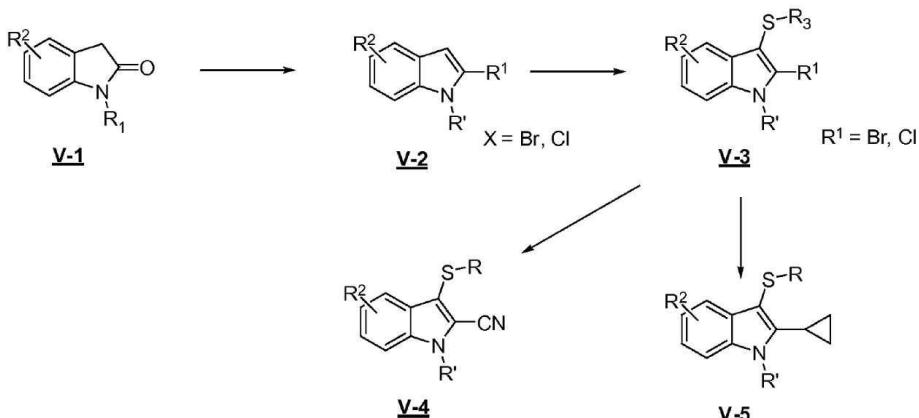
[0563]

일부 실시형태에서, 불활성 용매에서 NCS 또는 NBS에 의한 일반 구조 **IV-1** 또는 **IV-2**의 2-H 인돌의 처리로 일반 구조 **IV-3** 또는 **IV-4**의 2-클로로 또는 브로모 인돌을 제공한다.

[0564]

또한 다른 실시형태에서, 반응식 V에 제시한 바와 같이 본원에서 기재한 화합물을 제조하는데 2-옥스인돌을 사용한다.

[0566]

반응식 V

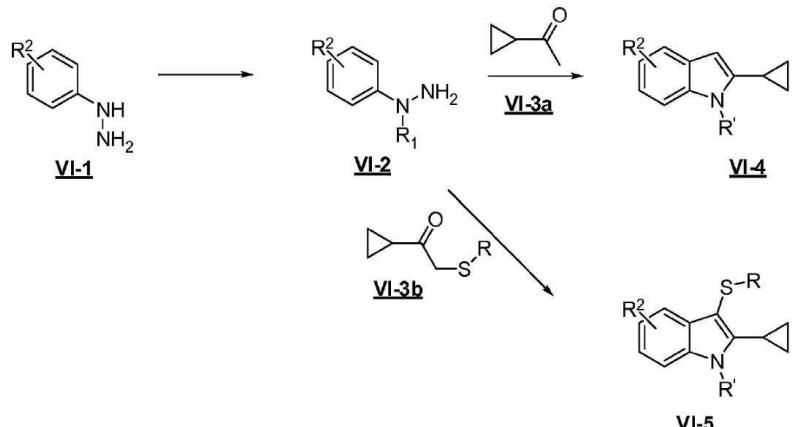
[0567]

일부 실시형태에서, **V-1**과 같은 2-옥스인돌을 POCl_3 또는 POBr_3 로 처리하여 2-클로로 또는 2-브로모 유도체 **V-2**를 수득한다. 일부 실시형태에서, 게다가 NCS의 존재 하에 적절히 치환된 아릴티오와 반응시킴으로써 3-티오에테르기를 도입하도록 인돌의 C-3에서 화합물 **V-2**를 작용기화하여 구조 **V-3**의 화합물을 제공한다. 추가 실시형태에서, 게다가 2-할로 치환기를 2-시아노 치환기를 함유한 **V-4**로 전환한다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형은 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 과 같은 팔라듐 촉매와 크산트포스(xantphos)와 같은 리간드의 존재 하에 예를 들어 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 와 같은 유기금속 시약의 사용에 의해 수행된다. CuCN 과 같은 대체 CN 공급원이 고온에서 사용될 수 있다. 2-시아노인돌을 제조하는 다른 방식은 상응하는 일차 아미드의 탈수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 2-사이클로프로필기의 도입은 **V-3**을 스스키형 커플 조건 하에 사이클로프로필보론산과 반응시켜 **V-5**를 수득함으로써 달성된다.

[0568]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 인돌 화합물은 반응식 VI에 제시한 바와 같이 제조된다.

[0570]

반응식 VI

[0571]

[0572]

일부 실시형태에서, 일반 구조 VI-4의 2-사이클로프로필 인돌을 제조하는데 히드라진 VI-1 또는 VI-2와 사이클로프로필케톤 VI-3a를 사용한 피셔(Fisher) 인돌 반응을 사용한다(반응식 VI). 일부 실시형태에서, 3-티오 치환 2-사이클로프로필 인돌 VI-5는 사이클로프로필케톤 VI-3b를 사용하여 제조된다.

[0573]

일반 구조 VII-1의 N-H 인돌은 반응식 VII에 제시한 바와 같이 추가로 변형될 수 있다.

[0574]

반응식 VII

[0575]

[0576]

이후 NaH와 같은 염기에 의한 처리 이후 친전자체(예를 들어 $\text{BrCH}_2\text{CONR}'\text{R}''$ 또는 $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$ 또는 ClCH_2Ar)에 의한 알킬화로 일반 구조 VII-2의 화합물을 형성할 수 있다. 이후 표준 화학 변형을 사용하여 인돌 N-치환기로 후속 화학 변형될 수 있다. 직접 아릴화 또는 헤테로아릴화가 울만형 조건을 사용하여 달성되어 VII-3을 생성할 수 있다.

[0577]

일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 실시예에 요약한 바와 같이 합성한다.

[0578]

특정 전문 용어

[0579]

달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 하기 용어는 하기에 제공되는 정의를 가진다. 용어 "포함하는" 그 외에 다른 형태, 예컨대 "포함한다"(include, includes), 및 "포함되는"은 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 섹션 제목은 유기적인 목적만을 위한 것이며, 기재한 주제를 한정하는 것으로서 해석되지 않을 것이다.

[0580]

본원에서 사용되는 바와 같이, $\text{C}_1\text{-C}_x$ 는 $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3$. . . $\text{C}_1\text{-C}_x$ 를 포함한다. 단지 예로서, " $\text{C}_1\text{-C}_4$ "로서 지정된 기는 부분에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있다는 것을 나타내며, 즉 기는 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자 또는 4개 탄소 원자를 함유한다. 따라서 단지 예로서, " $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬"은 알킬기에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있다는 것을 나타내며, 즉 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸 중에서 선택된다.

[0581]

"알킬"기는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 알킬기는 분지쇄 또는 직쇄이다. 일부 실시형태에서, "알킬"기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 즉 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬이다. 이것이 본원에서 나타날 때는 언제나, "1 내지 10"과 같은 수치 범위는 제공된 범위에서 각 정수를 의미하며; 예를 들어, 본 정의가 또한 수치 범위가 지정되지 않는 용어 "알킬"의 발생을 커버하지만, "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자, 등 10개를 포함하여 그 이하의 탄소 원자로 이루어지는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 알킬은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다. 일 양태에서 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸이다. 전형적인 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 삼차 부틸, 펜틸, 네오펜

틸, 또는 헥실을 포함하나, 결코 이들에 한정되지 않는다.

[0582] "알킬렌"기는 2가 알킬 라디칼을 의미한다. 상기에 언급된 1가 알킬기 중 어느 것은 알킬로부터 제2 수소 원자의 제거에 의한 알킬렌일 수 있다. 일부 실시형태에서, 알킬렌은 C₁-C₆알킬렌이다. 다른 실시형태에서, 알킬렌은 C₁-C₄알킬렌이다. 전형적인 알킬렌기는 -CH₂- , -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- , -CH₂CH₂- , -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂- , -CH₂CH₂CH₂- , -CH₂CH₂CH₂CH₂- , 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0583] "중수소알킬"은 알킬의 1개 이상의 수소 원자가 중수소로 대체되는 알킬기를 의미한다.

[0584] 용어 "알켄일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 알킬기의 형태를 의미한다. 일부 실시형태에서, 알켄일기는 식 -C(R)=CR₂를 가지며, 여기서 R은 알켄일기의 나머지 부분을 의미하며, 같거나 다를 수 있다. 일부 실시형태에서, R은 H 또는 알킬이다. 알켄일기의 비제한적인 예는 -CH=CH₂ , -C(CH₃)=CH₂ , -CH=CHCH₃ , -C(CH₃)=CHCH₃ , 및 -CH₂CH=CH₂를 포함한다.

[0585] 용어 "알킨일"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재하는 알킬기의 형태를 의미한다. 일부 실시형태에서, 알킨일기는 식 -C≡C-R을 가지며, 여기서 R은 알킨일기의 나머지 부분을 의미한다. 일부 실시형태에서, R은 H 또는 알킬이다. 알킨일기의 비제한적인 예는 -C≡CH , -C≡CCH₃ , -C≡CCH₂CH₃ , -CH₂C≡CH를 포함한다.

[0586] "알콕시"기는 (알킬)O- 기를 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 한정한 바와 같다.

[0587] 용어 "알킬아민"은 -N(알킬)_xH_y 기를 의미하며, 여기서 x는 0이고, y는 2이거나, x는 1이고, y는 1이거나, x는 2이고, y는 0이다.

[0588] 용어 "방향족"은 4n+2π 전자를 함유하는 비편재화된 π 전자 시스템을 가진 평면 고리를 의미하며, 여기서 n은 정수이다. 용어 "방향족"은 카르보사이클릭 아릴("아릴", 예를 들어, 페닐) 기 및 헤테로사이클릭 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(예를 들어, 피리딘)를 둘 다 포함한다. 용어는 단환식 또는 융합된 고리 다환식(즉, 탄소 원자의 인접 쌍을 공유하는 고리) 기를 포함한다.

[0589] 용어 "카르보사이클릭" 또는 "카르보사이클"은 고리의 골격을 형성하는 원자가 모두 탄소 원자인 고리 또는 고리계를 의미한다. 따라서 용어는 고리 골격이 탄소가 아닌 적어도 1개의 원자를 함유하는 "헤테로사이클릭" 고리 또는 "헤테로사이클"로부터 카르보사이클릭을 구분한다. 일부 실시형태에서, 이환식 카르보사이클의 2개 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시형태에서, 이환식 카르보사이클의 고리는 둘 다 방향족이다.

[0590] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 원자가 각각 탄소 원자인 방향족 고리이다. 일부 양태에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다. 일부 실시형태에서, 아릴은 페닐이다. 일부 실시형태에서, 아릴은 C₆-C₁₀아릴이다. 구조에 따라, 아릴기는 일 라디칼 또는 이 라디칼(즉, 아릴렌기)이다.

[0591] 용어 "사이클로알킬"은 단환식 또는 다환식 지방족, 비방향족 라디칼을 의미하며, 여기서 고리를 형성하는 원자(즉 골격 원자)는 각각 탄소 원자이다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 스피로사이클릭 또는 다리 결합 화합물이다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 임의로 방향족 고리와 융합되며, 부착 점은 방향족 고리 탄소 원자가 아닌 탄소에 있다. 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 가진 기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜텐일, 사이클로헥실, 사이클로헥센일, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 스피로[2,2]펜틸, 노르보르닐 및 바이사이클[1.1.1]펜틸 중에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 C₃-C₆사이클로알킬이다.

[0592] 용어 "할로" 또는 대안으로 "할로겐" 또는 할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 일부 실시형태에서, 할로는 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다.

[0593] 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 불소 원자에 의해 치환되는 알킬을 의미한다. 일부 양태에서, 플루오로알킬은 C₁-C₆플루오로알킬이다.

[0594] 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 1개 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소(예를 들어, -NH- , -N(알킬)-), 황, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 알킬기를 의미한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 결합한다. 일부 양태에서, 헤�테로알킬은 C₁-C₆헤테로알킬이다.

[0595]

용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 고리(들)에 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는, 헤테로방향족 고리(또한 헤테로아릴로서 알려짐) 및 헤테로사이클로알킬 고리(또한 헤테로알리사이클릭기로서 알려짐)를 의미하며, 여기서 고리(들) 중 헤테로원자는 각각 O, S 및 N으로부터 선택되고, 헤테로사이클릭기는 각각 이의 고리계에 3 내지 10개의 원자를 가지며, 단 임의의 고리는 2개의 인접 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 비방향족 헤테로사이클릭기(또한 헤테로사이클로알킬로서 알려짐)는 이의 고리계에 3 내지 10개의 원자를 가진 고리를 포함하며, 방향족 헤테로사이클릭기는 이의 고리계에 5 내지 10개의 원자를 가진 고리를 포함한다. 헤테로사이클릭기는 벤조 융합 고리계를 포함한다. 비방향족 헤테로사이클릭기의 예는 피롤리딘일, 테트라히드로푸란일, 디히드로푸란일, 테트라히드로티엔일, 옥사졸리디논일, 테트라히드로피란일, 디히드로피란일, 퍼페리딘일, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 티옥산일, 퍼페라진일, 아제리딘일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 호모페페리딘일, 옥세판일, 티에판일, 옥사제핀일, 디아제핀일, 티아제핀일, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘일, 피롤린-2-일, 피롤린-3-일, 인돌린일, 2H-피란일, 4H-피란일, 디옥산일, 1,3-디옥솔란일, 퍼라졸린일, 디티안일, 디티올란일, 디히드로피란일, 디히드로티엔일, 디히드로푸란일, 퍼라졸리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵탄일, 3H-인돌일, 인돌린-2-온일, 이소인돌린-1-온일, 이소인돌린-1,3-디온일, 3,4-디히드로이소퀴놀린-1(2H)-온일, 3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온일, 이소인돌린-1,3-디티온일, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온일, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온일, 벤조[d]티아졸-2(3H)-온일, 및 퀴놀리진일이다. 방향족 헤테로사이클릭기의 예는 퍼리딘일, 이미다졸일, 퍼리미딘일, 퍼라졸일, 트리아졸일, 퍼라진일, 테트라졸일, 푸릴, 티엔일, 이속사졸일, 티아졸일, 옥사졸일, 이소티아졸일, 피롤일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조푸란일, 신놀린일, 인다졸일, 인돌리진일, 프탈라진일, 퍼리다진일, 트리아진일, 이소인돌일, 프테리딘일, 푸린일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 푸라잔일, 벤조푸라잔일, 벤조티오페닐, 벤조티아졸일, 벤족사졸일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일, 및 푸로페리딘일이다. 상기 기는 이러한 것이 가능한 C-결합(또는 C-연결) 또는 N-결합한다. 예를 들어, 피롤로부터 유도되는 기는 퍼롤-1-일(N-결합) 또는 퍼롤-3-일(C-결합)을 둘 다 포함한다. 또한, 이미다졸로부터 유도되는 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘 다 N-결합) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-결합)을 포함한다. 헤테로사이클릭기는 벤조 융합 고리계를 포함한다. 비방향족 헤테로사이클은 임의로 1개 또는 2개의 옥소(=O) 부분, 예컨대 퍼롤리딘-2-온에 의해 치환된다. 일부 실시형태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클의 2개 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시형태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클의 고리는 둘 다 방향족이다.

[0596]

용어 "헤테로아릴" 또는 대안으로 "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1개 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴기를 의미한다. 헤테로아릴기의 실례는 모노사이클릭 헤테로아릴 및 바이사이클릭 헤테로아릴을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 퍼리딘일, 이미다졸일, 퍼리미딘일, 퍼라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 푸릴, 티엔일, 이속사졸일, 티아졸일, 옥사졸일, 이소티아졸일, 피롤일, 퍼리다진일, 트리아진일, 옥사디아졸일, 티아디아졸일, 및 푸라잔일을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오페닐, 인다졸, 벤즈이미다졸, 푸린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 및 프테리딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 0-4개 N 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 1-4개 N 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 0-4개 N 원자, 0-10개 원자, 및 0-1개 S 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 1-4개 N 원자, 0-1개 O 원자, 및 0-1개 S 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 C₁-C₉헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 C₁-C₅헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 5 원 또는 6 원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 바이사이클릭 헤테로아릴은 C₆-C₉헤테로아릴이다.

[0597]

"헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로알리사이클릭" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬기이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합된다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 옥사졸리디논일, 퍼롤리딘일, 테트라히드로푸란일, 테트라히드로티엔일, 테트라히드로피란일, 테트라히드로티오페란일, 퍼페리딘일, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 퍼페라진일, 퍼페리딘-2-온일, 퍼롤리딘-2,5-디티온일, 퍼롤리딘-2,5-디온일, 퍼롤리딘온일, 이미다졸리딘일, 이미다졸리딘-2-온일, 또는 티아졸리딘-2-온일이다. 용어 헤테로알리사이클릭은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하나, 이들에 한정되지 않는, 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 일부 양태에서, 헤테로사이클로알킬은 C₂-C₁₀헤테로사이클로알킬이다. 또 다른 양태에서, 헤테로사이클로알킬은 C₄-C₁₀헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리에 0-2개 N 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은

고리에 0-2개 N 원자, 0-2개 O 원자 및 0-1개 S 원자를 함유한다.

- [0598] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 2개의 원자, 또는 결합이 연결하는 원자가 더 큰 구조의 일부인 것으로 생각될 때 2개의 부분 사이의 화학 결합을 의미한다. 일 양태에서, 본원에서 기재한 기가 결합일 때, 참조된 기는 존재하지 않으며, 이에 의해 결합이 나머지 확인된 기 사이에 형성되게 한다.
- [0599] 용어 "부분"은 분자의 특정 세그먼트 또는 작용기를 의미한다. 화학적 부분은 흔히 분자에 매립되거나 매달린 화학적 실체로 인정된다.
- [0600] 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 참조된 기가 할로겐, -CN, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(알킬), -C(=O)N(알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(알킬), -S(=O)₂N(알킬)₂, 알킬, 사이클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설포시드, 아릴설포시드, 알킬설폰, 및 아릴설폰으로부터 개별적으로 그리고 독립적으로 선택되는 1개 이상의 추가 기(들)에 의해 임의로 치환되는 것을 의미한다. 일부 다른 실시형태에서, 임의 치환기는 할로겐, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄알킬), -C(=O)N(C₁-C₄알킬)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(C₁-C₄알킬), -S(=O)₂N(C₁-C₄알킬)₂, C₁-C₄알킬, C₃-C₆사이클로알킬, C₁-C₄플루오로알킬, C₁-C₄ 헤테로알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄플루오로알콕시, -SC₁-C₄알킬, -S(=O)C₁-C₄알킬, 및 -S(=O)₂C₁-C₄알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, 임의 치환기는 할로겐, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, 및 -OCF₃으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, 치환된 기는 이전 기 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다. 일부 실시형태에서, 지방족 탄소 원자(비환식 또는 환식) 위 임의 치환기는 옥소(=O)를 포함한다.
- [0601] 본원에서 사용되는 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분에 관해 용어 "허용 가능한"은 치료되는 대상의 종합적인 건강에 대한 지속적인 유해 작용이 없다는 것을 의미한다.
- [0602] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절하다"는 단지 예로서, 타깃의 활성을 향상시키는 것, 타깃의 활성을 억제하는 것, 타깃의 활성을 제한하는 것, 또는 타깃의 활성을 연장하는 것을 포함하여, 타깃의 활성을 변경하도록 타깃과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 것을 의미한다.
- [0603] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절 물질"은 타깃과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자를 의미한다. 상호작용은 작용제, 부분 작용제, 역 작용제, 길항제, 분해제(degrader), 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 조절 물질은 길항제이다. 일부 실시형태에서, 조절 물질은 분해제이다.
- [0604] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하다", "투여하는", "투여", 등은 생물학적 작용의 원하는 부위에 화합물 또는 조성물의 전달을 가능하게 하는데 사용될 수 있는 방법을 의미한다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장 내 경로, 비경구 주사(정맥 내, 피하, 복강 내, 근육 내, 혈관 내 또는 주입을 포함), 국소 및 직장 투여를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 통상의 기술자는 본원에서 기재한 화합물 및 방법으로서 사용될 수 있는 투여 기술에 친숙하다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물 및 조성물은 경구로 투여된다.
- [0605] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "동시 투여" 등은 단일 환자에게 선택된 치료제의 투여를 포함하는 것으로 여겨지고, 약품이 같거나 다른 투여 경로에 의해 또는 같거나 다른 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0606] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 투여되는 약품 또는 화합물의 충분한 양을 의미하며, 이는 치료되는 질병 또는 상태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화할 것이다. 결과는 질병의 정후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 생물계의 임의의 다른 원하는 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질병 증상에서 임상적으로 유의한 감소를 제공하는데 필요한, 본원에서 개시한 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별적인 경우에 적합한 "유효"량은 기술, 예컨대 용량 증가 연구를 사용하여 임의로 결정된다.
- [0607] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "강화하다" 또는 "강화하는"은 효능 또는 기간에서 원하는 효과를 증가시키거나 지속하는 것을 의미한다. 따라서 치료제의 효과를 강화하는 것에 관해, 용어 "강화하는"은 효능 또는 기간에서 계에 대한 다른 치료제의 효과를 증가시키거나 지속하는 능력을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이,

"강화 유효량"은 원하는 계에서 또 다른 치료제의 효과를 강화하는데 적합한 양을 의미한다.

- [0608] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학 배합물"은 1종 초파의 활성 성분의 혼합 또는 배합으로부터 얻어지고, 활성 성분의 고정(fixed) 배합물 및 비고정 배합물을 둘 다 포함하는 제품을 의미한다. 용어 "고정 배합물"은 활성 성분, 예를 들어 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 보조 약품(co-agent)이 환자에게 동시에 단일 실체 또는 투여량의 형태로 둘 다 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정 배합물"은 활성 성분, 예를 들어 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 보조 약품이 환자에게 별도 실체로서 동시에, 함께 또는 특정의 개재하는 제한 시간 없이 순차로 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여로 환자의 신체에 2종의 화합물의 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.
- [0609] 용어 "키트" 및 "제품"은 동의어로서 사용된다.
- [0610] 용어 "대상" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유동물 강: 인간, 침팬지와 같은 비인간 영장류, 및 다른 유인원과 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개, 및 고양이와 같은 가축; 설치류, 예컨대 래트, 마우스 및 기니아 퍼그, 등을 포함하는 실험 동물의 임의 구성원을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 일 양태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0611] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방적으로 및/또는 치료적으로, 질병 또는 상태의 적어도 한 증상을 경감하거나, 약화시키거나 개선하거나, 추가 증상을 방지하거나, 질병 또는 상태를 억제하거나, 예를 들어 질병 또는 상태의 발현을 저지하거나, 질병 또는 상태를 완화시키거나, 질병 또는 상태의 퇴행을 야기하거나, 질병 또는 상태가 원인이 된 상태를 완화시키거나, 질병 또는 상태의 증상을 중단하는 것을 포함한다.
- [0612] **약학 조성물**
- [0613] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 약학 조성물로 제제화된다. 약학 조성물은 약학적으로 사용되는 제제로 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 비활성 성분을 사용하여 종래의 방식으로 제제화된다. 적합한 제제는 선택된 투여의 경로에 좌우된다. 본원에서 기재한 약학 조성물의 요약은 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)]에서 발견되며, 본원에서 이러한 개시 내용에 대해 참조로서 원용한다.
- [0614] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 단독으로 또는 약학적으로 허용 가능한 캐리어, 부형제 또는 희석제와 조합하여, 약학 조성물로 투여된다. 본원에서 기재한 화합물 및 조성물의 투여는 작용 부위에 화합물의 전달을 가능하게 하는 임의 방법에 의해 수행될 수 있다. 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 상태와 질환에 좌우될 수 있지만, 이를 방법은 경장 경로(구강, 위 또는 십이지장 공급관, 직장 좌제 및 직장 관장제를 포함), 비경구 경로(동맥 내, 심장 내, 피 내, 십이지장 내, 골수 내, 근육 내, 골 내, 복강 내, 경막 내, 혈관 내, 정맥 내, 유리체 내, 경막 외 및 피하를 포함하여, 주사 또는 주입), 흡입, 경피, 경점막, 설하, 협축 및 국소(경피, 피부, 관장제, 안약, 귀약, 비강 내, 질 내) 투여를 통한 전달을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 단지 예로서, 본원에서 기재한 화합물은 예를 들어 수술 중 국소 주입, 크림 또는 연고와 같은 국소 도포, 주사, 카테테르, 또는 이식재에 의해 치료가 필요한 영역에 국소로 투여될 수 있다. 투여는 또한 이병 조직 또는 기관의 부위에 직접 주사에 의한 것일 수 있다.
- [0615] 일부 실시형태에서, 경구투여에 적합한 약학 조성물은 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카시에(cachet) 또는 정제와 같은 분리 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체에 용액 또는 혼탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션으로서 제시된다. 일부 실시형태에서, 활성 성분은 볼러스(bolus), 연질약 또는 페이스트로서 제시된다.
- [0616] 경구로 사용될 수 있는 약학 조성물은 정제, 젤라틴으로 제조된 압입형 캡슐, 그 외에 젤라틴과 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의, 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분과 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의로 결합제, 불활성 희석제, 또는 윤활, 표면활성제 또는 분산제와 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태로 활성 성분을 적합한 장치에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 적합한 장치에서 불활성 액체 희석제로 축축해진 분말화 화합물을 혼합함으로써 제

조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제는 코팅되거나 금을 내고, 내부에 활성 성분의 지속 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화된다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 투여량으로 있어야 한다. 압입형 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제 및 임의로 안정화제와 혼화하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 유동 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 혼탁될 수 있다. 일부 실시형태에서, 안정화제가 첨가된다. 당의정 코어에 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적으로, 농축된 당 용액이 사용될 수 있으며, 이는 임의로 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 확인을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 염료 또는 안료가 첨가될 수 있다.

[0617] 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 주사에 의해, 예를 들어 볼러스 주사 또는 연속 주입에 의해 비경구 투여용으로 제제화된다. 주사용 제제는 첨가된 보존제와 함께, 단위 제형으로, 예를 들어 앰플로 또는 다용량 컨테이너로 제시될 수 있다. 조성물은 이러한 형태를 유성 또는 수성 비이클 중 혼탁액, 용액 또는 에멀션으로서 취할 수 있으며, 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 배합제를 함유할 수 있다. 조성물은 단위 용량 또는 다용량 컨테이너, 예를 들어 밀봉 앰플과 바이알로 제시될 수 있으며, 분말 형태로 또는 사용 전 즉시 멸균 액 캐리어, 예를 들어 식염수 또는 멸균 주사용 중류수의 첨가만을 필요로 하는 동결 건조된(친액화) 상태로 보관될 수 있다. 즉시 주사액 및 혼탁액이 이전에 기재한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0618] 비경구 투여용 약학 조성물은 항산화제, 완충제, 정균제 및 제제에 대상 수용자의 혈액과 등장성을 부여하는 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성(유성) 멸균 주사액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비이클은 함께 유와 같은 지방 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 혼탁액은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 혼탁액은 또한 적합한 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시켜 고 농축 용액의 제조를 가능하게 하는 약품을 함유할 수 있다.

[0619] 약학 조성물은 또한 데포제로서 제제화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제제는 이식에 의해(예를 들어 피하로 또는 근육 내로) 또는 근육 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서 예를 들어 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일에서 에멀션으로서) 또는 이온 교환 수지와 제제화될 수 있거나, 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.

[0620] 구강 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 정제, 로젠지, 향정, 또는 종래의 방식으로 제제화된 겔의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같은 향미 기초 원료에 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0621] 약학 조성물은 또한 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 다른 글리세라이드와 같은 종래의 좌제 베이스를 함유하는, 좌제 또는 정체 관장제와 같은 직장 조성물로 제제화될 수 있다.

[0622] 약학 조성물은 국소로, 즉 비전신 투여에 의해 투여될 수 있다. 이는 표피 또는 구강 외부에 본 발명의 화합물의 도포 및 화합물이 혈류에 상당량 진입하지 않도록 귀, 눈 및 코에 이러한 화합물의 적절 주입을 포함한다. 비교하여, 전신 투여는 경구, 정맥 내, 복강 내 및 근육 내 투여를 의미한다.

[0623] 국소 투여에 적합한 약학 조성물은 겔, 도포제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트와 같은, 피부를 통해 염증 부위로 침투에 적합한 액체 또는 반액체 제제, 및 눈, 귀 또는 코에 투여하는데 적합한 점적제를 포함한다. 활성 성분은 국소 투여에 대해 0.001% 내지 10% w/w, 예를 들어 제제의 1 중량% 내지 2 중량%를 포함한다.

[0624] 흡입에 의한 투여를 위한 약학 조성물은 편리하게도 취입기, 분무기 가압 팩 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 다른 편리한 수단으로부터 전달된다. 가압 팩은 적합한 추진제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 구비함으로써 결정될 수 있다. 대안으로, 흡입 또는 취입에 의한 투여를 위해, 약학 제제는 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물과 적합한 분말 베이스 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은 단위 제형으로, 예를 들어 분말이 흡입기 또는 취입기를 써서 투여될 수 있는, 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩으로 제시될 수 있다.

[0625] 본원에서 기재한 화합물 및 조성물은 특히 상기에 언급한 성분 외에 제제의 형태에 관해 논의가 되고 있는 종래의 다른 약품을 당연히 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 약품은 향미제를 포함할 수 있다.

[0626] **투여 방법 및 치료 계획**

일 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 오토탁신 활성의 억제 또는 감소로부터 이익을 얻는 포유동물에서 질병 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에서 본원에서 기재한 질병 또는 상태 중 어느 하나를 치료하는 방법은 본원에서 기재한 1종 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 활성 대사 상물, 전구 약물, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하는 약학 조성물을 상기 포유동물에 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

특정 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 처치를 위해 투여된다. 특정 치료적 응용 분야에서, 조성물은 이미 질병 또는 상태를 겪고 있는 환자에게 질병 또는 상태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하는데 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도를 위한 유효량은 질병 또는 상태의 중증도와 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우된다. 치료 유효량은 용량 증가 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.

예방 응용 분야에서, 본원에서 기재한 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질병, 질환 또는 상태에 걸리기 쉽거나 그렇지 않으면 이들의 위험에 처한 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중, 등에 좌우된다. 환자에 사용될 때, 이러한 용도를 위한 양은 질병, 질환 또는 상태의 중증도와 과정, 이전 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우될 것이다. 일 양태에서, 예방 처치는 이전에 치료되는 질병의 적어도 한 증상을 경험하였고, 현재 차도가 있는 포유동물에게 질병 또는 상태의 증상의 복귀를 방지하기 위해, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

환자의 상태가 개선되지 않는 특정 실시형태에서, 의사의 재량으로 환자의 질병 또는 상태의 증상을 경감하거나 그렇지 않으면 제어하거나 제한하기 위해 화합물의 투여는 장기로, 즉 환자의 수명 전체를 포함하여, 연장된 기간 동안 투여된다.

환자의 상태가 개선되는 특정 실시형태에서, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간 동안 일시적으로 감소하거나 일시적으로 중단된다(즉, "휴약"). 구체적인 실시형태에서, 휴약의 기간은 단지 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 또는 28일 초과를 포함하여, 2일 내지 1년이다. 휴약 중 용량 감소는 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 포함하여, 단지 예로서 10%-100%이다.

일단 환자 상태의 개선이 일어났으면, 유지 용량이 필요한 경우 투여된다. 이어서, 구체적인 실시형태에서, 투여량 또는 투여의 빈도, 또는 둘 다는 증상의 함수로서 개선된 질병, 질환 또는 상태가 유지되는 수준으로 감소한다. 그러나 특정 실시형태에서, 환자는 증상의 재발 시 장기적으로 간헐적 처치를 필요로 한다.

이러한 양에 상응하는 제공된 약품의 양은 특정 화합물, 질병 상태와 이의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상 또는 호스트의 신원(예를 들어, 체중, 성별)과 같은 요인에 따라 달라지지만, 그럼에도 예를 들어 투여되는 구체적인 약품, 투여 경로, 치료되는 상태, 및 치료되는 대상 또는 호스트를 포함하여, 케이스를 둘러싸는 특정 상황에 따라 결정된다.

그러나 일반적으로 성인 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 1일당 0.01 mg-5000 mg의 범위이다. 일 양태에서, 성인 치료에 사용되는 용량은 1일당 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다. 일 실시형태에서, 바람직한 용량은 편리하게도 단일 용량으로 또는 동시에 또는 적절한 간격에서 투여되는 분할 용량, 예를 들어 1일당 2, 3, 4 이상의 서브 용량으로 제시된다.

일 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 적합한 1일 투여량은 체중 당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 1일 투여량 또는 제형에서 활성의 양은 개별 치료 계획에 관해 여러 변수를 기준으로 본원에서 제시한 범위보다 더 낮거나 더 높다. 다양한 실시형태에서, 1일 및 단위 투여량은 사용된 화합물의 활성, 치료될 질병 또는 상태, 투여의 모드, 개별 대상의 조건, 치료되는 질병 또는 상태의 중증도, 및 의사의 판단을 포함하나, 이들에 한정되지 않는 여러 변수에 따라 변경된다.

이러한 치료 계획의 독성과 치료 효능은 LD₅₀ 및 ED₅₀의 결정을 포함하나, 이들에 한정되지 않는, 세포 배양체 또는 실험 동물에서 표준 약학 과정에 의해 결정된다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이며, 이것은 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비로서 표시된다. 특정 실시형태에서, 세포 배양 시험과 동물 연구로부터 얻어지는 데

이터는 인간을 포함하여, 포유동물에서 사용하기 위한 치료 유효 1일 투여량 범위 및/또는 치료 유효 단위 투여량을 제제화하는데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물의 1일 투여량은 최소 독성을 가진 ED₅₀을 포함하는 혈중 농도의 범위 내에 있다. 특정 실시형태에서, 1일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 사용되는 제형 및 사용되는 투여의 경로에 따른 이러한 범위 내에서 달라진다.

[0637] 일부 실시형태에서, 간 독성은 적합한 생체 내 시험으로 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 간 독성은 간 표지 ALT, AST, AlkP 및 빌리루빈의 수준에서 어떤 증가를 관찰함으로써 평가된다. 예를 들어, 적합한 개 간 독성 연구에서, 화합물 (1-34)는 바람직하지 못한 높은 간 표지를 나타냈으며, 반면에 화합물 (1-13)은 동일한 효과를 나타내지 않았다. 일부 실시형태에서, 화합물 (1-13)에 대해 100 mpk에서 5일간 투여될 때 간 표지 ALT, AST, AlkP 및 빌리루빈의 증가가 관찰되지 않았다.

[0638] 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 (a) 포유동물에 전신으로 투여하고/하거나; (b) 포유동물에 경구로 투여하고/하거나; (c) 포유동물에 정맥 내로 투여하고/하거나; (d) 포유동물에 주사에 의해 투여하고/하거나; (e) 포유동물에 국소로 투여하고/하거나; (f) 포유동물에 비전신으로 또는 국소로 투여하는 추가 실시형태가 이전에 언급한 양태 중 어느 하나에 있다.

[0639] (i) 화합물을 1일 1회 투여하거나; (ii) 화합물을 1일의 기간에 걸쳐 포유동물에 다수 회 투여하는 추가 실시형태를 포함하여, 화합물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 추가 실시형태가 이전에 언급한 양태 중 어느 하나에 있다.

[0640] (i) 화합물을 단일 용량으로서 연속으로 또는 간헐적으로 투여하며; (ii) 다중 투여 사이의 시간이 매 6 시간이고; (iii) 화합물을 포유동물에 8 시간마다 투여하며; (iv) 화합물을 포유동물에 12 시간마다 투여하고; (v) 화합물을 포유동물에 4 시간마다 투여하는 추가 실시형태를 포함하여, 화합물의 유효량의 다중 투여를 포함하는 추가 실시형태가 이전에 언급한 양태 중 어느 하나에 있다. 추가 또는 대체 실시형태에서, 방법은 휴약을 포함하며, 여기서 화합물의 투여가 일시적으로 중단되거나 투여되는 화합물의 용량이 일시적으로 감소하며; 휴약의 종료에, 화합물의 투여가 재개된다. 일 실시형태에서, 휴약의 기간은 2일 내지 1년으로 달라진다.

[0641] 경우에 따라서는, 본원에서 기재한 1종 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 1종 이상의 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적합하다. 특정 실시형태에서, 약학 조성물은 추가로 1종 이상의 항암제를 포함한다.

[0642] 일 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물 중 하나의 치료 유효성은 보조제의 투여에 의해 향상된다(즉, 보조제는 홀로 최소 치료 유용성을 가지지만, 또 다른 치료제와 조합하여, 환자에 대한 전체 치료 유용성이 향상된다). 또는, 일부 실시형태에서, 환자가 경험하는 유용성은 본원에서 기재한 화합물 중 하나를 또한 치료 유용성을 가지는 또 다른 약품(또한 치료 계획을 포함하는)과 함께 투여함으로써 증가한다.

[0643] 구체적인 일 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 제2 치료제와 동시에 투여되며, 여기서 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 제2 치료제는 치료되는 질병, 질환 또는 상태의 상이한 양상을 조절하며, 이로써 치료제 단독 투여보다 더 큰 전체 유용성을 제공한다.

[0644] 어쨌든, 치료되는 질병, 질환 또는 상태와 관계없이, 환자가 경험하는 전체 유용성은 단순히 2종의 치료제의 상가이거나 환자는 상승 유용성을 경험한다.

[0645] 특정 실시형태에서, 본원에서 개시한 화합물의 상이한 치료 유효 투여량은 본원에서 개시한 화합물이 1종 이상의 추가 약품, 예컨대 추가 치료 유효 약물, 보조제 등과 조합하여 투여될 때 약학 조성물을 제제화하는데 및/또는 치료 계획에 이용될 것이다. 병용 치료 계획에서 사용하기 위한 약물 및 다른 약품의 치료 유효 투여량은 임의로 활성제 자체에 대해 상기에 제시된 수단과 유사한 수단에 의해 결정된다. 또한, 본원에서 기재한 예방/치료의 방법은 메트로놈식 투여의 사용을 포함하며, 즉 독성 부작용을 최소화하기 위해 더 빈번한, 더 낮은 용량을 제공한다. 일부 실시형태에서, 병용 치료 계획은 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여가 본원에서 기재한 제2 약품에 의한 치료 전, 동안, 또는 후에 개시되며, 제2 약품에 의한 치료 중 어느 때까지 또는 제2 약품에 의한 치료의 종료 후까지 계속되는 치료 계획을 포함한다. 이것은 또한 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 조합하여 사용되는 제2 약품이 동시에 또는 상이한 시기에 및/또는 치료 기간 중 줄어들거나 늘어나는 간격으로 투여되는 치료를 포함한다. 병용 치료는 추가로 환자의 임상 관리를 돋기 위해 몇 번이나 시작하고 중단하는 정기적 치료를 포함한다.

[0646] 구제를 구하는 상태(들)를 치료하거나, 예방하거나, 경감하는 투여 계획은 다양한 요인(예를 들어, 대상이 겪고 있는 질병, 질환 또는 상태; 대상의 연령, 체중, 성별, 식이법, 및 병상)에 따라 수정된다는 사실이 이해된다. 따라서 어떤 경우에, 실제로 사용되는 투여 계획은 달라지며, 일부 실시형태에서, 본원에서 제시한 투여 계획에서 벗어난다.

[0647] 본원에서 기재한 병용 요법에 대해, 동시 투여된 화합물의 투여량은 사용된 보조 약물의 형태, 사용된 특정 약물, 치료되는 질병 또는 상태 등에 따라 달라진다. 추가 실시형태에서, 1종 이상의 다른 치료제와 동시 투여될 때, 본원에서 제공되는 화합물은 1종 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 순차로 투여된다.

[0648] 병용 요법에서, 다중 치료제(이들 중 하나는 본원에서 기재한 화합물 중 하나이다)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 투여가 동시에면, 다중 치료제는 단지 예로서 단일의, 통일된 형태로, 또는 다중 형태로(예를 들어, 단일 환제로서 또는 2개의 별도 환제로서) 제공된다.

[0649] 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 그 외에 병용 요법은 질병 또는 상태의 발생 전, 동안 또는 후에 투여되며, 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 시기는 달라진다. 따라서 일 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 예방약으로서 사용되며, 질병 또는 상태의 발생을 방지하기 위해 상태 또는 질병을 발생하는 성향이 있는 대상에게 연속으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화합물 및 조성물은 증상의 발현 중에 또는 이의 발현 후 가능한 한 빨리 대상에게 투여된다. 구체적인 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물은 질병 또는 상태의 발현이 검출되거나 의심된 후 실현 가능한 한 빨리, 그리고 질병의 치료에 필요한 시간 동안 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료에 필요한 기간은 달라지며, 치료 기간은 각 대상의 구체적인 필요성에 맞춰 조정된다. 예를 들어, 구체적인 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물 또는 화합물을 함유하는 제제는 적어도 2주, 약 1 개월 내지 약 5 년간 투여된다.

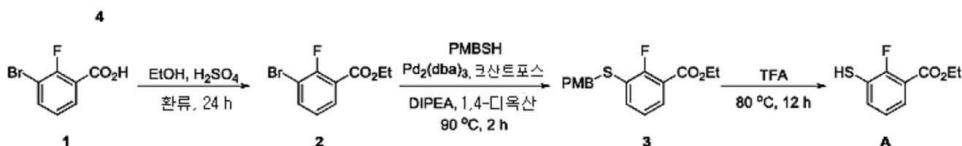
[0650] 일부 실시형태에서, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 화학 요법, 호르몬 차단 요법, 방사선 요법, 일클론 항체, 또는 이들의 조합과 병용하여 투여된다.

[0651] 화학 요법은 항암제의 사용을 포함한다.

실시예

[0653] 하기 실시예는 예시 목적만으로 제공되며, 본원에서 제공되는 특허청구범위를 한정하지 않는다.

에틸 2-플루오로-3-미캡토벤조에이트(중간체 A)의 합성:



[0655]

단계 1: 에틸 3-브로모-2-플루오로벤조에이트(2)의 합성:

[0656] 에탄올(400 mL) 중 3-브로모-2-플루오로벤조산 1(25.0 g, 114.15 mmol)의 교반 용액에 진한 H₂SO₄(3 mL)를 실온에서 첨가하여 환류 온도에서 24 시간 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고, 물(300 mL), 염수(300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 화합물 2(26.0 g, 92%)를 밝은 황색 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88–7.84 (m, 1H), 7.72–7.69 (m, 1H), 7.08–7.04 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

단계 2: 에틸 2-플루오로-3-((4-메톡시벤즈일)티오)벤조에이트(3)의 합성:

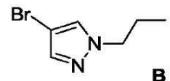
[0657] N₂ 가스로 퍼징함으로써 1,4-디옥산(250 mL)을 30 분간 탈기하고, 여기에, 1,4-디옥산(50 mL; 탈기된) 중 화합물 2(13.2 g, 53.4 mmol)의 용액, (4-메톡시페닐)메탄티올(PMBSH)(8.2 g, 53.4 mmol), 크산트포스(1.54 g, 2.66 mmol), 디이소프로필 에틸아민(19.6 mL, 106.8 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(1.22 g, 1.33 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C로 가열하여 2 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 헥산(450 mL)으로 희석하여 실온에서 15 분간 교반하였다. 생성된 용액을 셀라이트로 여과하여 헥산(100 mL)으로 세척하였다. 여과액을 물(250 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하

에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 3-4% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 3(15 g, 88%)을 담황색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.78-7.74 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.41(q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.41(t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (ESI): 89.7%; m/z 318.9 ($\text{M} + \text{H}^+$); (칼럼: X 셀렉트(Select) CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.22 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0660] 단계 3: 에틸 2-플루오로-3-머캅토벤조에이트(A)의 합성:

TFA(54.5 mL) 중 화합물 3(30.0 g, 93.75 mmol)의 교반 용액을 80°C로 가열하여 불활성 분위기 하에 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 빙냉수(100 mL)에 용해시키고, 고체 중탄산나트륨으로 염기성화한 다음 EtOAc(2 x 200 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 3% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 A(11.7 g, 62%)를 엷은 갈색 시럽으로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.70-7.66 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 1H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 91.8%; m/z 199.0 ($\text{M} + \text{H}^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 2.60 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

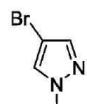
[0662] 4-브로모-1-프로필-1H-피라졸(중간체 B)의 합성:



[0663]

THF(100 mL) 중 4-브로모-1H-피라졸(25.0 g, 170.10 mmol)의 용액을 THF(200 mL) 중 NaH (10.2 g, 255.0 mmol; 오일에서 60%)에 0°C에서 불활성 분위기 하에 적가한 다음 30 분간 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 실온으로 가온하여 추가 45 분간 교반을 계속하였다. 여기에, 요오도프로판(31.8 g, 204.12 mmol)을 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(40 mL)로 급랭시켜 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 2-5% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 B(4-브로모-1-프로필-1H-피라졸; 27.3 g, 86%)를 무색 오일로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 189 ($\text{M} + \text{H}^+$).

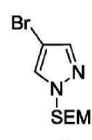
[0665] 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸(중간체 C)의 합성:



[0666]

요오도프로판 대신에 EtI 를 사용한 것을 제외하고, 중간체 B에 대한 과정 후, 중간체 C를 담황색 액체로서 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).

[0668] 4-브로모-1-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-1H-피라졸(중간체 D)의 합성:



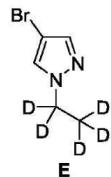
[0669]

요오도프로판 대신에 SEM 염화물을 사용한 것을 제외하고, 중간체 B에 대한 과정 후, 중간체 D를 황색 고체로서

제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.52 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H).

[0671]

4-브로모-1-(에틸- d_5)-1H-피라졸(중간체 E)의 합성:

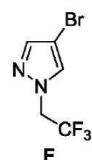


[0672]

요오도프로판 대신에 요오드화에틸- d_5 를 사용한 것을 제외하고, 중간체 B에 대한 과정 후, 중간체 E를 무색 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H).

[0674]

4-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸(중간체 F)의 합성:

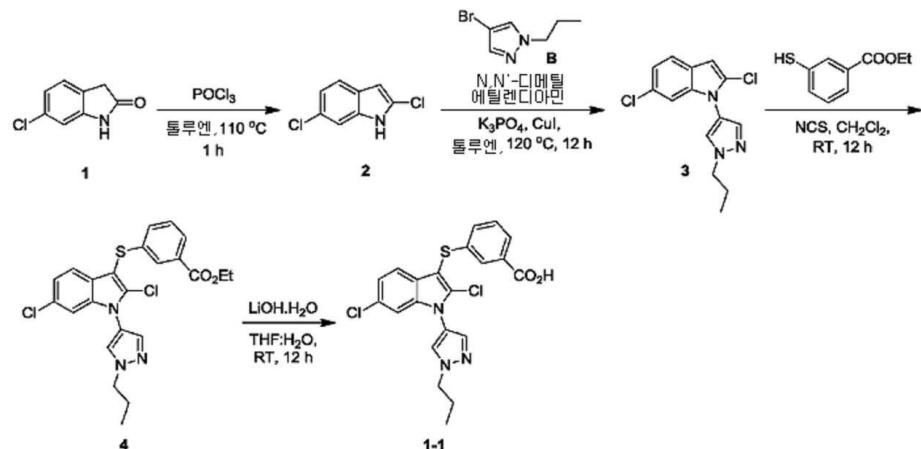


[0675]

요오도프로판 대신에 1,1,1-트리플루오로-2-요오도에탄 및 NaH/THF 대신에 Cs₂CO₃/DMF를 사용한 것을 제외하고, 중간체 B에 대한 과정 후, 중간체 F를 무색 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.67 (q, 2H).

[0677]

실시예 1: 3-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 1-1)의 합성



[0678]

단계 1: 2,6-디클로로-1H-인돌(2)의 합성:

[0680]

불활성 분위기 하에 톨루엔(25 mL) 중 6-클로로인돌린-2-온 1(500 mg, 2.99 mmol)의 교반 용액에 *N,N*-디메틸아닐린(362 mg, 2.99 mmol) 및 POCl₃(918 g, 5.98 mmol)을 실온에서 첨가하였고; 110°C로 가열하여 1 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 10% NaHCO₃ 수용액(30 mL)으로 급랭시켜 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 5% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2(350 mg, 63%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (br s, 1H), 7.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H); MS (ESI): m/z 184 (M - H⁺)

[0681]

단계 2: 2,6-디클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌(3)의 합성:

[0682]

불활성 분위기 하에 톨루엔(10 mL) 중 화합물 2(350 mg, 1.89 mmol)의 교반 용액에 4-브로모-1-프로필-1*H*-피라졸(중간체 B; 422 mg, 2.27 mmol), 인산칼륨(1 g, 4.72 mmol), *N,N*'-디메틸에틸렌 디아민(66.7 mg, 0.75 mmol) 및 CuI(36 mg, 0.18 mmol)를 실온에서 첨가하였고; 120°C로 가열하여 밀봉 튜브에서 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 미정제물을 얻었다. 이를 5-7% EtOAc/헥산을 사용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 3(200 mg, 36%)을 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 59.4%; m/z 294.2 (M + H⁺); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 4.66 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0683]

단계 3: 에틸 3-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-인돌-3-일)티오)벤조에이트(4)의 합성:

[0684]

불활성 분위기 하에 CH₂Cl₂(20 mL) 중 에틸 3-미캡토벤조에이트(124.9 mg, 0.68 mmol)의 교반 용액에 NCS(109 mg, 0.81 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 1 시간 교반하였다. 여기에, 화합물 3(200 mg, 0.68 mmol)을 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(25 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(3 x 25 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 조제용 HPLC에 의해 정제하여 화합물 4(15 mg, 5%)를 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.37-1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.01(t, J = 7.0 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 92.7%; m/z 475.8 (M + H⁺); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 5.03 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0685]

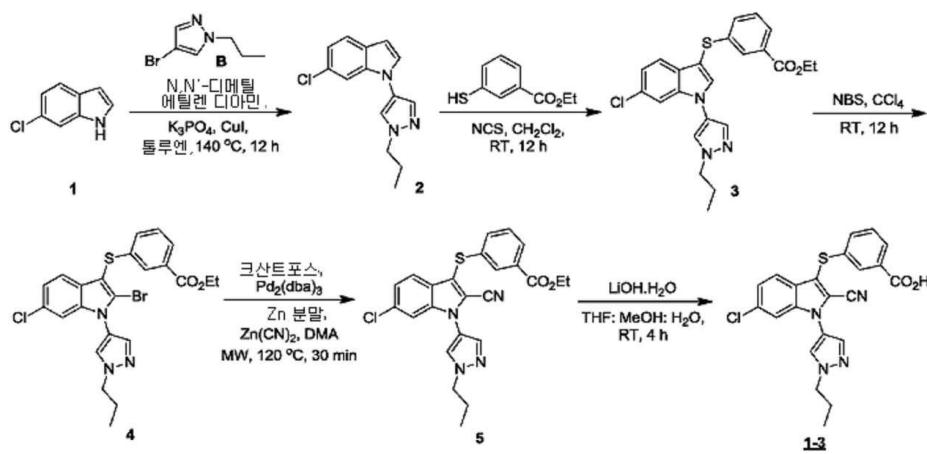
단계 4: 3-((2,6-디클로로-1-(1-프로필-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-인돌-3-일)티오)벤조산의 합성:

[0686]

불활성 분위기 하에 THF:H₂O(1:1, 5 mL) 중 화합물 4(15 mg, 0.031 mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O(5.3 mg, 0.12 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고, 시트르산으로 산성화한 다음 CH₂Cl₂(2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 표제 화합물 1-1(10 mg, 71%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.12 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.31 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 4.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 446.3 (M⁺); HPLC: 98.8%; (칼럼: 액큐티 (Acquity) BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.94 min; ACN: 0.025% TFA(aq); 0.5 mL/min).

[0687]

실시예 2: 3-((6-클로로-2-시)아노-1-(1-프로필-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 1-3)의 합성



[0688]

단계 1: 6-클로로-1-(1-프로필-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-인돌(2)의 합성:

[0690]

불활성 분위기 하에 톨루엔(25 mL) 중 6-클로로-1*H*-인돌 1(1.0 g, 6.62 mmol)의 교반 용액에 *N,N'*-디메틸에틸렌 디아민(233 mg, 2.64 mmol), 인산칼륨(3.50 g, 16.55 mmol) 및 4-브로모-1-프로필-1*H*-피라졸(중간체 B; 1.23 g, 6.62 mmol)을 실온에서 첨가하여 아르곤 하에 15 분간 탈기하였다. 여기에, CuI(126 mg, 0.66 mmol)를 첨가하여 튜브를 밀봉하였다. 반응 혼합물을 140°C로 가열하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 여과한 다음 여과액을 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 10-15% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2(1.5 g, 88%)를 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 93.3%; m/z 260.2 (M + H⁺); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 4.04 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0691]

단계 2: 에틸 3-((6-클로로-1-(1-프로필-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-인돌-3-일)티오)벤조에이트(3)의 합성:

[0692]

불활성 분위기 하에 CH₂Cl₂(20 mL) 중 에틸 3-미캡토벤조에이트(372 mg, 2.03 mmol)의 교반 용액에 NCS(271 mg, 2.03 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 45 분간 교반하였다. 여기에, 화합물 2(500 mg, 1.93 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 10-15% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 3(700 mg, 83%)을 황색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.24-7.23 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 72.2%; m/z 440.4 (M + H⁺); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 4.87 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0693]

단계 3: 에틸 3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-프로필-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-인돌-3-일)티오)벤조에이트(4)의 합성:

[0694]

CCl₄(10 mL) 중 화합물 3(100 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 NBS(44.85 mg, 0.25 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 10-15% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 4(55 mg, 47%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25-7.24 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 93.3%; m/z 520.8 (M + 2); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 5.02 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0695]

단계 4: 에틸 3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-프로필-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-인돌-3-일)티오)벤조에이트(5)의 합성:

[0696]

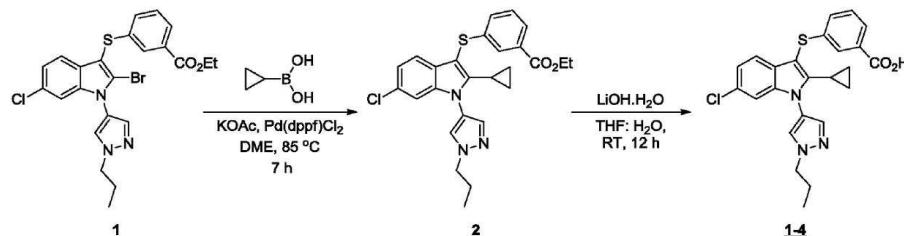
불활성 분위기 하에 DMA(20 mL) 중 화합물 4(200 mg, 0.38 mmol)의 교반 용액에 아연 분말(5.02 mg, 0.07 mmol), ZnCN₂(67.8 mg, 0.58 mmol), 크산트포스(89.5 mg, 0.15 mmol), Pd₂(dba)₃(70.85 mg, 0.07 mmol)을 실온에서 첨가하였고; 120°C로 마이크로파 하에 30 분간 가열하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 10-15% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 5(60 mg, 33%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 92.5%; m/z 465 (M + H⁺); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 4.04 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.92 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0697] 단계 5: 3-((6-클로로-2-시아노-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산의 합성:

불활성 분위기 하에 THF:MeOH:H₂O(3:1:1, 5 mL) 중 화합물 5(60 mg, 0.12 mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O(16.3 mg, 0.38 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 4 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(15 mL)로 희석하고, pH ~ 2.0으로 시트르산에 의해 산성화하였다. 얻어진 고체를 여과한 다음 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 **1-3**(20 mg, 35%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 96.4%; m/z 435.4 (M - H⁺); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 3.19 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min); HPLC: 94.6%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.78 min; ACN: 0.025% TFA(aq); 0.5 mL/min).

[0699] 실시예 3: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 1-4)의 합성



[0700]

[0701] 단계 1: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조에이트(2)의 합성:

불활성 분위기 하에 DME(20 mL) 중 에틸 3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조에이트 **1**(실시예 2, 단계 3; 100 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 사이클로프로필보론산(16.6 mg, 0.19 mmol), KOAc(56.8 mg, 0.58 mmol)를 실온에서 첨가하여 15 분간 탈기하였다. 여기에, Pd(dppf)Cl₂(28.3 mg, 0.038 mmol)를 첨가하고, 85°C로 가열하여 7 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(3 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 8-10% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 43 mg의 51% 순도를 가진 화합물 **2**를 제공하였다. 불순 물질을 조제용 HPLC에 의해 정제하여 순수 화합물 **2**(25 mg, 27%)를 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.76-1.75 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87-0.84 (m, 2H); LC-MS (ESI): 89.7%; m/z 480.5 (M+ H⁺); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.83 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

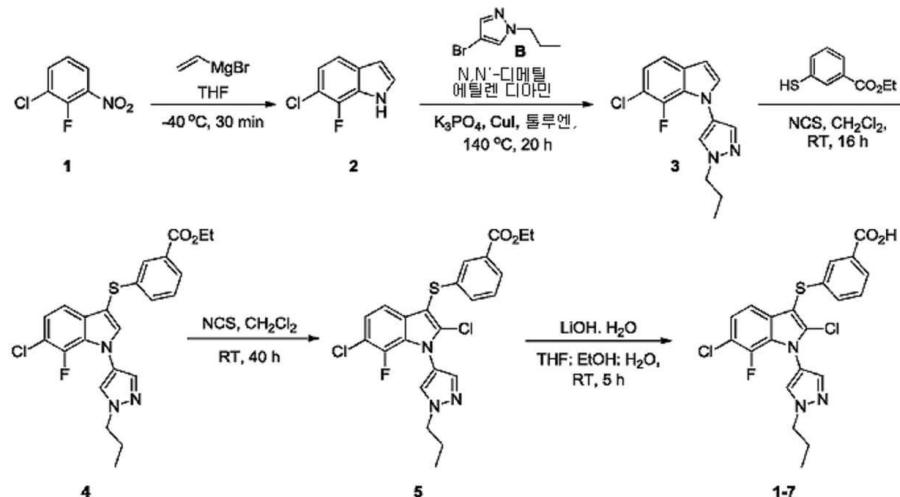
[0703] 단계 2: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산의 합성:

불활성 분위기 하에 THF:H₂O(1:1, 5 mL) 화합물 **2**(25 mg, 0.05 mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O(6.5 mg, 0.15 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(15 mL)로 희석하고, 시트르산으로 산성화한 다음 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 *n*-펜탄(2 x 5 mL)으로 분말화하여 표제 화합물 **1-4**(10 mg, 43%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),

7.68 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 4.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 5H), 0.85-0.82 (m, 2H); **MS (ESI):** m/z 452.3 ($M + H^+$); **HPLC:** 86.9%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 3.00 min; ACN: 0.025% TFA(aq); 0.5 mL/min.

[0705]

실시예 4: 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 1-7)의 합성



[0706]

단계 1: 6-클로로-7-플루오로-1H-인돌(2)의 합성:

[0708]

불활성 분위기 하에 THF(100 mL) 중 1-클로로-2-플루오로-3-니트로벤젠 1(10.0 g, 56.98 mmol)의 교반 용액에 브롬화 비닐 마그네슘(THF 용액에서 1M; 170 mL, 170.94 mmol)을 실온에서 첨가하였고, -40°C로 냉각시켜 30 분간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액(50 mL)으로 급랭시켜, $EtOAc(2 \times 50 mL)$ 로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 NH_4Cl 용액(40 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 2% $EtOAc$ /헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2(1.1 g, 11.4%)를 갈색 오일로서 제공하였다. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (br s, 1H), 7.31(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H).

[0709]

단계 2: 6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌(3)의 합성:

[0710]

불활성 분위기 하에 톨루엔(15 mL) 중 화합물 2(1.1 g, 6.48 mmol)의 교반 용액에 N,N' -디메틸 에틸렌 디아민(229 mg, 2.60 mmol), 인산칼륨(3.44 g, 16.27 mmol), 4-브로모-1-프로필-1H-페라졸(중간체 B; 1.21 g, 6.50 mmol), CuI (124 mg, 0.65 mmol)를 실온에서 첨가하였고, 아르곤 하에 15 분간 털기하였고; 140°C로 가열하여 밀봉 튜브에서 20 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 $EtOAc(30 mL)$ 로 희석하고, 여과한 다음 여과액을 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 8-10% $EtOAc$ /헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 3(1.3 g, 72%)을 갈색 액체로서 제공하였다. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.13 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.99-1.91(m, 2H), 0.97 (t, J = 8.0 Hz, 3H); **LC-MS (ESI):** 93.5%; m/z 278.2 ($M + H^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 4.08 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0711]

단계 3: 에틸 3-((6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조에이트(4)의 합성:

[0712]

불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (5 mL) 중 에틸 3-미 кап토벤조에이트(66 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 NCS(48.2 mg, 0.36 mmol)를 실온에서 첨가하여 50 분간 교반하였다. 여기에, 화합물 3(100 mg, 0.36 mmol)을 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(25 mL)로 희석하여

CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 9% EtOAc/헥산을 사용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 4(100 mg, 61%)를 무색 시럽으로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LC-MS: 94.6%; m/z 458.4 ($M + H^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 x 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.91 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

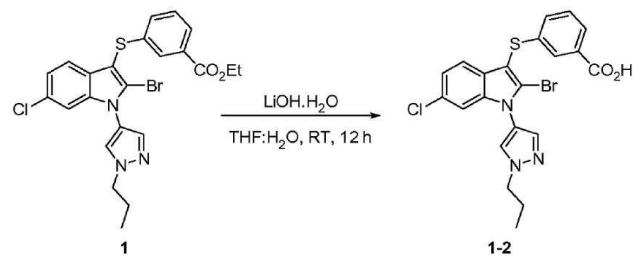
[0713] 단계 4: 에틸 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조에이트(5)의 합성:

[0714] 불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (3 mL) 중 화합물 4(150 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 NCS(87 mg, 0.65 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 16 시간 교반한 후, NCS(87 mg, 0.65 mmol)를 실온에서 다시 첨가하여 추가 24 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(15 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 7% EtOAc/ *n*-헥산을 사용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 5(100 mg, 62%)를 갈색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 97.6%; m/z 492.4 ($M + H^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 x 3.0 mm, 3.5 μm); RT 5.07 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0715] 단계 5: 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산의 합성:

[0716] 불활성 분위기 하에 THF:EtOH:H₂O(3:1:1, 5 mL) 중 화합물 5(100 mg, 0.20 mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O(25.6 mg, 0.61 mmol)를 실온에서 첨가하여 5 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고, Et₂O(2 x 10 mL)로 세척하였다. 수성 층을 1N HCl로 산성화하여 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 *n*-펜тан(2 x 5 mL)으로 분말화하여 표제 화합물 1-7(60 mg, 64%)을 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.90 (br s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 4H), 4.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 464.2 ($M + H^+$); HPLC: 99.1%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.94 min; ACN: 0.025% TFA(aq); 0.5 mL/min).

[0717] 실시예 5: 3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산(화합물 1-2)의 합성



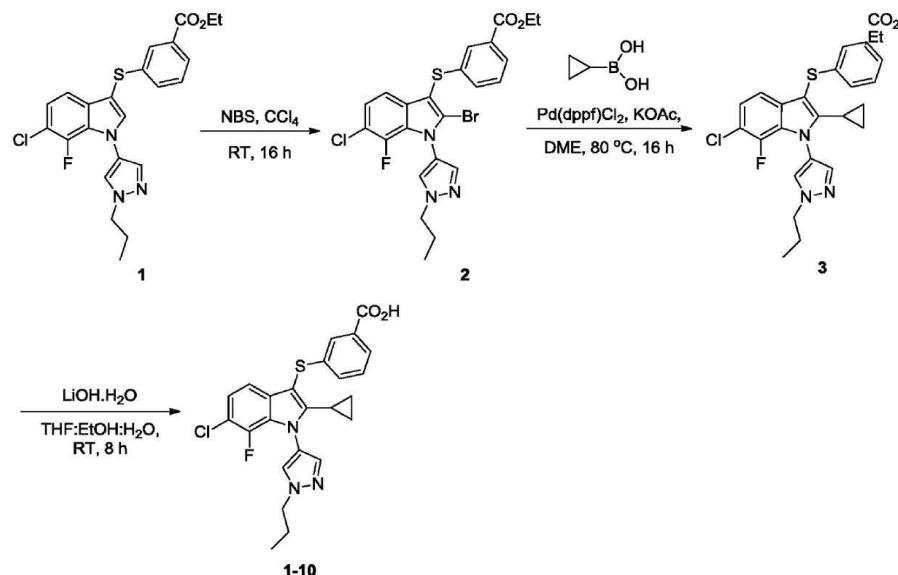
[0718]

[0719] 불활성 분위기 하에 THF:H₂O(1:1, 10 mL) 중 에틸 3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조에이트 1(실시예 2, 단계 3; 70 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O(17 mg, 0.40 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 실온으로 가온하여 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(15 mL)로 희석하여, 시트르산에 의해 pH ~ 2.0으로 산성화하였다. 얻어진 고체를 여과한 다음 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 1-2(50 mg, 76%)를 회백색 고체로서 제공하였다.

였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (s, 1H), 7.77–7.75 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.20–7.16 (m, 2H), 4.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02–1.93 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 90.8%; m/z 488.8 ($M - \text{H}^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 3.35 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min); HPLC: 96.4%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.96 min; ACN: 0.025% TFA(aq); 0.5 mL/min.

[0720]

실시예 6: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조산 (화합물 1-10)의 합성



[0721]

단계 1: 에틸 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조에이트 (2)의 합성:

[0723]

불활성 분위기 하에 CCl_4 (10 mL) 중 에틸 3-((6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조에이트 1(실시예 4, 단계 3; 500 mg, 1.09 mmol)의 교반 용액에 NBS(391 mg, 2.18 mmol)를 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 10% EtOAc /헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2(360 mg, 62%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (br s, 1H), 7.80–7.78 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.29–7.27 (m, 2H), 7.24–7.23 (m, 1H), 7.16–7.13 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01–1.95 (m, 2H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS (ESI): 97.6%; m/z 536.8 ($M + \text{H}^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 5.03 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0724]

단계 2: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)벤조에이트(3)의 합성:

[0725]

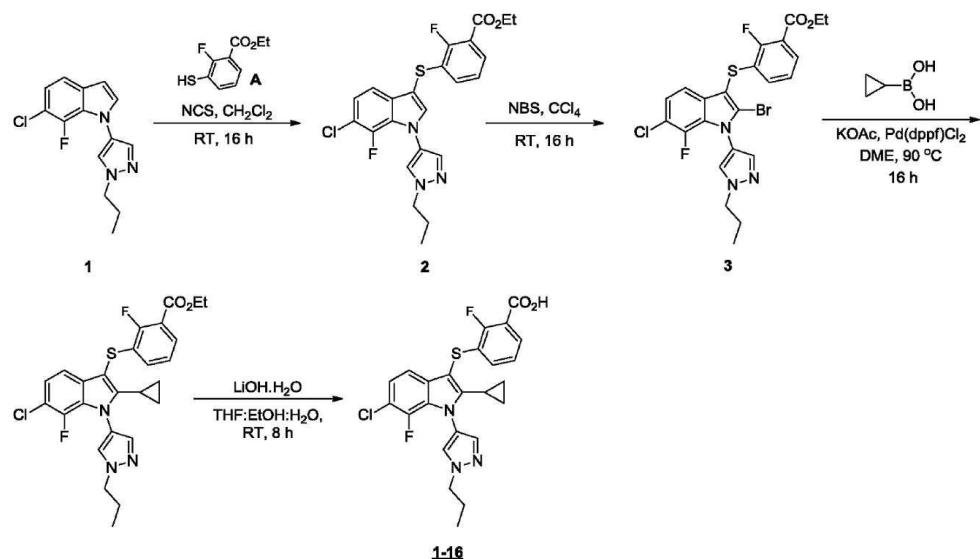
불활성 분위기 하에 DME(5 mL) 중 화합물 2(360 mg, 0.67 mmol)의 교반 용액에 KOAc (197 mg, 2.01 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (98 mg, 0.13 mmol), 사이클로프로필보론산(57.8 mg, 0.67 mmol)을 실온에서 첨가하여 Ar 하에 20 분간 탈기하였고; 80 °C로 가열하여 16 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 희석하고, 셀라이트로 여과시켰다. 여과액을 물(25 mL), 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 및 그 후 조제용 HPLC에 의해 정제하여 순수 화합물 3(50 mg, 15%)을 백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25–7.18 (m, 2H), 7.12

(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06–7.05 (m, 1H), 4.33 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.00–1.95 (m, 2H), 1.70–1.69 (m, 1H), 1.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.07–1.05 (m, 2H), 0.99–0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.87–0.84 (m, 2H); **LC-MS (ESI):** 99.7%; m/z 498.5 ($M + H^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 5.11 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

단계 3: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-프로필-1/-파라졸-4-일)-1/-인돌-3-일)티오)벤조산의 합성:

불활성 분위기 하에 THF:EtOH:H₂O(3:1:1, 5 mL) 중 화합물 3(50 mg, 0.10 mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O(12.6 mg, 0.30 mmol)를 실온에서 첨가하여 8 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고, 1N HCl에 의해 pH~2로 산성화하여 CH₂Cl₂(2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 *n*-펜탄(2 x 5 mL)으로 분말화하고, 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 **1-10**(25 mg, 53 %)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.90 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19–7.16 (m, 3H), 4.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.87–1.78 (m, 3H), 0.95–0.92 (m, 2H), 0.87–0.80 (m, 5H); MS (ESI): m/z 470.7 (M + H⁺); HPLC: 97.8%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 3.00 min; ACN: 0.025% TFA(aq); 0.5 mL/min).

실시예 7: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 1-16)의 합성



단계 1: 에틸 3-((6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트
(2)의 합성:

불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (3 mL) 중 에틸 2-플루오로-3-미capt오벤조에이트(중간체 A; 108 mg, 0.54 mmol)의 교반 용액에 NCS(72 mg, 0.54 mmol)를 실온에서 첨가하여 1 시간 교반하였다. 여기에, 화합물 1(실시예 4, 단계 2; 150 mg, 0.54 mmol)을 첨가하여 16 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(25 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 10% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 2(130 mg, 50%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 1H), 7.67–7.64 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 7.17–7.14 (m, 1H), 7.01–6.94 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.98–1.94 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 8.0 Hz, 3H); LC-MS(ESI): 97.6%; m/z 476.7 ($\text{M} + \text{H}^+$); (칼럼: X 셀렉트

CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 4.84 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0732] 단계 2: 에틸 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

불활성 분위기 하에 CCl₄(3 mL) 중 화합물 2(200 mg, 0.42 mmol)의 교반 용액에 NBS(150 mg, 0.84 mmol)를 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. 반응을 TLC 및 LC-MS에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 10-15% EtOAc/헥산을 사용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 3(100 mg, 43%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71-7.67 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS(ESI): 98.1%; m/z 556.2 (M⁺ + 2); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 4.94 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

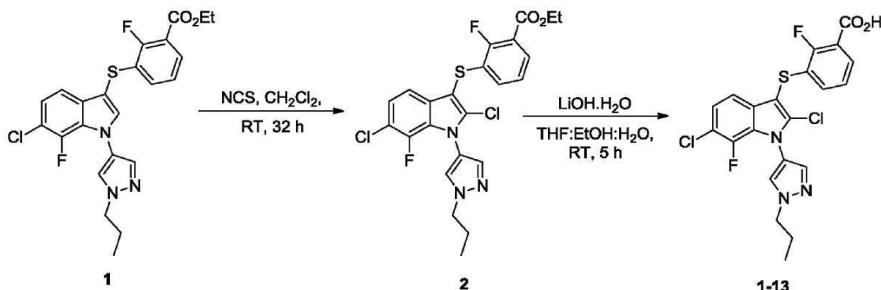
[0734] 단계 3: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(4)의 합성:

불활성 분위기 하에 DME(5 mL) 중 화합물 3(260 mg, 0.47 mmol)의 교반 용액에 사이클로프로필보론산(40.4 mg, 0.47 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂(69 mg, 0.09 mmol), KOAc(138 mg, 1.41 mmol)를 실온에서 첨가하였고; 90°C로 가열하여 16 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로서 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 7-9% EtOAc/헥산을 사용한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 70 mg의 화합물 4를 제공하였고, 이를 조제용 HPLC에 의해 더 정제하여 순수 화합물 4(20 mg, 9%)를 황색 시럽으로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08-1.06 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87-0.84 (m, 2H); LC-MS(ESI): 99.9%; m/z 516.5 (M + H⁺); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μ m); RT 5.00 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0736] 단계 4: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산의 합성:

불활성 분위기 하에 THF:EtOH:H₂O(3:1:1, 2.5 mL) 중 화합물 4(30 mg, 0.058 mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O(7.3 mg, 0.17 mmol)를 실온에서 첨가하여 8 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고, Et₂O(2 x 10 mL)로 세척하였다. 수성 층을 1N HCl 용액으로 산성화하여 CH₂Cl₂(2 x 15 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 n-펜탄(5 mL)으로 분밀화하여 표제 화합물 1-16(25 mg, 89%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 3H), 6.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.87-1.76 (m, 3H), 0.95-0.93 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 5H); MS(ESI): m/z 488.4 (M + H⁺); HPLC: 99.7%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.88 min; ACN: 0.025% TFA(aq); 0.5 mL/min).

[0738] 실시예 8: 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1H-파라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 1-13)의 합성



[0739]

[0740]

단계 1: 에틸 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1/-피리졸-4-일)-1/-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(2)의 합성:

[0741]

CH_2Cl_2 (3 mL) 중 에틸 3-((6-클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1*H*-페라졸-4-일)-1*H*-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트 **1**(실시예 7, 단계 1; 100 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 NCS(33.7 mg, 0.25 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 8 시간 교반한 후, 추가 NCS(33.7 mg, 0.25 mmol)를 실온에서 첨가하여 24 시간 다시 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 놓축하여 미정제물을 얻었다. 이를 9-11% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **2**(50 mg, 47%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71-7.67 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS(ESI): 98.8%; m/z 510.4 ($\text{M}^+ \text{H}^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.94 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0742]

단계 2: 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-프로필-1/-페리졸-4-일)-1/-인들-3-일)티오)-2-플루오로벤조산의 합성:

[0743]

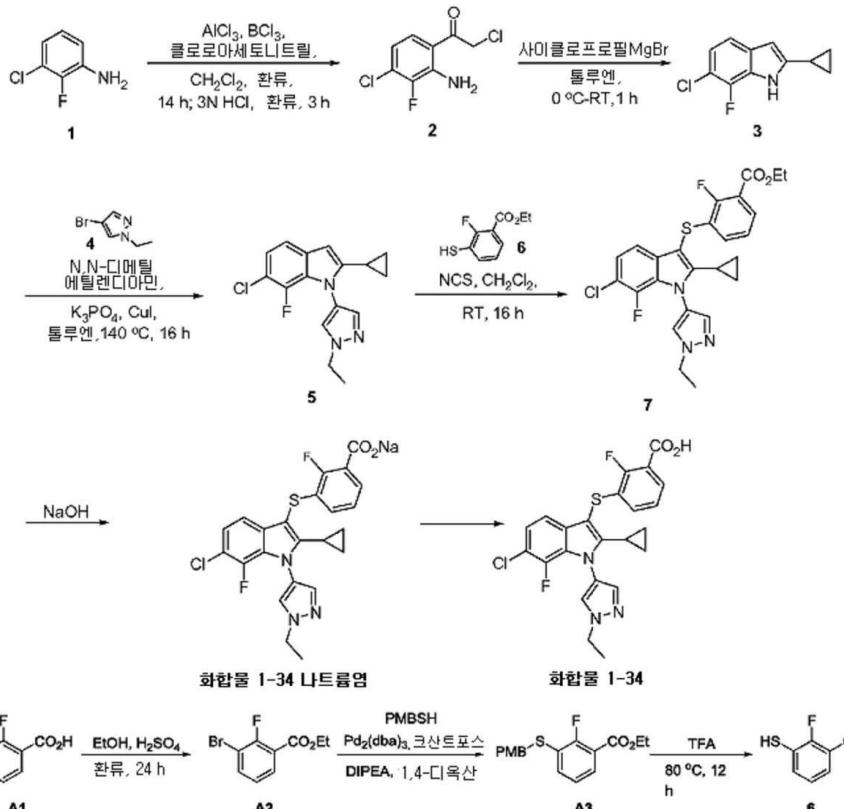
불활성 분위기 하에 THF:EtOH:H₂O(3:1:1, 5 mL) 중 화합물 2(50 mg, 0.09 mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O(12.3 mg, 0.29 mmol)를 실온에서 첨가하여 5 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고, 1N HCl로 산성화하여 CH₂Cl₂(2 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 n-펜тан(2 x 5 mL)으로 분말화하여 표제 화합물 **1-13**(15 mg, 34%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.24 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64–7.60 (m, 1H), 7.36–7.34 (m, 2H), 7.15–7.05 (m, 2H), 4.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.89–1.80 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS(ESI): 480.1(M – H⁺); HPLC: 97.0%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 2.86 min; ACN: 0.025% TFA(aq); 0.5 mL/min.

[0744]

실시예 9: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 1-34)의 합성:

[0745]

경로 1



[0746]

단계 1: 1-(2-아미노-4-클로로-3-플루오로페닐)-2-클로로에탄-1-온 (2)의 합성:

[0748]

CH₂Cl₂(80 mL) 중 AlCl₃(10.0 g, 75.01 mmol) 및 BCl₃(n-헥산에서 1M)(74 mL, 75.01 mmol)의 교반 용액에 3-클로로-2-플루오로아닐린 1(9.0 g, 6.18 mmol) 이후 CH₂Cl₂(20 mL) 중 클로로아세토니트릴(11.6 g, 153.64 mmol)의 용액을 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분간 교반시켰고; 환류 온도로 가열하여 추가 14 시간 유지하였다. 그 후 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 3N HCl 수용액(100 mL)을 첨가하고, 온도를 상승시켜 환류하고, 3 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(2 x 150 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 n-펜тан으로 분말화함으로써 정제하여 화합물 2(4.5 g, 33%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.61(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H).

[0749]

단계 2: 6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌(3)의 합성:

[0750]

톨루엔(50 mL) 중 화합물 2(4.5 g, 20.3 mmol)의 교반 용액에 브롬화 사이클로프로필 마그네슘(THF에서 0.5 M; 102.0 mL, 50.9 mmol)을 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15 분간 교반한 다음 실온으로 가온하여 교반을 추가 1 시간 계속하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(10 mL)으로 급랭시켜 EtOAc(3 x 75 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 겔 크로마토그래피; 1% EtOAc/헥산) 화합물 3(2.7 g, 63%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11.55 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.83-0.80 (m, 2H); LC-MS(ESI): 91.6%; m/z 208.1(M - H⁺); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm; RT 4.32 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0751]

단계 3: 4-브로모-1-에틸-1H-페라졸(4)의 합성:

[0752]

THF(400 mL) 중 NaH(34.0 g, 0.85 mol; 광유에서 60%)의 교반 용액에 THF(100 mL) 중 4-브로모-1H-페라졸(50

g, 0.34 mol)의 용액을 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하여 동일 온도에서 1 시간 유지하였다. 반응 혼합물을 0°C로 다시 냉각시키고, EtI(63.67 g, 0.408 mol)를 5 분간 천천히 첨가하였다. 생성 용액을 실온으로 가온시킨 다음 16 시간 교반하였다. 반응의 완료 후(TLC에 의해 검증됨), 반응 혼합물을 빙냉수(100 mL)로 급랭시켜 EtOAc(3 x 250 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 4-6% EtOAc/헥산) 화합물 4(43 g, 72%)를 담황색 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS(ESI): m/z 175.0 (M + H⁺).

[0753] 단계 4: 6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌(5)의 합성:

톨루엔(50 mL) 중 화합물 3(4.3 g, 20.5 mmol)의 교반 용액에 4-브로모-1-에틸-1H-페라졸 4(4.0 g, 22.8 mmol), 인산칼륨(11.0 g, 51.2 mmol), N,N'-디메틸에틸렌디아민(722 mg, 8.2 mmol) 및 Cu(I)I(390 mg, 2.0 mmol)을 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 용액을 아르곤으로 15 분간 퍼지한 다음 튜브를 밀봉하였다. 반응 혼합물을 140°C로 가열하여 16 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(50 mL)로 희석하여 여과하였다. 여과액을 물(40 mL), 염수(40 mL)로서 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 9% EtOAc/헥산) 화합물 5(3.9 g, 63%)를 짙은 갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 2H); LC-MS(ESI): 98.6%; m/z 304.3 (M + H⁺); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.23 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0755] 단계 5: 에틸 3-브로모-2-플루오로벤조에이트(A2)의 합성:

에탄올(400 mL) 중 3-브로모-2-플루오로벤조산 A1(25.0 g, 114.15 mmol)의 교반 용액에 진한 H₂SO₄(3 mL)를 실온에서 첨가하여 환류 온도에서 24 시간 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고, 물(300 mL), 염수(300 mL)로서 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 화합물 A2(26.0 g, 92%)를 밝은 황색 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88-7.84 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0757] 단계 6: 에틸 2-플루오로-3-((4-메톡시벤즈일)티오)벤조에이트(A3)의 합성:

N₂ 가스를 30 분간 퍼징함으로써 1,4-디옥산(250 mL)을 탈기하였고, 여기에, 1,4-디옥산(50 mL; 탈기됨) 중 화합물 A2(13.2 g, 53.4 mmol)의 용액, (4-메톡시페닐)메탄티올(PMBSH)(8.2 g, 53.4 mmol), 크산트포스(1.54 g, 2.66 mmol), 디이소프로필 에틸아민(19.6 mL, 106.8 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(1.22 g, 1.33 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C로 가열하여 2 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 헥산(450 mL)으로 희석하여 실온에서 15 분간 교반하였다. 생성된 용액을 셀라이트로 여과하여 헥산(100 mL)으로 세척하였다. 여과액을 물(250 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 3-4% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물 A3(15 g, 88%)을 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.78-7.74 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS(ESI): 89.7%; m/z 318.9 (M - H⁺); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.22 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0759] 단계 7: 에틸 2-플루오로-3-머캅토벤조에이트(6)의 합성:

TFA(54.5 mL) 중 화합물 A3(30.0 g, 93.75 mmol)의 용액을 80°C로 가열하여 불활성 분위기 하에 12 시간 교반하였다. 반응을 TLC에 의해 검증하였고; 반응의 완료 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 빙냉수(100 mL)에 용해시켰다, 고체 중탄산나트륨으로 염기성화한 다음 EtOAc(2 x 200 mL)로 추출하였다. 모은 유기

추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 3% EtOAc/헥산을 사용한 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물 **6**(11.7 g, 62%)을 엷은 갈색 시럽으로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.70–7.66 (m, 1H), 7.48–7.44 (m, 1H), 7.08–7.04 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 1H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS(ESI): 91.8%; m/z 199.0 ($M - \text{H}^+$); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 \times 3.0 mm, 3.5 μm); RT 2.60 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0761] 단계 8: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(7)의 합성:

[0762] 불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (30 mL) 중 에틸 2-플루오로-3-미캡토벤조에이트 **6**(2.8 g, 14.0 mmol)의 교반 용액에 NCS(1.9 g, 14.0 mmol)를 실온에서 첨가하여 2 시간 교반하였다. 여기에, CH_2Cl_2 (10 mL) 중 화합물 **5**(3.9 g, 12.8 mmol)를 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 80 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(2 x 200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 n-펜탄(2 X 50 mL)으로 분말화함으로써 정제하여 **7**(5.2 g, 81%)을 담황색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66–7.7.60 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79–6.75 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.08–1.04 (m, 2H), 0.89–0.84 (m, 2H); MS(ESI): m/z 502.5 ($M + \text{H}^+$); HPLC: 97.5%; (칼럼: 액퀴터 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 3.44 min; ACN: 0.025% TFA(aq); 0.5 mL/min).

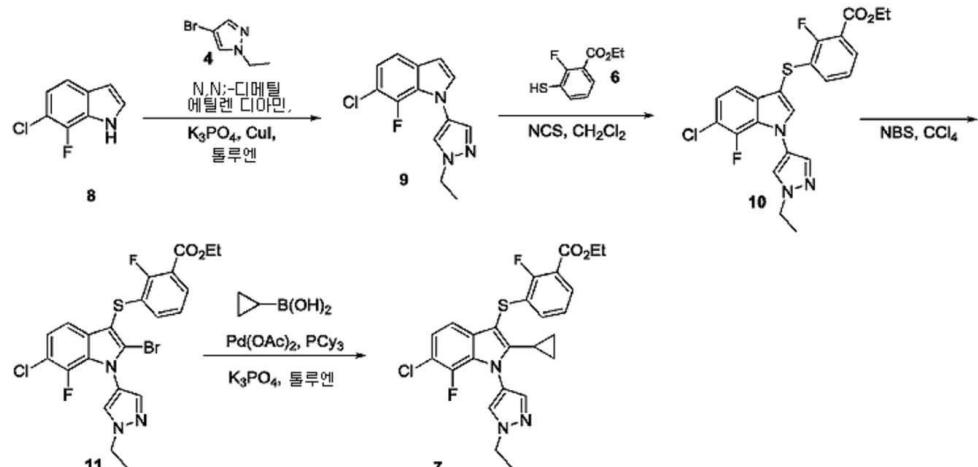
[0763] 단계 9: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-34 나트륨염)의 합성:

[0764] 1.0 M NaOH(10.25 mL, 10.2 mmol)를 THF/MeOH(3 : 1)(56 mL) 중 화합물 **7**(5.14 g, 10.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1.5 시간 가열하였다. 추가 1.0 M NaOH(0.23 mL, 0.2 mmol)를 반응물에 첨가하여 65°C에서 0.5 시간 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 미정제 산 나트륨염(5.12 g, 100%)을 엷은 핑크색 고체로서 제공하였다. THF/EtOH(4 : 1) (6 mL) 및 몇 방울의 물 중 미정제 고체(600 mg). 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시킨 다음 침전제를 형성하였다. 고체를 여과하고, THF/EtOH(9 : 1)로 세척하여 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-34 나트륨염; 449 mg)을 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.18–7.13 (m, 3H), 6.81 (t, 1H), 6.43–6.38 (m, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.84–1.72 (m, 1H), 1.42 (t, 3H), 0.96–0.93 (m, 2H), 0.84–0.80 (m, 2H); LC-MS: 474 (M^+).

[0765] 단계 9: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 1-34):

[0766] CH_2Cl_2 (1 mL) 및 물(1 mL)에 혼탁된 화합물 1-34 나트륨염(50 mg, 0.10 mmol)에 pH 3일 때까지 포화 시트르산을 첨가하였다. 혼탁액을 투명한 용액일 때까지 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제 물질을 얻고, 화합물 B를 백색 고체(33 mg, 70%)로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.22–7.06 (m, 3H), 6.80 (t, 1H), 4.21 (q, 2H), 1.84–1.72 (m, 1H), 1.42 (t, 3H), 0.96–0.88 (m, 2H), 0.86–0.80 (m, 2H); LC-MS: 474 (M^+).

[0767]

중간체 7에 대한 대체 경로:

[0768]

[0769]

단계 1: 6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌(9)의 합성:

[0770]

톨루엔(10 mL) 중 6-클로로-7-플루오로-1H-인돌 8(400 mg, 2.36 mmol)의 교반 용액에 4-브로모-1-에틸-1H-피라졸 4(상기 단계 3; 414 mg, 2.36 mmol), 인산칼륨(1.25 g, 5.91 mmol), N,N'-디메틸에틸렌디아민(84 mg, 0.95 mmol) 및 Cu(I)I(45 mg, 0.24 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 용액을 아르곤으로 퍼지하여 튜브를 밀봉하였다. 그 후 반응 혼합물을 140°C로 16 시간 가열하였다. 반응의 완료 후(TLC에 의해 검증됨), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 헥산(10 mL)으로 희석한 다음 셀라이트의 짧은 패드로 여과시켰다. 여과액을 물(2x10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 8-10% EtOAc/헥산) 화합물 9(224 mg, 36%)를 밝은 갈색의 걸쭉한 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.60-6.59 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.55 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS(ESI): 94.7%; m/z 264.1(M + H⁺); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 3.87 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0771]

단계 2: 에틸 3-((6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(10)의 합성:

[0772]

불활성 분위기 하에 CH₂Cl₂(4 mL) 중 에틸 2-플루오로-3-머캅토벤조에이트 6(상기 단계 7; 212 mg, 1.06 mmol)의 교반 용액에 NCS(156 mg, 1.16 mmol)를 0°C에서 첨가하여 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, CH₂Cl₂(1 mL) 중 화합물 3(280 mg, 1.06 mmol)을 천천히 첨가한 다음 실온에서 16 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(15 mL)로 희석하고, 물(2 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 8-10% EtOAc/헥산) 화합물 10(300 mg, 61%)을 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.64 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 4.39 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS(ESI): 98.6%; m/z 462.3 (M + H⁺); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.70 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0773]

단계 3: 에틸 3-((2-브로모-6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(11)의 합성:

[0774]

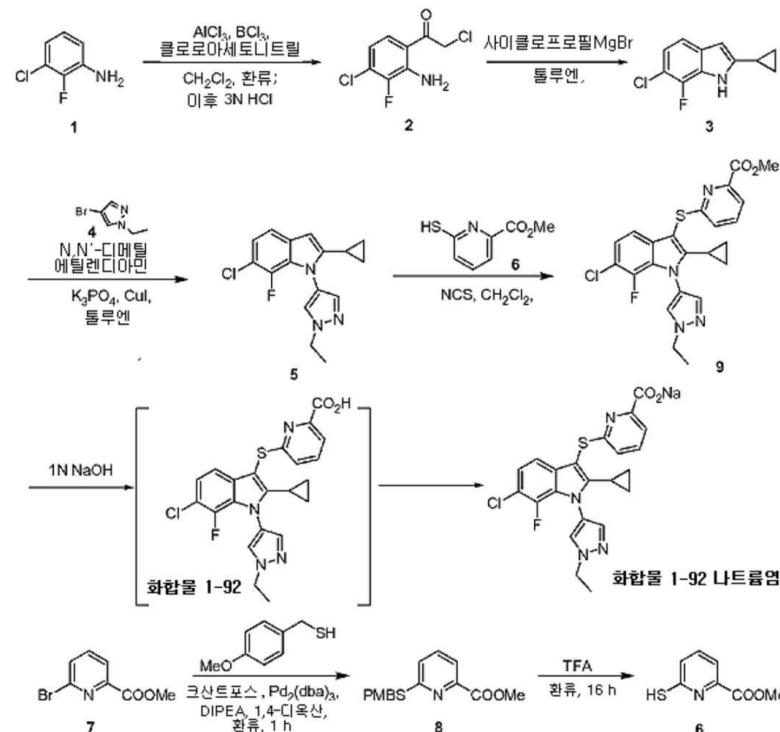
불활성 분위기 하에 CCl₄(10 mL) 중 화합물 10(200 mg, 0.43 mmol)의 교반 용액에 NBS(178 mg, 0.99 mmol)를 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(2 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과

한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 5-7% EtOAc/헥산) 화합물 11(180 mg, 77%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70–7.67 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.00–6.98 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS(ESI): 99.5%; m/z 542.4 (M⁺ + 2); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.80 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

[0775] 단계 4: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(7)의 합성:

[0776] 불활성 분위기 하에 톨루엔(10 mL) 중 화합물 11(150 mg, 0.27 mmol)의 용액을 실온에서 10 분간 아르곤으로 퍼지하였다. 여기에, 사이클로프로필보론산(48 mg, 0.55 mmol), 트리사이클로헥실포스핀(16 mg, 0.05 mmol), Pd(OAc)₂(6 mg, 0.02 mmol) 및 인산칼륨(202 mg, 0.01 mmol)을 실온에서 아르곤 하에 첨가하였다. 생성 용액을 실온에서 5 분간 아르곤으로 다시 퍼지하였다. 그 후 반응 혼합물을 환류 온도로 가열한 다음 3 시간 교반하였다. 반응을 TLC & LC-MS에 의해 검출하였고; 반응의 완료 후, 반응물을 실온으로 냉각하고, EtOAc(20 mL)로 희석하여 여과하였다. 여과액을 물(2 x 10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 정제하여(실리카 젤 크로마토그래피; 6% EtOAc/헥산) 7을 담황색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66–7.7.60 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79–6.75 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.08–1.04 (m, 2H), 0.89–0.84 (m, 2H); LC-MS(ESI): 92.9%; m/z 502.5 (M⁺); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.85 min; 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min); HPLC: 93.1%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 3.44 min; ACN: 0.025% TFA(aq); 0.5 mL/min).

[0777] 실시예 10: 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산(화합물 1-92)의 합성



[0778]

[0779] 단계 1: 1-(2-아미노-4-클로로-3-플루오로페닐)-2-클로로에탄-1-온 (2)의 합성:

[0780] CH₂Cl₂(80 mL) 중 AlCl₃(10.0 g, 75.01 mmol) 및 BCl₃(n-헥산에서 1M)(74 mL, 75.01 mmol)의 교반 용액에 3-클

로로-2-플루오로아닐린 **1**(9.0 g, 6.18 mmol) 이후 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 클로로아세토니트릴(11.6 g, 153.64 mmol)의 용액을 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였고; 환류 온도로 가열하여 추가 14 시간 유지하였다. 그 후 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 3N HCl 수용액(100 mL)을 첨가하고, 온도를 상승시켜 환류한 다음 3 시간 교반하였다. 반응의 완료 후 (TLC), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(50 mL)로 희석하고, CH_2Cl_2 (2 x 150 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 n-펜тан으로 분말화함으로써 정제하여 화합물 **2**(4.5 g, 33%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H).

[0781] 단계 2: 6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌(3)의 합성:

[0782] 툴루엔(50 mL) 중 화합물 **2**(4.5 g, 20.3 mmol)의 교반 용액에 브롬화 사이클로프로필 마그네슘(THF에서 0.5 M; 102.0 mL, 50.9 mmol)을 0°C에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 15 분간 교반한 다음 실온으로 가온하여 추가 1 시간 교반을 계속하였다. 반응의 완료 후 (TLC), 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액(10 mL)으로 급랭시켜 EtOAc (3 x 75 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 칼럼 크로마토그래피; 1% EtOAc /헥산) 화합물 **3**(2.7 g, 63%)을 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.55 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.83-0.80 (m, 2H); LC-MS(ESI): 91.6%; m/z 208.1(M - H^+); (칼럼: X 셀렉트 CSH C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.32 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0783] 단계 3: 6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-페라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌(5)의 합성:

[0784] 툴루엔(50 mL) 중 화합물 **3**(4.3 g, 20.5 mmol)의 용액에 4-브로모-1-에틸-1H-페라졸 4(실시예 2, 단계 3; 4.0 g, 22.8 mmol), 인산칼륨(11.0 g, 51.2 mmol), N,N'-디메틸에틸렌디아민(722 mg, 8.2 mmol) 및 Cu(I)I (390 mg, 2.0 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 반응 용액을 아르곤으로 15 분간 퍼지한 다음 튜브를 밀봉하였다. 반응 혼합물을 140°C로 가열하여 16 시간 교반하였다. 반응의 완료 후 (TLC), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc (50 mL)로 희석한 다음 여과하였다. 여과액을 물(40 mL), 염수(40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 칼럼 크로마토그래피; 9% EtOAc /헥산) 화합물 **5**(3.9 g, 63%)를 짙은 갈색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01(dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 2H); LC-MS(ESI): 98.6%; m/z 304.3 (M + H^+); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.23 min; 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0785] 단계 4: 메틸 6-((4-메톡시벤즈일)티오)페콜리네이트(8)의 합성:

[0786] 1, 4-디옥산(110 mL) 중 메틸 6-브로모페콜리네이트 **7**(8 g, 37.2 mmol)의 교반 용액에 (4-메톡시페닐)메탄티올(5.7 g, 37.0 mmol), 크산트포스(1.1 g, 1.9 mmol), 디이소프로필 에틸아민(13.6 mL, 74.0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (847 mg, 0.9 mmol)을 실온에서 첨가하고, 아르곤 하에 15 분간 탈기하였고; 가열 환류시켜 1 시간 교반하였다. 반응의 완료 후 (TLC), 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석하여 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카 젤 칼럼 크로마토그래피; 10% EtOAc /헥산) 화합물 **8**(8 g, 75%)을 황색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); LC-MS: 95.7%; 290.3 (M + 1); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.10 min. 5 mM NH_4OAc : ACN; 0.8 mL/min).

[0787] 단계 5: 메틸 6-머캅토페콜리네이트 (6)의 합성:

[0788] 트리플루오로아세트산(50 mL) 중 화합물 8(6 g, 20.7 mmol)의 교반 용액을 가열 환류시켜 16 시간 교반하였다. 반응의 완료 후 (TLC), 회발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고, NaHCO₃ 수용액(3 x 250 mL)으로 세척하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 화합물 6(3.5 g, 미정제)을 얇은 갈색 고체로서 얻었다. LC-MS: 61.1%; 170 (M⁺+1); (칼럼: X 셀렉트 C-18, 50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 1.41 min. 5 mM NH₄OAc: ACN; 0.8 mL/min).

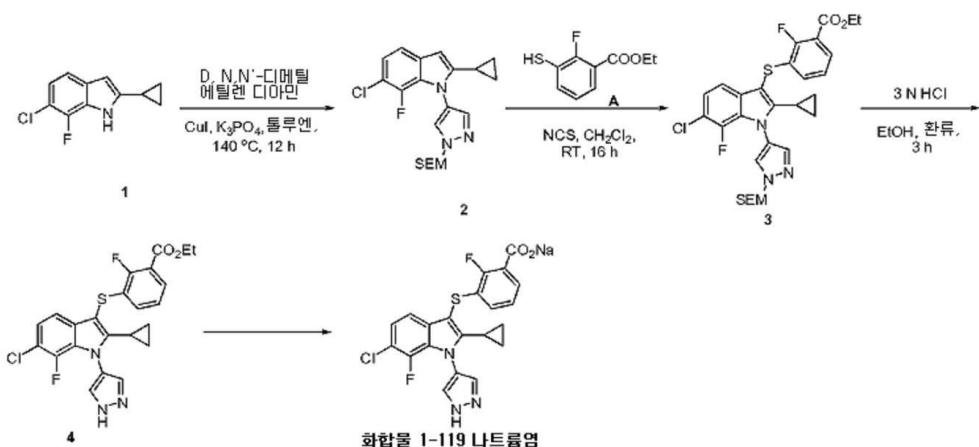
[0789] 단계 6: 메틸 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜리네이트 (9)의 합성:

[0790] CH₂Cl₂(50 mL) 중 메틸 6-머캅토피콜리네이트 6(3.15 g, 미정제)의 교반 용액에 NCS(2.49 g, 18.63 mmol)를 실온에서 첨가하여 1 시간 교반하였다. 여기에, CH₂Cl₂(50 mL) 중 인돌 5(5.6 g, 18.47 mmol)를 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. 반응의 완료 후 (TLC), 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL)로 희석하여 물(3 x 100 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카겔 칼럼 크로마토그래피; 10% EtOAc/헥산) 9(2.8 g, 32%)를 얇은 갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.58 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09-1.08 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H); LC-MS: 98.4%; m/z 471.4 (M + H⁺); (칼럼: X-셀렉트 CSH C-18, (50 × 3.0 mm, 3.5 μm); RT 4.25 min. 5.0 mM NH₄OAc(Aq): ACN; 0.8 mL/min); HPLC: 98.1%; (칼럼: 액퀴티 BEH C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μ); RT 3.02 min. ACN: 0.025% TFA(aq); 0.5 mL/min).

[0791] 단계 7: 6-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)피콜린산나트륨염(화합물 1-92 나트륨염)의 합성:

[0792] THF : 물(4:1)(40 mL) 중 화합물 9(2.81 g, 5.97 mmol)의 교반 용액에 1M NaOH 수용액(6.03 mL, 6.03 mmol)을 첨가하여 혼합물을 60°C에서 1 시간 가열하였다. 반응의 완료 후, 용매를 제거하여 화합물 1-92(2.83 g, 100%)를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS: 457 (M⁺+1).

[0793] 실시예 11: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-119)의 합성



[0794]

[0795] 단계 1: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-((2-(트리메틸실일)에톡시)메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

[0796] 단계 3에서 중간체 B 대신에 중간체 D를 사용한 것을 제외하고, 실시예 9, 단계 3 및 4의 과정 후, 표제 화합물 3을 얇은 갈색 시럽으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 6.5

Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.42 (q, 2H), 3.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70–1.65 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06–1.05 (m, 2H), 0.96 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 0.89–0.87 (m, 2H), 0.03 (s, 9H); LC-MS(ESI): m/z 604.6 ($M+H^+$).

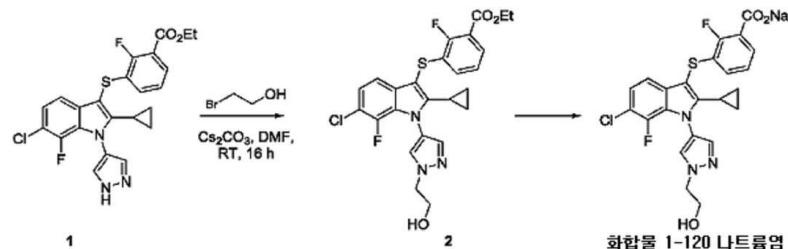
[0797] 단계 2: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(4)의 합성:

[0798] EtOH(17 mL) 중 화합물 3(140 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 3 N HCl(4 mL)을 실온에서 첨가하여 3 시간 가열 환류하였다. 반응의 완료 후 (TLC), 혼합물의 pH를 Et_3N (2 mL)으로 중성화하여 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 (Na_2SO_4) 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 n-펜탄으로 분말화하고, 감압 하에 건조시켜 4(90 mg, 90%)를 얇은 갈색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.21(br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.21–7.11(m, 3H), 6.84 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.34 (q, 2H), 1.81–1.76 (m, 1H), 1.32 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.93–0.90 (m, 2H), 0.84–0.79 (m, 2H); LC-MS(ESI): m/z 474.9 ($M+H^+$).

[0799] 단계 3: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-119)의 합성

[0800] THF : 물(3:1) (4 mL) 중 화합물 4(30 mg, 0.063 mmol)의 용액에 1M NaOH 수용액(0.063 mL, 0.063 mmol)을 실온에서 첨가한 다음 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응의 완료 후, 용매를 제거하여 화합물 1-119 나트륨염(29 mg, 100%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: m/z 446 ($M+1$).

[0801] 실시예 12: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-120)의 합성



화합물 1-120 나트륨염

[0802] 단계 1: 에틸

3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(2)의 합성:

[0804] 불활성 분위기 하에 DMF(10 mL) 중 인돌 1(실시예 11, 단계 3; 480 mg, 1.01 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (1.32 g, 4.05 mmol) 및 2-브로모에탄-1-올(152 mg, 1.27 mmol)을 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 (Na_2SO_4) 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 정제하여(실리카 젤; 55% EtOAc /헥산) 화합물 2(100 mg, 19%)를 무색 시럽으로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.62 (dt, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10–7.07 (m, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.41(q, 2H), 4.36–4.34 (m, 2H), 4.10 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.72 (br s, 1H), 1.74–1.67 (m, 1H), 1.41(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08–1.04 (m, 2H), 0.90–0.85 (m, 2H); LC-MS: m/z 518.7 ($M+H^+$).

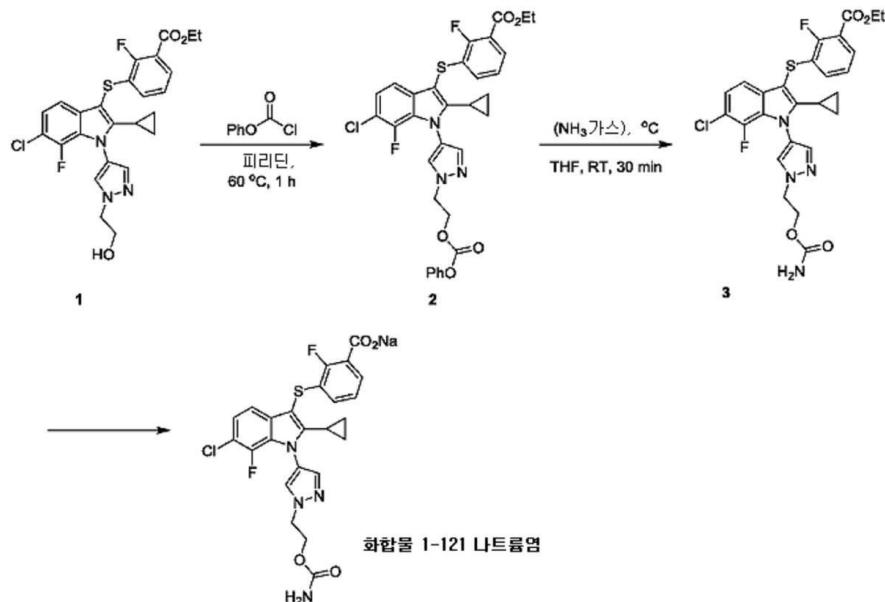
[0805] 단계 2:

3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-120)의 합성

[0806] 단계 3에서 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용한 것을 제외하고, 실시예 11, 단계 3의 과정 후, 표제 화합물 1-120 나트륨염을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z 490 ($M+1$).

[0807] 실시예 13: 3-((1-(1-(2-(카르바모일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인

돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-121)의 합성



[0808]

[0809]

단계 1: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2-페녹시카르보닐)옥시)에틸)-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(2)의 합성:

[0810]

불활성 분위기 하에 피리딘(2 mL) 중 인돌 1(실시예 12, 단계 1; 50 mg, 0.096 mmol)의 교반 용액에 페닐 클로로포르메이트(18 mg, 0.11 mmol)를 0°C에서 첨가하였고; 60°C로 가열하여 1 시간 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 1 N aq. HCl(5 mL)로 산성화하고, EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(10 mL)로서 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 정제하여 (실리카 겔; 30% EtOAc/헥산) 화합물 2(20 mg, 32%)를 황색 오일로서 제공하였다. **LC-MS(ESI):** m/z 638.5 (M+H⁺)

[0811]

단계 2: 에틸 3-((1-(1-(2-(카르바모일옥시)에틸)-1-파리졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-이돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

[0812]

불활성 분위기 하에 THF(3 mL) 중 화합물 2(20 mg, 0.031 mmol)의 교반 용액에 암모니아 가스로 0°C에서 15 분간 통과시켰고; 실온으로 가온하여 30 분간 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 미정제물을 n-펜탄으로 분밀화함으로써 정제한 다음(2 x 5 mL) 감압 하에 진조시켜 3(6 mg, 35%)을 얇은 갈색 오일로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11–7.08 (m, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 4.54–4.47 (m, 4H), 4.42 (q, 2H), 1.74–1.70 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.07–1.05 (m, 2H), 0.91–0.88 (m, 2H); LC-MS: m/z 561.7 (M^+H^+).

[0813]

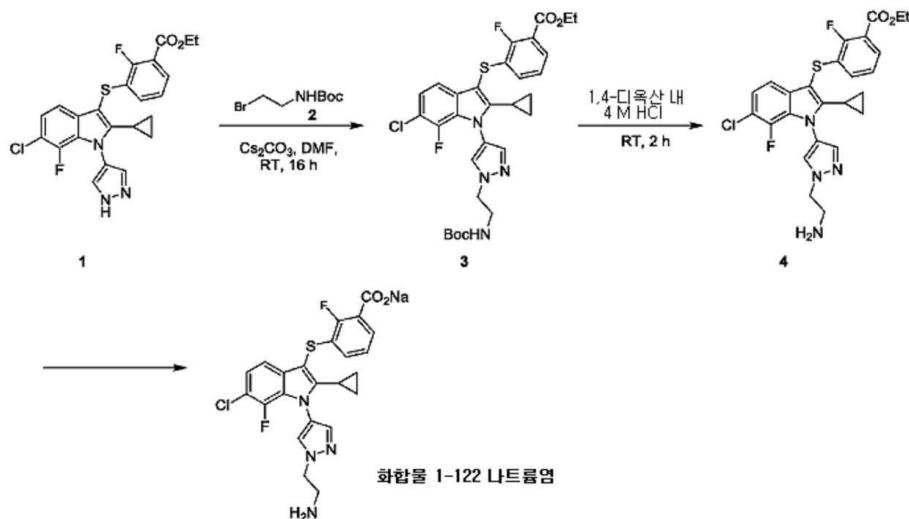
단계 3: 3-((1-(1-(2-(카르바모일옥시)에틸)-1/-페리졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1/-이돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-121)의 합성

[0814]

THF : 물(3:1) (4 mL) 중 화합물 3(5 mg, 0.009 mmol)의 용액에 1M NaOH 수용액(0.009 mL, 0.009 mmol)을 실온에서 밤새 첨가하였다. 반응의 완료 후, 용매를 제거하여 화합물 1-121 나트륨염(5 mg, 100%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: m/z 533 ($M+1$).

[0815]

실시예 14: 3-((1-(1-(2-아미노에틸)-1/-페라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1/-이돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-122)의 합성



[0816]

단계 1: 에틸 3-((1-(1-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

[0818]

불활성 분위기 하에 DMF(5 mL) 중 인돌 1(실시예 11, 단계 3; 300 mg, 0.63 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (310 mg, 0.95 mmol) 및 *tert*-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트 2(213 mg, 0.95 mmol)를 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl (10 mL)로 급랭시켜 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻고, 이를 정제하여(실리카겔; 30% $\text{EtOAc}/\text{헥산}$) 화합물 3(200 mg, 51%)을 무색 시럽으로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.71(s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.41(q, 2H), 4.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.65-2.04 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.06-1.03 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H); LC-MS: 517.4 (Des-Boc) ($M + H^+$).

[0819]

단계 2: 에틸 3-((1-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(4)의 합성:

[0820]

불활성 분위기 하에 1,4-디옥산(5 mL) 내 4.0 M HCl 중 화합물 3(200 mg, 0.32 mmol)의 용액을 0°C-실온에서 2 시간 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고, aq. NaHCO_3 (5 mL)으로 염기성화한 다음 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 다음 감압 하에 농축하여 4(130 mg, 81%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.22-7.11(m, 3H), 6.84 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84-1.80 (m, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92-0.91(m, 2H), 0.84-0.82 (m, 2H); MS: m/z 517.6 ($M + H^+$).

[0821]

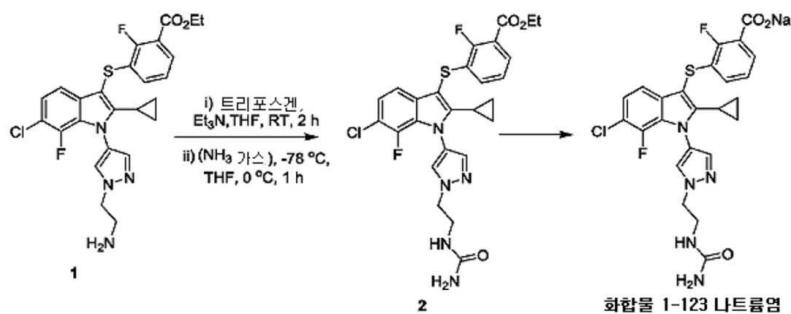
단계 3: 3-((1-(1-(2-아미노에틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-122)의 합성

[0822]

단계 3에서 중간체 4 대신에 중간체 4를 사용한 것을 제외하고, 실시예 11, 단계 3의 과정 후, 표제 화합물 1-122 나트륨염을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z 489 ($M+1$).

[0823]

실시예 15: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2-우레이도에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-123)의 합성



[0824]

단계 1: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2-우레이도에틸)-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(2)의 합성

[0825]

불활성 분위기 하에 THF(5 mL) 중 인돌 1(실시예 14, 단계 2; 80 mg, 0.15 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.04 mL, 0.31 mmol) 및 트리포스겐(18.3 mg, 0.06 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 1 시간 교반하고, 실온으로 가온하여 2 시간 교반하였다. 여기에 미정제 이소시아네이트의 용액을 암모니아 가스로 -78°C에서 10 분간 통과시켰고; 0°C로 가온하여 1 시간 교반하였다. 혼합물을 물로 화석하여 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 Et_2O (2 x 5 mL)로 분말화함으로써 정제하고, 감압 하에 건조시켜 2(30 mg, 34%)를 회백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.19 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22-7.11(m, 3H), 6.84 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.04-6.03 (m, 1H), 5.53 (br s, 2H), 4.33 (q, 2H), 4.21(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92-0.91(m, 2H), 0.87-0.85 (m, 2H); MS : m/z 560.6 ($M + \text{H}^+$).

[0826]

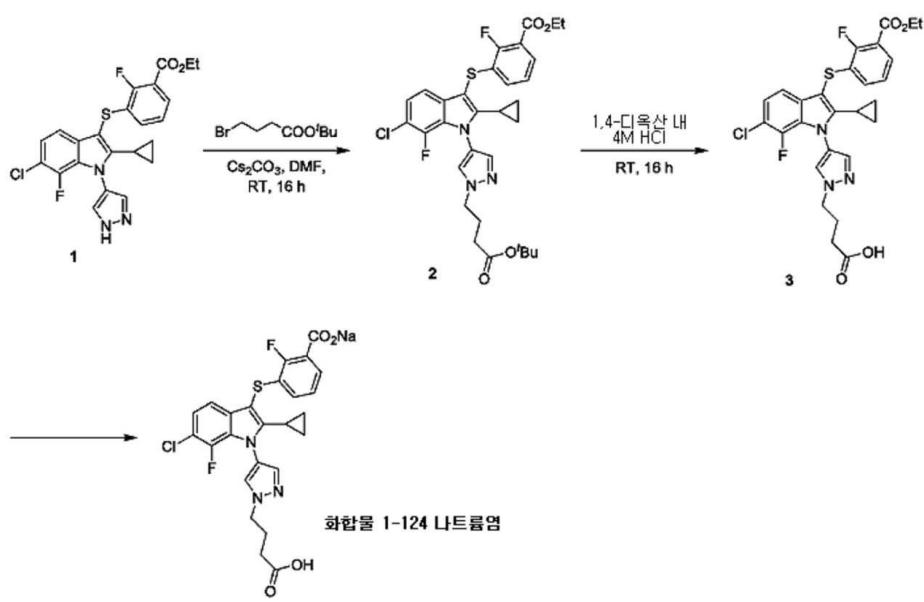
단계 2: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2-우레이도에틸)-1H-페라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-123)의 합성

[0827]

단계 3에서 중간체 3 대신에 중간체 2를 사용한 것을 제외하고, 실시예 13, 단계 3의 과정 후, 표제 화합물 1-123 나트륨염을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS : m/z 532 ($M+1$).

[0828]

실시예 16: 3-((1-(1-(3-카르복시프로필)-1H-페라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-124)의 합성



[0829]

단계 1: 에틸 3-((1-(1-(4-(tert-부톡시)-4-옥소부틸)-1H-페라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-

-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(2)의 합성:

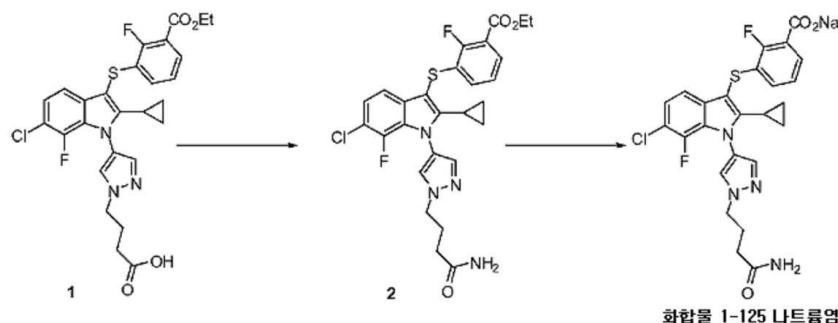
[0832] 불활성 분위기 하에 DMF(5 mL) 중 인돌 1(실시예 11, 단계 3; 200 mg, 0.42 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (206 mg, 0.63 mmol) 및 *tert*-부틸 4-브로모부타노에이트(141 mg, 0.63 mmol)를 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. 혼합물을 냉수(20 mL)로 희석하여 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 정제하여(실리카겔 크로마토그래피; 20% EtOAc /헥산) 화합물 2(180 mg, 70%)를 얇은 갈색 오일로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41(q, 2H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.28-2.19 (m, 4H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.41(t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06-1.02 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H); LC-MS(ESI): m/z 618.6 ($\text{M} + \text{H}^+$).

단계 2: 4-(4-(6-클로로-2-사이클로프로필-3-((3-(에톡시카르보닐)-2-플루오로페닐) 티오)-7-플루오로-1H-인돌-1-일)-1H-피라졸-1-일)부탄산(3)의 합성:

[0834] 불활성 분위기 하에 1,4-디옥산(2 mL) 내 4.0 M HCl 중 화합물 2(100 mg, 0.29 mmol)의 용액을 0°C-실온에서 16 시간 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 건조시키고, 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고, aq. NaHCO_3 (5 mL)으로 염기성화한 다음 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 산 염기 처리에 의해 정제하여 3(50 mg, 56%)을 백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.75(br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.84 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89-0.88 (m, 2H), 0.82-0.81(m, 2H); MS: m/z 560.7 ($\text{M} + \text{H}^+$).

단계 3: 3-((1-(1-(3-카르복시프로필)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-124)의 합성

[0836] THF : 물(3:1) (4 mL) 중 화합물 3(10 mg, 0.018 mmol)의 용액에 1M NaOH 수용액(0.036 mL, 0.036 mmol)을 실온에서 첨가한 다음 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응의 완료 후, 용매를 제거하여 화합물 1-124 나트륨염(10 mg, 100%)을 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: m/z 532 ($\text{M} + 1$).

실시예 17: 3-((1-(1-(4-아미노-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-125)의 합성

[0838]

단계 1: 에틸 3-((1-(1-(4-아미노-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(2)의 합성:

[0840] 불활성 분위기 하에 DMF(3 mL) 중 인돌 1(실시예 16, 단계 2; 150 mg, 0.26 mmol)의 교반 용액에 EDCI.HCl(36 mg, 0.40 mmol), HOEt(61.5 mg, 0.40 mmol), NMM(0.07 mL, 0.67 mmol)를 실온에서 첨가하여 10 분간 교반하였다. 여기에, NH_4Cl (17.1 mg, 0.32 mmol)을 첨가하여 16 시간 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)로 희석하여 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 다음 감압 하에 건조시켜 미정제물을 얻었다. 이를 정제하여(실리카겔; 2% MeOH/ CH_2Cl_2) 화합물 2(15 mg, 10%)

를 회백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.23 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.22-7.11 (m, 3H), 6.84 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.08-2.02 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92-0.88 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 2H); MS: m/z 559.6 (M + H $^+$).

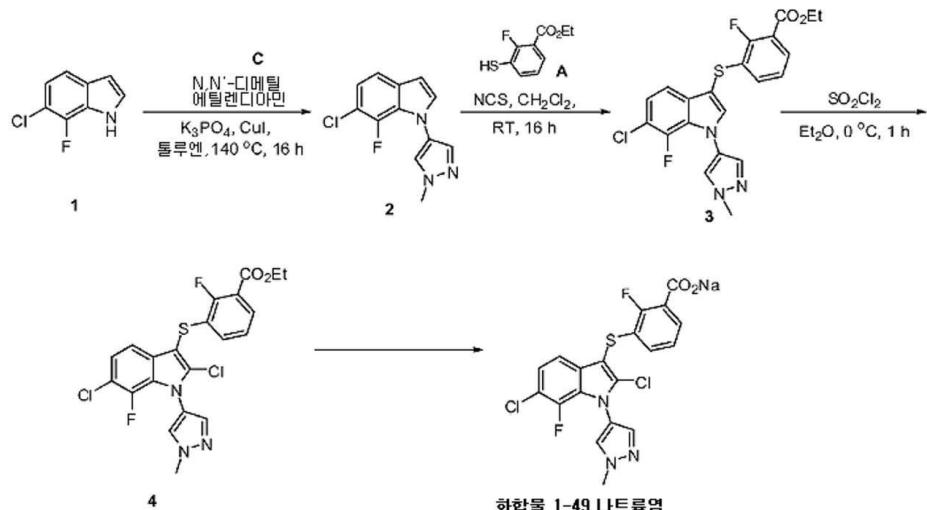
[0841] 단계

2:

3-((1-(1-(4-아미노-4-옥소부틸)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-125)의 합성

[0842] 단계 3에서 중간체 4 대신에 중간체 2를 사용한 것을 제외하고, 실시예 11, 단계 3의 과정 후, 표제 화합물 1-125 나트륨염을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z 531(M+1).

[0843] 실시예 18: 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-49)의 합성



[0844]

[0845] 단계 1: 에틸 3-((6-클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

[0846] 단계 3에서 중간체 B 대신에 중간체 A를 사용한 것을 제외하고, 실시예 9, 단계 3 및 4의 과정 후, 표제 화합물 3을 밝은 갈색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 4.40 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3H); LC-MS(ESI): m/z 448.4 (M + H $^+$).

[0847]

[0847] 단계 2: 에틸 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(4)의 합성:

[0848]

불활성 분위기 하에 Et_2O (10 mL) 중 화합물 3(150 mg, 0.33 mmol)의 교반 용액에 SO_2Cl_2 87 mg, 0.65 mmol)를 0 °C에서 첨가하여 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 급랭시켜 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카겔; 15% $\text{EtOAc}/n\text{-Hexane}$) 4(35 mg, 22%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.72-7.68 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.08-6.79 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LC-MS: m/z 482.4 (M $^+$).

[0849]

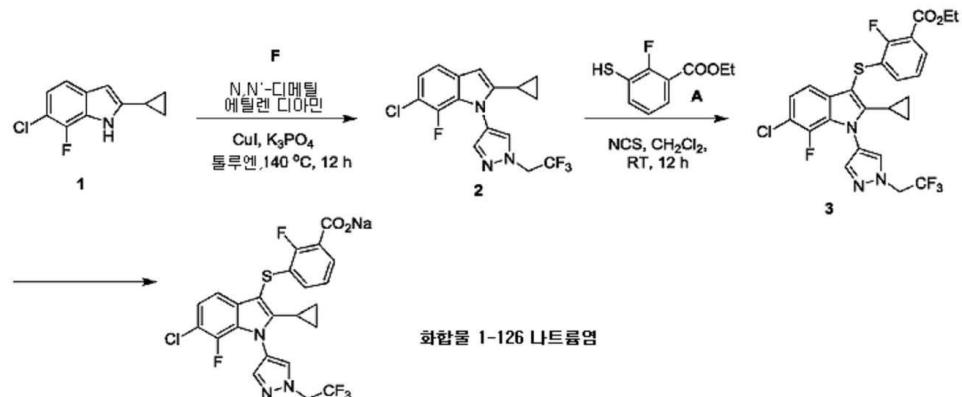
[0849] 단계 3: 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-49)의 합성:

[0850]

단계 3에서 중간체 4 대신에 중간체 4를 사용한 것을 제외하고, 실시예 11, 단계 3의 과정 후, 표제 화합물 1-

49 나트륨염을 황갈색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z 454 (M+1).

[0851] 실시예 19: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-126)의 합성



[0852]

[0853] 단계 1: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

[0854]

단계 3에서 중간체 B 대신에 중간체 F를 사용한 것을 제외하고, 실시예 9, 단계 3 및 4의 과정 후, 표제 화합물 3을 회백색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61(dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.11(m, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.04 (q, 2H), 4.39 (q, 2H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 3H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 2H); MS: m/z 556.5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0855]

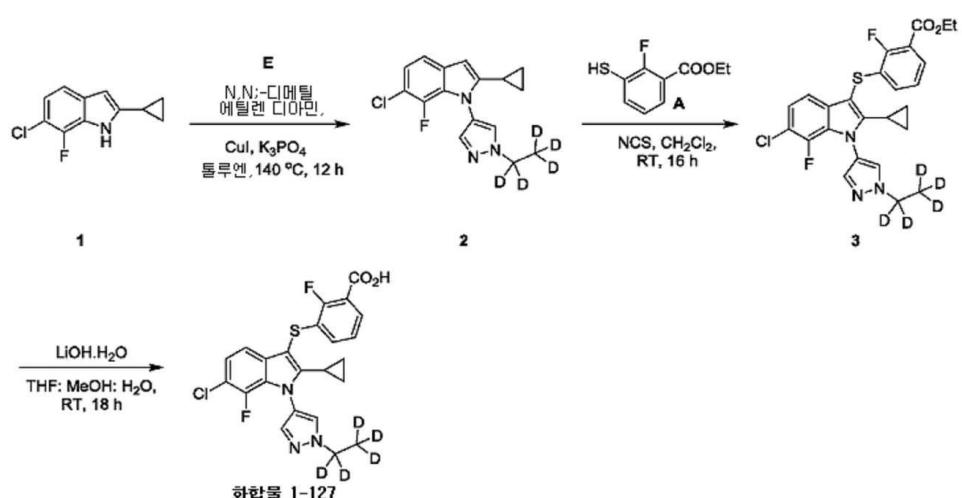
[0853] 단계 2: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-126)의 합성

[0856]

단계 3에서 중간체 4 대신에 중간체 3을 사용한 것을 제외하고, 실시예 11, 단계 3의 과정 후, 표제 화합물 1-126 나트륨염을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z 528 (M+1).

[0857]

실시예 20: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-(에틸- d_5)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 1-127)의 합성



[0858]

[0859] 단계 1: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-(에틸- d_5)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

[0860]

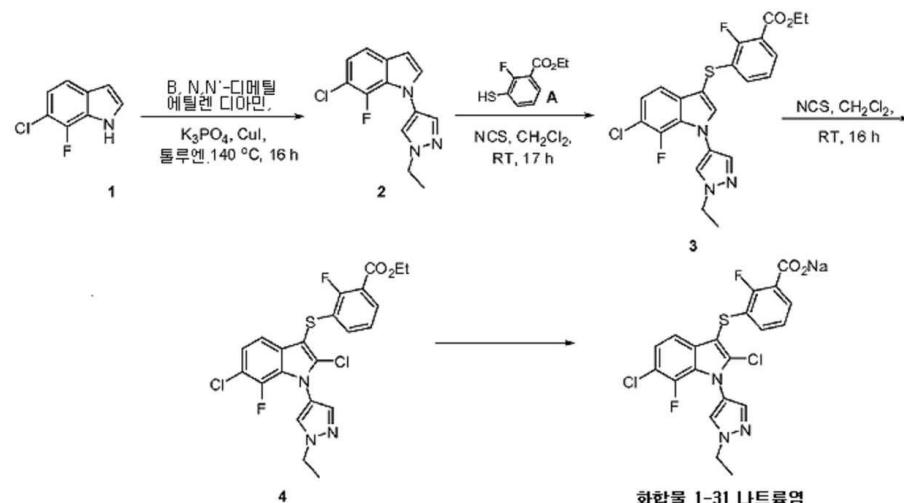
단계 3에서 중간체 B 대신에 중간체 E를 사용한 것을 제외하고, 실시예 9, 단계 3 및 4의 과정 후, 표제 화합물 3을 적색 고체로서 얻었다. ^1H NMR (500 MHz CDCl_3): δ 7.67-7.61(m, 3H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09-

7.07 (m, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92–6.75 (m, 1H), 4.41(q, 2H), 1.72–1.68 (m, 1H), 1.41(t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.08–1.05 (m, 2H), 0.89–0.85 (m, 2H); LC-MS(ESI): 509.5 ($M + H^+$).

[0861] 단계 2: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-(에틸- d_5 -1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 1-127)의 합성:

[0862] THF:MeOH:H₂O(2:2:1, 5 mL) 중 인돌 3(200 mg, 0.39 mmol)의 교반 용액에 LiOH·H₂O(66 mg, 1.57 mmol)를 실온에서 첨가하여 8 시간 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 물(5 mL)로 희석하여, 2 M aq. HCl(5 mL)로 산성화하였고; 얻어진 고체를 여과하고, 물(25 mL)로 세척하고, *n*-펜тан(2 x 5 mL)으로 분말화한 다음 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 1-127(110 mg, 59%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.49 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51(t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.19–7.13 (m, 2H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.80–1.73 (m, 1H), 0.91–0.90 (m, 2H), 0.82–0.80 (m, 2H); MS(ESI): m/z 480.8 ($M + H^+$).

[0863] 실시예 21: 3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-31)의 합성



[0864]

[0865] 단계 1: 에틸 3-((6-클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

[0866] 단계 3에서 인돌 3 대신에 인돌 1(실시예 4, 단계 1)을 사용한 것을 제외하고, 실시예 9, 단계 3 및 4의 과정 후, 표제 화합물 3을 밝은 갈색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.69–7.64 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.01–6.94 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.57 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS(ESI): m/z 462.5 ($M + H^+$).

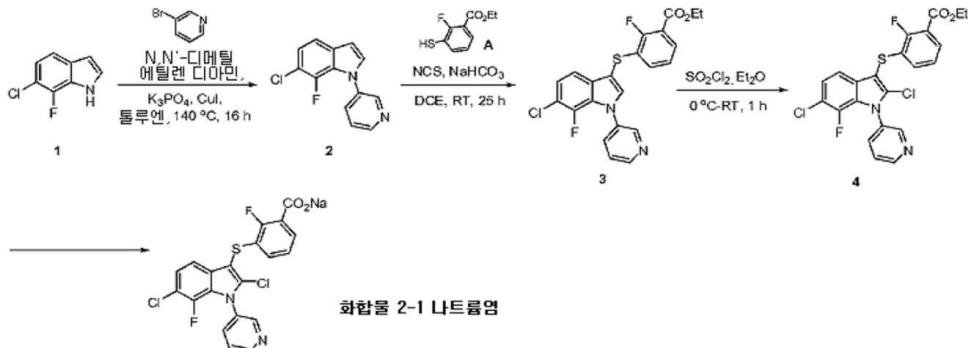
[0867] 단계 2: 에틸 3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(4)의 합성:

[0868] 불활성 분위기 하에 CH₂Cl₂(3 mL) 중 화합물 3(100 mg, 0.21 mmol)의 용액에 NCS(58 mg, 0.43 mmol)를 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하여 CH₂Cl₂(2 x 15 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카겔; 14–17% EtOAc/헥산) 5(35 mg, 33%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71–7.66 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.04–6.97 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS(ESI): m/z 496.7 ($M + H^+$).

[0869] 단계 3: 3-((2,6-디클로로-1-(1-에틸-1H-파라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 1-31)의 합성

[0870] 단계 3에서 중간체 4 대신에 중간체 4를 사용한 것을 제외하고, 실시예 11, 단계 3의 과정 후, 표제 화합물 1-31 나트륨염을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z 468 (M+1).

[0871] 실시예 22: 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 2-1)의 합성



[0872]

[0873] 단계 1: 6-클로로-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌(2)의 합성:

[0874] 툴루엔(50 mL) 중 인돌 1(실시예 4, 단계 1; 2.0 g, 11.8 mmol)의 교반 용액에 3-브로모파리딘(2.9 g, 17.7 mmol), N,N'-디메틸에틸렌디아민(418 mg, 4.73 mmol), K₃PO₄(6.3g, 29.5 mmol), CuI(225 mg, 1.18 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 15 분간 퍼지한 다음 밀봉 투브에서 140°C에 16 시간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, n-헥산(20 mL)을 첨가하고, 5 분간 교반한 다음 여과하였다. 여과액을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 물과 염수 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카겔; 10% EtOAc/헥산) 화합물 2(2.0 g, 69%)를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.84 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06–8.02 (m, 1H), 7.74–7.72 (m, 1H), 7.64–7.58 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 6.82 (m, 1H).

[0875]

[0876] 단계 2: 에틸 3-((6-클로로-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

[0877] 불활성 분위기 하에 1,2-디클로로에탄(8 mL) 중 중간체 A(243 mg, 1.21 mmol)의 교반 용액에 NCS(163 mg, 1.21 mmol)를 실온에서 첨가하여 1 시간 교반하였다. 여기에, 1,2-디클로로에탄(2 mL) 내 화합물 2(200 mg, 0.81 mmol) 및 NaHCO₃(204 mg, 2.45 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 24 시간 교반한 후, 반응 혼합물을 물(15 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카겔; 10% EtOAc/헥산) 화합물 3(50 mg, 9%)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.91 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18–8.15 (m, 1H), 7.66–7.762 (m, 2H), 7.36–7.34 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 2H), 4.34 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0878]

[0878] 단계 3: 에틸 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(4)의 합성:

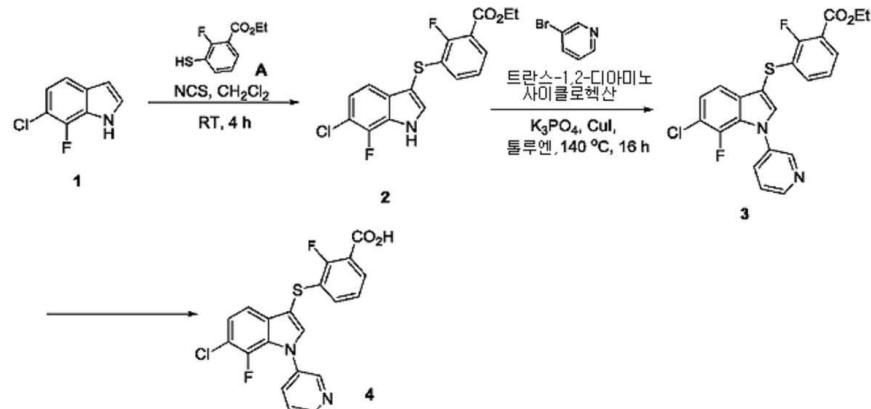
[0879] 불활성 분위기 하에 Et₂O(10 mL) 중 화합물 3(50 mg, 0.11 mmol)의 교반 용액에 SO₂Cl₂(18 mg, 0.13 mmol)를 0 °C에서 천천히 첨가하여 1 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 급랭시켜 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 물, 염수 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 조제용 HPLC에 의해 정제하여 4(17 mg, 32%)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.23–8.21 (m, 1H), 7.71–7.66 (m, 2H), 7.39–7.38 (m, 2H), 7.20–7.18 (m, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz,

2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: m/z 479.4 (M^+).

[0879] 단계 4: 3-((2,6-디클로로-7-플루오로-1-(페리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 2-1)의 합성:

[0880] THF : 물(3:1) (4 mL) 중 화합물 4(16 mg, 0.033 mmol)의 용액에 1M NaOH 수용액(0.033 mL, 0.033 mmol)을 실온에서 첨가하여 60°C에서 3 시간 가열하였다. 반응의 완료 후, 용매를 제거하여 화합물 2-1 나트륨염(16 mg, 100%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: m/z 451(M+1).

[0881] 화합물 4 제조를 위한 대체 경로:



[0882]

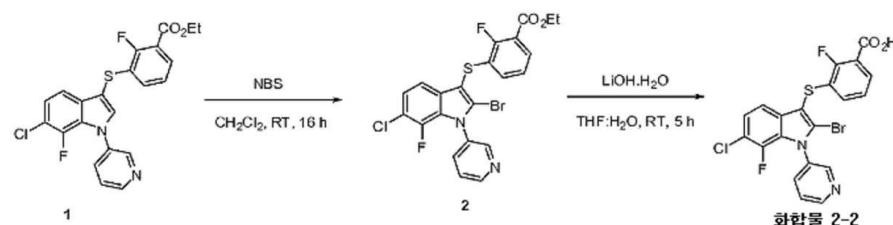
[0883] 단계 1: 에틸 3-((6-클로로-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(2)의 합성:

[0884] 불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (30 mL) 중 중간체 A(1.18 g, 5.91 mmol)의 교반 용액에 NCS(792 mg, 5.91 mmol)를 실온에서 첨가하여 1 시간 교반하였다. 여기에, CH_2Cl_2 (20 mL) 중 인돌 1(실시예 4, 단계 1; 1.0 g, 5.91 mmol)을 실온에서 첨가하여 4 시간 교반하였다. TLC에 의한 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(40 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 60 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카겔; 10% EtOAc/헥산) 화합물 2(1.2 g, 55%)를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.60 (br s, 1H), 8.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.24–7.17 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90–6.86 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS: m/z 368.6 ($M + H^+$).

[0885] 에틸 3-((6-클로로-7-플루오로-1-(페리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

[0886] 툴루엔(5 mL) 중 화합물 2(200 mg, 0.54 mmol)의 교반 용액에 3-브로모페리딘(131 mg, 0.81 mmol), 트란스-1,2-디아미노사이클로헥산(24.8 mg, 0.21 mmol), K_3PO_4 (288 mg, 1.35 mmol), $\text{Cu}(\text{I})\text{I}$ (10.3 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 15 분간 퍼지한 다음 밀봉 튜브에서 140°C에 16 시간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, added *n*-헥산(6 mL)을 첨가하고, 5 분간 교반한 다음 여과하였다. 여과액을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물과 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카겔; 10–12% EtOAc/헥산) 화합물 3(130 mg, 54%)을 회백색 고체로서 제공하였다.

[0887] 실시예 23: 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(페리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 2-2)의 합성



[0888]

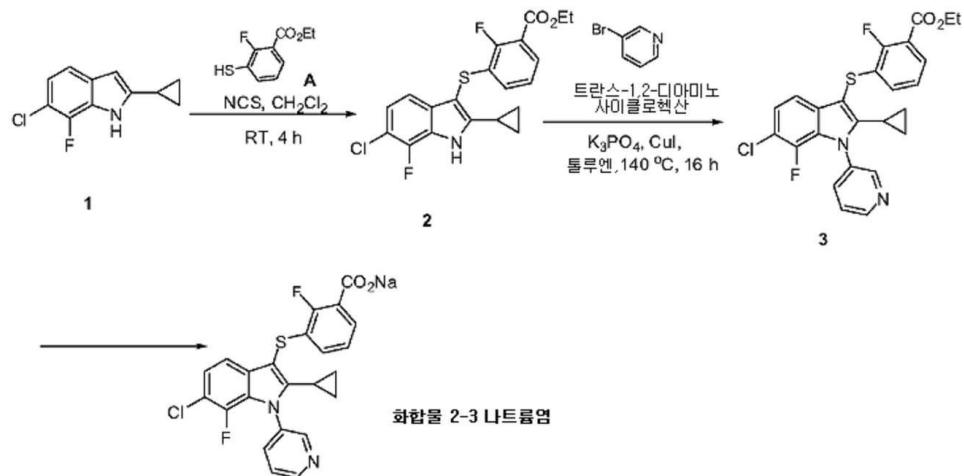
[0889] 단계 1: 에틸 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(2)의 합성:

불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (5 mL) 중 인돌 1(실시예 22, 단계 2; 60 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 NBS(60 mg, 0.33 mmol)를 실온에서 첨가하여 16 시간 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 정제하여(실리카 겔; 10% EtOAc/헥산) 화합물 2(35 mg, 50%)를 얇은 갈색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.91(s, 1H), 8.81-8.80 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS : m/z 525.3 ($M^+ + 2$).

[0891] 단계 2: 3-((2-브로모-6-클로로-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산(화합물 2-2)의 합성:

THF: H_2O (1:1, 4 mL) 중 화합물 2(35 mg, 0.06 mmol)의 교반 용액에 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11.2 mg, 0.26 mmol)를 실온에서 첨가하여 5 시간 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 및 잔류물을 물(5 mL)로 희석하고, 시트르산으로 산성화한 다음 EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 n -펜탄(2 x 5 mL)으로 분말화한 다음 진공에서 건조시켜 표제 화합물 2-2(25 mg, 76%)를 얇은 갈색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 13.41(br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81-8.80 (m, 1H), 8.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H); LC-MS(ESI) : m/z 497.3 ($M^+ + 2$).

[0893] 실시예 24: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(파리딘-3-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산나트륨염(화합물 2-3)의 합성



[0894]

[0895] 단계 1: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 중간체 A(190 mg, 0.95 mmol)의 교반 용액에 NCS(128 mg, 0.95 mmol)를 실온에서 첨가하여 1 시간 교반하였다. 여기에, CH_2Cl_2 (5 mL) 중 인돌 1(실시예 9, 단계 2; 200 mg, 0.95 mmol)을 실온에서 첨가하여 12 시간 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하여 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 염수(100 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 정제하여(실리카 겔 크로마토그래피; 5-10% EtOAc/헥산) 화합물 2(300 mg, 77%)를 얇은 핑크색 고체로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.91(s, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 3H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H); LC-MS(ESI) : m/z 406.3 ($M-\text{H}^+$).

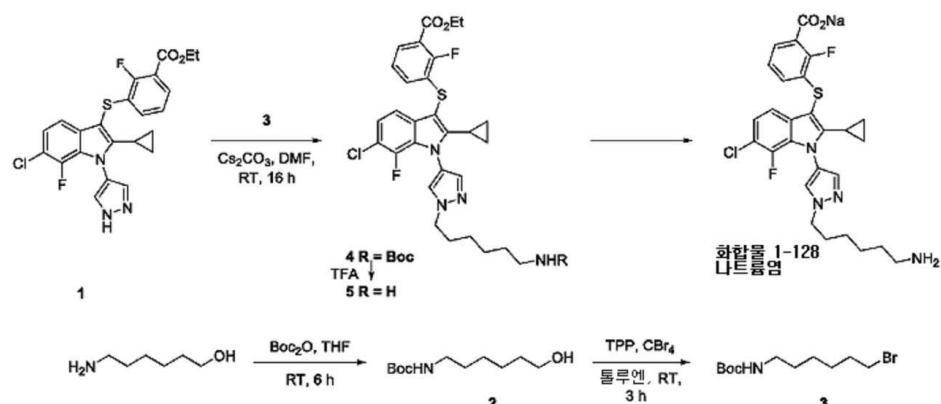
[0897] 단계 2: 에틸 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(페리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조에이트(3)의 합성:

톨루엔(5 mL) 중 화합물 2(100 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 3-브로모페리딘(59.3 mg, 0.36 mmol), 트란스-1,2-디아미노사이클로헥산(11.2 mg, 0.098 mmol), K₃PO₄(130 mg, 0.65 mmol), CuI(4.6 mg, 0.024 mmol)를 밀봉튜브에서 아르곤 하에 실온에서 첨가하였다. 용액을 아르곤으로 퍼지하였고, 140°C로 가열하여 40 시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, *n*-헥산(6 mL)을 첨가하고, 5 분간 교반한 다음 여과하였다. 여과액을 물(20 mL)로 희석하여 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 물과 염수 용액으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 이를 정제하여(실리카겔; 5-10% EtOAc/헥산) 화합물 3(10 mg, 8.4%)을 얇은 갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (br s, 2H), 7.81(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.17-7.11(m, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (dt, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.40 (q, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.41(t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91-0.82 (m, 4H); LC-MS(ESI): m/z 485.5 (M+H⁺).

[0899] 단계 3: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(페리딘-3-일)-1*H*-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 2-3)의 합성

[0900] 단계 3에서 중간체 4 대신에 중간체 3을 사용한 것을 제외하고, 실시예 11, 단계 3의 과정 후, 표제 화합물 2-3 나트륨염을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z 457 (M+1).

[0901] 실시예 25: 3-((1-(1-(6-아미노에틸)-1*H*-페리졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-128)의 합성



[0902]

[0903] 단계 1: *tert*-부틸 (6-히드록시헥실)카르바메이트(2)의 합성:

[0904] THF(20 mL) 중 6-아미노헥산-1-올(1 g, 8.55 mmol)의 교반 용액에 Boc₂O(1.86 g, 8.55 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하여 6 시간 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하여 EtOAc(3 x 60 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카겔 크로마토그래피; 30% EtOAc/헥산) 화합물 2(1 g, 54%)를 무색 시럽으로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.51(br s, 1H), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.41-1.30 (m, 4H); LC-MS(ESI): m/z 118.1 (M⁺-Boc).

[0905] 단계 2: *tert*-부틸 (6-브로모헥실)카르바메이트(3)의 합성:

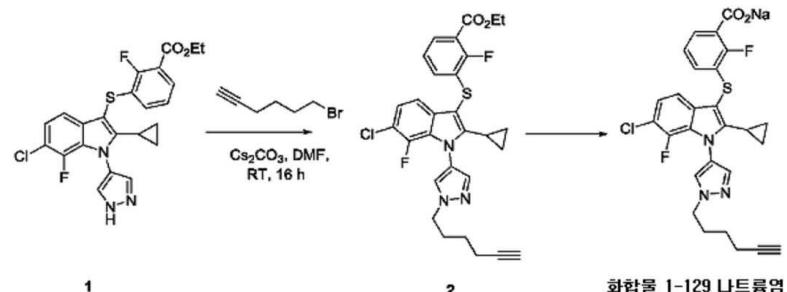
[0906] 톨루엔(30 mL) 중 화합물 2(1 g, 4.61 mmol)의 교반 용액에 Ph₃P(1.81 g, 6.91 mmol) 및 CBr₄(2.29 g, 6.91 mmol)를 실온에서 불활성 분위기 하에 첨가하여 3 시간 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하여 EtOAc(3 x 60 mL)로 추출하였다. 모은 유기 추출물을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과한 다음 진공에서 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 정제하여(실리카겔; 20% EtOAc/헥산) 화합물 3(1 g, 78%)을 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.51(br s, 1H), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H), 1.89-1.82 (m,

2H), 1.52-1.42 (m, 13H), 1.37-1.31(m, 2H).

[0907] 단계 3: 3-((1-(1-(6-아미노헥실)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-128)의 합성

[0908] tert-부틸 (2-브로모 에틸)카르바메이트 대신에 화합물 3을 사용한 것을 제외하고, 실시예 14의 과정 후, 표제 화합물 1-128 나트륨염을 회백색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z 545 (M+1).

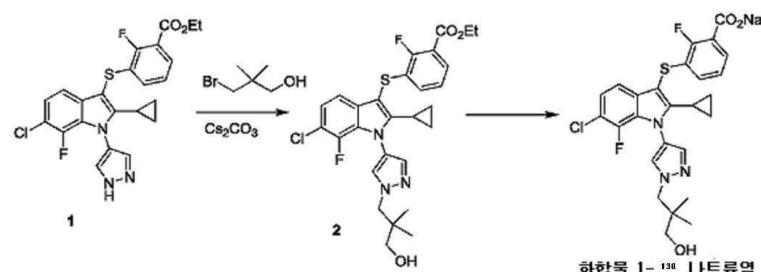
[0909] 실시예 26: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-(헥스-5-인-1-일)-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-129)의 합성



[0910]

[0911] 단계 1에서 2-브로모에탄-1-올 대신에 6-브로모헥스-1-인을 사용한 것을 제외하고, 실시예 12의 과정 후, 표제 화합물 1-129 나트륨염을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z 526 (M+1).

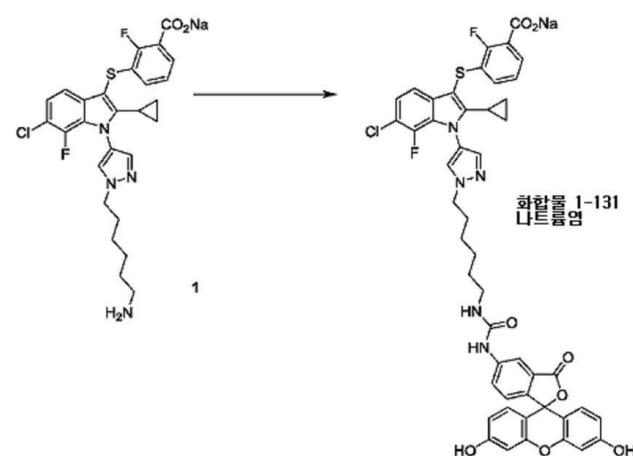
[0912] 실시예 27: 3-((1-(1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)-1H-피라졸-4-일)-6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-130)의 합성



[0913]

[0914] 단계 1에서 2-브로모에탄-1-올 대신에 3-브로모-2,2-디메틸-프로판-1-올을 사용한 것을 제외하고, 실시예 12의 과정 후, 표제 화합물 1-130 나트륨염을 백색 고체로서 얻었다. LC-MS: m/z 481(M+1).

[0915] 실시예 28: 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-(6-(3-(3',6'-디히드록시-3-옥소-3H-스피로[이소벤조푸란-1,9'-크산렌]-5-일)우레이도)헥실)-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 나트륨염(화합물 1-131)의 합성

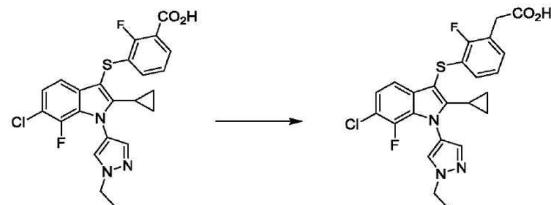


[0916]

[0917] 불활성 분위기 하에 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 아민 1(실시예 25; 11.1 mg, 0.020 mmol)의 교반 용액에 플루오레세인 이소티오시아네이트(7.6 mg, 0.020 mmol), 이후 DIEA(3.4 μL , 0.020 mmol)를 첨가하였다. 그 후 혼합물을 실온

에서 N_2 하에 밤새 교반하였다. 반응의 완료 후, 혼합물을 증발 건조시켰다. 그 후 미정제물을 조제용 HPLC에 의해 정제하여 3 mg의 표제 **화합물 1-131**을 오렌지색 고체로서 제공하였다. LC-MS: m/z 934 ($M+1$).

[0918] **실시예 29: 2-((3-((6-클로로-2-사이클로프로필-7-플루오로-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로페닐)아세트산(화합물 2-7)의 합성:**



[0919]

[0920] 불활성 분위기 하에 톨루엔(2.0 mL) 중 3-((6-클로로-2-사이클로프로필-1-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-3-일)티오)-2-플루오로벤조산 화합물 **1-34**(실시예 9; 30 mg, 0.058 mmol)의 교반 용액에 염화티오닐(0.22 mL, 3.0 mmol)을 첨가하여 혼합물을 85°C에서 2 시간 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거한 다음 잔류물을 톨루엔(2.0 mL) 및 (트리메틸실일)디아조메탄 용액(헥산에서 2.0 M, 0.88 mL, 0.88 mmol)에 재현탁시켰다. 가스의 방출 후, t-부틸알코올(2.0 mL)을 첨가하여 혼합물을 50°C에서 0.5 시간 가열하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피(0-20% Hx/EtOAC)에 의해 정제하였다. 분획의 증발 후, 잔류물을 1,4-디옥산(0.5 mL) 내 4.0 M HCl에 용해시킨 다음 용액을 실온에서 2 시간 교반하였다. 용매를 제거한 다음 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 표적 화합물을 투명한 필름으로서 제공하였다. MS(ESI): m/z 488.0 ($M + H^+$).

[0921] **실시예 30: 비경구 약학 조성물**

[0922] 주사(피하, 정맥 내)에 의한 투여에 적합한 비경구 약학 조성물을 제조하기 위해, 본원에서 기재한 화합물의 수용성 염, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물 1-100 mg을 무균수에 용해시킨 다음 10 mL의 0.9% 무균 식염수와 혼합한다. 적합한 완충제 그 외에 임의의 산 또는 염기를 임의로 첨가하여 pH를 조정한다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적합한 단위 제형에 혼입한다.

[0923] **실시예 31: 경구 용액**

[0924] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 충분한 양을 물(임의의 가용화제(들), 임의의 완충제(들) 및 맛 차폐 부형제와 함께)에 첨가하여 20 mg/mL 용액을 제공한다.

[0925] **실시예 32: 경구 정제**

[0926] 20-50 중량%의 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 20-50 중량%의 미결정 셀룰로오스, 1-10 중량%의 저 치환 히드록시프로필 셀룰로오스, 및 1-10 중량%의 스테아르산마그네슘 또는 다른 적합한 부형제를 혼합함으로써 정제를 제조한다. 압축된 정제의 총 중량은 100-500 mg에서 유지된다.

[0927] **실시예 33: 경구 캡슐**

[0928] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 10-500 mg의 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 전분 또는 다른 적합한 분말 블렌드와 혼합한다. 혼합물을 경구 투여에 적합한, 경질 젤라틴 캡슐과 같은 경구 투여량 단위에 혼입한다.

[0929] 또 다른 실시형태에서, 10-500 mg의 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사이즈 4 캡슐, 또는 사이즈 1 캡슐(하이프로멜로스 또는 경질 젤라틴)에 넣어 캡슐을 폐쇄한다.

[0930] **실시예 34: 국소 젤 조성물**

[0931] 국소용 약학 젤 조성물을 제조하기 위해, 본원에서 기재한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 히드록시프로필 셀룰로오스, 프로필렌글리콜, 이소프로필 미리스테이트 및 정제 알코올 USP와 혼합한다. 그 후 생성된 젤 혼합물을 국소 투여에 적합한 용기, 예컨대 튜브에 혼입한다.

[0932] **실시예 35: 인간 오토타신 시험**

[0933] 기질, 리소포스파티딜콜린(LPC)이 LPA로 분해될 때 이로부터 방출되는 콜린의 양을 측정함으로써 Hep3B 인간 간

세포 암종 세포로부터 진한 조정 배지에서 ATX 활성을 시험한다. 조정 배지를 융합성 Hep3B 세포로부터 모아 센트리프리프(Centrifiprep)-30 여과 장치(밀리포어(Millipore))를 사용하여 20 배 농축한다. 오토타신 억제에 대해 시험하기 위해, 10-20 μ L의 진한 조정 배지를 2.5 μ L의 DMSO 내 시험 화합물 및 72.5-82.5 μ L의 리소-PLD 완충제(0.2% 무지방산 인간 혈청 알부민의 존재 또는 부존재 하에 100 mM 트리스(Tris) pH 9, 500 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 5 mM CaCl₂, 0.05% 트리톤(Triton) X-100)과 함께 37°C에서 15 분간 배양한다. 15 분 배양 후, 리소-PLD 완충제에 희석된 5 μ L의 2 mM LPC(14:0; 아반티 폴라 리피즈(Avant i Polar Lipids) Cat# 855575C)를 100 μ M의 최종 농도를 위해 첨가하여 배양을 37°C에서 1.5-3 시간 계속한다. 50 mM 트리스, pH 8, 4.5 mM MgCl₂에서 4.5 mM 4-아미노안티피린, 2.7 mM N-에틸-N-(2-히드록시-3-설포프로필)-m-톨루이딘, 21 단위/ml 호스래디시(horseradish) 페옥시다아제 및 3 단위/ml 콜린 옥시다아제를 함유하는 착색 믹스 100 μ L를 첨가하고, 555 nm에서 흡광도를 판독하기 전에 배양을 실온에서 15 분간 계속한다.

[0934] 본원에서 기재한 인간 오토타신 시험에서 대표적인 화합물의 예시 생물 활성을 하기 표에 제시한다:

화합물 번호	IC ₅₀ (μ M)
1-1	A
1-2	A
1-3	A
1-4	A
1-7	A
1-10	A
1-13	A
1-16	A
1-31	A
1-34	A
1-49	A
1-92	A
1-119	A
1-120	A
1-121	A
1-122	A
1-123	A
1-124	A
1-125	A
1-126	A
1-127	A
1-127	A
1-128	A
1-129	A
1-130	A
1-131	A
2-1	A
2-2	A
2-3	A
2-7	A

[0935]

A는 $\leq 0.5 \mu$ M이고; B는 $> 0.5 \mu$ M이지만 $\leq 3 \mu$ M이며; C $> 3 \mu$ M이다.

실시예 36: 인간 전혈 오토타신 시험

37°C에서 장시간 배양 후 혈장 내 20:4 LPA의 농도를 측정함으로써 인간 전혈에서 ATX 활성의 억제를 시험한다. 동의 지원자로부터 혈액을 헤파린 배큐레이너(vacuumainer) 투브로 뽑아 200 μ L의 분취량을 2 μ L의 DMSO 내 시험 화합물 또는 DMSO 단독에 첨가한다. 몇몇 비이클 투브를 800 x g에서 4°C에 10 분간 즉시 원심분리하고, 20:4 LPA의 베이스라인 농도를 측정하는 처리를 위해 혈장을 빼낸다. 비이클 또는 시험 화합물을 함유하는 잔류 혈액 샘플을 37°C에서 4 시간 배양한 후 800 x g에서 4°C에 10 분간 원심분리하여 혈장을 얻는다. LCMS를 위해 혈장을 다음과 같이 처리한다: 40 μ L의 혈장을 빼내고, 내부 표준으로서 125 mg/ml 17:0 LPA를 함유하는 메탄올 5 부피를 첨가하며, 혼합물을 -20°C에서 10 분간 배양한 후 4000 x g에서 4°C에 10 분간 원심분리한다. 150 μ L의 상등액을 96 웰 플레이트에 옮기고, LCMS에 의한 20:4 LPA 농도의 분석을 위해 100 μ L의 유기 용액(물/아세토니트릴/수산화암모늄 90:10:0.1)으로 희석한다. LPA 20:4 및 내부 표준(LPA 17:0)을 다중 반응 관찰(MRM)에 의한 음이온 모드(ESI)에서 사중극자 질량 분석계(ABI 사이엑스(Sciex) 4000QTrap) 상에서 분석하였다. 이 동상은 90% 물/10% 아세토니트릴 내 0.1% 수산화암모늄(용매 A) 및 90% 아세토니트릴/10% 물 내 0.1% 수산화암

모늄(용매 B)을 함유한다. 유량을 0.8 mL/min에 유지하였고, 총 가동 시간은 3 분이었다. 다음과 같이 선형 기울기를 사용하여 검체를 분리하였다: 1) 이동상을 10% B에서 0.5 분간 보유하였고; 2) B를 다음 1 분에 걸쳐 10%에서 90%로 증가시켰으며; 3) B를 90%에서 0.5 분간 일정하게 보유하였고; 4) B를 처음 기울기 조건으로 복귀시켰다.

[0939] 본원에서 기재한 실시예와 실시형태는 예시 목적만을 위한 것이며, 통상의 기술자에게 제시되는 다양한 변화 또는 변경은 본원의 정신과 영역 및 특허청구범위 내에 포함될 것이다.