(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년10월24일
(11) 등록번호 10-2593742
(24) 등록일자 2023년10월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) *A61P 19/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7014643
(22) 출원일자(국제) 2017년10월20일
심사청구일자 2020년10월19일
(85) 번역문제출일자 2019년05월21일
(65) 공개번호 10-2019-0071782
(43) 공개일자 2019년06월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/057536
(87) 국제공개번호 WO 2018/075858
국제공개일자 2018년04월26일
(30) 우선권주장
62/411,478 2016년10월21일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140074943 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
사뮤메드, 엘엘씨
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 160, 주디시얼 드라이브 9381
(72) 발명자
데쉬무크 비샬
미국, 캘리포니아 92130, 샌 디에고, 106, 펠 플레이스 3887
머피 에릭 앤서니
미국, 캘리포니아 92069, 산 마르코스, 비아 카페탈 727
후드 존
미국, 캘리포니아 92130, 샌 디에고, 시그루브 코트 5124
(74) 대리인
강명구, 이경민

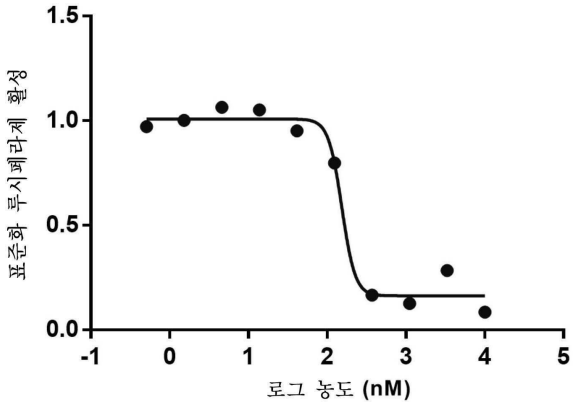
전체 청구항 수 : 총 7 항 심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 **인다졸-3-카복사마이드를 사용하는 방법 및 WNT/B-카테닌 신호전달 경로 억제제로서의 그들의 용도**

(57) 요 약

본 발명은, 건병증, 피부염, 건선, 국소피부경화증, 어린선, 레이노 증후군, 및 다리에 질환으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태의 치료에서; 및/또는 상처 치유를 촉진하기 위한, 하나 또는 그 이상의 인다졸-3-카복사마이드 화합물 또는 그의 염 또는 유사체의 사용을 특징으로 하고. 방법은 본 명세서 내 어디든 기술된 것과 같은 하나 또는 그 이상의 인다졸-3-카복사마이드 화합물 또는 그의 염 또는 유사체의 치료적으로 효과적인 양을 대상 (예를 들어, 이를 필요로 하는 대상)에 투여하는 것을 포함한다.

대 표 도 - 도1



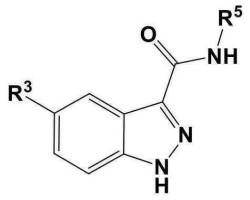
(52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 19/04 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상에서의 건증 치료를 위한, 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물:



Ia

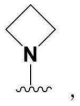
여기서:

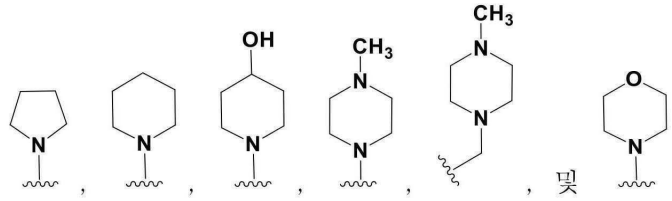
R^3은 3-피리딜R^6이고;

R^5은 피리딜R^7, -피리미디닐R^7, 및 -피리다지닐R^7로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^6은 $-CH_2$헤테로시클릴R^8이고;

R^7은 각각 H, F, 메틸, $-NH_2$, $-NMe_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, -OMe, -OEt, $-SO_2Me$, $-NHSO_2Me$,





로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 치환기이고; 및

R^8은 각각 H, -OH, Me 및 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 치환기임.

청구항 2

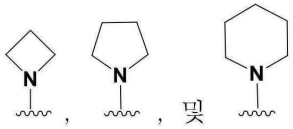
제1항에 있어서, R^6 헤테로시클릴은 아제티디닐R^8, 피롤리디닐R^8, 피페리디닐R^8, 피페라지닐R^8, 및 모르폴리닐R^8로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^6은 $-CH_2$피페리디닐R^8인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^7은 H, $-CF_3$, -OMe, -CN,



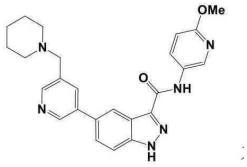
로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, R^8은 H인 약제학적 조성물.

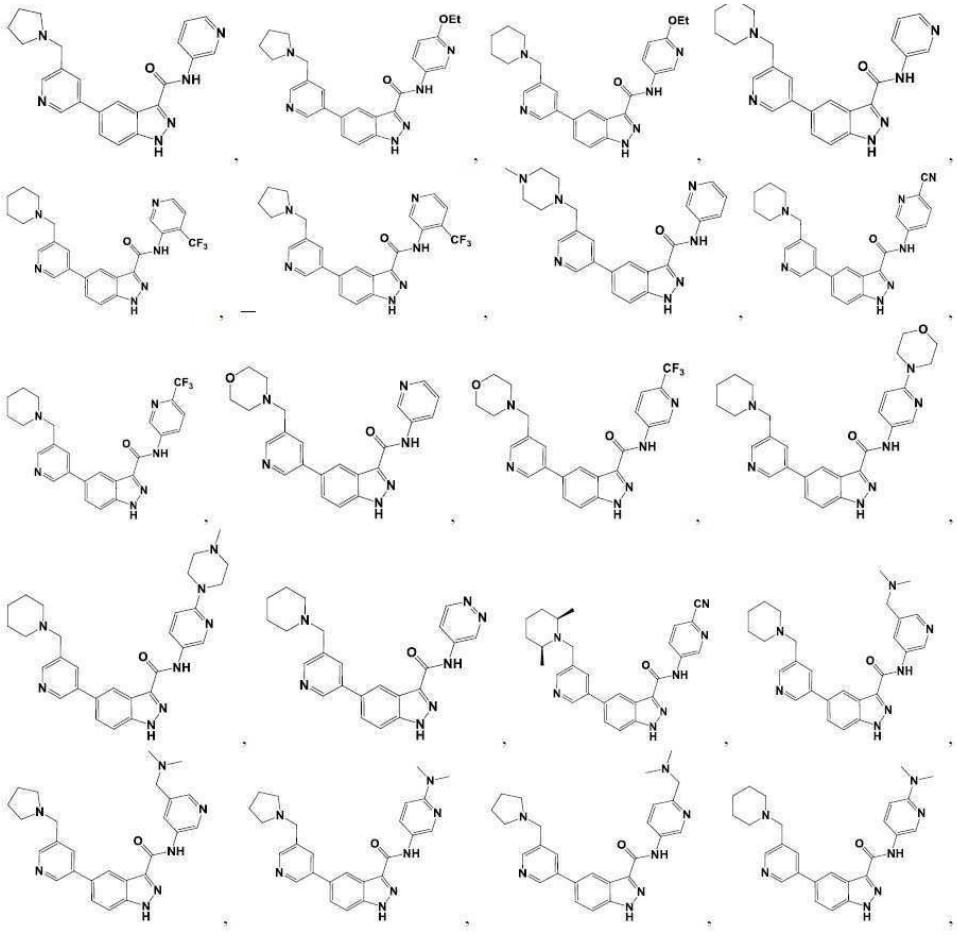
청구항 6

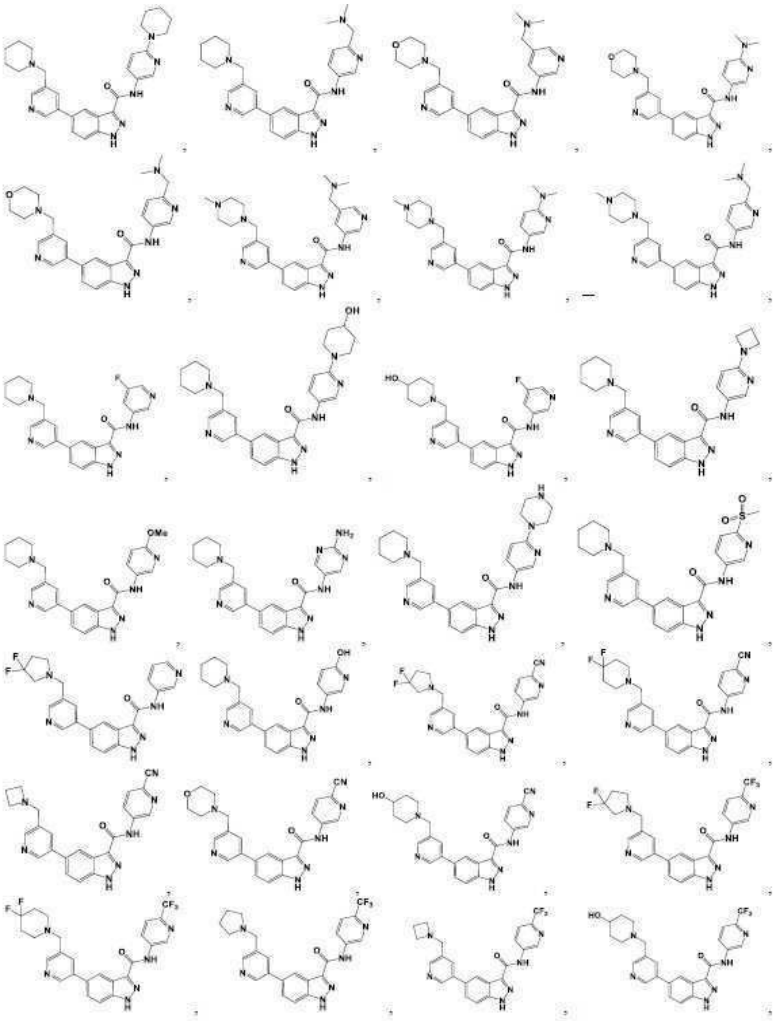
대상에서의 건증 치료를 위한, 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물, 여기서 화학식 Ia의 화합물은 다음의 구조를 가짐:

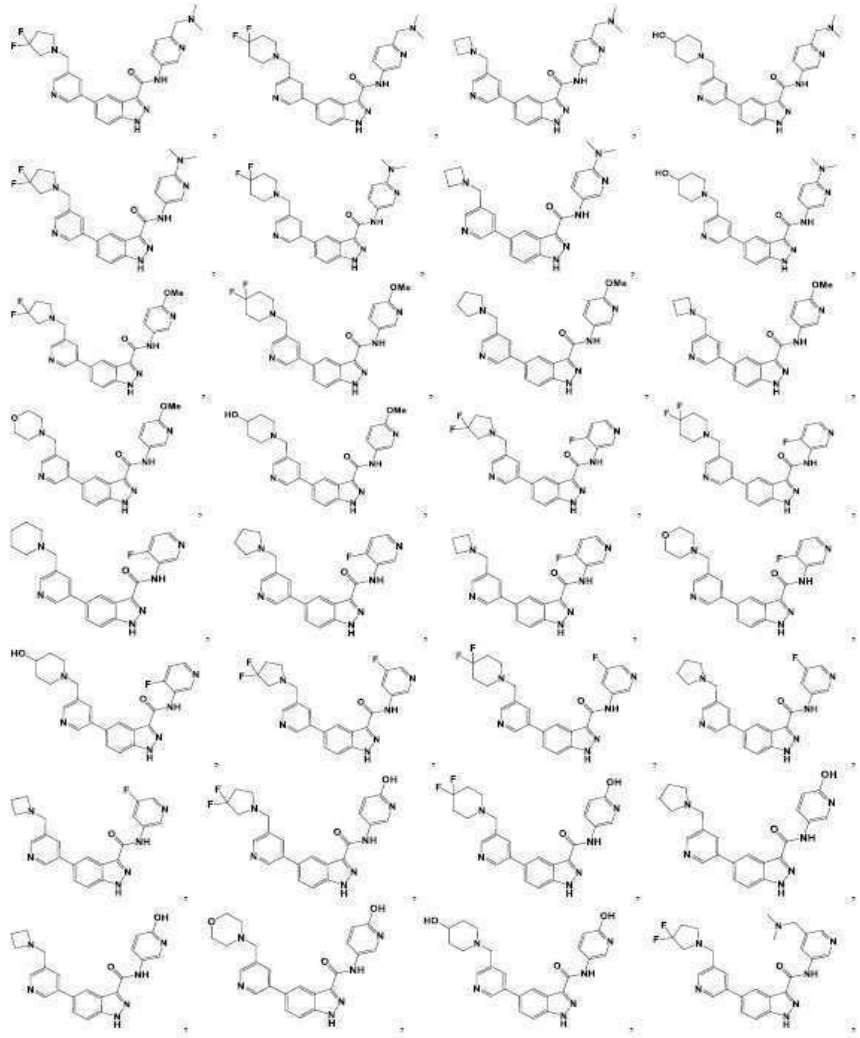


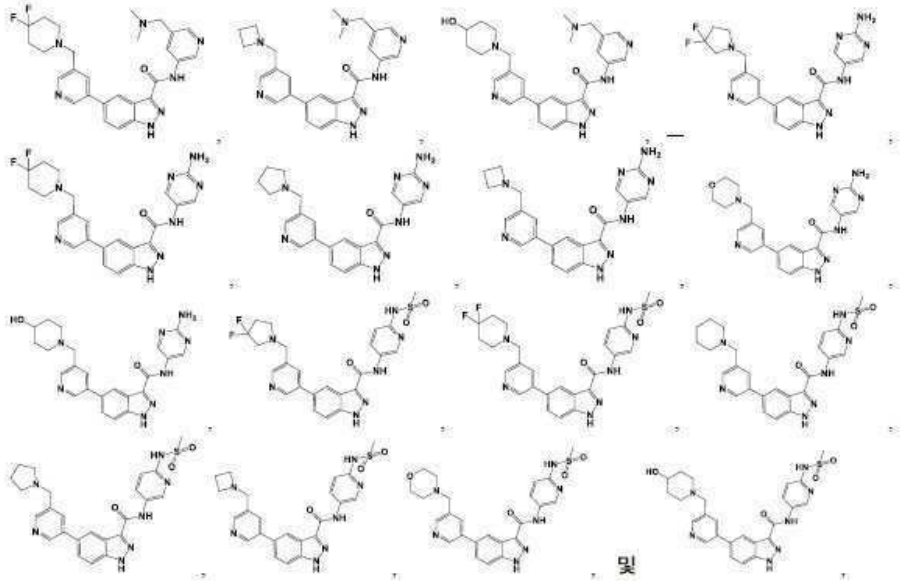
청구항 7

제1항에 있어서, 화합물은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조를 갖는 약제학적 조성물:









또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은, 2016년 10월 21일 출원된, 미국 가출원 번호 62/411,478의 우선권을 주장하고, 이는 그의 전체가 참조로써 본 명세서에 포함된다.

[0003] 본 발명은, 건병증, 피부염, 건선, 국소피부경화증, 어린선, 레이노 증후군, 및 다리에 질환으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태의 치료에서; 및/또는 상처 치유를 촉진하기 위한, 하나 또는 그 이상의 인다졸-3-카복사마이드 화합물 또는 그의 염 또는 유사체의 사용을 특징으로 하고. 방법은 본 명세서 내 어디든 기술된 것과 같은 하나 또는 그 이상의 인다졸-3-카복사마이드 화합물 또는 그의 염 또는 유사체의 치료적으로 효과적인 양을 대상 (예를 들어, 이를 필요로 하는 대상)에 투여하는 것을 포함한다.

배 경 기 술

[0004] 패턴 형성은 배아 세포가 분화된 조직의 정렬된 공간적 배열을 형성하는 것에 의한 활성이다. 이러한 패턴화 효과의 바탕이 되는 매커니즘에 대한 추측은 통상적으로 패턴화되는 조직으로부터 적절한 반응을 끌어내는 신호전달 분자의 분비를 중심으로 한다. 그러한 신호전달 분자의 식별을 목적으로 하는 더욱 최근 작업은 적은 숫자의 유전자 계통의 개별 구성원에 의해 암호화된 분비 단백질과 관련된다.

[0005] Wnt 성장 인자 계통은 마우스에서 확인된 10 개 이상의 유전자 및 인간에서 확인된 적어도 19 개의 유전자를 포함한다. 신호전달 분자의 Wnt 계통 구성원은 무척추동물 및 척추동물 발달 동안 많은 중요한 단거리 및 장거리 패턴화 공정을 매개한다. Wnt 신호전달 경로는 성장 및 분화를 조절하는 유도성 상호작용에서 중요한 역할로 알려져 있고, 및 후-배아 조직 완전성(integrity)의 항상성 유지에 중요한 역할을 한다. Wnt는, c-myc, c jun, fra-l, 및 cyclin Dl을 포함하는 유전자의 발현을 자극하는 세포질 B-카테닌을 안정시킨다. 게다가, Wnt 신호전달의 잘못된 조절은 발달 결함을 초래할 수 있고 몇몇의 인간 암의 기원과 관련된다. 더욱 최근에, Wnt 경로는 현재 피부, 혈액, 내장, 전립선, 근육 및 신경계를 포함하는 증가하는 성인 조직의 목록에서 줄기 또는 간(progenitor) 세포의 유지에 관련되어왔다.

[0006] Wnt 경로의 병리학적 활성화는 또한 서구권에서 모든 산발적인 경우의 85% 이상에서 결장직장 암으로 이어지는 초기 사건으로 여겨진다. Wnt 경로의 활성화는 간세포 암종, 유방 암, 난소 암, 췌장 암, 흑색종, 중피종, 림프종 및 백혈병에 대해 또한 광범위하게 보고되었다. 암에 대하여, Wnt 경로의 억제제는 줄기 세포 연구에 또는 이상(aberrant) Wnt 활성화 가령 당뇨병성 망막증, 폐 섬유증, 류마티스 관절염, 경피증 뿐만 아니라 진균 및 바이러스 감염 및 골 및 연골 질환을 특징으로 하는 임의의 질환의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 이것은 분야에서 굉장한 관심사인 치료 목표이다.

[0007] 암에 더하여, Wnt 신호전달 성분의 돌연변이로 인한 많은 경우의 유전성 질환이 있다. 몇몇의 많은 질환의 예시는 알츠하이머 질환 [*Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* (2007), *104(22)*, 9434-9], 골관절염, 대장폴립증 [*Science* (1991), *253(5020)*, 665-669], 골 밀도 및 안 내 혈관성 결함 (골다공증-가성신경교종 증후군, OPPG) [*N. Engl. J. Med.* (2002), *346(20)*, 1513-21], 가족성 삼출성 유리체망막증 [*Hum. Mutat.* (2005), *26(2)*, 104-12], 망막 혈관형성 [*Nat. Genet.* (2002), *32(2)*, 326-30], 초기 관상동맥 질환 [*Science* (2007), *315(5816)*, 1278-82], 테트라-아멜리아 증후군 [*Am. J. Hum. Genet.* (2004), *74(3)*, 558-63], 뮐러-관 퇴행 및 남성화 [*Engl. J. Med.* (2004), *351(8)*, 792-8], SERKAL 증후군 [*Am. J. Hum. Genet.* (2008), *82(1)*, 39-47], 진성 당뇨병 유형 2 [*Am. J. Hum. Genet.* (2004), *75(5)*, 832-43; *N. Engl. J. Med.* (2006), *355(3)*, 241-

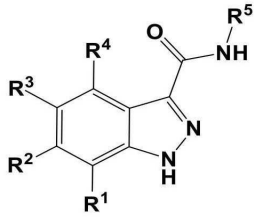
50], 퍼만 증후군 [*Am. J. Hum. Genet.* (2006), *79(2)*, 402-8], 알-아와디/라스-로스차일드/쉰젤 단지증 증후군 [*Am. J. Hum. Genet.* (2006), *79(2)*, 402-8], 이-손발톱-피부 이형성 [*Am. J. Hum. Genet.* (2007), *81(4)*, 821-8], 비만 [*Diabetologia* (2006), *49(4)*, 678-84], 분리-손/발 기형 [*Hum. Mol. Genet.* (2008), *17(17)*, 2644-53], 미골 중복 증후군 [*Am. J. Hum. Genet.* (2006), *79(1)*, 155-62], 무치증 [*Am. J. Hum. Genet.* (2004), *74(5)*, 1043-50], 윌름스 종양 [*Science* (2007), *315(5812)*, 642-5], 골격 이형성 [*Nat. Genet.* (2009), *41(1)*, 95-100], 국소 진피 형성 저하증 [*Nat. Genet.* (2007), *39(7)*, 836-8], 상염색체 열성 무조증 [*Nat. Genet.* (2006), *38(11)*, 1245-7], 신경 관 결함 [*N. Engl. J. Med.* (2007), *356(14)*, 1432-7], 알파-지중해성 빈열 (ATRX) 증후군 [*The Journal of Neuroscience* (2008), *28(47)*, 12570 -12580], 취약 X 증후군 [*PLoS Genetics* (2010), *6(4)*, e1000898], ICF 증후군, 안젤만 증후군 [*Brain Research Bulletin* (2002), *57(1)*, 109-119], 프라더-윌리 증후군 [*Journal of Neuroscience* (2006), *26(20)*, 5383-5392], 베크위드-위드만 증후군 [*Pediatric and Developmental Pathology* (2003), *6(4)*, 299-306] 및 레트 증후군이다.

[0008] Wnt 신호전달 경로에 의한 세포 신호전달의 조절은 뉴런 순환의 형성에 중요하다. Wnt 경로는 신경 조직에서, 다른 것들 중에서, 엑손 경로 발견, 수지상 발달, 및 시냅스 어셈블리를 조절한다. 상이한 수용체를 통해, Wnt 경로는 다양한 신호전달 경로 및 세포골격 상의 국소 변화 또는 핵 기능을 포함하는 전반적인 세포 변화로 이어지는 다른 과정을 활성화 및/또는 조절한다. 최근에, 뉴런 연결의 형성 및 개선에 필수적인 뉴런 활성과, Wnt 신호전달 사이의 관계가 밝혀졌다. 실제로, 뉴런 활성은 다양한 Wnt 단백질의 방출 및 그들의 수용체의 위치를 조절한다. Wnt 경로는 뉴런 활성 또는 경험에 의해 유발되는 시냅스 구조상 변화를 매개한다. 증거는, Wnt 신호전달의 기능 장애가 신경 장애에 기여하는 것을 암시한다 [*Brain Research Reviews* (2000), *33(1)*, 1-12; *Oncogene* (2006) *25(57)*, 7545-7553; *Molecular Neurodegeneration* (2008), *3*, 9; *Neurobiology of Disease* (2010), *38(2)*, 148-153; *Journal of Neurodevelopmental Disorders* (2011), *3(2)*, 162-174 and *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology February* (2012), *4(2)*.

[0009] 건병증은, 전형적으로 점진적인 마모 및 힘줄의 찢어짐, 예를 들어, 남용 또는 노화로 인한, 및 힘줄 변성, 약화, 찢어짐, 및 통증으로 이어지는 힘줄의 만성 장애 또는 손상이다. 그들의 직업, 운동, 또는 규칙적인 일과 내 다중, 반복된 행동을 하는 경향이 있는 개인은 더욱 건병증이 생길 가능성이 있는 경향이 있다. 건병증은 통증, 강성, 및 부상 영역 내에서 강도의 손실을 통상적으로 초래한다.

[0010] 피부 장애는 많은 사람에게 공통적인 고통이다. 가장 흔한 것은 피부염 (습진으로서 또한 알려져 있다) 및 건선이다. 피부염 및 건선 둘 모두는 이러한 병태가 발생하는 신체 상의 위치에 상관없이 대상에 심각한 물리적 및/또는 심리적 고통을 초래할 수 있다.

[0011] WO 2013/040215 은 화학식 (I)을 갖는 인다졸-3-카복사마이드 및 Wnt/B-카테닌 신호전달 경로 억제제로서의 그들의 용도를 기술한다.

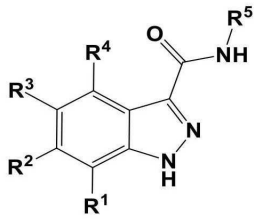
[0012] 

(I)

발명의 내용

[0013] 본 발명은, 건병증, 피부염, 건선, 국소피부경화증, 어린선, 레이노 증후군, 및 다리에 질환으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태의 치료에서; 및/또는 상처 치유를 촉진하기 위한, 하나 또는 그 이상의 인다졸-3-카복사마이드 화합물 또는 그의 염 또는 유사체의 사용을 특징으로 하고. 방법은 본 명세서 내 어디든 기술된 것과 같은 하나 또는 그 이상의 인다졸-3-카복사마이드 화합물 또는 그의 염 또는 유사체의 치료적으로 효과적인 양을 대상 (예를 들어, 이를 필요로 하는 대상)에 투여하는 것을 포함한다.

[0014] 본 명세서에서 개시된 하나의 구체예는 화학식 I의 구조를 갖는 인다졸-3-카복사마이드 화합물:



[0015]

[0016] 뿐만 아니라 그의 약물 전구체 및 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0017] 화학식 (I)의 몇몇의 구체예에서:

[0018] R^1, R^2 및 R^4은 H, C_{1-9} 알킬, 할라이드, $-N(R^{10})_2$, $-XR^{10}$, CN, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0019] R^3은 카르보시클릴R^6, 헤테로시클릴R^6, 아릴R^6 및 헤테로아릴R^6로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0020] R^5은 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^7, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^7, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^7 및 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^7로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0021] 각각의 R^6은 각각 H, C_{1-9} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, $-XR^{10}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^8, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 및 $-SO_2R^{11}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이고;

[0022] 각각의 R^7은 각각 H, C_{1-9} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, $-XR^{10}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^9, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^9, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^9, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^9, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 및 $-SO_2R^{11}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이고;

[0023] 각각의 R^8은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, OCF_3, $-CF_3$ -CN, $-XR^{12}$, $-C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 및 $-SO_2R^{13}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이고;

[0024] 각각의 R^9은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$ -CN, $-XR^{12}$, $-C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 및 $-SO_2R^{13}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이고;

[0025] 각각의 R^{10}은 H, C_{1-9} 알킬, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{14})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^8 및 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0026] 각각의 R^{11}은 C_{1-9} 알킬, $-N(R^{14})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^8 및 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0027] 각각의 R^{12}은 H, C_{1-9} 알킬, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{14})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴 및 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0028] 각각의 R^{13}은 C_{1-9} 알킬, $-N(R^{14})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴 및

-(C_{1-9} 알킬)$_n$헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0029] 각각의 R^{14}은 H, C_{1-3} 알킬, 카르보시클릴 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0030] 각각의 X는 결합, -O- 및 -S-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 및

[0031] 각각의 n은 0 또는 1이다.

[0032] 화학식 (I)의 또 다른 구체예에서:

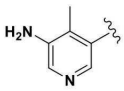
[0033] R^1, R^2 및 R^4은 H, C_{1-9} 알킬, 할라이드, $-N(R^{10})_2$, $-XR^{10}$, CN, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

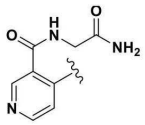
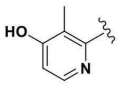
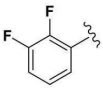
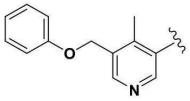
[0034] R^3은 카르보시클릴R^6, 헤테로시클릴R^6, 아릴R^6 및 헤테로아릴R^6로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0035] 몇몇의 구체예에서, R^3은 헤테로아릴일 때, 헤테로아릴은 이소퀴놀린, 1H-피롤로[2,3-*c*]피리딘 및 테트라졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되지 않는다는 것이 제공되고;

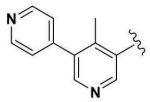
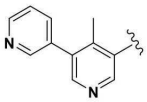
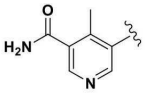
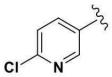
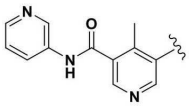
[0036] R^5은 -(C_{1-9} 알킬)$_n$카르보시클릴R^7, -(C_{1-9} 알킬)$_n$헤테로시클릴R^7, -(C_{1-9} 알킬)$_n$아릴R^7 및 -(C_{1-9} 알킬)$_n$헤테로아릴R^7로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0037] 몇몇의 구체예에서, R^5은 4-피리딜R^7이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^3은 3-피리딜R^6, 4-피리딜R^6, 2-피리딜R^6, 페닐R^6, 티아졸R^6, 이미다졸R^6, 피리미딘R^6, 옥사졸R^6,


,


,

,

,

,

,

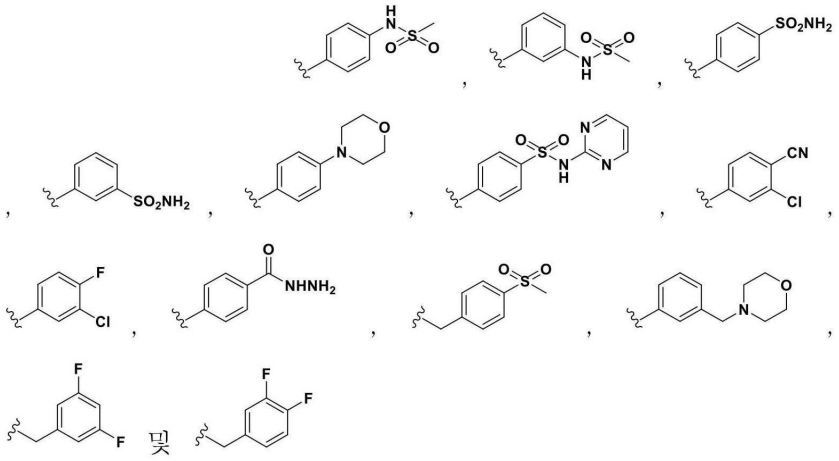

,

,

,

및

로 이

[0038] 루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6 및 R^7은 둘 다 H인 것이 제공된다.

[0039] 몇몇의 구체예에서, R^5은 -(CH_2)(3-피리딜)R^7이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^3은 3-피리딜R^6, 4-피리딜R^6 및 티아졸R^6로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6 및 R^7은 둘 다 H인 것이 제공되고;

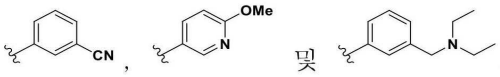
[0040] 몇몇의 구체예에서, R^5은 페닐R^7이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^3은 4-피리딜R^6이고 R^6 및 R^7은 둘 다 H인 것이 제공되고;

[0041] 몇몇의 구체예에서, R^3은 3-피리딜R^6이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^5은 페닐R^7,



[0042] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6 및 R^7은 둘 다 H인 것이 제공되고;

[0043] 몇몇의 구체예에서, R^3은 옥사졸R^6이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^5은



로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6은 H인 것이 제공되고;

[0044] 몇몇의 구체예에서, R^3은 티아졸R^6이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^5은

로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6은 H인 것이 제공되고;

[0045] 각각의 R^6은 각각 H, C_{1-9} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, $-XR^{10}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^8, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 및 $-SO_2R^{11}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이고;

[0046] 각각의 R^7은 각각 H, C_{1-9} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, $-XR^{10}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^9, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^9, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^9, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^9, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 및 $-SO_2R^{11}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이고;

[0047] 각각의 R^8은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, OCF_3, $-CF_3$ -CN, $-XR^{12}$, $-C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 및 $-SO_2R^{13}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이고;

[0048] 각각의 R^9은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$ -CN, $-XR^{12}$, $-C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 및 $-SO_2R^{13}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이고;

[0049] 각각의 R^{10}은 H, C_{1-9} 알킬, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{14})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^8 및 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0050] 각각의 R^{11}은 C_{1-9} 알킬, $-N(R^{14})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^8 및 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0051] 각각의 R^{12}은 H, C_{1-9} 알킬, -(C_{1-9} 알킬)$_n$N(R^{14})$_2$, -(C_{1-9} 알킬)$_n$카르보시클릴, -(C_{1-9} 알킬)$_n$헤테로시클릴, -(C_{1-9} 알킬)$_n$아릴 및 -(C_{1-9} 알킬)$_n$헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0052] 각각의 R^{13}은 C_{1-9} 알킬, -N(R^{14})$_2$, -(C_{1-9} 알킬)$_n$카르보시클릴, -(C_{1-9} 알킬)$_n$헤테로시클릴, -(C_{1-9} 알킬)$_n$아릴 및 -(C_{1-9} 알킬)$_n$헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0053] 각각의 R^{14}은 H, C_{1-3} 알킬, 카르보시클릴 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0054] 각각의 X는 결합, -O- 및 -S-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 및

[0055] 각각의 n은 0 또는 1이다.

[0056] 몇몇의 구체예는 일반식 (I)의 화합물의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0057] 몇몇의 구체예는 일반식 (I)의 화합물의 약물 전구체를 투여하는 것을 포함한다.

[0058] 몇몇의 구체예는 일반식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제학적으로 허용 가능한 담체 내에서, 희석제, 또는 부형제를 투여하는 것을 포함한다.

[0059] 앞서 말한 일반적인 서술 및 다음의 구체적인 서술 둘 모두는 오로지 예시적 및 설명적이고, 청구된 것과 같은 본 발명을 제한하지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0060] **도 1**는 화합물 (175)에의 인간 결장직장 암 세포주 (SW480)의 노출은 투여량-의존 방식 (EC50= 152.9 nM)으로 이러한 세포 내 Wnt/B-카테닌 활성을 억제했다는 것을 보여주는 그래프를 도시한다. Wnt 경로의 항구적 활성화를 갖고 루시페라제에 연결된 Wnt 반응성 촉진제를 표현하도록 조작된 인간 결장직장 암 세포주 (SW480)를 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 및 0.0003 μM의 테스트 농도에서 화합물 (175)을 이용하여 처리했다.

도 2A-C는 각각, SCXA, 테나신C, 및 테노모둘린을 발현하는 인간 간엽 줄기 세포 (hMSC)의 백분율 vs. 화합물 (175)의 농도의 그래프를 도시한다. 인간 간엽 줄기 세포를 750, 333.3, 166.6, 83.3, 41.7, 21.7, 10.8 및 5.8 nM의 테스트 농도에서 화합물 (175)을 이용하여 처리했다. 7일 동안 화합물 (175)에의 세포의 노출은 건 세포 분화- SCXA, 테나신C 및 테노모둘린의 마커의 발현을, 투여량-의존 방식으로 유발했다 (EC50= 139- 189 nM).

도 3은 DMSO, 골 형성 단백질 (BMP) 및 섬유아세포 성장 인자 (FGF)를 이용하여, 및 화합물 (175) 333 nM 농도에서 처리된 hMSCs에서의 SCXA, 테나신C, 및 테노모둘린의 발현의 이미지이다.

도 4A-B는 THP-1 세포에서의 종양 괴사 인자 알파 농도 vs. THP-1 세포가 노출된 화합물 (175)의 농도의 로그, 및 THP-1 세포에서의 인터류킨-6 농도 vs. THP-1 세포가 노출된 화합물 (175)의 농도의 로그, 각각의 그래프를 도시한다. THP-1 세포, 인간 단핵구 세포주 (96-웰 플레이트 내 6 x $10e^4$ 세포/웰)를 10, 3.5, 1, 0.5, 0.1, 0.035, 0.01, 0.005 μM의 농도에서 DMSO (비히클) 또는 화합물 (175)을 이용하여 처리했다. 2 시간 이후, 처리된 세포를 LPS (5 시간 동안 50 ng/mL [TNFα] 및 22 시간 동안 500 ng/ml [IL6])를 이용하여 37° C에서 자극하여 사이토카인의 생성을 유발했다. 상등액 (1:1 또는 1:4로 희석됨)을 수집했고 TNFα 및 IL6 수준에 대해 TNFα 및 IL6 ELISA 키트를 사용하여 분석했다. 억제 프로파일 및 EC_{50} 을 프리즘 5를 사용하여 계산했다. 대표적인 이미지는 화합물 (175)에의 세포의 노출이, TNFα에 대해 342 - 547 nM 및 IL6에 대해 356 - 629 nM의 평균 EC_{50}를 갖는, THP-1 세포에서의 투여량-의존 방식으로 TNFα **(4A)** 및 IL6 **(4B)**의 생성을 억제했다는 것을 명시한다 (2 독립적인 분석 및 분석 당 3 복제본).

도 5은 랫트 아킬레스 건; 비히클을 갖는 콜라겐 분해효소를 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 콜라겐 분해효소, 화합물 (175), 및 벤질 알코올을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 및 콜라겐 분해효소 및 화합물 (175)을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건의 이미지의 그리드이다. 랫트 내 건병증은 콜라겐 분해효소 (50 μl, 10 mg/ml PBS 내 유형 IA, pH 7.4, ~469 units/mg)를 주사하는 것 또는 아킬레스 건 내 제어를 위한 거짓 바늘 천

자에 의해 유발되었다. 1 일 이후, 랫트에, 비히클 대조군 또는 화합물 (175) (10 mg/ml)을 이용하는 국소 도포를 통해 하루 한 번 21 일 동안 투여했다. 마지막 투여 24 시간 이후, 힘줄을 분리했고, 10% 완충 포르말린을 이용하여 고정했고, 절편화하고 H&E을 이용하여 염색했다. 그룹 1 (거짓 주사), 그룹 2 (콜라겐 분해효소-비히클), 그룹 3 (1% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)) 및 그룹 4 (BA 없이, 0.5% Tween 80을 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)).

도 6은 랫트 아킬레스 건; 비히클을 갖는 콜라겐 분해효소를 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 콜라겐 분해효소, 화합물 (175), 및 벤질 알코올을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 및 콜라겐 분해효소 및 화합물 (175)을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건의 힘줄 조직학 스코어의 그래프이다. 랫트 내 건병증은 콜라겐 분해효소 (50 μl, 10 mg/ml PBS 내 유형 IA, pH 7.4, ~469 units/mg)를 주사하는 것 또는 아킬레스 건 내 제어를 위한 거짓 바늘 천자에 의해 유발되었다. 1 일 이후, 랫트에, 비히클 대조군 또는 화합물 (175) (10 mg/ml)을 이용하는 국소 도포를 통해 하루 한 번 21 일 동안 투여했다. 마지막 투여 24 시간 이후, 힘줄을 분리했고, 10% 완충 포르말린을 이용하여 고정했고, 절편화하고 H&E을 이용하여 염색했다. 그룹 1 (거짓 주사), 그룹 2 (콜라겐 분해효소-비히클), 그룹 3 (1% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)) 및 그룹 4 (BA 없이, 0.5% Tween 80을 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)). 힘줄 손상 및 염증의 블라인드 조직학 스코어링은, BA 보존제의 유무에 관계없이 화합물 (175)은 독립표본 t 검정에 의해 콜라겐 분해효소-유발 건병증 (**$p<0.01$ 및 *$p<0.05$ 각각)을 현저하게 개선시켰다는 것을 명시했다. 본 연구에 대해, 총 64 절편을 그룹 1에 대해 및 ~96 절편을 각각 그룹 2-4에 대해 스코어화했다.

도 7은 랫트 내 KC/GRO의 혈장 농도 vs. 비히클, 벤질 알코올을 갖는 화합물 (175), 및 화합물 (175)의 투여 이후 경과된 일 수의 일련의 그래프이다. 랫트 내 건병증은 아킬레스 건 내 콜라겐 분해효소 (50 μl, 10 mg/ml 유형 IA PBS 내, pH 7.4, ~469 units/mg)를 주사하는 것에 의해 유발되었다. 1 일 이후, 랫트에, 비히클 대조군 또는 화합물 (175) (10 mg/ml)을 이용하는 국소 도포를 통해 하루 한 번 21 일 동안 투여했다. 혈액을 다양한 시점에서 수집했고 혈장을 KC/GRO에 대해 ELISA에 의해 분석했다. 랫트의 그룹 2 (콜라겐 분해효소-비히클), 그룹 3 (1% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 10 mg/mL) 및 그룹 4 (BA 없이, 0.5% Tween 80을 갖는 콜라겐 분해효소- 화합물 (175) 10 mg/mL)로부터의 혈장 내 염증성 사이토카인 KC/GRO의 측정. BA 보존제의 유무에 관계없이 화합물 (175)은, 화합물 (175)의 항-염증성 효과를 명시하는, 혈장 내 KC/GRO의 수준을 현저하게 감소시켰다 ($p<0.05$, **오류! 참조 원본을 찾을 수 없습니다.**에서 명시된 것과 같은 독립표본 t 검정). 이러한 데이터는 그룹 당 시점 당 3 복제본 (n=3)으로부터 발생되었다.

도 8은 랫트 아킬레스 건; 비히클을 갖는 콜라겐 분해효소를 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 콜라겐 분해효소, 3 mg/ml 화합물 (175), 및 벤질 알코올을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 콜라겐 분해효소, 10 mg/ml 화합물 (175) 및 벤질 알코올을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 콜라겐 분해효소, 3 mg/ml 화합물 (175), 및 Phx을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 및 콜라겐 분해효소, 10 mg/ml 화합물 (175), 및 Phx을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건의 이미지의 그리드이다. 랫트 내 건병증은 콜라겐 분해효소 (50 μl, 10 mg/ml PBS 내 유형 IA, pH 7.4, ~469 units/mg)를 주사하는 것 또는 아킬레스 건 내 제어를 위한 거짓 바늘 천자에 의해 유발되었다. 1 일 이후, 랫트에, 비히클 또는 화합물 (175) 국소 제제를 갖는 국소 도포를 통해 하루 한 번 21 일 동안 투여했다. 마지막 투여 24 시간 이후, 힘줄을 분리했고, 10% 완충 포르말린을 이용하여 고정했고, 절편화하고 H&E을 이용하여 염색했다. 그룹 1 (거짓 주사), 그룹 2 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-비히클), 그룹 3 (0.5% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 3 mg/mL), 그룹 4 (10 mg/ml 0.5% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)), 그룹 5 (3 mg/ml 0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)) 및 그룹 6 (10 mg/ml 0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)).

도 9은 랫트 아킬레스 건; 비히클을 갖는 콜라겐 분해효소를 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 콜라겐 분해효소, 3 mg/ml 화합물 (175), 및 벤질 알코올을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 콜라겐 분해효소, 10 mg/ml 화합물 (175), 및 벤질 알코올을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 콜라겐 분해효소, 3 mg/ml 화합물 (175), 및 Phx을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건; 및 콜라겐 분해효소, 10 mg/ml 화합물 (175), 및 Phx을 이용하여 처리된 랫트 아킬레스 건의 힘줄 조직학 스코어의 그래프이다. 랫트 내 건병증은 콜라겐 분해효소 (50 μl, 10 mg/ml PBS 내 유형 IA, pH 7.4, ~469 units/mg)를 주사하는 것 또는 아킬레스 건 내 제어를 위한 거짓 바늘 천자에 의해 유발되었다. 1 일 이후, 랫트에, 비히클 또는 화합물 (175) 국소 제제를 갖는 국소 도포를 통해 하루 한 번 21 일 동안 투여했다. 마지막 투여 24 시간 이후, 힘줄을 분리했고, 10% 완충 포르말린을 이용하여 고정했고, 절편화하고 H&E을 이용하여 염색했다. 그룹 1 (거짓 주사), 그룹 2 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-비히클), 그룹 3 (0.5% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 3 mg/mL), 그룹 4 (10 mg/ml 0.5% BA를 갖는 콜

라겐 분해효소-화합물 (175)), 그룹 0.5 (3 mg/ml 0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)) 및 그룹 6 (10 mg/ml 0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)). 힘줄 손상 및 염증의 블라인드 조직학 스코어링은, 보존제로서 BA 또는 Phx를 갖는, 3 및 10mg/mL 모두에서, 화합물 (175)은 독립표본 t 검정에 의해 콜라겐 분해효소-유발 건병증 (**p<0.01 및 ***p<0.001)을 현저하게 개선시켰다는 것을 명시한다. 본 연구에 대해, 그룹 1에 대해 총 94 절편 및 그룹 2-6에 대해 92-116 절편을 스코어화했다.

도 10은 랫트 내 KC/GRO의 혈장 농도 vs. 비히클, 벤질 알코올을 갖는 3 mg/ml 화합물 (175), 벤질 알코올을 갖는 10 mg/ml 화합물 (175), Phx를 갖는 3 mg/ml 화합물 (175), 및 Phx를 갖는 10 mg/ml 화합물 (175)의 투여 이후 경과된 일 수의 일련의 그래프이다. 랫트 내 건병증은 아킬레스 건 내 콜라겐 분해효소 (50 μl, 10 mg/ml 유형 IA PBS 내, pH 7.4, ~469 units/mg)를 주사하는 것에 의해 유발되었다. 1 일 이후, 랫트에, 비히클 대조군 또는 국소 화합물 (175)을 이용하는 국소 도포를 통해 하루 한 번 21 일 동안 투여했다. 혈액을 다양한 시점에서 수집했고 혈장을 KC/GRO에 대해 ELISA에 의해 분석했다. 그룹 2 (0.5% Phx를 함유하는 콜라겐 분해효소-비히클), 그룹 3 (0.5% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 3 mg/mL), 그룹 4 (0.5% BA를 갖는 콜라겐 분해효소- 화합물 (175) 10 mg/mL), 그룹 5 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 3 mg/mL) 및 그룹 6 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 10 mg/mL)로부터의 랫트의 혈장 내 염증성 사이토카인 KC/GRO의 측정. 보존제로서 BA 또는 Phx를 갖는, 3 및 10mg/mL 투여 농도 모두에서의 화합물 (175)은, 화합물 (175)의 항-염증성 효과를 명시하는, 비히클과 비교하여 혈장 내 KC/GRO의 수준을 현저하게 감소시켰다 (p<0.05 및 p<0.01, 표 5에서 명시된 것과 같은 독립표본 t 검정). 이러한 데이터는 그룹 당 시점 당 3 복제본 (n=3)으로부터 발생되었다.

도 11은 1 mg/mL 화합물 (175) 및 벤질 알코올, 10 mg/mL 화합물 (175) 및 벤질 알코올, 및 10 mg/mL 화합물 (175)의 국소 도포 이후 스프래그-다우리 랫트 힘줄, 혈장, 및 피부에서의 화합물 (175) 농도 vs. 시간의 일련의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0061] 본 발명은, 건병증, 피부염, 건선, 국소피부경화증, 어린선, 레이노 증후군, 및 다리에 질환으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태의 치료에서; 및/또는 상처 치유를 촉진하기 위한, 하나 또는 그 이상의 인다졸-3-카복사마이드 화합물 또는 그의 염 또는 유사체의 사용을 특징으로 하고. 방법은 본 명세서 내 어디든 기술된 것과 같은 하나 또는 그 이상의 인다졸-3-카복사마이드 화합물 또는 그의 염 또는 유사체의 치료적으로 효과적인 양을 대상 (예를 들어, 이를 필요로 하는 대상)에 투여하는 것을 포함한다.

[0062] <u>정의</u>

[0063] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속한 업계의 숙련가에 의해 흔히 이해되는 것과 같은 동일한 의미를 갖는다. 모든 특허, 출원, 간행된 출원, 및 다른 간행물은 그들의 전체가 참고로서 포함된다. 본 명세서의 용어에 대한 다수의 정의가 있는 경우에서, 달리 명시되지 않는 한 이 부분의 정의가 우선한다.

[0064] 본 명세서 내에서 및 청구범위 내에서, 다음의 용어는 정의된 것과 같은 의미를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "알킬"은 탄소 및 수소, 가령 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 펜틸 만을 함유하는 분지형, 또는 직쇄 화학 그룹을 의미한다. 알킬 그룹은 하나 또는 그 이상의 치환기, 예를 들어, 할라이드, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 하이드록실, 메르캅토, 카르복시, 카르보닐, 벤질옥시, 아릴, 헤테로아릴, 또는, 본 발명의 목적을 위해 필요한 경우, 보호기를 이용하여 적합하게 차단될 수 있는 다른 작용기로 비치환 또는 치환될 수 있다. 알킬 그룹은, 하나 또는 몇몇의 위치에서 포화 또는 불포화될 수 있다 (예를 들어, -C=C- 또는 -C*?*C- 서브유닛을 함유). 전형적으로, 알킬 그룹은 1 내지 9 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 4, 및 가장 바람직하게는 1 내지 2 탄소 원자를 포함할 것이다.

[0065] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "카르보시클릴"은 고리계 골격, 가령 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로헥세닐 내 탄소 원자만을 함유하는 시클릭 고리계를 의미한다. 카르보시클릴은 다중 융합 고리를 포함할 수 있다. 카르보시클릴은, 고리계 내 적어도 하나의 고리는 방향족이 아니라면 임의의 포화도를 가질 수 있다. 카르보시클릴 그룹은 하나 또는 그 이상의 치환기, 예를 들어, 알킬, 할라이드, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 하이드록실, 메르캅토, 카르복시, 카르보닐, 벤질옥시, 아릴, 헤테로

아릴, 또는, 본 발명의 목적을 위해 필요한 경우, 보호기를 이용하여 적합하게 차단될 수 있는 다른 작용기로 비치환 또는 치환될 수 있다. 전형적으로, 카르보시클릴 그룹은 3 내지 10, 바람직하게는 3 내지 6 탄소 원자를 포함할 것이다.

[0066] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "저급 알킬"은 1 내지 3 탄소 원자를 갖는 알킬의 부분 집합을 의미하고, 따라서, 선형, 또는 분지형인 하이드로탄소 치환기이다. 저급 알킬의 예시는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필을 포함한다. 마찬가지로, 용어 "저급"을 사용하는 라디칼은 바람직하게는 라디칼의 알킬 부분 내 1 내지 약 3 탄소를 갖는 라디칼을 나타낸다.

[0067] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "아미도"는 H-CON- 또는 알킬-CON-, 카르보시클릴-CON-, 아릴-CON-, 헤테로아릴-CON- 또는 헤테로시클릴-CON 그룹을 의미하고 여기서 알킬, 카르보시클릴, 아릴 또는 헤테로시클릴 그룹은 본 명세서에서 기술된 것과 같다.

[0068] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "아릴"은 고리 골격 내에 존재하는 탄소 원자만을 갖는, 단일-고리 (예를 들어, 페닐) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 방향족 라디칼을 의미한다. 아릴 그룹은 하나 또는 그 이상의 치환기, 예를 들어, 알킬, 아미노, 시아노, 하이드록실, 저급 알킬, 할로알킬, 알콕시, 니트로, 할로, 메르캅토, 및 다른 치환기로 비치환 또는 치환될 수 있다. 바람직한 카르보시클릭 아릴은 페닐이다.

[0069] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "헤테로아릴"은 고리 골격 내 하나 또는 그 이상의 헤테로원자(들) (예를 들어, N, O, 또는 S)를 갖는 방향족 라디칼을 의미하고 단일 고리 (예를 들어, 피리딘) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어, 퀴놀린)를 포함할 수 있다. 헤테로아릴 그룹은 하나 또는 그 이상의 치환기, 예를 들어, 아미노, 시아노, 하이드록실, 저급 알킬, 할로알킬, 알콕시, 니트로, 할로, 메르캅토, 및 다른 치환기로 비치환 또는 치환될 수 있다. 헤테로아릴의 예시는 티에닐, 피리디닐, 푸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티오디아졸릴, 피라졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 피라닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 티아졸릴 벤조티에닐, 벤족사디아졸릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 시놀리닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 푸리닐, 티에노피리디닐, 피리도[2,3-*d*]피리미디닐, 피롤로[2,3-*b*]피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 티에노[2,3-*c*]피리디닐, 피라졸로[3,4-*b*]피리디닐, 피라졸로[3,4-*c*]피리디닐, 피라졸로[4,3-*c*]피리딘, 피라졸로[4,3-*b*]피리디닐, 테트라졸릴, 및 다른 것을 포함한다.

[0070] 이러한 정의에서 아릴 및 헤테로아릴 고리 상의 치환은 특정 구체예의 범위 이내인 것이 분명하게 고려된다. 치환은 발생하는 경우, 라디칼은 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴로 불린다. 바람직하게는 1 내지 3 및 더욱 바람직하게는 1 또는 2 개의 치환기는 아릴 고리 상에 발생한다. 많은 치환기는 유용할 것이지만, 바람직한 치환기는 아릴 화합물, 가령 알킬, 시클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 시아노, 할로, 할로알킬, 메르캅토 등에서 흔히 발견되는 것을 포함한다.

[0071] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "아미드"는 RNR'CO- (R = 알킬, alk아미노카르보닐-의 경우에서) 및 RCONR'- (R = 알킬, 알킬 카르보닐아미노-의 경우에서) 둘 모두를 포함한다.

[0072] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "에스테르"는 ROCO- (R = 알킬, 알콕시카르보닐-의 경우에서) 및 RCOO- (R = 알킬, 알킬카르보닐옥시-의 경우에서) 둘 모두를 포함한다.

[0073] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "아실"은 H-CO- 또는 알킬-CO-, 카르보시클릴-CO-, 아릴-CO-, 헤테로아릴-CO- 또는 헤테로시클릴-CO- 그룹을 의미하고 여기서 알킬, 카르보시클릴, 아릴 또는 헤테로시클릴 그룹은 본 명세서에서 기술된 것과 같다. 바람직한 아실은 저급 알킬을 함유한다. 예시적 알킬 아실 그룹은 포르밀, 아세틸, 프로파놀릴, 2-메틸프로파놀릴, t-부틸아세틸, 부타노일 및 팔미토일을 포함한다.

[0074] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "할로", "할라이드" 또는 "할로겐"은 클로로, 브로모, 플루오로 또는 아이오도 원자 라디칼이다. 클로로, 브로모 및 플루오로는 바람직한 할라이드이다. 가장 바람직한 할라이드는 플루오린이다.

[0075] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "할로알킬"은, 클로로, 브로모, 플루오로 또는 아이오도 원자(들)로 치환된 선형 또는 분지형 또는 시클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐인 하이드로탄소 치환기를 의미한다. 이들 중 가장 바람직한 것은, 하나 또는 그 이상의 수소 원자는 플루오로에 의해 치환된, 플루오로알킬이다. 바람직한 할로알킬은 1 내지 약 3 탄소 길이, 더욱 바람직한 할로알킬은 1 내지 약 2 탄소, 및 가장 바람직하다 1 탄소 길이이다. 본 업계의 숙련가는 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "할로알킬렌"은 할로알킬의 2가 라디칼 변이체를 의미

하고, 그러한 2가 라디칼은, 라디칼, 다른 원자 사이에, 또는 부모 고리 및 또 다른 작용기 사이에 간격제로 행동할 수 있다는 것을 그 다음 인식할 것이다.

[0076] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "헤테로시클릴"은 고리계 골격 내 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 시클릭 고리계를 의미한다. 헤테로시클릴은 다중 융합 고리를 포함할 수 있다. 헤테로시클릴은, 고리계 내 적어도 하나의 고리는 방향족이 아니라면 임의의 포화도를 가질 수 있다. 헤테로시클릴은 하나 또는 그 이상의 치환기, 예를 들어, 알킬, 할라이드, 알콕시, 아실옥시, 아미노, 아미도, 시아노, 니트로, 하이드록실, 메르캅토, 카르복시, 카르보닐, 벤질옥시, 아릴, 헤테로아릴, 및 다른 치환기로 치환 또는 비치환될 수 있고, 임의의 이용 가능한 원자가, 바람직하게는 임의의 이용 가능한 탄소 또는 질소를 통해 다른 그룹에 부착될 수 있다. 더욱 바람직한 헤테로고리는 5-7 원이다. 6 원 모노시클릭 헤테로고리에서, 헤테로원자(들)은 1부터 3까지의 O, N 또는 S로부터 선택되고, 여기서 헤테로고리는 5 원일 때, 바람직하게는 헤테로고리는 O, N, 또는 S로부터 선택되는 하나 또는 두 헤테로원자를 갖는다. 헤테로시클릴의 예시는 아지리닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,4,2-디티아졸릴, 1,3-벤조디옥소릴, 디하이드로이소인돌릴, 디하이드로이소퀴놀리닐, 디하이드로시놀리닐, 디하이드로벤조디옥시닐, 디하이드로[1,3]옥사졸로[4,5-b]피리디닐, 벤조티아졸릴, 디하이드로인돌릴, 디하이드로피리디닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-디옥소라닐, 이소인돌리닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 피라닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로피리디닐, 옥사지닐, 티아지닐, 티이닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피라졸리디닐 이미다졸리디닐, 티오모르폴리닐, 및 다른 것을 포함한다.

[0077] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "치환된 아미노"은 하나 또는 두 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 그룹에 의해 치환된 아미노 라디칼을 의미하고, 여기서 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 상기와 같이 정의된다.

[0078] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "치환된 티올"은 RS- 그룹을 의미하고 여기서 R은 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 그룹이고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 상기와 같이 정의된다.

[0079] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "설포닐"은 알킬O_2, 아릴O_2, 헤테로아릴O_2, 카르보시클릴O_2, 또는 헤테로시클릴-SO_2 그룹을 의미하고 여기서 알킬, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 상기와 같이 정의된다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "설파미도"는 알킬-N-S$(O)_2$N-, 아릴-NS$(O)_2$N-, 헤테로아릴-NS$(O)_2$N-, 카르보시클릴-NS$(O)_2$N 또는 헤테로시클릴-NS$(O)_2$N- 그룹을 의미하고 여기서 알킬, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 그룹은 본 명세서에서 기술된 것과 같다.

[0081] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "설폰아미도"는 알킬-S$(O)_2$N-, 아릴-S$(O)_2$N-, 헤테로아릴-S$(O)_2$N-, 카르보시클릴-S$(O)_2$N- 또는 헤테로시클릴-S$(O)_2$N- 그룹을 의미하고 여기서 알킬, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 그룹은 본 명세서에서 기술된 것과 같다.

[0082] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "우레이도"는 알킬-NCON-, 아릴-NCON-, 헤테로아릴-NCON- , 카르보시클릴-NCON- 또는 헤테로시클릴-NCON- 그룹을 의미하고 여기서 알킬, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 그룹은 본 명세서에서 기술된 것과 같다.

[0083] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 때 두 그룹은 "고리"를 형성하기 위해 "연결된" 또는 "결합된" 것으로 명시되고, 결합은 두 그룹 사이에 형성되고 하나 또는 둘 모두의 그룹 상의 수소 원자를 결합으로 대체하여, 그렇게 함으로써 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하는 것을 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 본 업계의 숙련가는, 그러한 고리는 일반적인 화학적 반응에 의해 용이하게 형성될 수 있거나 형성되고, 및 그러한 고리는 그러한 고리 및 그들의 형성의 방법 둘 모두를 구상하기 위한 본 업계의 숙련가의 범위 이내인 것을 인식할 것이다. 3-7 원, 더욱 바람직하게는 5 또는 6 원을 갖는 고리가 바람직하다. 본 명세서에서 사용되는 것과 같이 두 라디칼의 조합에 의해 형성될 때 용어 "고리" 또는 "고리"는 헤테로시클릭, 카르보시클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 나타낸다.

[0084] 본 업계의 숙련가는, 본 명세서에서 기술된 몇몇의 구조는, 동적일 때라도, 다른 화학적 구조에 의해 상당히 나타내어질 수 있는 화합물의 공명 형태 또는 호변 이성질체일 수 있다는 것을 인식할 것이고; 숙련가는 그러한

구조는 오로지 그러한 화합물(들)의 샘플의 매우 적은 일부라는 것을 인식한다. 그러한 화합물은, 그러한 공명 형태 또는 호변 이성질체는 본 명세서에서 명쾌하게 나타내어질 수 없을지라도, 본 발명의 범위 이내에 분명하게 고려된다.

[0085] 본 명세서에서 제공된 화합물은 다양한 입체화학적 형태를 포함할 수 있다. 화합물은 부분입체 이성질체 뿐만 아니라 광학 이성질체, 예를 들어 라세미 혼합물을 포함하는 거울상이성질체의 혼합물, 뿐만 아니라 특정 화합물에서의 구조상 비대칭의 결과로서 발생하는, 개별 거울상이성질체 및 부분입체 이성질체를 또한 포함한다. 개별 이성질체의 분리 또는 개별 이성질체의 선택적 합성은 본 업계의 숙련가에게 잘 알려져 있는 다양한 방법의 적용에 의해 달성된다. 달리 명시되지 않는 한, 개시된 화합물은 입체화학을 명시하는 것 없이 구조에 의해 명명되거나 도시되고 하나 또는 그 이상의 키랄 중심을 가질 때, 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 나타내는 것으로 이해된다.

[0086] 용어 "투여" 또는 "투여하는"는, 포유동물, 새, 물고기, 또는 양서류를 포함하는 척추동물 또는 무척추동물에게 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여량을 제공하는 방법을 나타내고, 여기서 방법은, *예를 들어*, 경구, 피하, 정맥 내, 비강 내, 국소적으로, 피부 경유, 복막 내, 근 내, 폐 내, 질 내, 직장 내, 귀 내, 신경-귀 내, 안 내, 결막 하, 전안방 주사를 통한, 유리체강 내, 복막 내, 척추강 내, 낭종 내, 늑막 내, 상처 관개를 통한, 볼 내, 복부 내, 관절 내, 청각 내, 기관지 내, 낭 내, 뇌막 내, 흡입을 통한, 기관 내 또는 기관지 내 점적을 통한, 폐 강 내로 직접 점적을 통한, 척수 내, 활막 내, 흉부 내, 흉강 삽관 관개를 통해, 경막 외, 고실 내, 수조 내, 혈관 내, 심실 내, 골 내, 감염된 골의 관개를 통한, 또는 보철 장치를 갖는 임의의 혼화재의 일부로서 적용을 통한 방법이다. 투여의 바람직한 방법은 다양한 인자, *예를 들어*, 약제학적 조성물의 성분, 질환의 장소, 포함되는 질환, 및 질환의 중증도에 따라 달라질 수 있다.

[0087] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "진단"은 건강 또는 질환 상태의 식별 및 특성화를 돕는 화합물, 방법, 시스템, 또는 장치이다. 진단은 분야 내에서 알려져 있는 것과 같은 표준 분석에서 사용될 수 있다.

[0088] 용어 "포유동물"은 그의 통상적인 생물학적 의미로 사용된다. 따라서, 포유동물은 구체적으로 인간, 소, 말, 개, 및 고양이를 포함하고, 또한 많은 다른 종을 포함한다.

[0089] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 생물학적으로 또는 달리 요망되지 않는 임의의 및 모든 용매, 공-용매, 착화제, 분산 매질, 코팅, 항미생물 및 항진균제, 등장 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적으로 활성 물질을 위한 그러한 매질 및 물질의 용도는 분야 내에서 잘 알려져 있다. 임의의 종래의 배지 또는 물질이 활성 성분과 공존할 수 없는 것을 제외한 하는 한에 있어서는, 치료적 조성물로의 그의 용도는 고려된다. 보충 활성 성분은 또한 조성물 내로 포함될 수 있다. 게다가, 분야 내에서 흔히 사용되는 다양한 보조제가 포함될 수 있다. 이러한 및 다른 그러한 화합물은 문헌 내에서, *예를 들어*, Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ 내에서 기술된다. 약제학적 조성물 내 다양한 성분의 포함에 대한 고려사항은, *예를 들어*, Gilman *et al.* (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies에서 기술된다.

[0090] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 바람직한 구체예의 화합물의 생물학적 유효성 및 특징을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 요망되지 않는 염을 나타낸다. 많은 경우에서, 바람직한 구체예의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 그룹 또는 그와 유사한 그룹의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기산은, 예를 들어, 염산, 하이드로브롬산, 황산, 질산, 인산, 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 등을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어, 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄, 등을 포함하고; 암모늄, 포타슘, 소듐, 칼슘 및 마그네슘 염이 특히 바람직하다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어, 1차, 2차, 및 3차 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지, 등, 구체적으로 가령 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 및 에탄올아민을 포함한다. 많은 그러한 염은, 1987년 9월 11일에 공개된 국제 특허 출원 87/05297, Johnston et al., (본 명세서에서 참고로서 포함되는)에서 기술된 것과 같은 분야 내에서 알려져 있다.

[0091] "용매화합물"은 용매 및 Wnt 경로 억제제, 대사산물, 또는 그의 염의 상호작용에 의해 형성된 화합물을 나타낸다. 적합한 용매화합물은 수화물을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 용매화합물이다.

[0092] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "대상"은 인간 또는 비-인간 포유동물, *예를 들어*, 개, 고양이, 마우스, 랫트, 소, 양, 돼지, 염소, 비-인간 영장류 또는 새, *예를 들어*, 닭, 뿐만 아니라 임의의 다른 척추동물 또는 무척추동물을 의미한다.

[0093] "치료적으로 효과적인 양" 또는 "약제학적으로 효과적인 양"은 요망되는 효과를 달성하기에 충분하고 질환 병태의 성질 및 중증도, 및 화합물의 역가에 따라 달라질 수 있는 것이다. "치료적으로 효과적인 양"은 Wnt 관련된 질환 및/또는 병태를 억제하기에 효과적인 하나 또는 그 이상의 다른 물질과의 조합으로 하나 또는 그 이상의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 것으로 또한 의도된다. 화합물의 조합은 바람직하게는 상승 조합이다. 예를 들어, Chou and Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), *22*, 27-55에 의해 기술된 것과 같은, 조합으로 투여될 때 화합물의 효과가 단일 물질로서 단독으로 투여할 때 화합물의 부가 효과보다 클 때 상승 작용은 발생한다. 일반적으로, 상승 효과는 화합물의 최적의 농도 이하에서 가장 분명하게 보여진다. 활성 질환의 치료보다 예방에 상이한 농도가 이용될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 이러한 양은 환자의 키, 몸무게, 성별, 나이 및 병력에 추가로 의존할 수 있다.

[0094] 치료적 효과는, 질환의 하나 또는 그 이상의 증상을, 어느 정도 완화시키고 질환 치료를 포함한다. "치료(Curing)"는 활성 질환의 증상은 제거된 것을 의미한다. 하지만, 심지어 치료 이후에도 질환의 특정 장기간 또는 영구적인 영향이 존재할 수 있다 (가령 광범위한 조직 손상).

[0095] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "치료(Treat)," "치료(treatment)," 또는 "치료하는 것(treating),"은 치료적 목적을 위해 약제학적 조성물을 투여하는 것을 나타낸다. 용어 "치료적 치료"는 질환으로부터 이미 고통받고 있는 환자에 투여하여 따라서 치료적으로 유익한 효과, 가령 존재하는 증상을 개선하는 것, 부가적인 증상을 예방하는 것, 증상의 대사적 원인을 바탕으로 하여 개선 또는 예방하는 것, 장애의 추가의 발달을 지연 또는 예방하는 것 및/또는 발달할 또는 발달할 것이라 예상되는 증상의 중증도를 감소시키는 것을 유발하는 치료를 나타낸다.

[0096] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "국소피부경화증"은 과도한 콜라겐 침착에 의해 변색된 및/또는 경화된 패치가 피부 (예를 들어, 하나 또는 그 이상의 외부 층 의 피부) 상에 나타나는 피부 병태를 나타낸다.

[0097] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "레이노 증후군"은 신체의 특정 부분 (예를 들어, 손가락 및/또는 발가락)이 동맥 협소화 때문에 다양한 자극에 대하여 (예를 들어, 저온 온도 및/또는 스트레스) 마비 및/또는 저온을 느끼는 질환을 나타낸다.

[0098] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "다리에 질환"은 농을 함유할 수 있는 피부 상에 진하고 딱딱한 패치의 출현 (예를 들어, 각화성 구진, 모낭 각화증 또는 모낭 이상각화증)을 특징으로 하는 상염색체 우성 장애를 나타낸다.

[0099] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "상처 치유"는 피부 및/또는 다른 신체 조직이, 예를 들어, 손상 및/또는 외상을 겪은 이후 스스로 수복하는 과정을 나타낸다.

[0100] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "어린선"은 건조한, 비늘 모양의, 균열된, 및/또는 박편상 피부의 존재를 특징으로 하는 유전성 피부 장애의 그룹을 나타낸다.

[0101] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "건병증"은, 힘줄 및/또는 힘줄과 접촉한, 근처의, 또는 연관된 조직의 염증, 악화, 및/또는 손상을 특징으로 하는, 힘줄의 질환 또는 장애를 나타낸다. 건병증은, 예를 들어, 힘줄의 염증 (예를 들어, 건염), 예를 들어, 힘줄의 구조 및/또는 조성물 (예를 들어, 건증)의 비-염증성 변성, 근처 또는 힘줄과 접촉한 건주위조직의 염증 (예를 들어, 건주위조직염), 힘줄에 대한 미세-외상, 및 힘줄의 파열 (예를 들어, 급성, 만성, 부분 및/또는 완전 파열)을 포함한다. 용어는, 특정 힘줄 가령 굴근 힘줄 및 아킬레스 건에서 발생하는, 힘줄의 외부 라이닝의 건초염, 건병증을 또한 포함한다. 건병증의 증상은, 휴식 시, 촉지 시, 및/또는, 예를 들어, 힘줄, 조직, 관절, 또는 힘줄 근처 또는 이와 연관된 뼈 운동 시 힘줄의 통증; 관절 강성; 움직임 어려움; 힘줄 주변 관절 또는 근육의 약화; 힘줄 근처 피부의 발적; 힘줄의 및/또는 힘줄 근처 조직의 붓기; 및/또는 마찰음을 포함한다.

[0102] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "건증"은, 손상의 영역 주변 힘줄 수복 세포의 숫자의 증가로 이어지는, 남용에 의해 초래되는 전형적으로 힘줄 내 및 주변의 조직 내 미세파열의 형태로의 힘줄의 건 내 변성을 특징으로 하는, 힘줄에 대한 비-염증성 손상을 나타낸다. 힘줄의 변성은 힘줄의 콜라겐 섬유, 세포, 및 혈관성 성분에 대한 손상 또는 조직붕괴에 의해 초래되고, 이는 힘줄의 인장 강도를 감소시킬 수 있고 치료되지 않는다면 힘줄

파열로 이어질 수 있다.

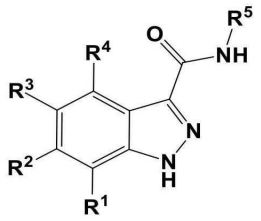
[0103] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 "건염"은, 건증에서 관찰되는 것과 같은 변성을 특징으로 하는, 뿐만 아니라 힘줄의 염증, 혈관성 파괴 및 염증성 수복 반응과 동반되는 힘줄에 대한 염증성 손상을 나타낸다. 건염은 종종 섬유아세포 및 근섬유아세포 증식, 뿐만 아니라 출혈 및 육아 조직 조직화와 관련된다. 일반적으로, 건염은, 특정 예외, 가령 외측 상과염 (단요측수근신근 힘줄에 영향을 미치는 "테니스 엘보,"로서 또한 알려져 있다)이 있을지라도, 포함되는 신체 부위에 의해, 가령 아킬레스 건염 (아킬레스 건에 영향을 미치는), 또는 슬개골 건염 (슬개골 힘줄에 영향을 미치는 "점퍼즈 무릎,"로서 또한 알려져 있다)으로서 언급된다. 증상은, 통증(aches) 또는 통증(pains) 및 국소 강성으로부터, 염증이 생긴 힘줄 주변 전체 관절을 둘러싼 불타는 감각까지 달라질 수 있다. 몇몇의 경우에서, 건염은 때때로 열 및 발적을 동반되는 붓기를 특징으로 하고; 또한 관절 주변에 결절이 보일 수 있다. 많은 환자에 대해, 통증은 활성 동안 및 이후 통상적으로 나빠지고 힘줄의 운동으로부터 근육 수축 때문에 다음날 힘줄 및 관절 영역은 뻣뻣해질 수 있다.

[0104] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이 "건선"은 피부 세포가 쌓이고 일어나는, 적색, 비늘 모양의 패치를 초래하는, 피부 상에 나타나는 자가면역 질환을 나타낸다.

[0105] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이 "피부염" (습진으로서 또한 알려져 있다)은 피부의 포괄적인 염증을 나타낸다. 피부염의 특정한 유형은 아토피성, 접촉성, 화폐상, 광-유발성, 및 울체성 피부염을 포함한다. 이러한 질환은 가려움, 적색 피부, 및 발진을 특징으로 한다.

[0106] <u>화합물</u>

[0107] 본 발명의 몇몇의 구체예는 화학식 (I)의 화합물, 그의 염, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약물 전구체를 포함한다:

[0108] 

[0109] I

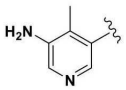
[0110] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^1, R^2 및 R^4은 H, C_{1-9} 알킬, 할라이드, $-N(R^{10})_2$, $-XR^{10}$, CN, $-OCF_3$ 및 $-CF_3$로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

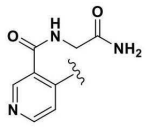
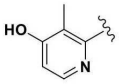
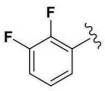
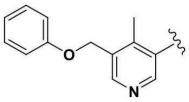
[0111] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^3은 카르보시클릴R^6, 헤테로시클릴R^6, 아릴R^6 및 헤테로아릴R^6로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0112] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^3은 헤테로아릴일 때, 헤테로아릴은 이소퀴놀린, 1H-피롤로[2,3-*c*]피리딘 및 테트라졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되지 않는다.

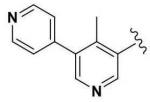
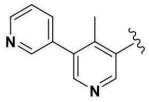
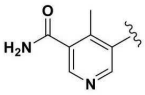
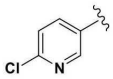
[0113] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^5은 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^7, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^7, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^7 및 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^7로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0114] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^5은 4-피리딜R^7이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^3은 3-피리딜R^6, 4-피리딜R^6, 2-피리딜R^6, 페닐R^6, 티아졸R^6, 이미다졸R^6, 피리미딘R^6, 옥사졸R^6,

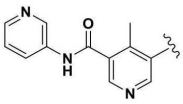

,


,

,

,

,

,


,

,

,


[0115] 및

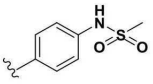
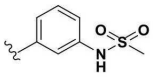


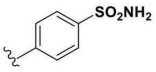
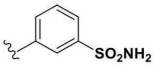
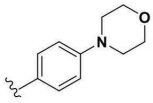
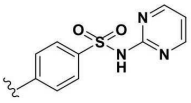
[0116] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6 및 R^7은 둘 다 H이다.

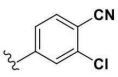
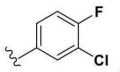
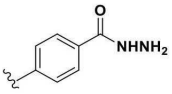
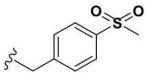
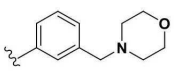
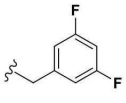
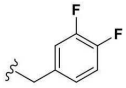
[0117] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^5은 -(CH_2)(3-피리딜)R^7이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^3은 3-피리딜R^6, 4-피리딜R^6 및 티아졸R^6로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6 및 R^7은 둘 다 H이다.

[0118] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^5은 페닐R^7이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^3은 4-피리딜R^6이고 R^6 및 R^7은 둘 다 H이다.

[0119] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^3은 3-피리딜R^6이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^5은 페닐R^7,


,

,

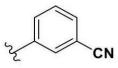
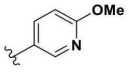
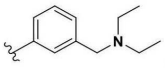

,

,

,

,


,

,

,

,

,

및


[0120]

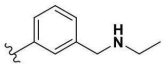
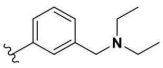
[0121] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6 및 R^7은 둘 다 H이다.

[0122] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^3은 옥사졸R^6이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^5은


,

및


[0123] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6은 H이다.

[0124] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^3은 티아졸R^6이 아닐 때 R^1, R^2 및 R^4은 H이고, R^5은


및


[0125]

[0126] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6은 H이다.

[0127] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^6은 각각 H, C_{1-9} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, $-XR^{10}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^8, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 및 $-SO_2R^{11}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이다.

[0128] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^7은 각각 H, C_{1-9} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, $-XR^{10}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^9, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^9, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^9, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^9, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 및 $-SO_2R^{11}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이다.

[0129] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^8은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, OCF_3, $-CF_3$ -CN, $-XR^{12}$, $-C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 및 $-SO_2R^{13}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이다.

[0130] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^9은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$ -CN, $-XR^{12}$, $-C(=O)R^{13}$, $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 및 $-SO_2R^{13}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-5 치환기이다.

[0131] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^{10}은 H, C_{1-9} 알킬, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{14})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^8 및 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0132] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^{11}은 C_{1-9} 알킬, $-N(R^{14})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴R^8, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴R^8 및 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0133] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^{12}은 H, C_{1-9} 알킬, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_nN(R^{14})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴 및 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0134] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^{13}은 C_{1-9} 알킬, $-N(R^{14})_2$, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$카르보시클릴, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로시클릴, $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$아릴 및 $-(C_{1-9}$ 알킬$)_n$헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0135] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^{14}은 H, C_{1-3} 알킬, 카르보시클릴 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0136] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, 각각의 X는 결합, -O- 및 -S-로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

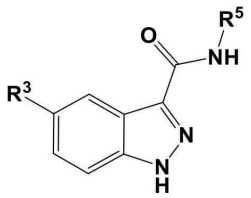
[0137] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, 각각의 n은 0 또는 1이다.

[0138] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, X은 O이다.

[0139] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^1, R^2 및 R^4은 H이다.

[0140] 본 발명의 몇몇의 구체예는 화학식 (Ia)의 화합물, 그의 염, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약물 전구체를

포함한다:

[0141] 

[0142] Ia

[0143] 여기서:

[0144] R^3은 3-피리딜R^6, 5-피리미디닐R^6, 및 4-피리다지닐R^6로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0145] R^5은 -헤테로아릴R^7로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0146] R^6은 -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^8 및 -헤테로시클릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환기이고;

[0147] R^7은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, $-OR^{10}$, -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^9, -헤테로시클릴R^9, 및 $-SO_2R^{11}$로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 치환기이고;

[0148] R^8은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 및 $-OR^{12}$로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 치환기이고;

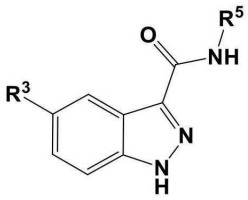
[0149] 각각의 R^9은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, 및 $-OR^{12}$로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 치환기이고;

[0150] R^{10}은 H 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0151] R^{11}은 C_{1-3} 알킬이고; 및

[0152] 각각의 R^{12}은 H 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0153] 본 발명의 몇몇의 구체예는 화학식 (Ia)의 화합물, 그의 염, 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약물 전구체를 포함한다:

[0154] 

[0155] Ia

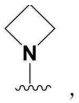
[0156] 여기서:

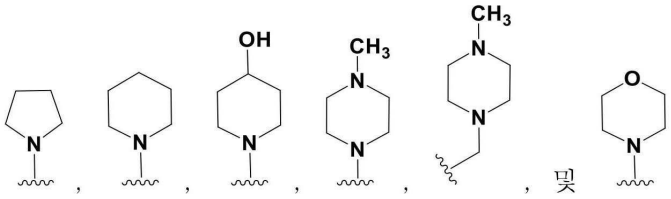
[0157] R^3은 3-피리딜R^6이고;

[0158] R^5은 피리딜R^7, -피리미디닐R^7, 및 -피리다지닐R^7로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0159] R^6은 $-CH_2$헤테로시클릴R^8이고;

[0160] R^7은 각각 H, F, 메틸, $-NH_2$, $-CF_3$, -CN, -OMe, $-SO_2Me$,





[0161] 및

[0162] 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 치환기이고; 및

[0163] R^8은 각각 H 및 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 치환기임.

[0164] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 3-피리딜R^6, 5-피리미디닐R^6, 및 4-피리다지닐R^6로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0165] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 -헤테로아릴R^7로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0166] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 -피페라지닐R^7, -테트라하이드로피라닐R^7, 피페리디닐R^7, 피라졸릴R^7, 피리미디닐R^7, 피리다지닐R^7, 벤조[d][1,3]디옥소릴R^7, 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥시닐R^7, 피라지닐R^7, 및 3-피리딜R^7로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0167] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^8 및 -헤테로시클릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환기이다.

[0168] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 각각의 R^6은 각각 -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^8, -헤테로시클릴R^8, -(C_{1-2} 알킬)아릴R^8, $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 및 -(C_{1-2} 알킬)$N(R^{10})_2$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-2 치환기이다.

[0169] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, $-OR^{10}$, -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^9, -헤테로시클릴R^9, 및 $-SO_2R^{11}$로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 치환기이다.

[0170] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^7은 각각 비치환 C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, $-OR^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, -(C_{1-2} 알킬)$N(R^{10})_2$, 및 $-N(R^{10})SO_2R^{11}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-2 치환기이다.

[0171] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^8은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 및 $-OR^{12}$로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 치환기이다.

[0172] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^9은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, 및 $-OR^{12}$로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 치환기이다.

[0173] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{10}은 H 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0174] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^{10}은 H, C_{1-3} 알킬, -(C_{1-3} 알킬)$N(R^{14})_2$ 및 -아릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0175] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{11}은 C_{1-3} 알킬이다.

[0176] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{11}은 각각의 R^{11}은 C_{1-3} 알킬, $-N(R^{14})_2$, -카르보시클릴R^8 및 -헤테로시클릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

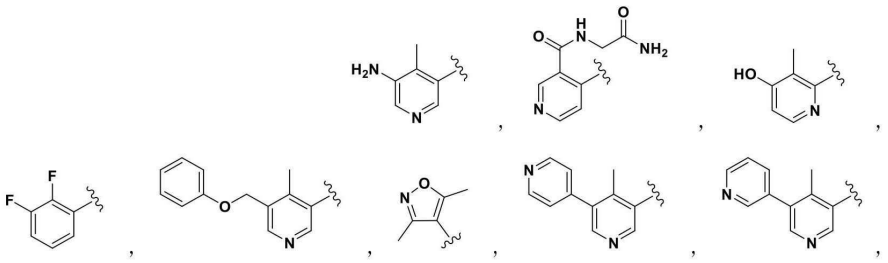
[0177] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^{12}은 H 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

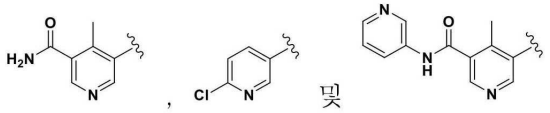
[0178] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 아릴R^6 및 헤테로아릴R^6로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0179] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 헤테로아릴일 때, 헤테로아릴은 이소퀴놀린, 1H-피롤로[2,3-*c*]피리딘 및 테트라졸로 이루어진 그룹으로부터 선택되지 않는다.

[0180] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 -카르보시클릴R^7, -헤테로시클릴R^7, -아릴R^7, -헤테로아릴R^7, 및 -(C_{1-2} 알킬)헤테로아릴R^7로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0181] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 4-피리딜R^7이 아닐 때 R^3은 3-피리딜R^6, 4-피리딜R^6, 2-피리딜R^6, 페닐R^6, 티아졸R^6, 이미다졸R^6, 피리미딘R^6, 옥사졸R^6,

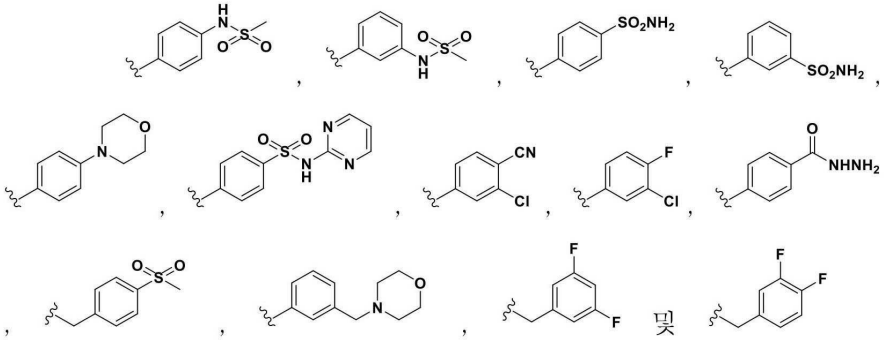
[0182] 

[0183] 
로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6 및 R^7은 둘 다 H이다.

[0184] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 $-(CH_2)$(3-피리딜)R^7이 아닐 때 R^3은 3-피리딜R^6, 4-피리딜R^6 및 티아졸R^6로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6 및 R^7은 둘 다 H이다.

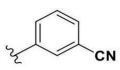
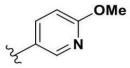
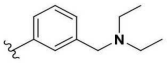
[0185] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 페닐R^7이 아닐 때 R^3은 4-피리딜R^6이고 R^6 및 R^7은 둘 다 H이다.

[0186] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 3-피리딜R^6이 아닐 때 R^5은 페닐R^7,

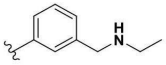
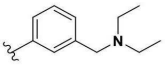
[0187] 

[0188] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6 및 R^7은 둘 다 H이다.

[0189] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 옥사졸R^6이 아닐 때 R^5은

[0190]  ,  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6은 H이다.

[0191] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 티아졸R^6이 아닐 때 R^5은

[0192]  및  로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^6은 H이다.

[0193] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^6은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, $-OR^{10}$, $-(C_{1-2}$ 알킬)헤테로시클릴R^8, -헤테로시클릴R^8, $-(C_{1-2}$ 알킬)아릴R^8, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 및 $-(C_{1-2}$ 알킬)$N(R^{10})_2$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-2 치환기이다.

[0194] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^7은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CN, $-OR^{10}$, $-(C_{1-2}$ 알킬)헤테로시클릴R^9, -헤테로시클릴R^9, -아릴R^9, $-(C_{1-2}$ 알킬)아릴R^9, $-C(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-(C_{1-2}$ 알킬)$N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})SO_2R^{11}$ 및 $-SO_2R^{11}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-2 치환기이다.

[0195] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^8은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, OCF_3, $-CF_3$ -CN 및 $-OR^{12}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-2 치환기이다.

[0196] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^9은 각각 H, C_{1-3} 알킬, 할라이드, 아미노, $-OCF_3$, $-CF_3$ -CN 및 $-OR^{12}$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1-2 치환기이다.

[0197] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^{10}은 H, C_{1-3} 알킬, $-(C_{1-3}$ 알킬)$N(R^{14})_2$ 및 -아릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0198] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^{11}은 C_{1-3} 알킬, $-N(R^{14})_2$, -카르보시클릴R^8 및 -헤테로시클릴R^8로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0199] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^{12}은 H 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0200] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 각각의 R^{14}은 H, C_{1-3} 알킬 및 카르보시클릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0201] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 할라이드는 플루오린이다.

[0202] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -아릴R^6이다.

[0203] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -헤테로아릴R^6이다.

[0204] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 -아릴R^7이다.

[0205] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 -헤테로아릴R^7이다.

[0206] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 -헤테로시클릴R^7이다.

[0207] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -헤테로아릴R^6이고 R^5은 -헤테로아릴R^7이다.

[0208] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -페닐R^6이고 R^5은 -헤테로아릴R^7이다.

[0209] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -헤테로아릴R^6이고 R^5은 -페닐R^7이다.

[0210] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이다.

[0211] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 $-CH_2$-3-피리딜R^7이다.

[0212] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -피리다지닐R^7이다.

[0213] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -피라지닐R^7이다.

[0214] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 - 피리미디닐R^7이다.

[0215] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 벤조[*d*][1,3]디옥소릴이다.

[0216] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥시닐이다.

[0217] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, 아릴은 페닐이다.

[0218] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 헤테로아릴일 때, 헤테로아릴은 3-피리딜이다.

[0219] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 헤테로아릴일 때, 헤테로아릴은 3-피리딜이다.

[0220] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 헤테로아릴일 때, 헤테로아릴은 5-피리미디닐이다.

[0221] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 헤테로아릴일 때, 헤테로아릴은 4-피리다지닐이다.

[0222] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 헤테로아릴일 때, 헤테로아릴은 피라졸릴이다.

[0223] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 헤테로아릴일 때, 헤테로아릴은 벤조[*d*][1,3]디옥소릴이다.

[0224] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^5은 헤테로아릴일 때, 헤테로아릴은 2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥시닐이다.

[0225] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 헤테로시클릴이다. 예를 들어, 헤테로시클릴은 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐 및 피롤리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^6은 모르폴리닐이다. 또 다른 구체예에서, R^6은 피페라지닐이다. 또 다른 구체예에서, R^6은 피페리디닐이다. 또 다른 구체예에서, R^6은 피롤리디닐이다.

[0226] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 헤테로시클릴이다. 예를 들어, 헤테로시클릴은 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐 및 피롤리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^7은 모르폴리닐이다. 또 다른 구체예에서, R^7은 피페라지닐이다. 또 다른 구체예에서, R^7은 피페리디닐이다. 또 다른 구체예에서, R^7은 피롤리디닐이다. 또 다른 구체예에서, R^7은 아제티디닐이다.

[0227] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{10}은 카르보시클릴이다. 예를 들어, 카르보시클릴은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^{10}은 시클로프로필이다. 또 다른 구체예에서, R^{10}은 시클로부틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{10}은 시클로펜틸이다. 또

다른 구체예에서, R^{10}은 시클로헥실이다.

[0228] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{11}은 헤테로시클릴이다. 예를 들어, 헤테로시클릴은 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐 및 피롤리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^{11}은 모르폴리닐이다. 또 다른 구체예에서, R^{11}은 피페라지닐이다. 또 다른 구체예에서, R^{11}은 피페리디닐이다. 또 다른 구체예에서, R^{11}은 피롤리디닐이다. 또 다른 구체예에서, R^{11}은 아제티디닐이다.

[0229] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{11}은 카르보시클릴이다. 예를 들어, 카르보시클릴은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^{11}은 시클로프로필이다. 또 다른 구체예에서, R^{11}은 시클로부틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{11}은 시클로펜틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{11}은 시클로헥실이다.

[0230] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{12}은 카르보시클릴이다. 예를 들어, 카르보시클릴은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^{12}은 시클로프로필이다. 또 다른 구체예에서, R^{12}은 시클로부틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{12}은 시클로펜틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{12}은 시클로헥실이다.

[0231] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{13}은 헤테로시클릴이다. 예를 들어, 헤테로시클릴은 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐 및 피롤리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^{13}은 모르폴리닐이다. 또 다른 구체예에서, R^{13}은 피페라지닐이다. 또 다른 구체예에서, R^{13}은 피페리디닐이다. 또 다른 구체예에서, R^{13}은 피롤리디닐이다. 또 다른 구체예에서, R^{13}은 아제티디닐이다.

[0232] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{13}은 카르보시클릴이다. 예를 들어, 카르보시클릴은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^{13}은 시클로프로필이다. 또 다른 구체예에서, R^{13}은 시클로부틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{13}은 시클로펜틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{13}은 시클로헥실이다.

[0233] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{6}은 하나의 치환기이다.

[0234] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{6}은 1-2 치환기이다.

[0235] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^{6}은 1-3 치환기이다.

[0236] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^{6}은 1-4 치환기이다.

[0237] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{6}은 H이다.

[0238] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{6}은 하나의 치환기이고 치환기는 할라이드이다.

[0239] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{6}은 하나의 치환기이고 치환기는 $-NH_2$이다.

[0240] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{6}은 하나의 치환기이고 치환기는 $-OCF_3$이다.

[0241] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{6}은 하나의 치환기이고 치환기는 $-OCH_3$이다.

[0242] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{6}은 하나의 치환기이고 치환기는 $-CF_3$이다.

[0243] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 -헤테로시클릴R^8이다.

[0244] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 -(CH_2)헤테로시클릴R^8이다.

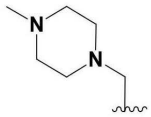
[0245] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 -(CH_2)피롤리디닐R^8이다.

[0246] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 -(CH_2)피롤리디닐R^8이고 여기서 R^8은 두 개의 치환기이고 두 치환기 모두는 할라이드이다.

[0247] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 -(CH_2)피페리디닐R^8이다.

[0248] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 -(CH_2)페닐R^8이다.

[0249] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 - 페녹시R^8이다.

[0250] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는  이다.

[0251] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 $-N(R^{10})_2$이다.

[0252] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 $-N(R^{10})_2$이고 여기서 각각의 R^{10}은 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0253] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 $-(CH_2)N(R^{10})_2$이다.

[0254] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 $-(CH_2)N(R^{10})_2$이고 여기서 각각의 R^{10}은 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0255] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 $-N(R^{10})SO_2R^{11}$이다.

[0256] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$이다.

[0257] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$이고 여기서 R^{11}은 헤테로시클릴이다.

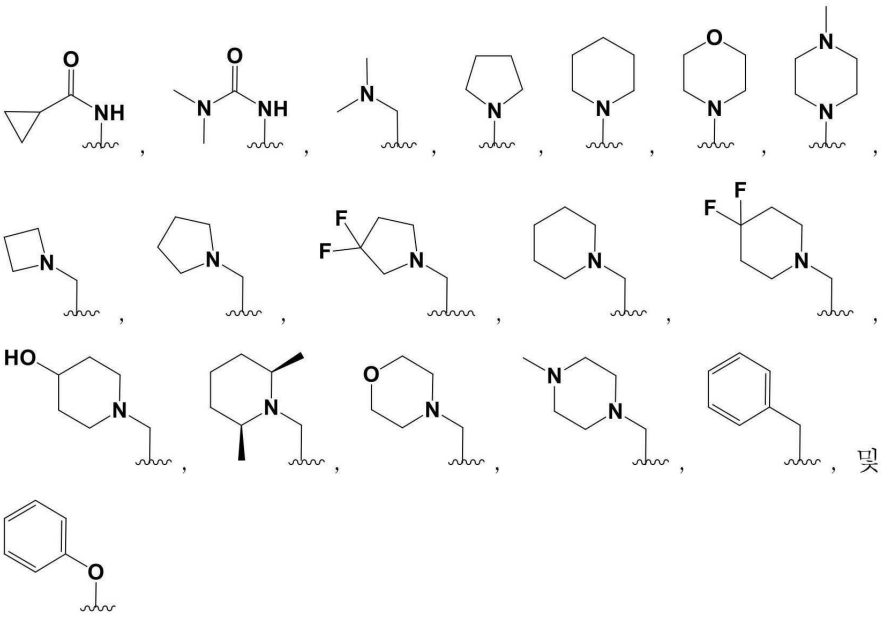
[0258] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$이고 여기서 R^{11}은 카르보시클릴이다.

[0259] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^6은 두 개의 치환기이고 치환기는 플루오린 및 -(C_{1-9} 알킬)$_n$헤테로시클릴R^8이다.

[0260] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 두 개의 치환기이고 치환기는 플루오린 및 -헤테로시클릴R^8이다.

[0261] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 두 개의 치환기이고 치환기는 플루오린 및 -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^8이다.

[0262] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^6은 하나의 치환기이고 치환기는



[0263]

[0264] 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0265] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이다.

[0266] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 1-2 치환기이다.

[0267] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^7은 1-3 치환기이다.

[0268] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^7은 1-4 치환기이다.

[0269] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 할라이드이다.

[0270] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 $-NH_2$이다.

[0271] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -OH이다.

[0272] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 $-CF_3$이다.

[0273] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -CN이다.

[0274] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 $-XR^{10}$이고 여기서 X은 O이고 R^{10}은 C_{1-3} 알킬이다.

[0275] 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 $-OR^{10}$이고 R^{10}은 C_{1-3} 알킬이다.

[0276] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -페닐R^9이다.

[0277] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 $-(CH_2)N(R^{10})_2$이다.

[0278] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 $-(CH_2)N(R^{10})_2$이고 여기서 각각의 R^{10}은 C_{1-3} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0279] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -(CH_2)헤테로시클릴R^9이다.

[0280] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -(CH_2)피롤리디닐R^9이다.

[0281] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -헤테로시클릴R^9이다.

[0282] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 - 페녹시R^9이다.

[0283] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -(CH_2)페닐R^9이다.

[0284] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -페닐R^9이다.

[0285] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -N(R^{10})C(=O)R^{11}이다.

[0286] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -N(R^{10})C(=O)R^{11}이고 여기서 R^{11}은 카르보시클릴이다.

[0287] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -N(R^{10})$_2$이다.

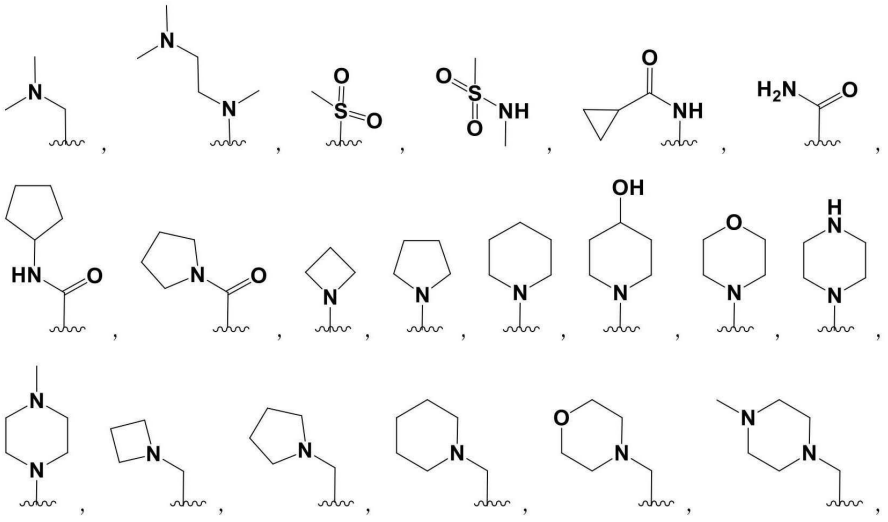
[0288] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -C(=O)R^{11}이고 여기서 R^{11}은 -헤테로시클릴R^8 및 -N(R^{10})$_2$로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0289] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -SO_2R^{11}이다.

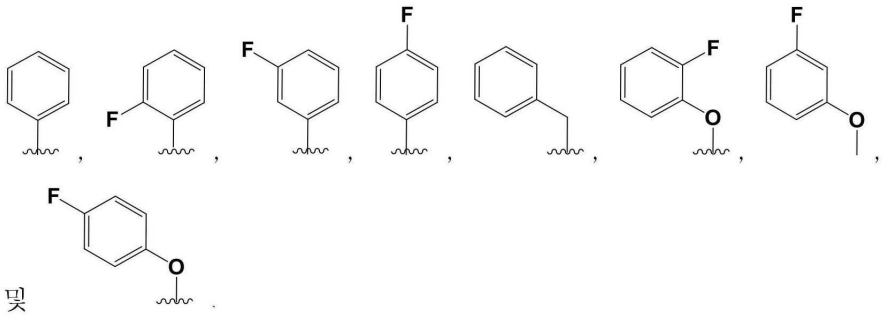
[0290] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는 -SO_2R^{11}이고; 및 R^{11}은 C_{1-3} 알킬이다.

[0291] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 두 개의 치환기이고 치환기는 C_{1-3} 알킬 및 -헤테로시클릴R^9이다.

[0292] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^7은 하나의 치환기이고 치환기는



[0293]

[0294] 

및

[0295] 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0296] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^8은 하나의 치환기이다.

[0297] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^8은 1-2 치환기이다.

[0298] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^8은 1-3 치환기이다.

[0299] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^8은 1-4 치환기이다.

[0300] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^8은 H이다.

[0301] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^8은 하나의 치환기이고 치환기는 C_{1-3} 알킬이다.

[0302] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^8은 하나의 치환기이고 치환기는 -OH이다.

[0303] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^8은 하나의 치환기이고 치환기는 할라이드이다.

[0304] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^8은 두 개의 치환기이고 치환기는 할라이드이다.

[0305] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^8은 세 개의 치환기이고 치환기는 할라이드이다.

[0306] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^9은 하나의 치환기이다.

[0307] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^9은 1-2 치환기이다.

[0308] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^9은 1-3 치환기이다.

[0309] 화학식 I의 몇몇의 구체예에서, R^9은 1-4 치환기이다.

[0310] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^9은 H이다.

[0311] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^9은 하나의 치환기이고 치환기는 C_{1-3} 알킬이다.

[0312] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^9은 하나의 치환기이고 치환기는 -OH이다.

[0313] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^9은 하나의 치환기이고 치환기는 할라이드이다.

[0314] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^9은 두 개의 치환기이고 치환기는 할라이드이다.

[0315] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^8은 $-C_{1-3}$ 알킬이다. 예를 들어, $-C_{1-3}$ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^8은 메틸이다. 또 다른 구체예에서, R^8은 에틸이다.

[0316] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{10}은 $-C_{1-3}$ 알킬이다. 예를 들어, $-C_{1-3}$ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^{10}은 메틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{10}은 에틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{10}은 n-프로필이다. 또 다른 구체예에서, R^{10}은 이소-프로필이다.

[0317] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{11}은 $-C_{1-3}$ 알킬이다. 예를 들어, $-C_{1-3}$ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^{11}은 메틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{11}은 에틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{11}은 n-프로필이다. 또 다른 구체예에서, R^{11}은 이소-프로필이다.

[0318] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^{14}은 $-C_{1-3}$ 알킬이다. 예를 들어, $-C_{1-3}$ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 특정 구체예에서, R^{14}은 메틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{14}은 에틸이다. 또 다른 구체예에서, R^{14}은 n-프로필이다. 또 다른 구체예에서, R^{14}은 이소-프로필이다.

[0319] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 $-(C_{1-2}$ 알킬)$N(R^{10})_2$로 이루어지는 하나의 치환기이고; 및 R^7은$-CF_3$로 이루어지는 하나의 치환기이고; 및 각각의 R^{10}은 $-C_{1-3}$ 알킬이다.

[0320] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 $-(C_{1-2}$ 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7 및 R^8은 둘 다 H이고; 및 헤테로고리는 5-원 고리이다.

[0321] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 $-(C_{1-2}$ 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7 및 R^8은 둘 다 H이고; 및 헤테로고리는 6-원 고리이다.

[0322] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은$-(C_{1-2}$ 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7은 CN로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^8은 H이고; 및 헤테로고리는 5-원 고리이다.

[0323] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 $-(C_{1-2}$ 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7은 CN로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^8은 H이고; 및 헤테로고리는 6-원 고리이다.

[0324] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 $-(C_{1-2}$ 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7은 CF_3로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^8은 H이고; 및 헤테로고리는 6-원 고리이다.

[0325] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 $-(C_{1-2}$ 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7은 -헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; 각각의 R^8은 H이고; 및 헤테로고리는 5 또는 6-원 고리로부터 독립적으로 선택된다.

[0326] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 $-(C_{1-2}$ 알킬)$N(R^{10})_2$로 이루어지는 하나의 치환기이고; 및 R^7은 -CN로 이루어지는 하나의 치환기이고; 및 각각의 R^{10}은 $-C_{1-3}$ 알킬이다.

[0327] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6 및 R^5은 -3-피리딜R^7; R^6은 로 이루어지는 하나

의 치환기이다-(C_{1-2} 알킬)N(R^{10})$_2$; 및 R^7은 로 이루어지는 하나의 치환기이다-(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^8; $R^{8은}$ H이고; 각각의 R^{10}은 -C_{1-3} 알킬이고; 및 헤테로고리는 6-원 고리이다.

[0328] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7은 -헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; 각각의 R^8은 H 및 -OH로부터 독립적으로 선택되는 하나의 치환기이고; 및 헤테로고리는 5 또는 6-원 고리로부터 독립적으로 선택된다.

[0329] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7은 -C(=O)R^{11}로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^{11}은 -헤테로시클릴R^8이고; 각각의 R^8은 H이고; 및 헤테로고리는 5 또는 6-원 고리로부터 독립적으로 선택된다.

[0330] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7은 -헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; 각각의 R^8은, 하나의 헤테로고리 상의 적어도 하나의 치환기는 플루오린인 조건부로, H 및 F로부터 독립적으로 선택되는 1-3 치환기이고; 및 각각 헤테로고리는 5-원 고리이다.

[0331] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7은 -C(=O)R^{11}로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^{11}은 -NHR^{10}이고; R^{10}은 헤테로시클릴R^8이고; 각각의 R^8은 H이고; 및 헤테로고리는 5 또는 6-원 고리로부터 독립적으로 선택된다.

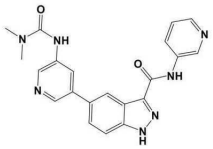
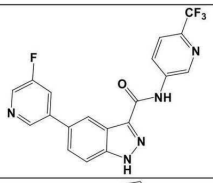
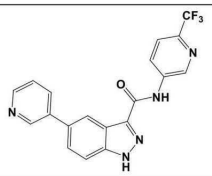
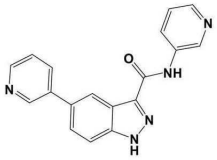
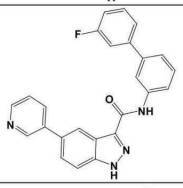
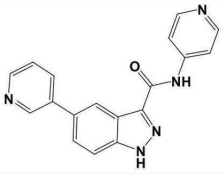
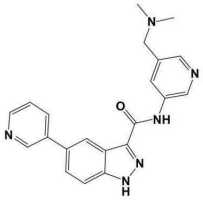
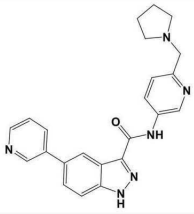
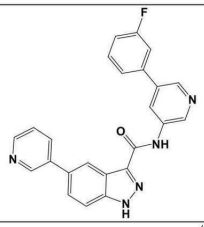
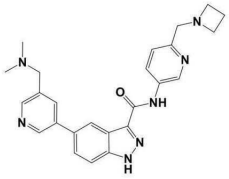
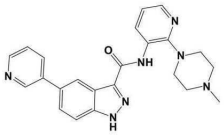
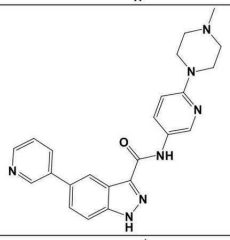
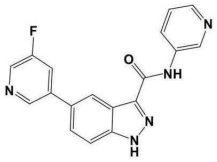
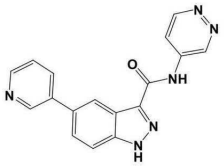
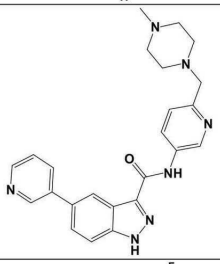
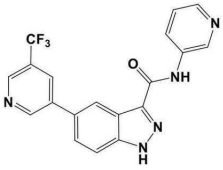
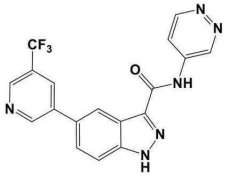
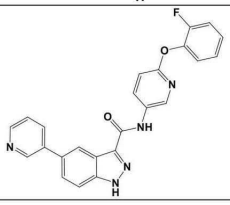
[0332] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7은 -SO_2R^{11}로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^8은 H이고; R^{11}은 -C_{1-3} 알킬이고; 및 헤테로고리는 6-원 고리이다.

[0333] 화학식 I 또는 화학식 Ia의 몇몇의 구체예에서, R^3은 -3-피리딜R^6이고 R^5은 -3-피리딜R^7이고; R^6은 -(C_{1-2} 알킬)헤테로시클릴R^8로 이루어지는 하나의 치환기이고; R^7은 H이고; R^8은, 적어도 하나의 치환기는 플루오린인 조건부로, H 및 F로부터 독립적으로 선택되는 1-4 치환기이고; 및 헤테로고리는 5-원 고리이다.

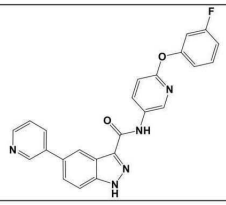
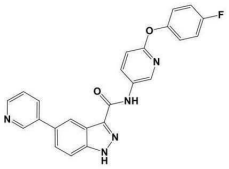
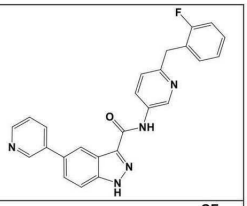
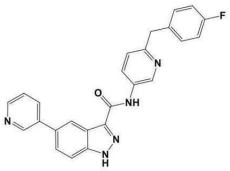
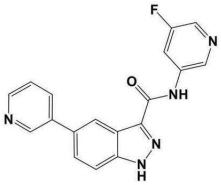
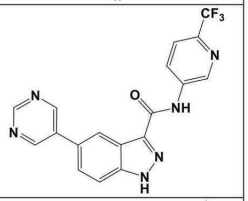
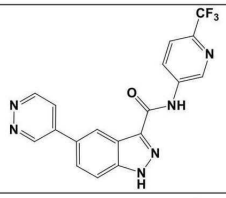
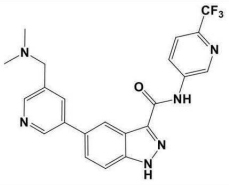
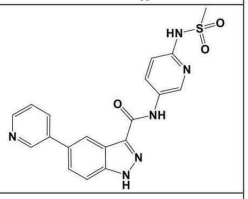
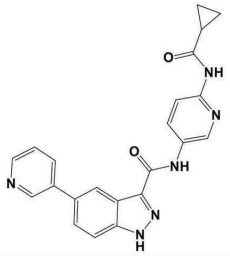
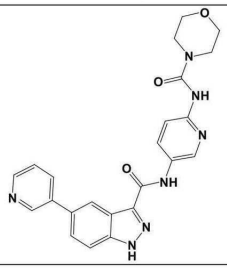
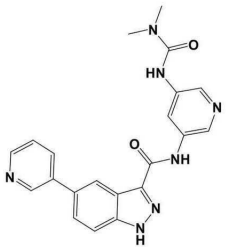
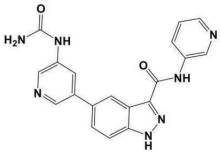
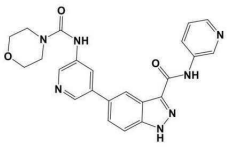
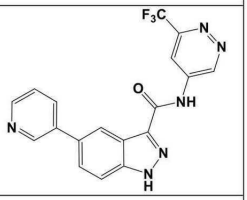
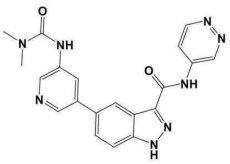
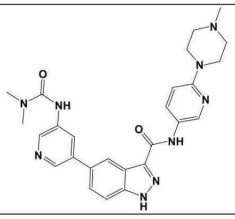
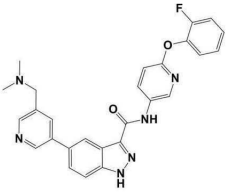
[0334] 화학식 (I)의 예시적 화합물은 표 1에서 보여진다.

표 1

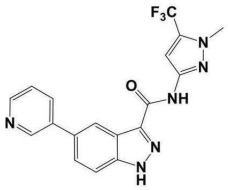
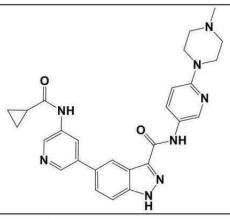
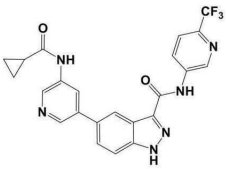
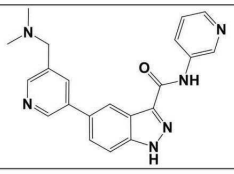
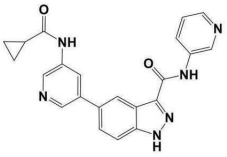
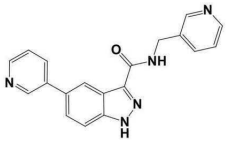
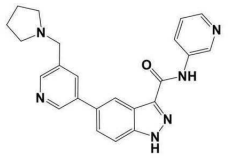
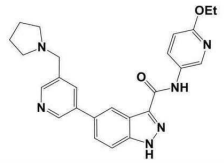
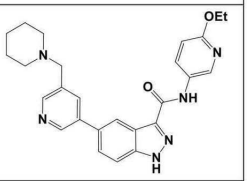
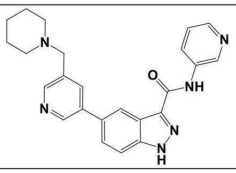
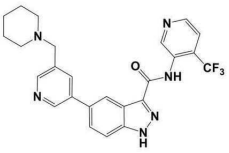
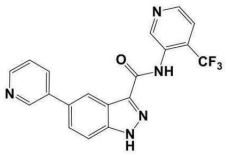
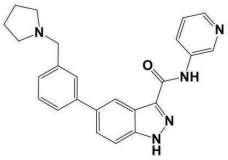
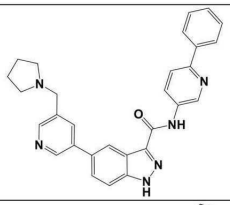
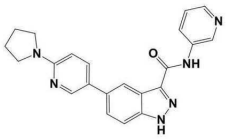
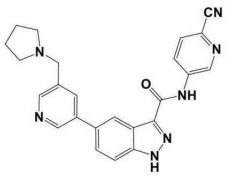
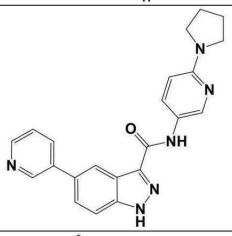
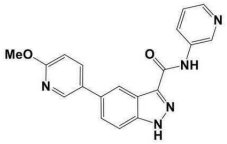
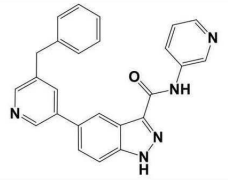
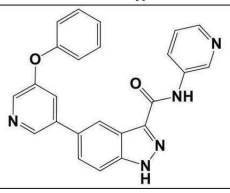
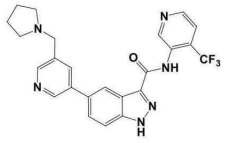
[0335]

1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16		17		18	

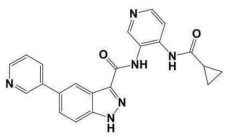
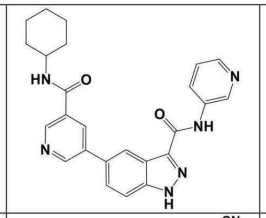
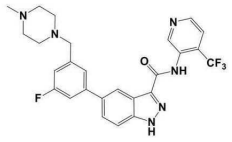
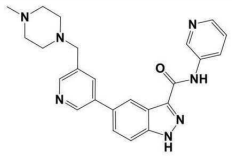
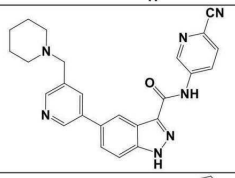
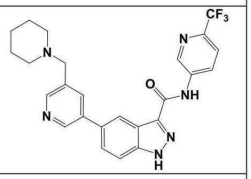
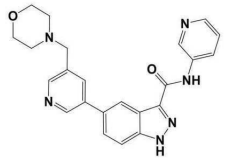
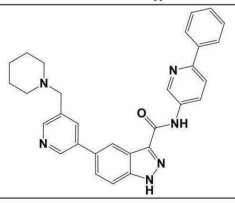
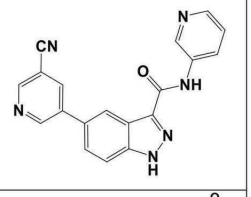
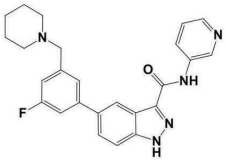
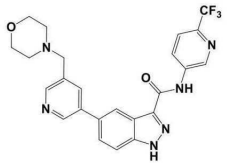
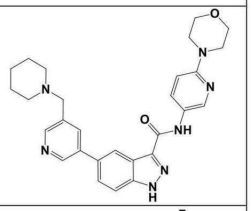
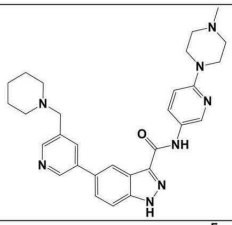
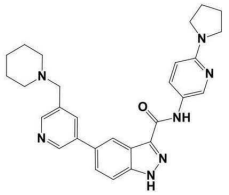
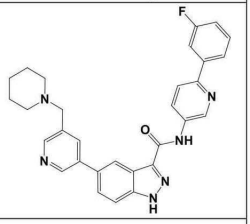
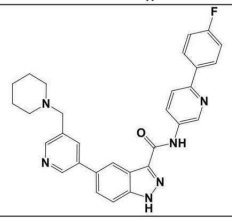
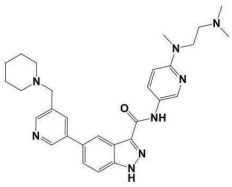
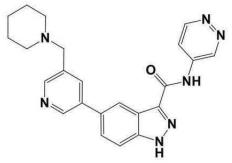
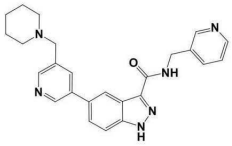
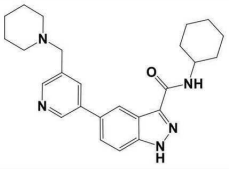
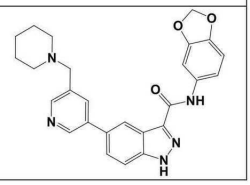
[0336]

19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	

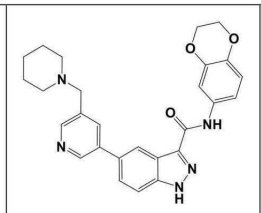
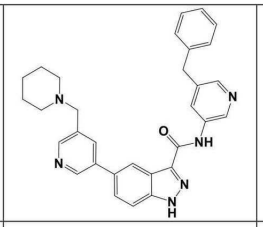
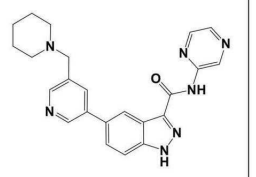
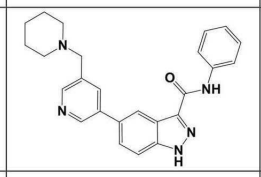
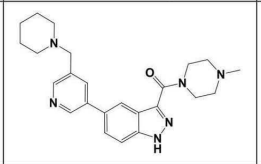
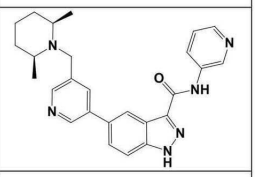
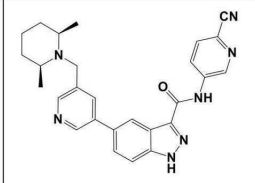
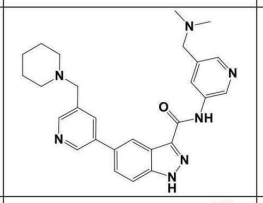
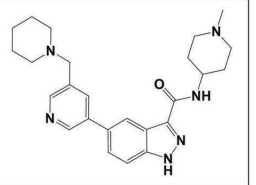
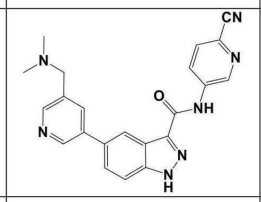
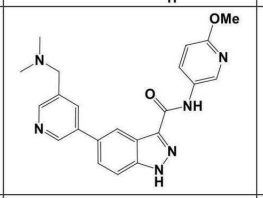
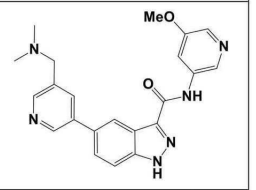
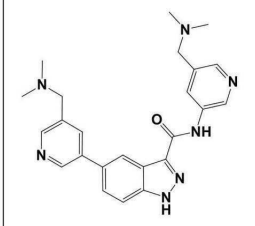
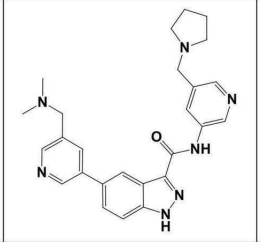
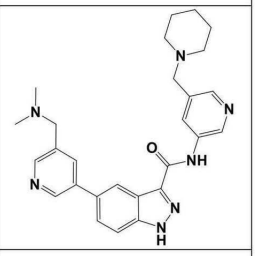
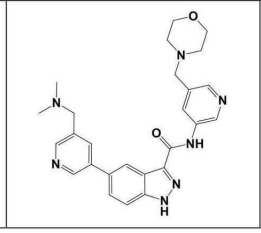
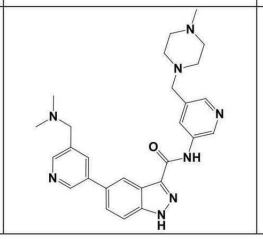
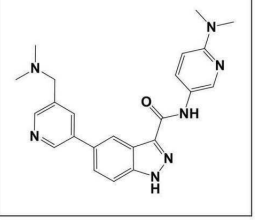
[0337]

37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	

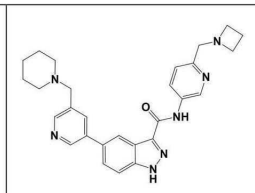
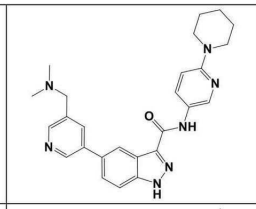
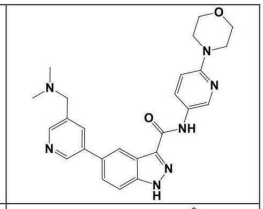
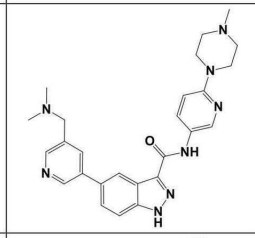
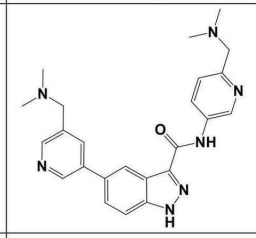
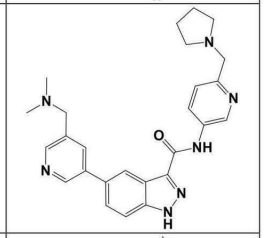
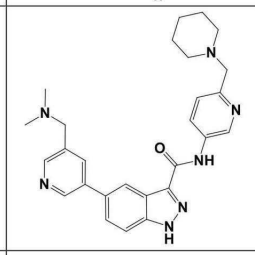
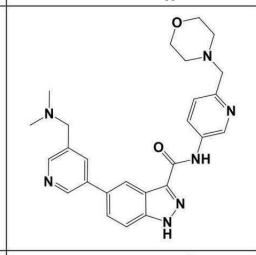
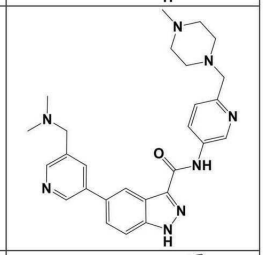
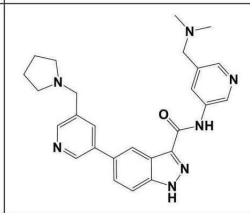
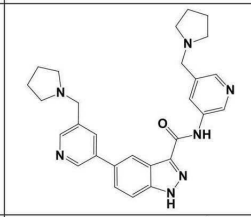
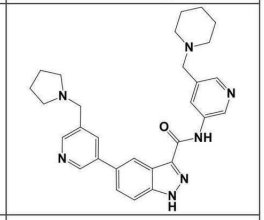
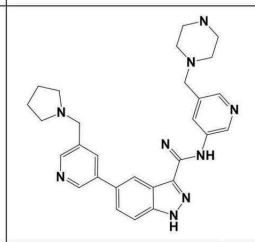
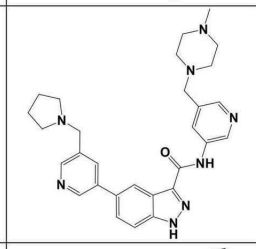
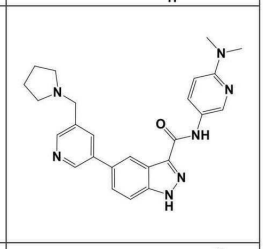
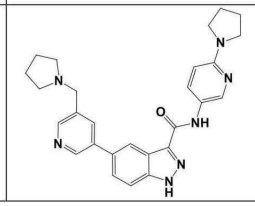
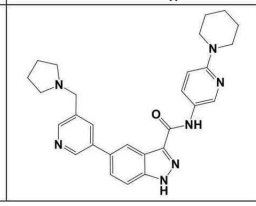
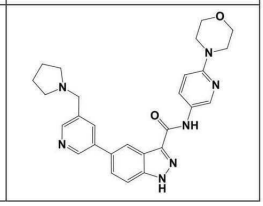
[0338]

58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	

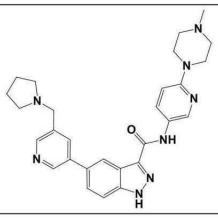
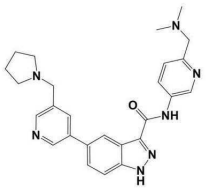
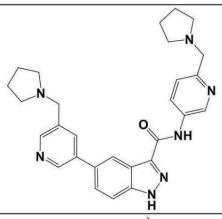
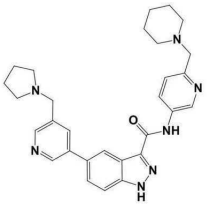
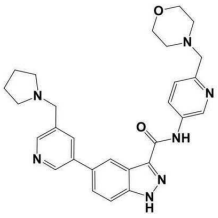
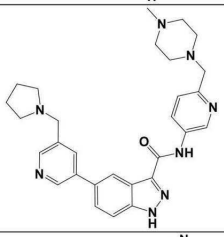
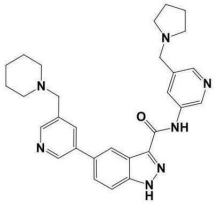
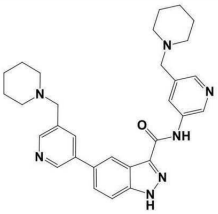
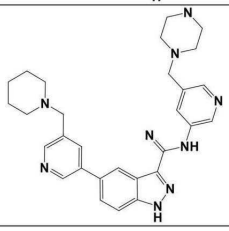
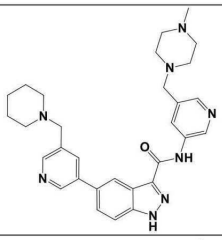
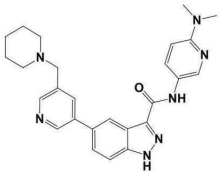
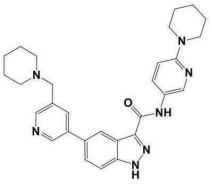
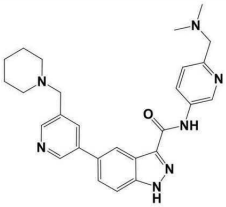
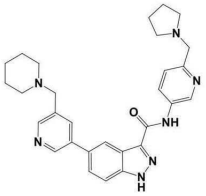
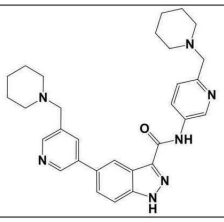
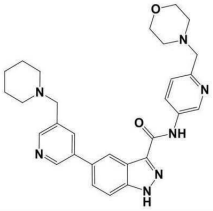
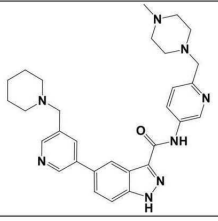
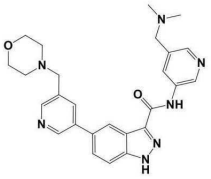
[0339]

79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	

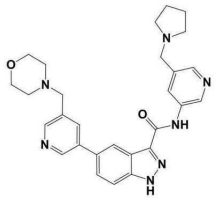
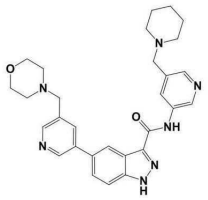
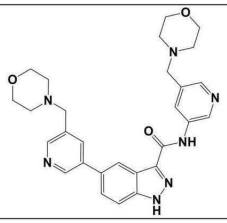
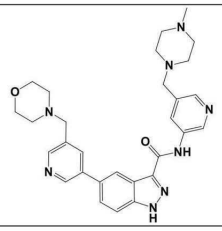
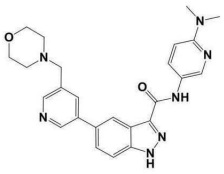
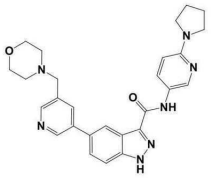
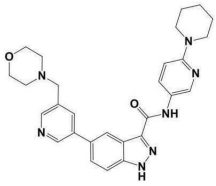
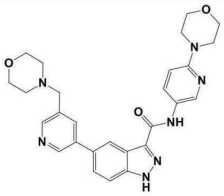
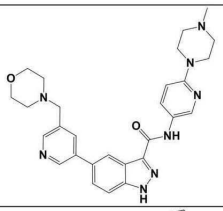
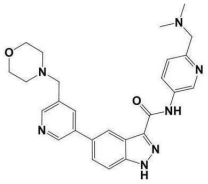
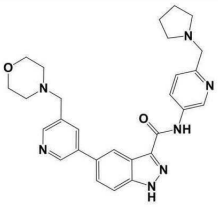
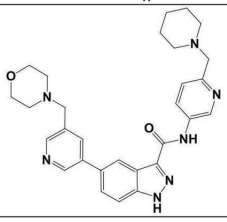
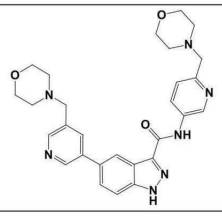
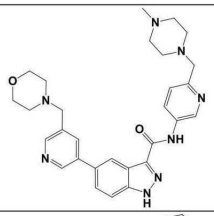
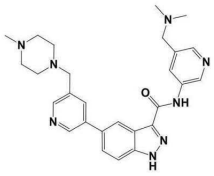
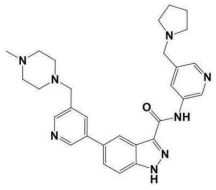
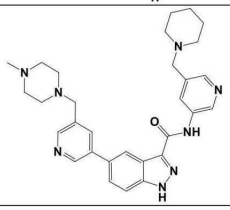
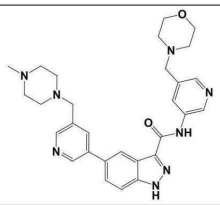
[0340]

97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	
112		113		114	

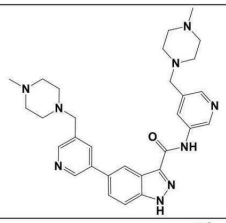
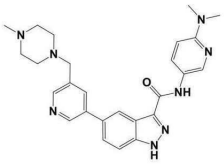
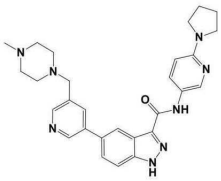
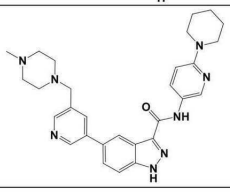
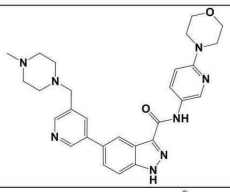
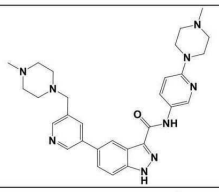
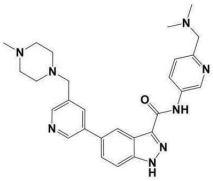
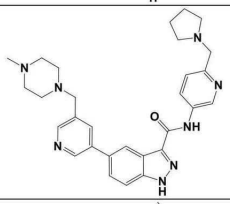
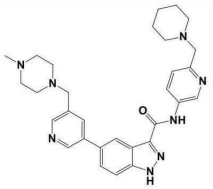
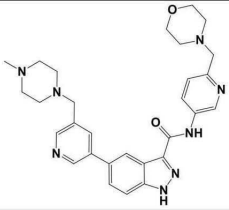
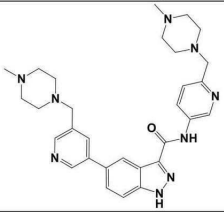
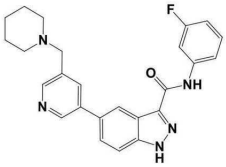
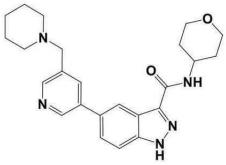
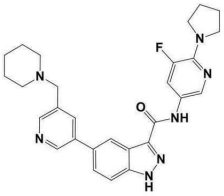
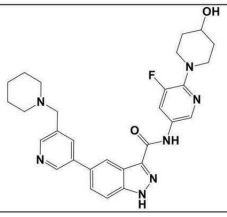
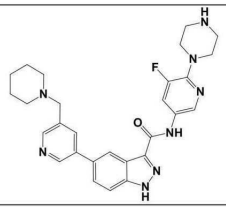
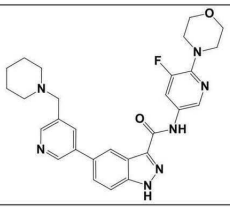
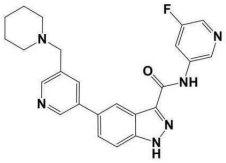
[0341]

115		116		117	
118		119		120	
121		122		123	
124		125		126	
127		128		129	
130		131		132	

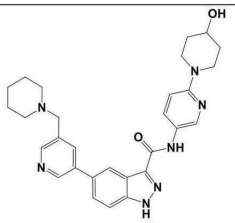
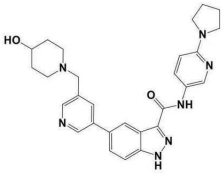
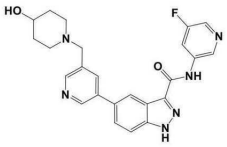
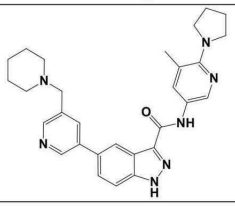
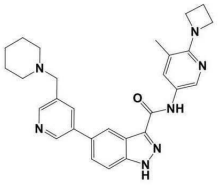
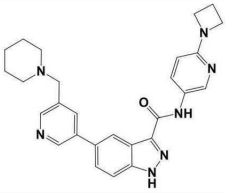
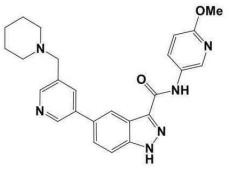
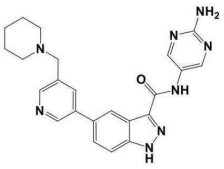
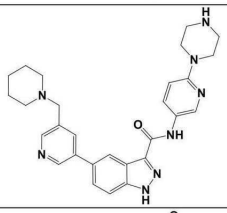
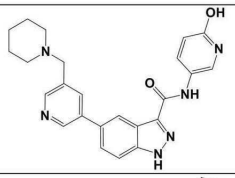
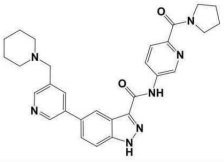
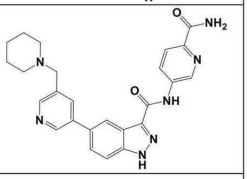
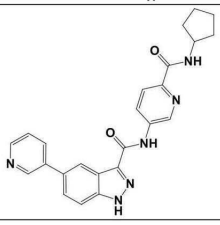
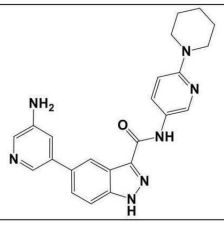
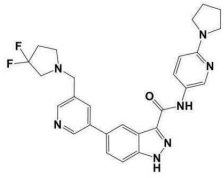
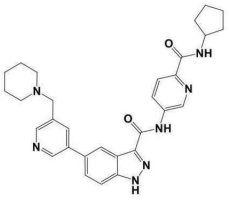
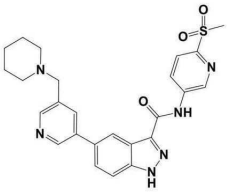
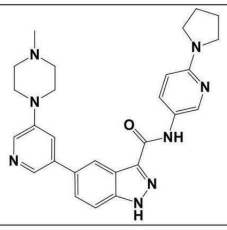
[0342]

133		**134**		**135**	
136		**137**		**138**	
139		**140**		**141**	
142		**143**		**144**	
145		**146**		**147**	
148		**149**		**150**	

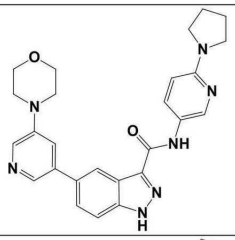
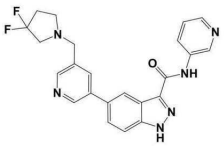
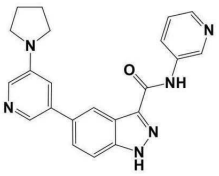
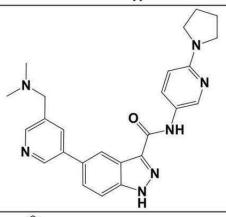
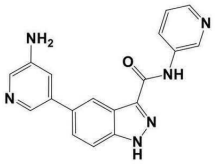
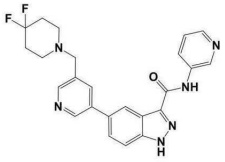
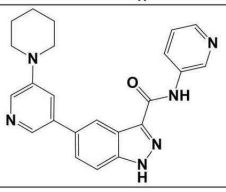
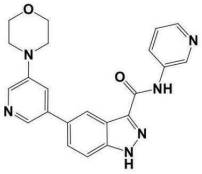
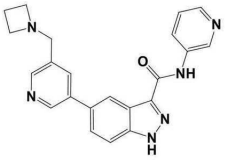
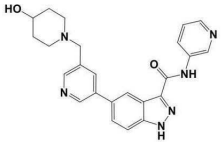
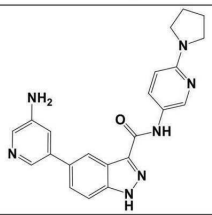
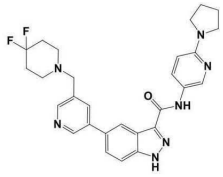
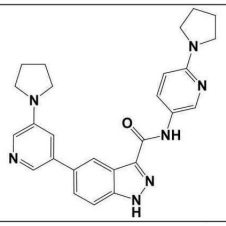
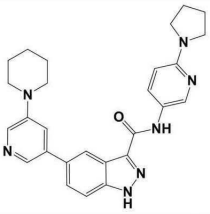
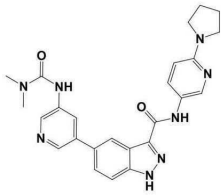
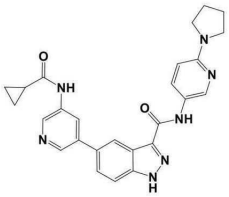
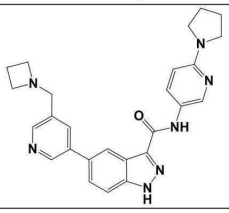
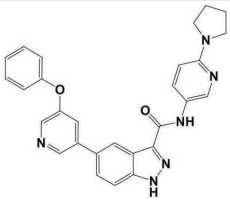
[0343]

151		**152**		**153**	
154		**155**		**156**	
157		**158**		**159**	
160		**161**		**162**	
163		**164**		**165**	
166		**167**		**168**	

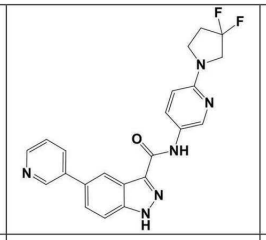
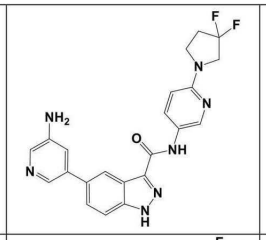
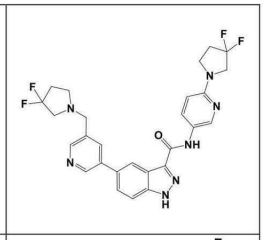
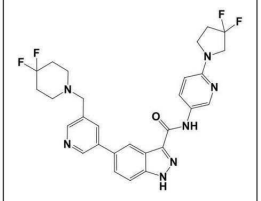
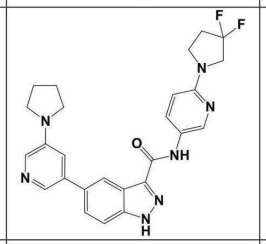
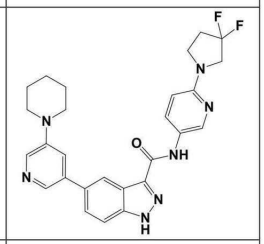
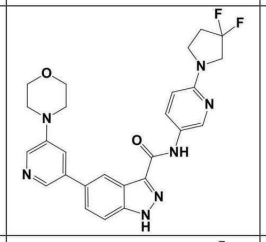
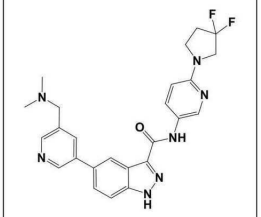
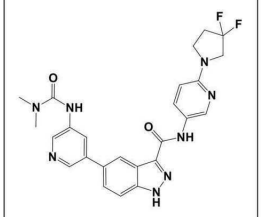
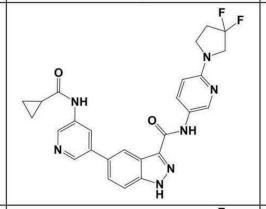
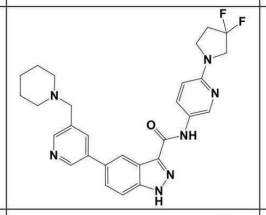
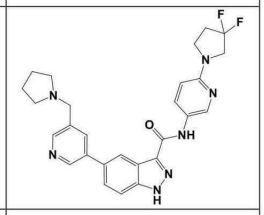
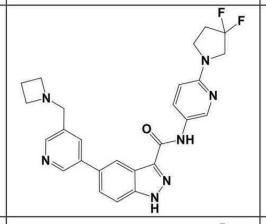
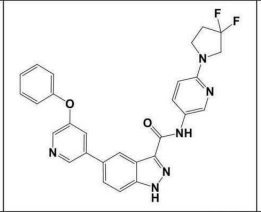
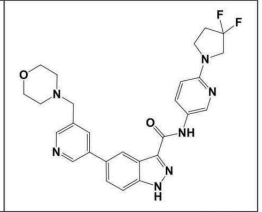
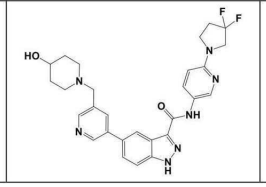
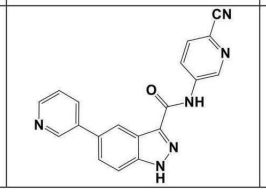
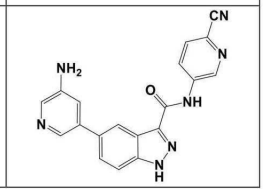
[0344]

169		170		171	
172		173		174	
175		176		177	
178		179		180	
181		182		183	
184		185		186	

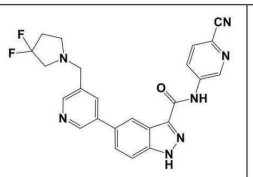
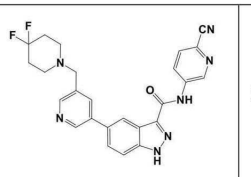
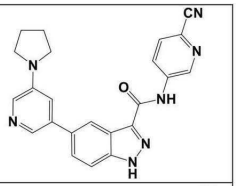
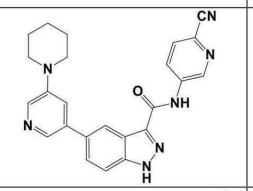
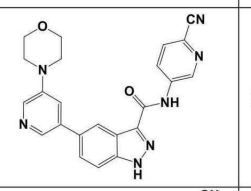
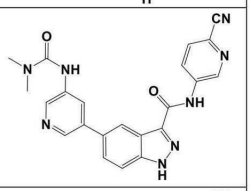
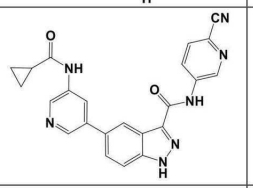
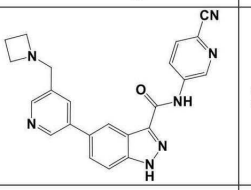
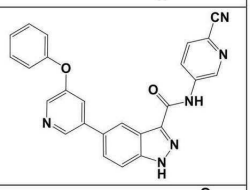
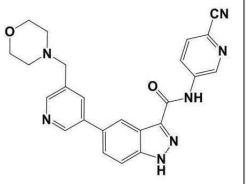
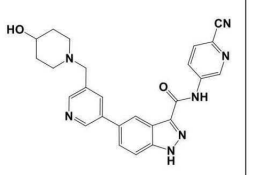
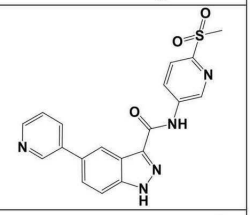
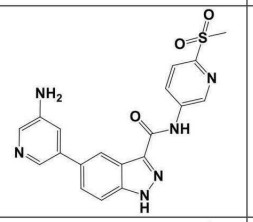
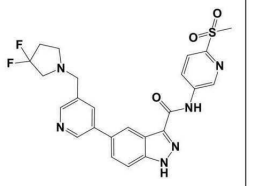
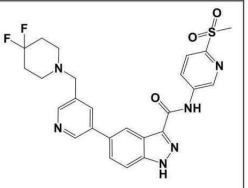
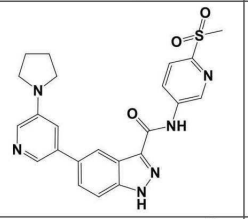
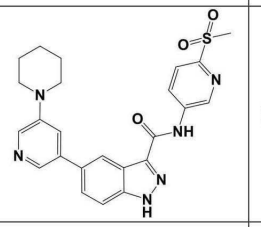
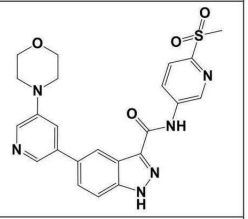
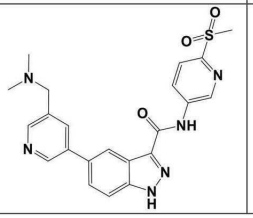
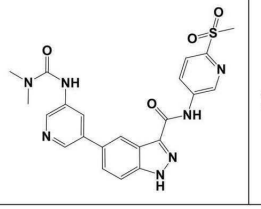
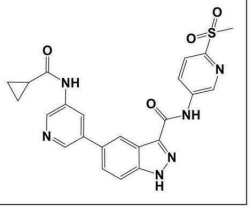
[0345]

187		188		189	
190		191		192	
193		194		195	
196		197		198	
199		200		201	
202		203		204	

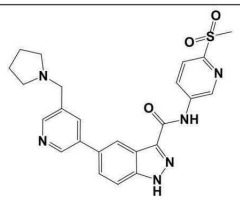
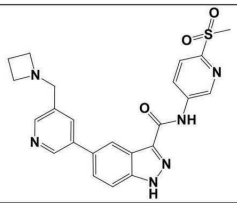
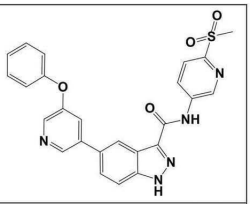
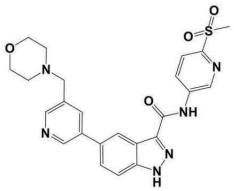
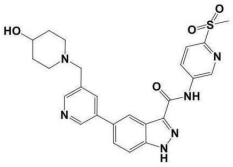
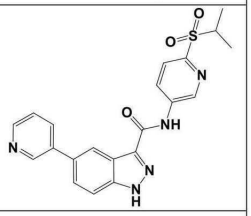
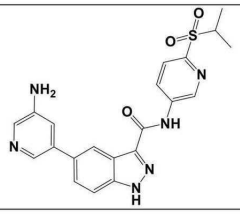
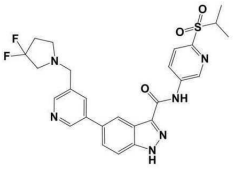
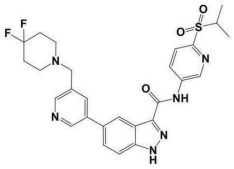
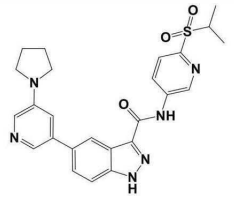
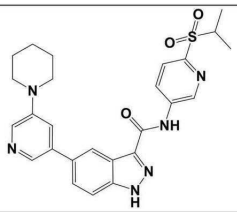
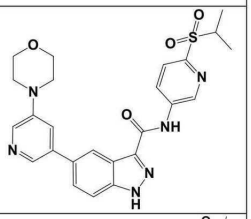
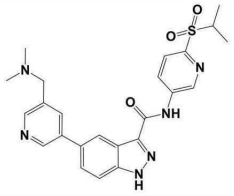
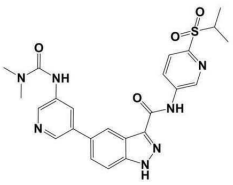
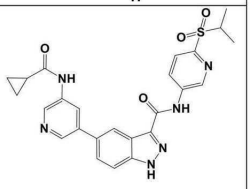
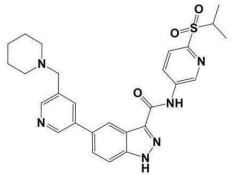
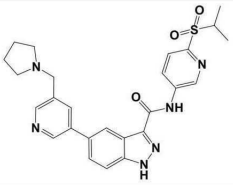
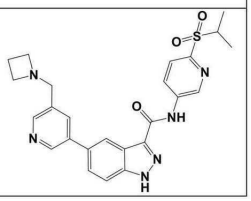
[0346]

205		206		207	
208		209		210	
211		212		213	
214		215		216	
217		218		219	
220		221		222	

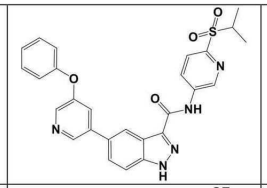
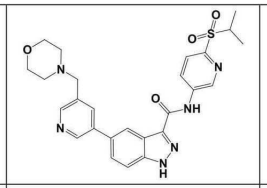
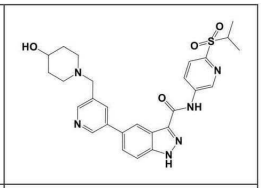
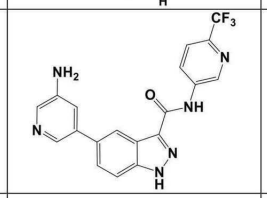
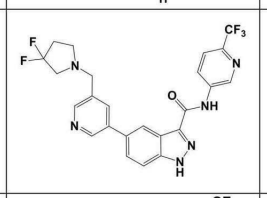
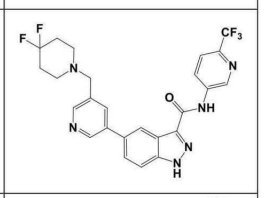
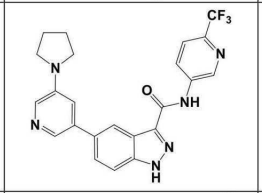
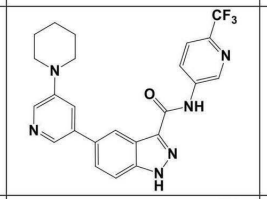
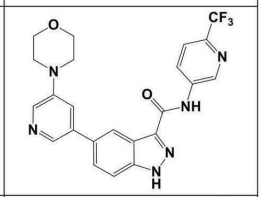
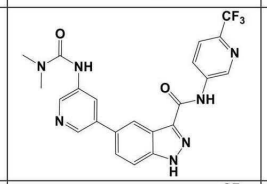
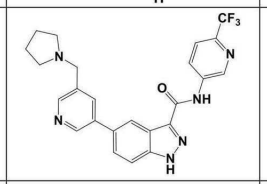
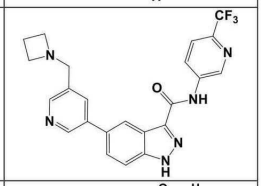
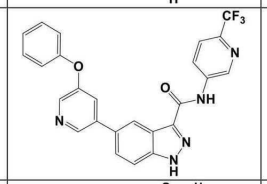
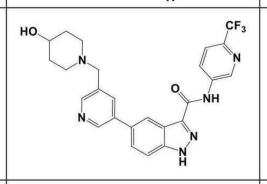
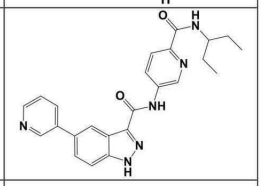
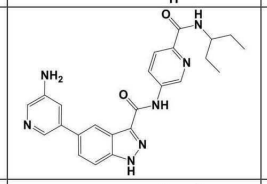
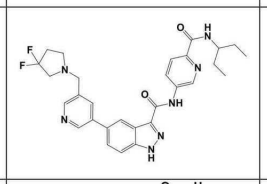
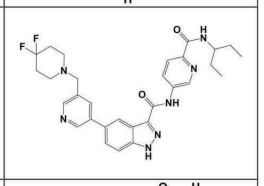
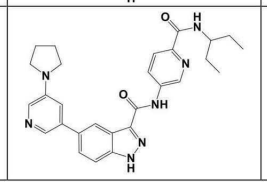
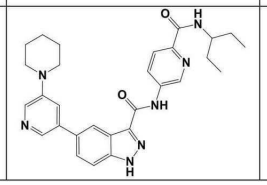
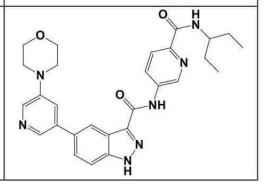
[0347]

223		224		225	
226		227		228	
229		230		231	
232		233		234	
235		236		237	
238		239		240	
241		242		243	

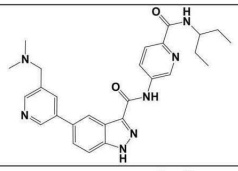
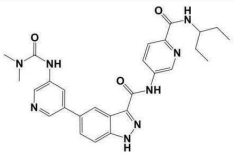
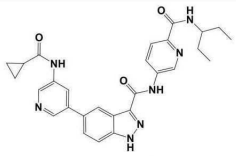
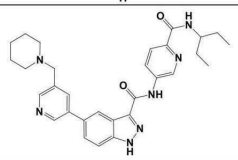
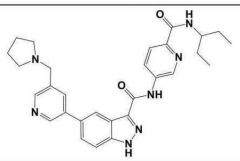
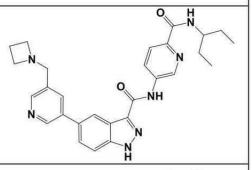
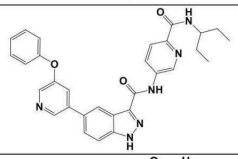
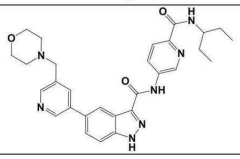
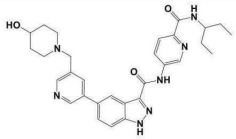
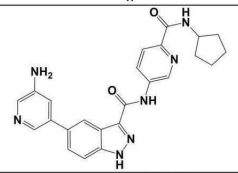
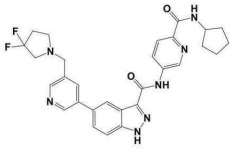
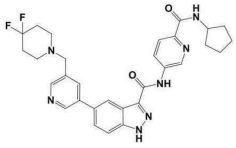
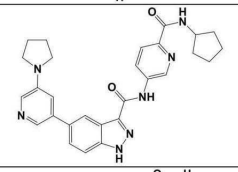
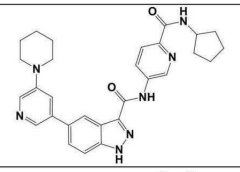
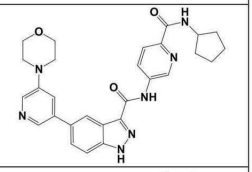
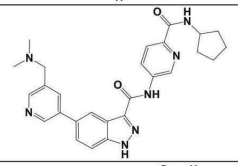
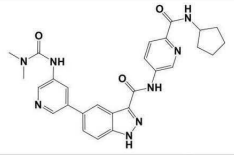
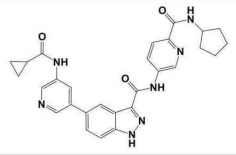
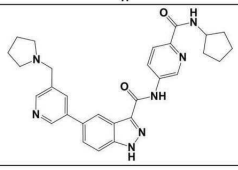
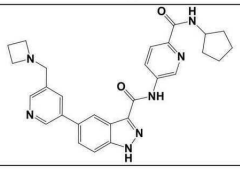
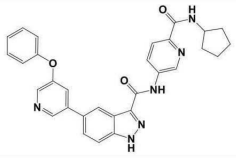
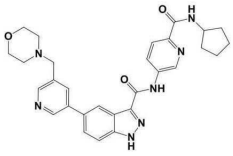
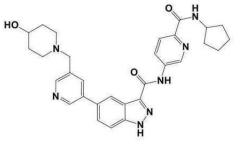
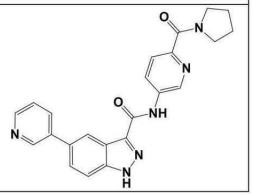
[0348]

244		245		246	
247		248		249	
250		251		252	
253		254		255	
256		257		258	
259		260		261	

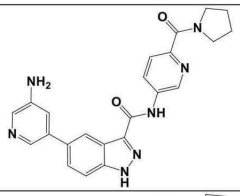
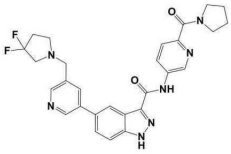
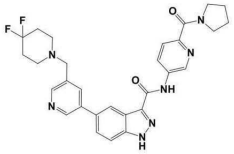
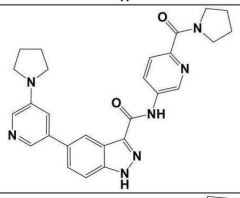
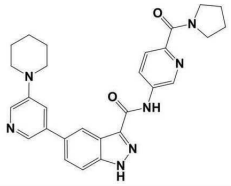
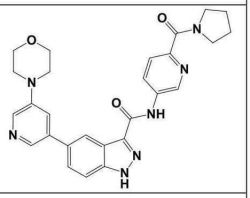
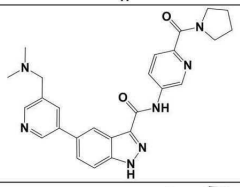
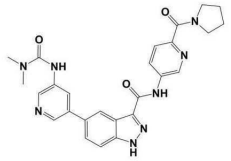
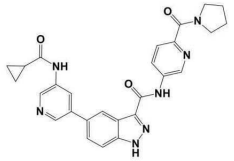
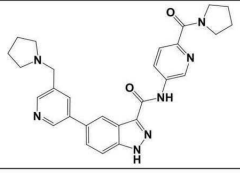
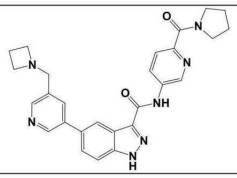
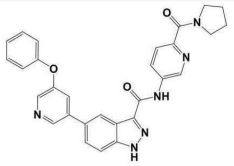
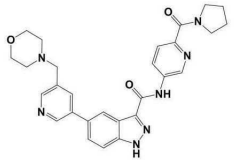
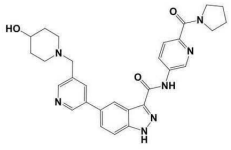
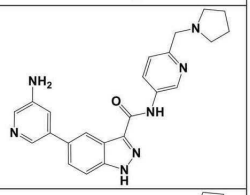
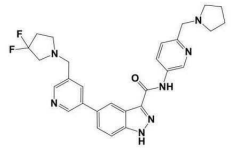
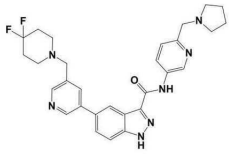
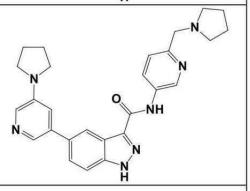
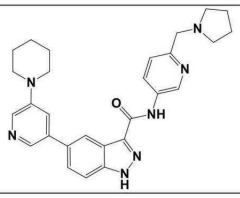
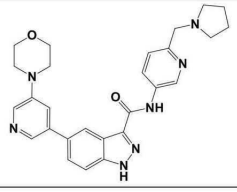
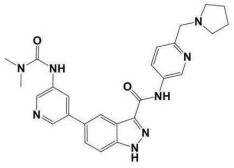
[0349]

262		263		264	
265		266		267	
268		269		270	
271		272		273	
274		275		276	
277		278		279	
280		281		282	

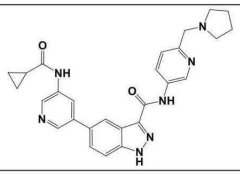
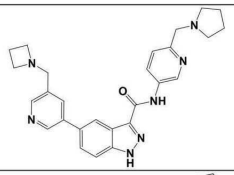
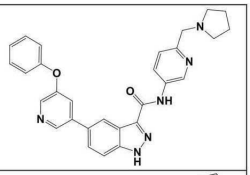
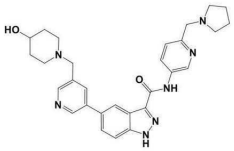
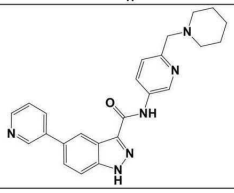
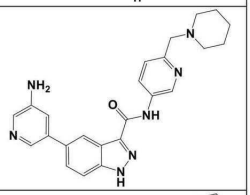
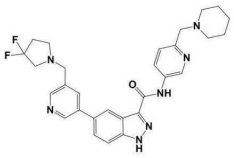
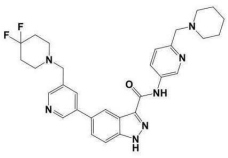
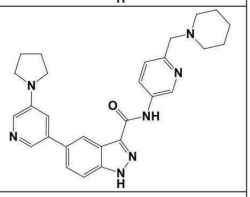
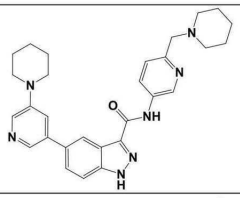
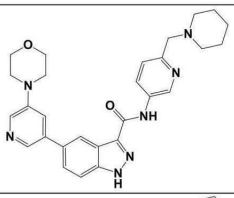
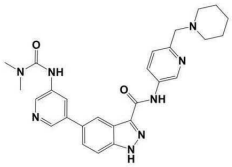
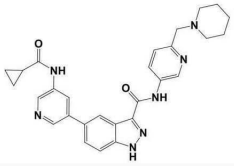
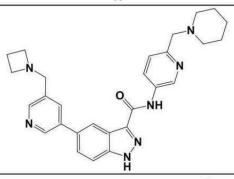
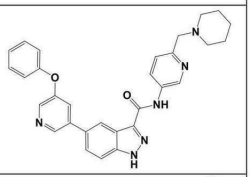
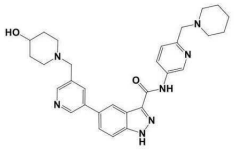
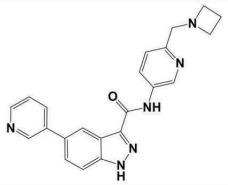
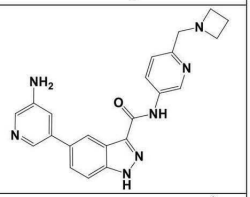
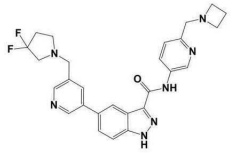
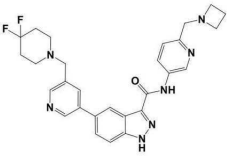
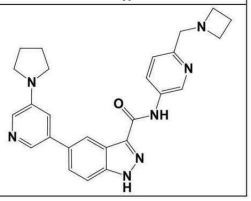
[0350]

283		**284**		**285**	
286		**287**		**288**	
289		**290**		**291**	
292		**293**		**294**	
295		**296**		**297**	
298		**299**		**300**	
301		**302**		**303**	
304		**305**		**306**	

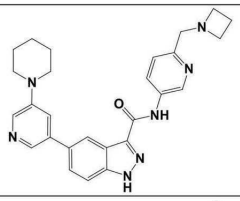
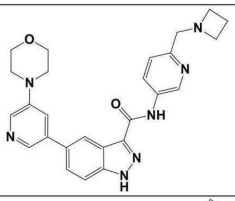
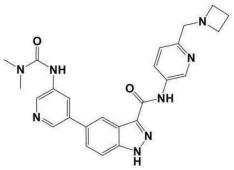
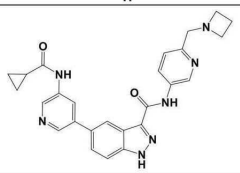
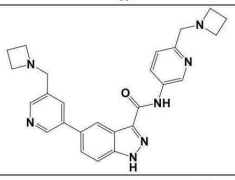
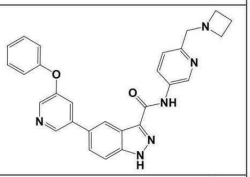
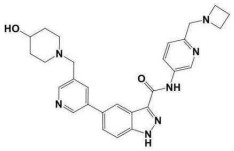
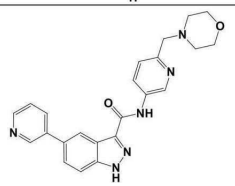
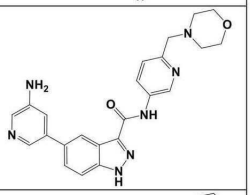
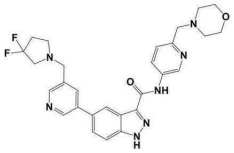
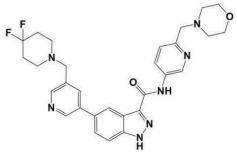
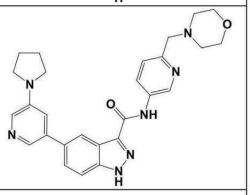
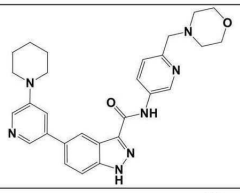
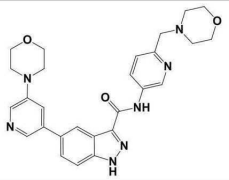
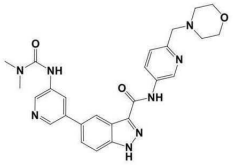
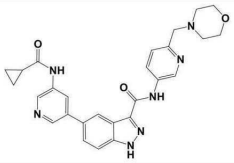
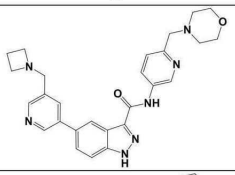
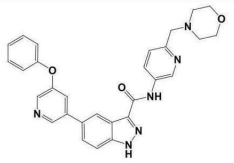
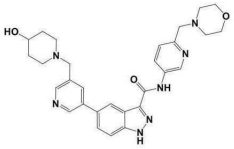
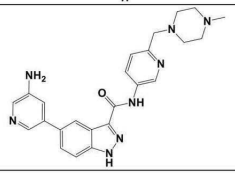
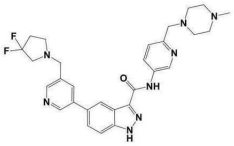
[0351]

307		308		309	
310		311		312	
313		314		315	
316		317		318	
319		320		321	
322		323		324	
325		326		327	

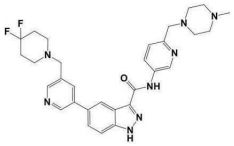
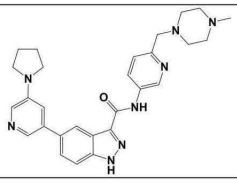
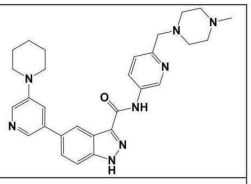
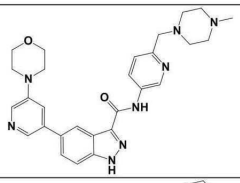
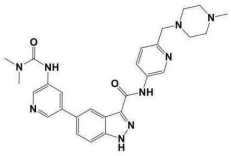
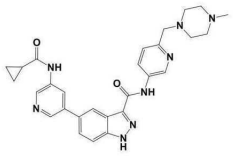
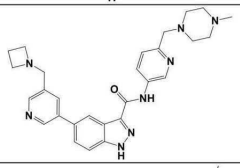
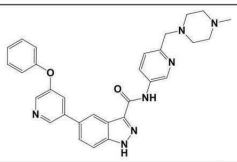
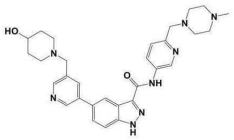
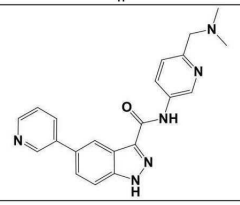
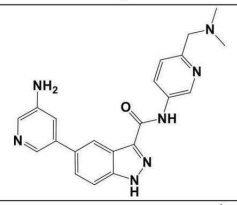
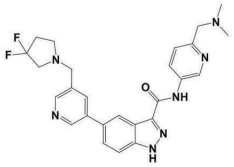
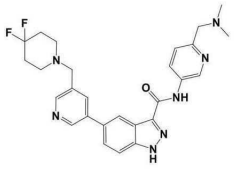
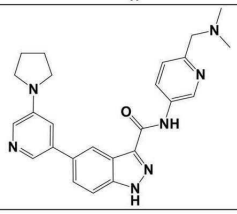
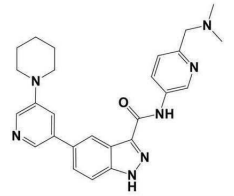
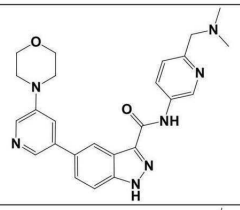
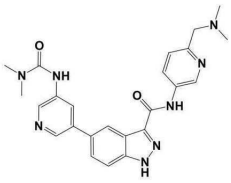
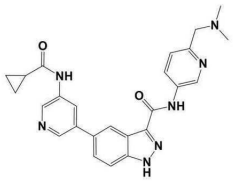
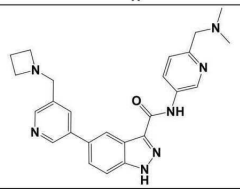
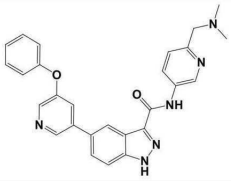
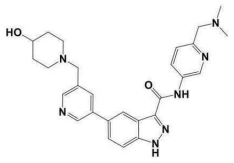
[0352]

328		329		330	
331		332		333	
334		335		336	
337		338		339	
340		341		342	
343		344		345	
346		347		348	

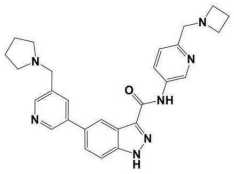
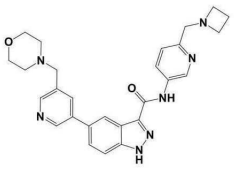
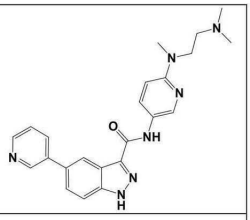
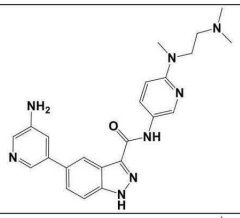
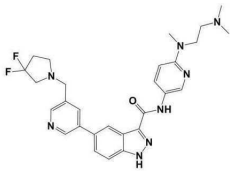
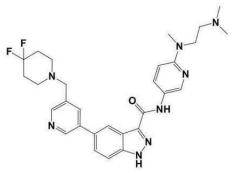
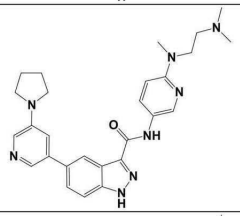
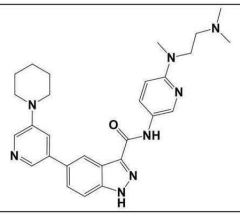
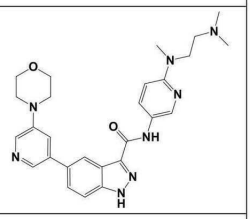
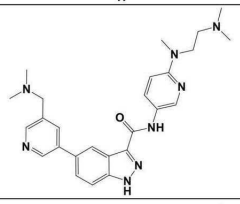
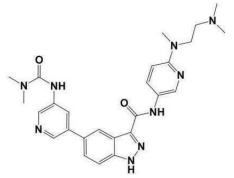
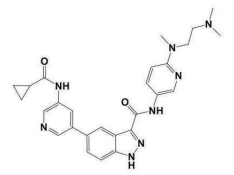
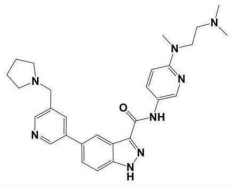
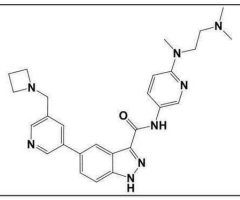
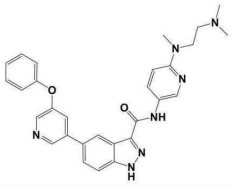
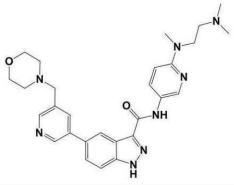
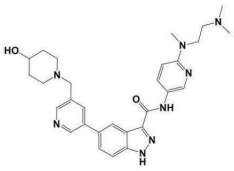
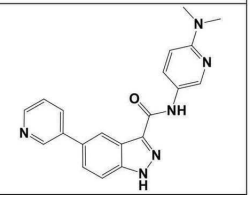
[0353]

349		350		351	
352		353		354	
355		356		357	
358		359		360	
361		362		363	
364		365		366	
367		368		369	

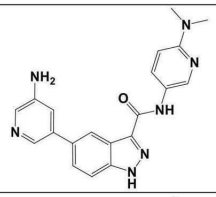
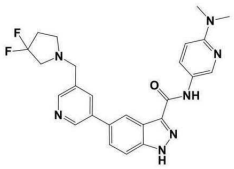
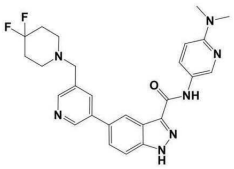
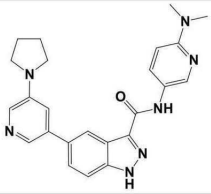
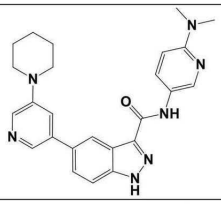
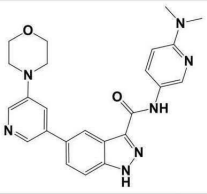
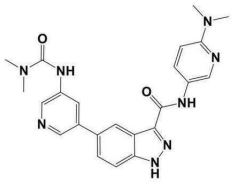
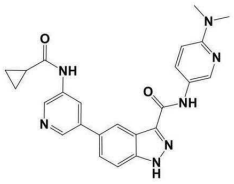
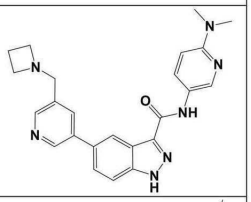
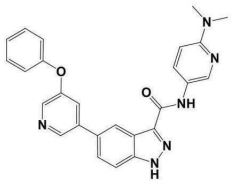
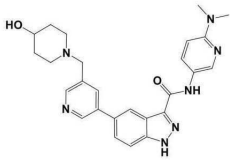
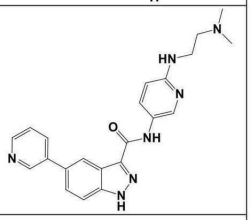
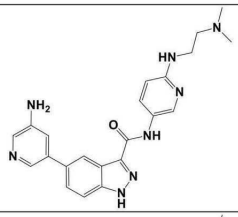
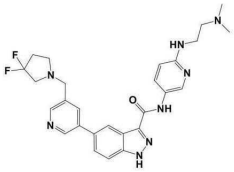
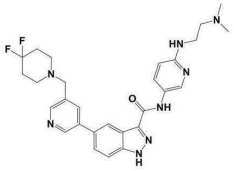
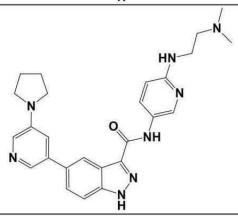
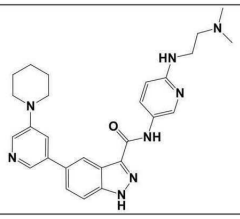
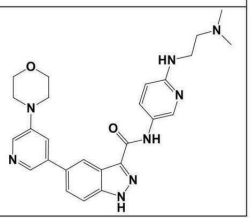
[0354]

370		371		372	
373		374		375	
376		377		378	
379		380		381	
382		383		384	
385		386		387	
388		389		390	

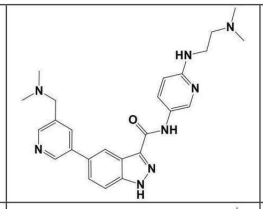
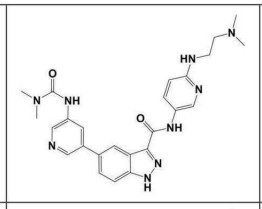
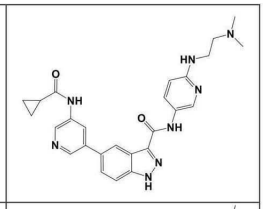
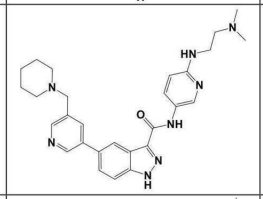
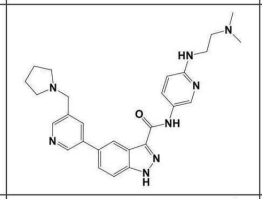
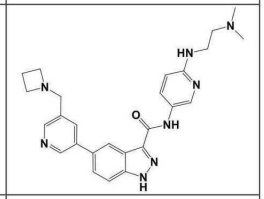
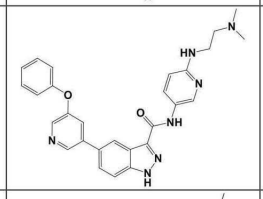
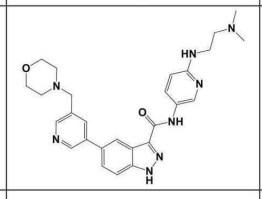
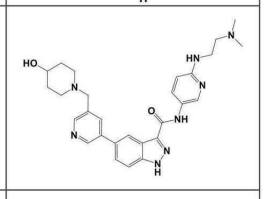
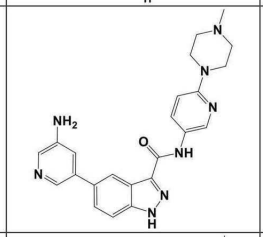
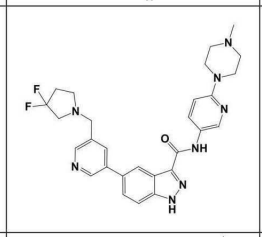
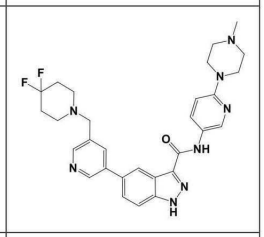
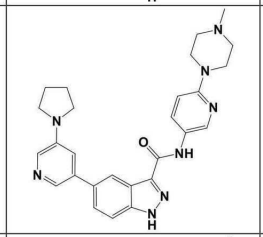
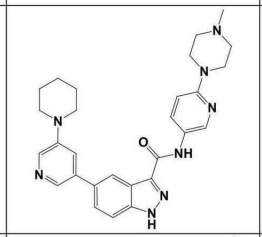
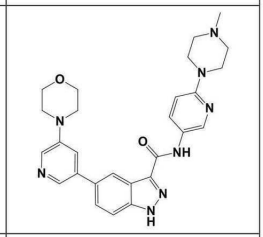
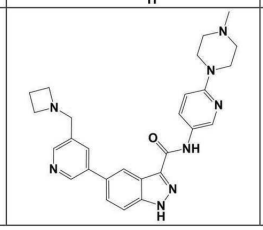
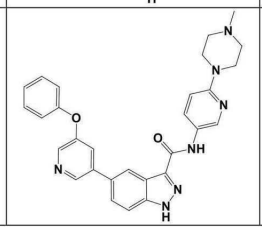
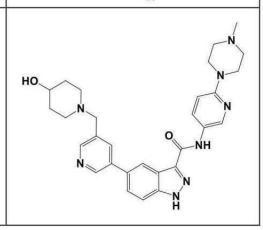
[0355]

391		392		393	
394		395		396	
397		398		399	
400		401		402	
403		404		405	
406		407		408	

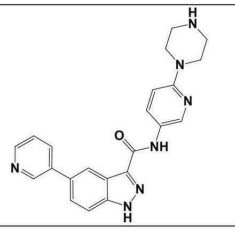
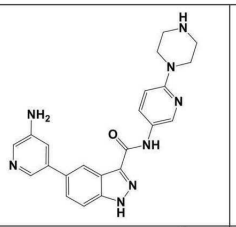
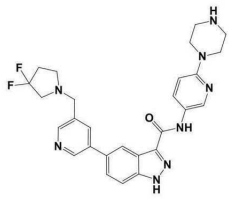
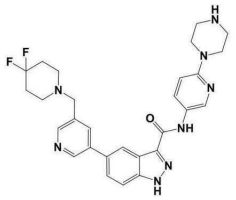
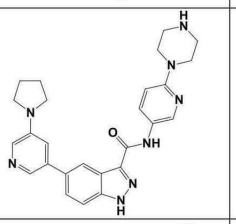
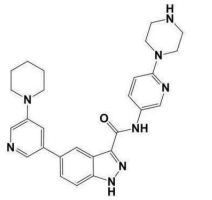
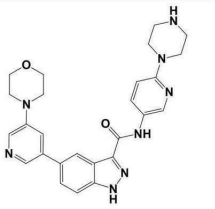
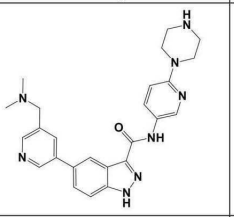
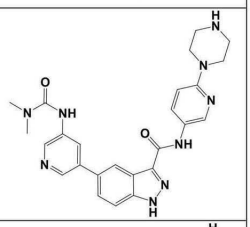
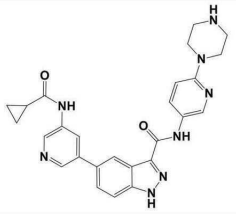
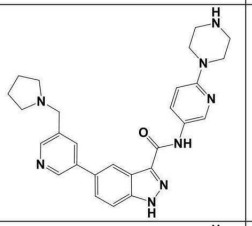
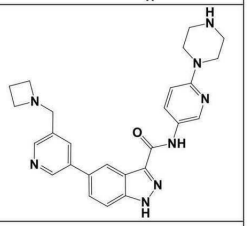
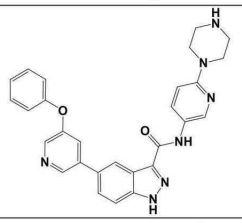
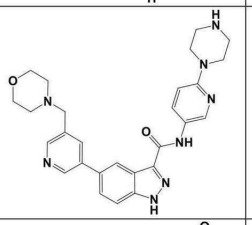
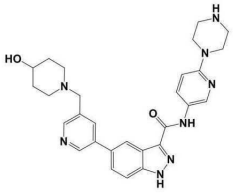
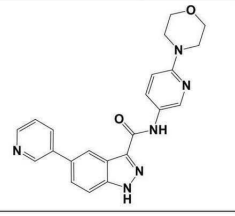
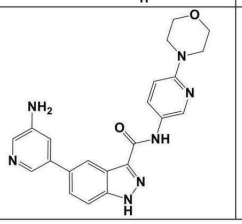
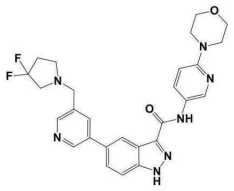
[0356]

409		**410**		**411**	
412		**413**		**414**	
415		**416**		**417**	
418		**419**		**420**	
421		**422**		**423**	
424		**425**		**426**	

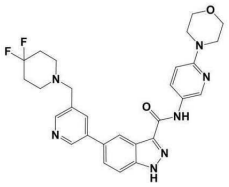
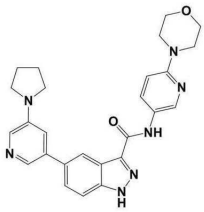
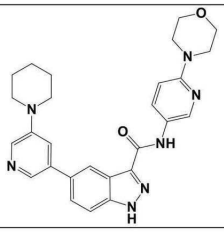
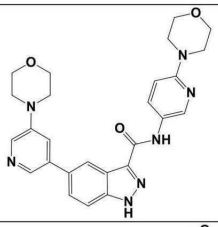
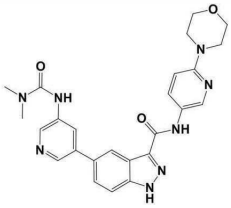
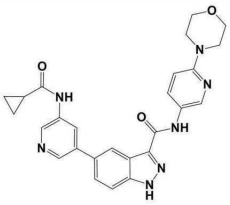
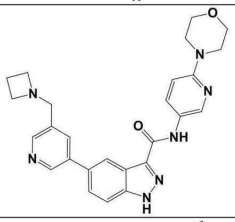
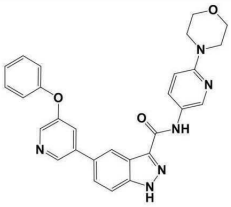
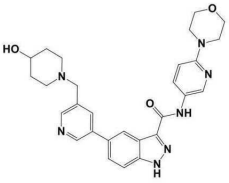
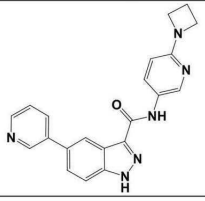
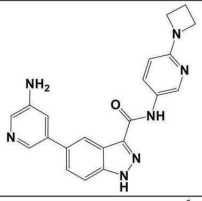
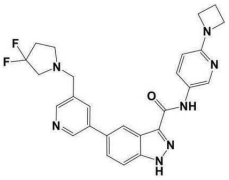
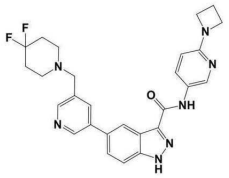
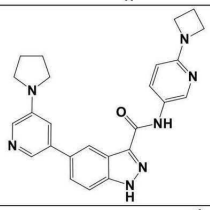
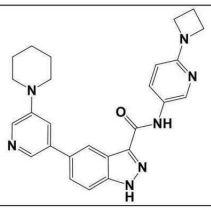
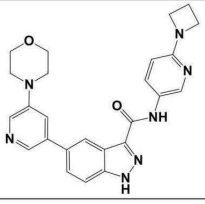
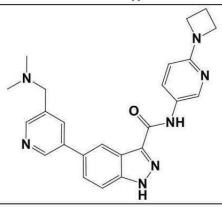
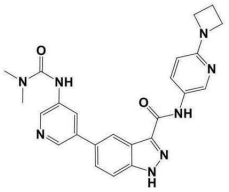
[0357]

427		428		429	
430		431		432	
433		434		435	
436		437		438	
439		440		441	
442		443		444	

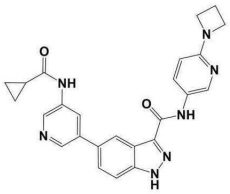
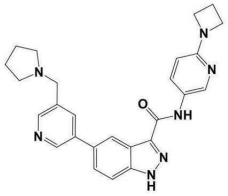
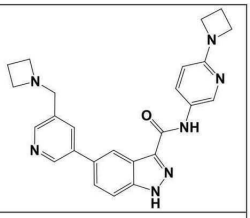
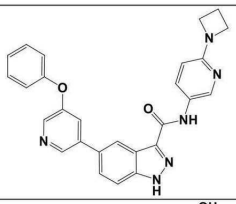
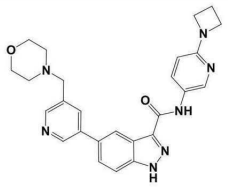
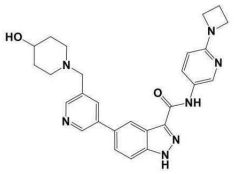
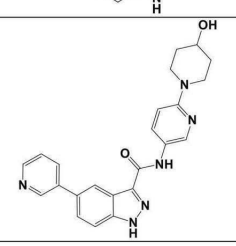
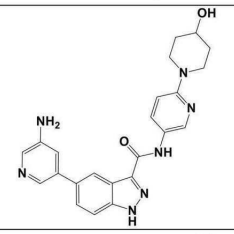
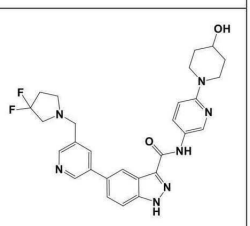
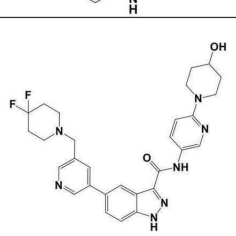
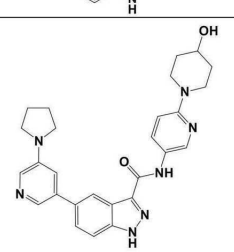
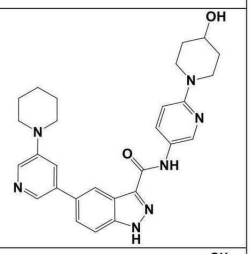
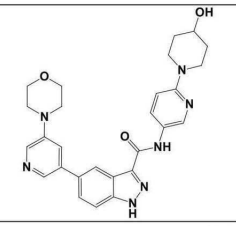
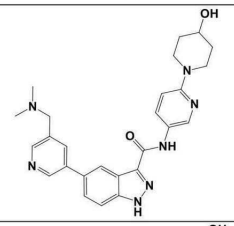
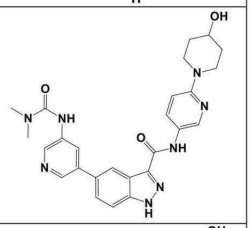
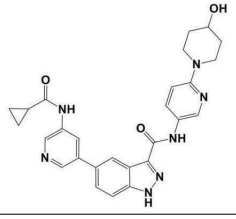
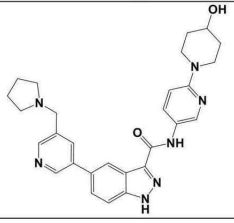
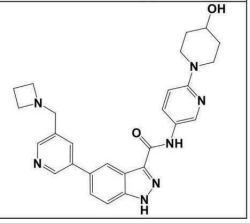
[0358]

445		446		447	
448		449		450	
451		452		453	
454		455		456	
457		458		459	
460		461		462	

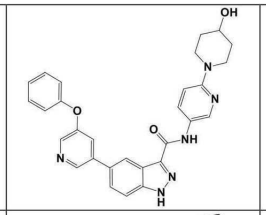
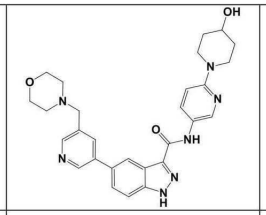
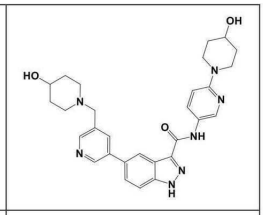
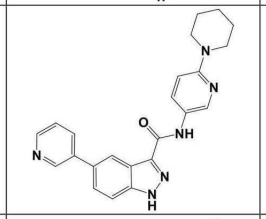
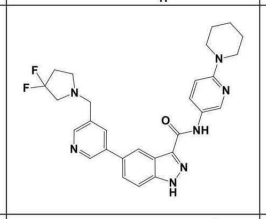
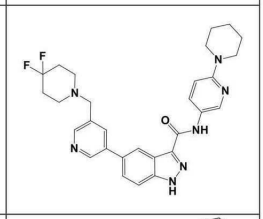
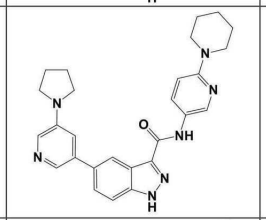
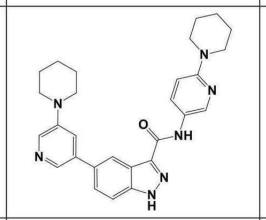
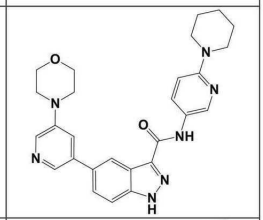
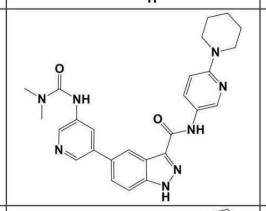
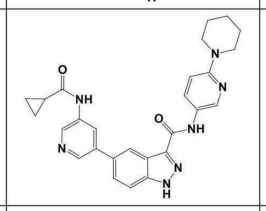
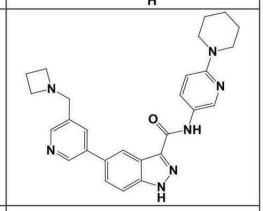
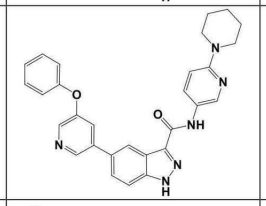
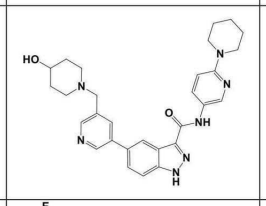
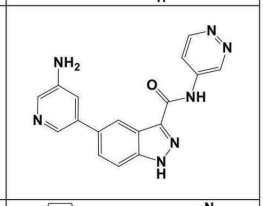
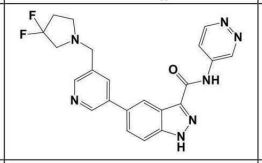
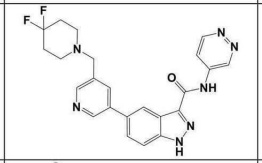
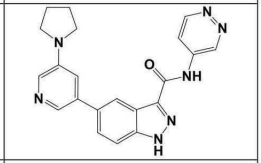
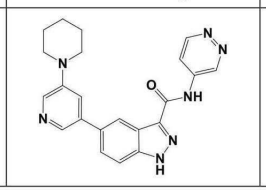
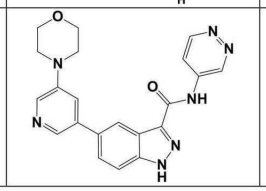
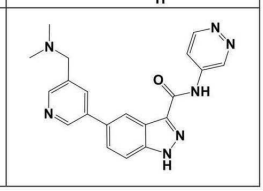
[0359]

463		464		465	
466		467		468	
469		470		471	
472		473		474	
475		476		477	
478		479		480	

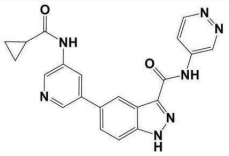
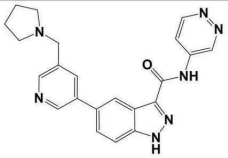
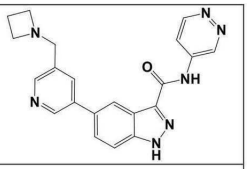
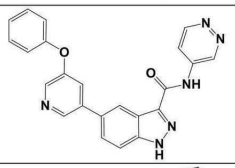
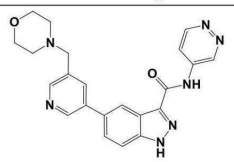
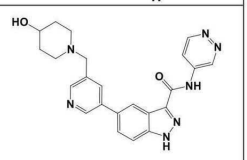
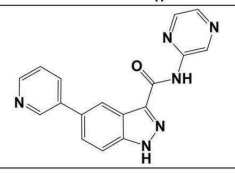
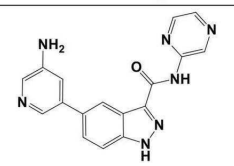
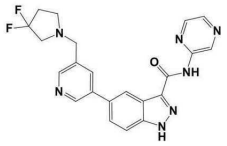
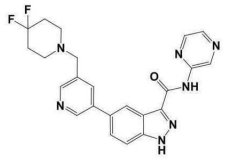
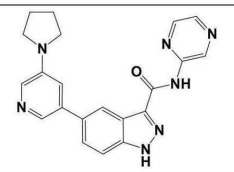
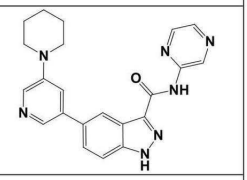
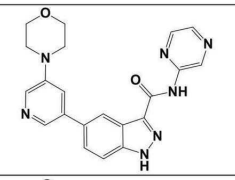
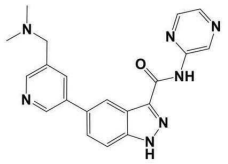
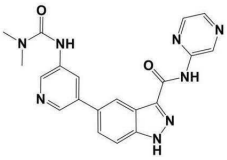
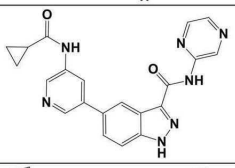
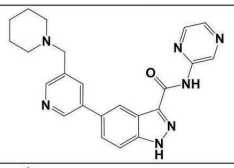
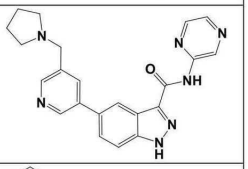
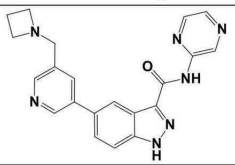
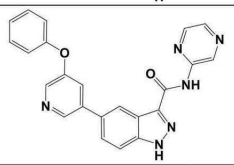
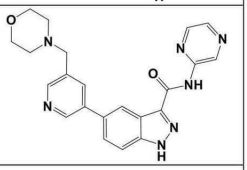
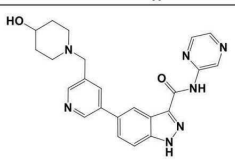
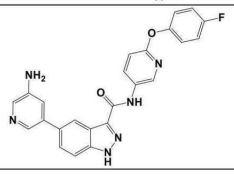
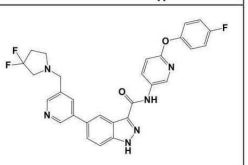
[0360]

481		482		483	
484		485		486	
487		488		489	
490		491		492	
493		494		495	
496		497		498	

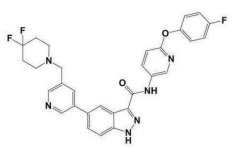
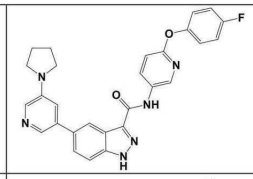
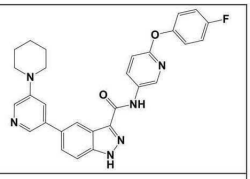
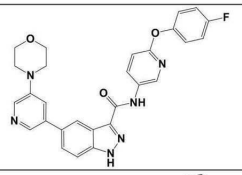
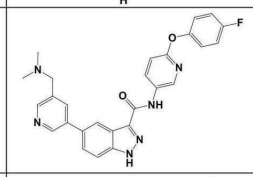
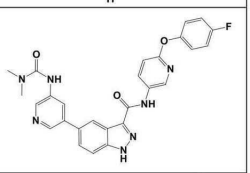
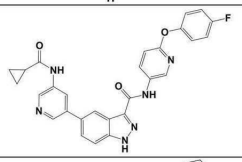
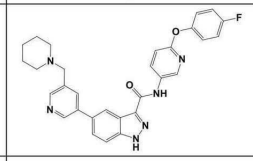
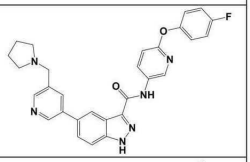
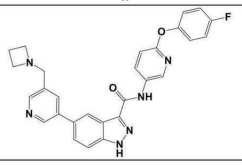
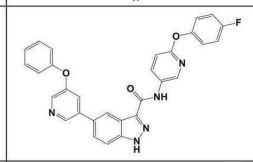
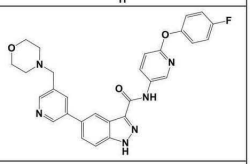
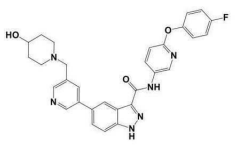
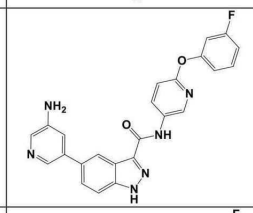
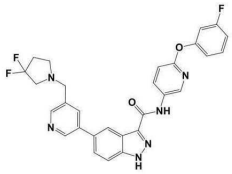
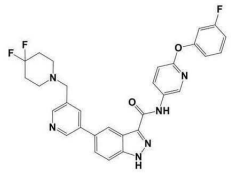
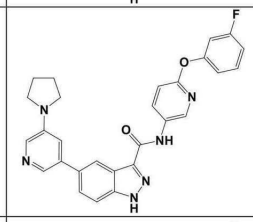
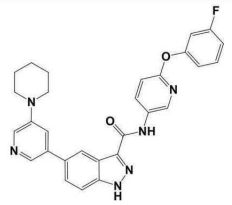
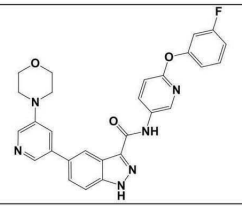
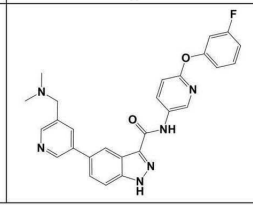
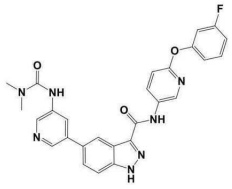
[0361]

499		500		501	
502		503		504	
505		506		507	
508		509		510	
511		512		513	
514		515		516	
517		518		519	

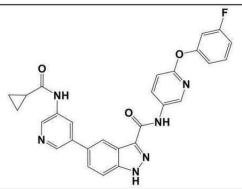
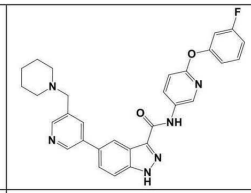
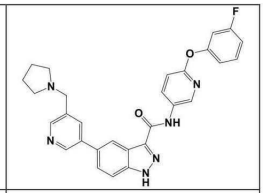
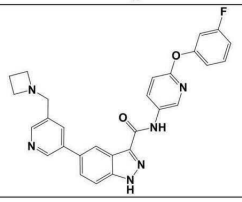
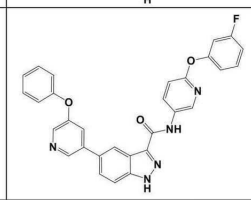
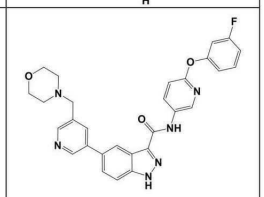
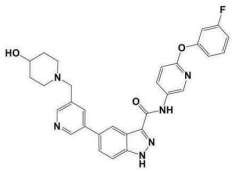
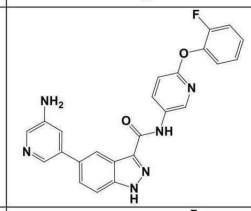
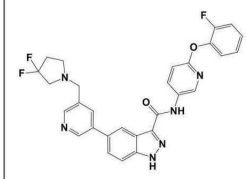
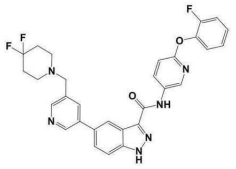
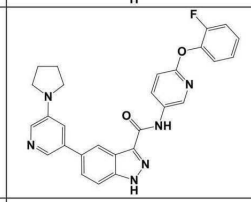
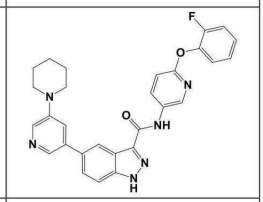
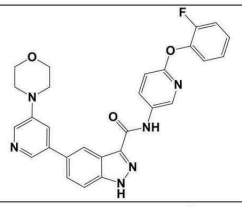
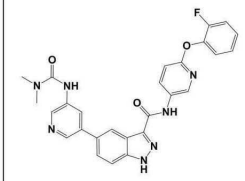
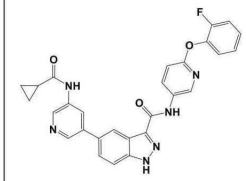
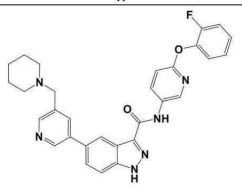
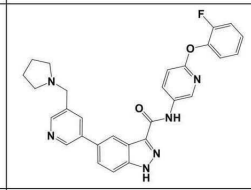
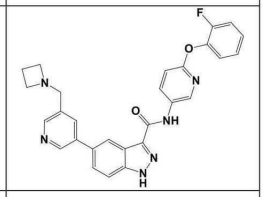
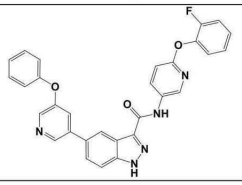
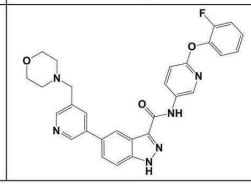
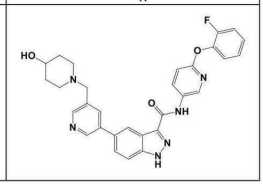
[0362]

520		521		522	
523		524		525	
526		527		528	
529		530		531	
532		533		534	
535		536		537	
538		539		540	
541		542		543	

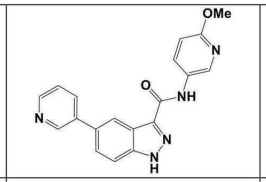
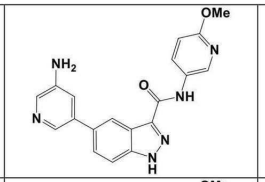
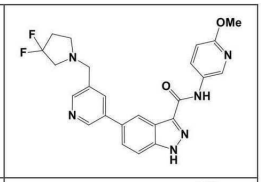
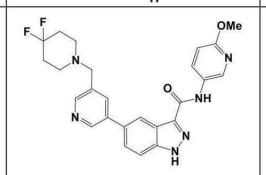
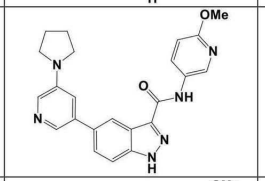
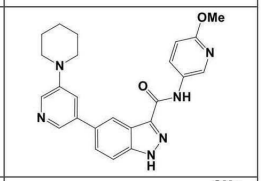
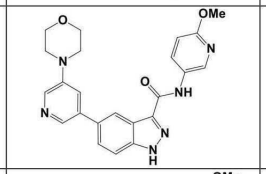
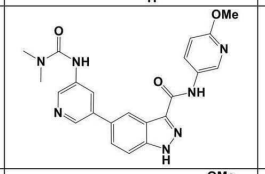
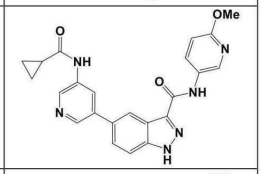
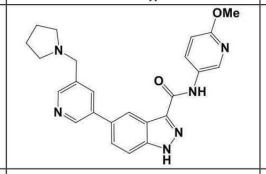
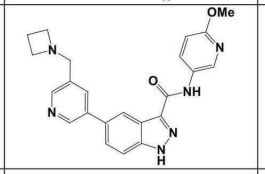
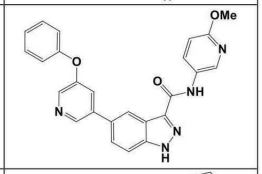
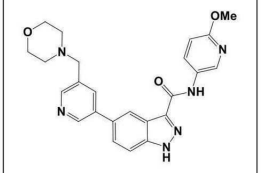
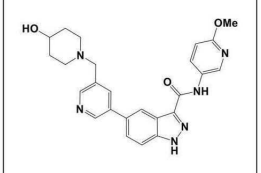
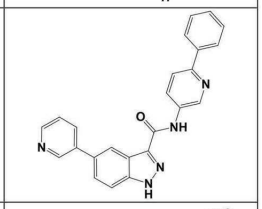
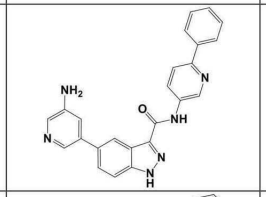
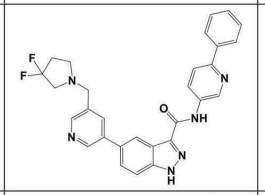
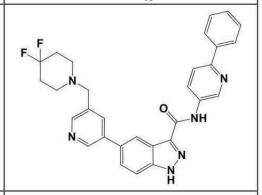
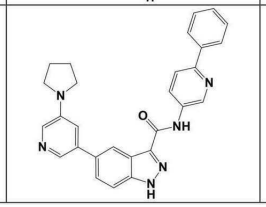
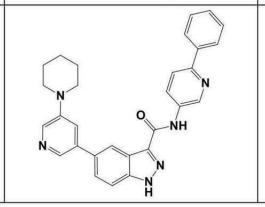
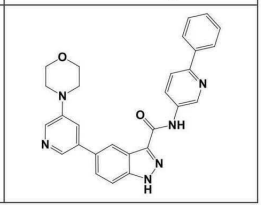
[0363]

544		545		546	
547		548		549	
550		551		552	
553		554		555	
556		557		558	
559		560		561	
562		563		564	

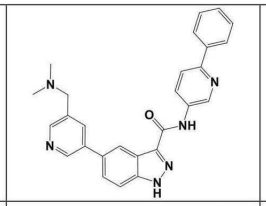
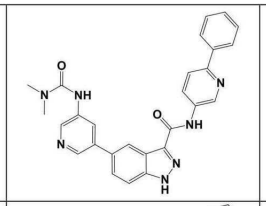
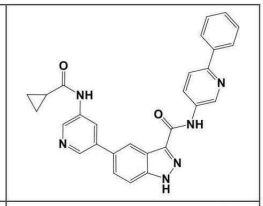
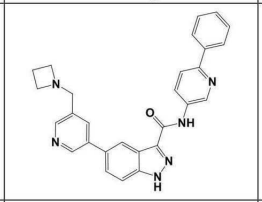
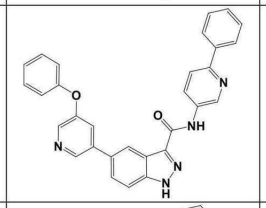
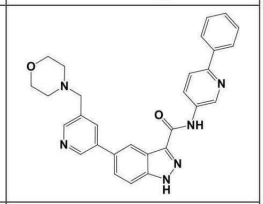
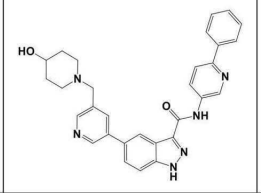
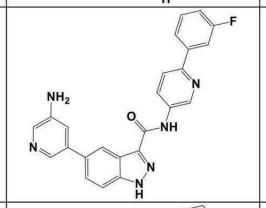
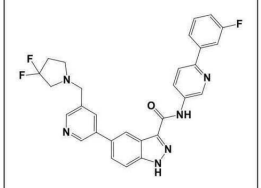
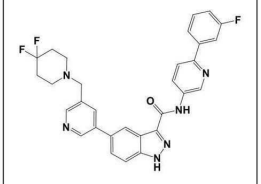
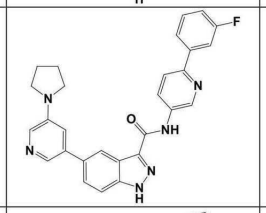
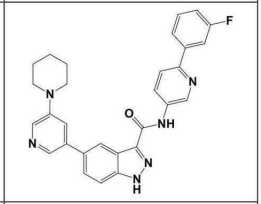
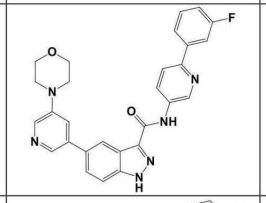
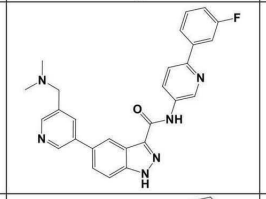
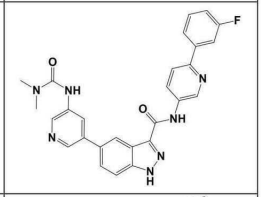
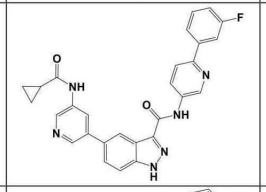
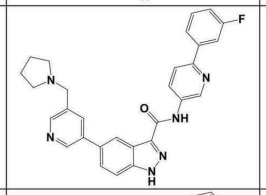
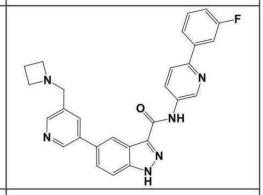
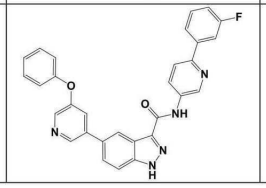
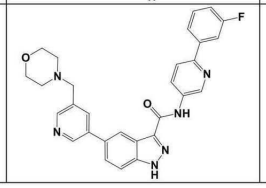
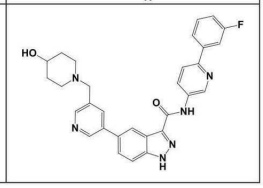
[0364]

565		566		567	
568		569		570	
571		572		573	
574		575		576	
577		578		579	
580		581		582	
583		584		585	

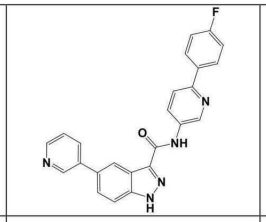
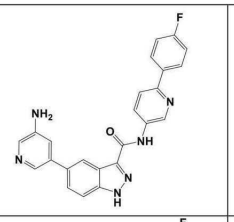
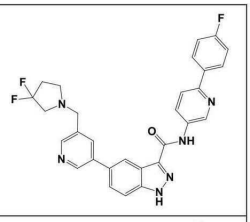
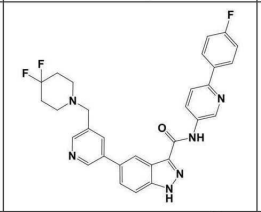
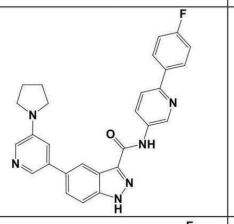
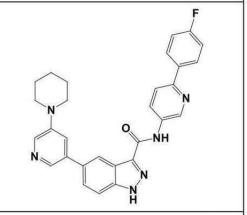
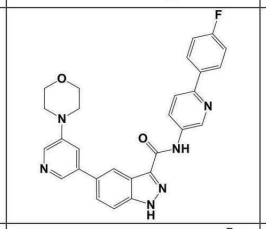
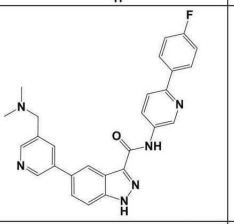
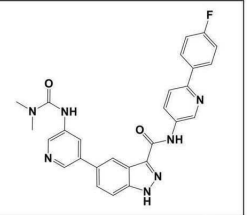
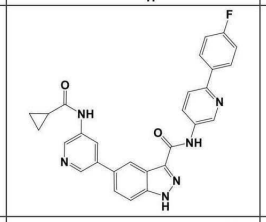
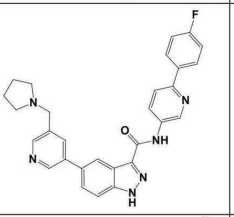
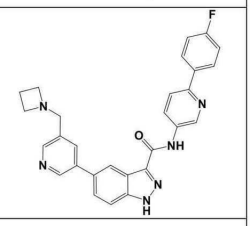
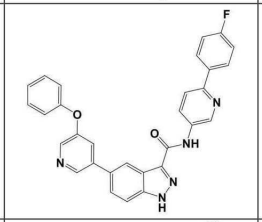
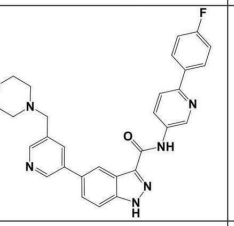
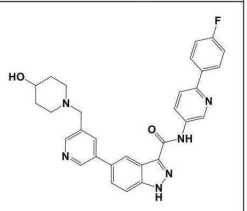
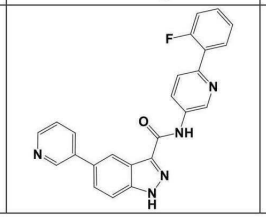
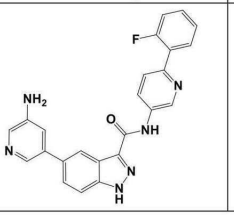
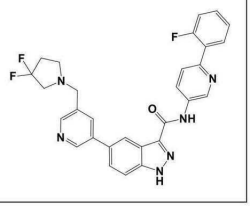
[0365]

586		587		588	
589		590		591	
592		593		594	
595		596		597	
598		599		600	
601		602		603	
604		605		606	

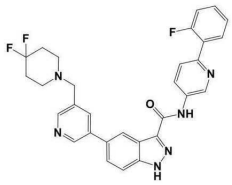
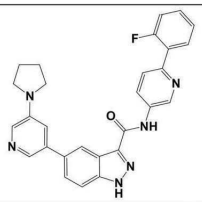
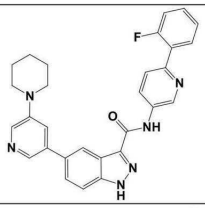
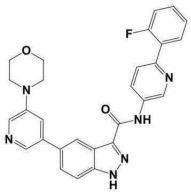
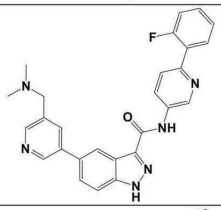
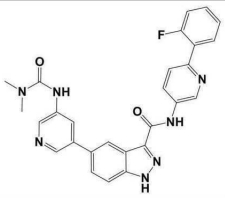
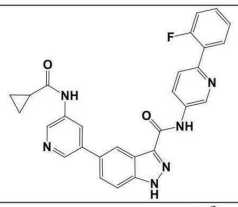
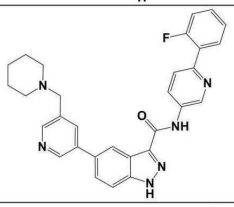
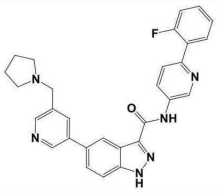
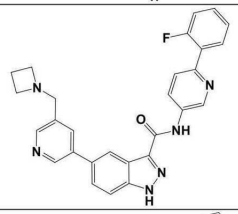
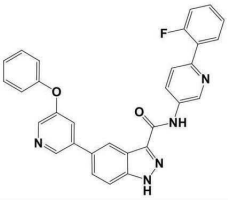
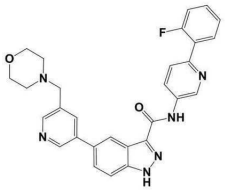
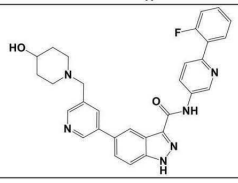
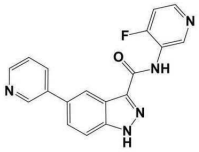
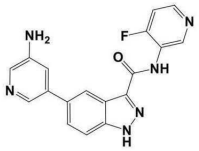
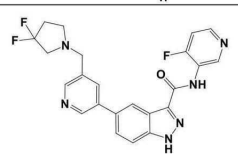
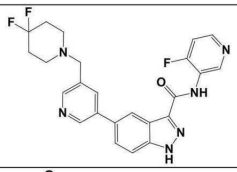
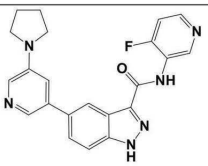
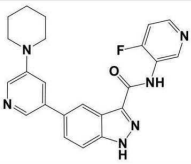
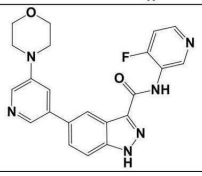
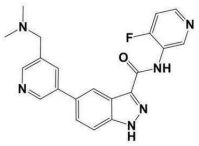
[0366]

607		608		609	
610		611		612	
613		614		615	
616		617		618	
619		620		621	
622		623		624	
625		626		627	

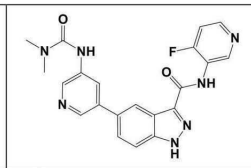
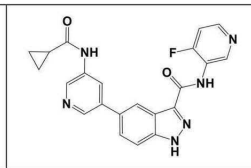
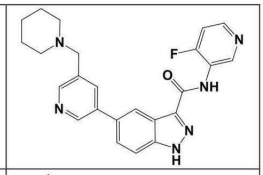
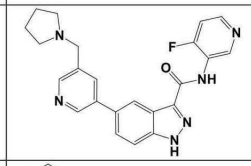
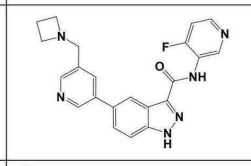
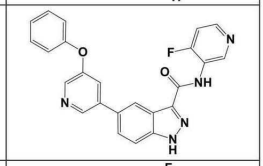
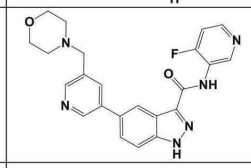
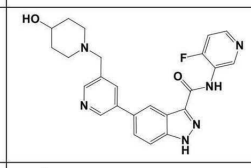
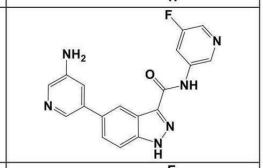
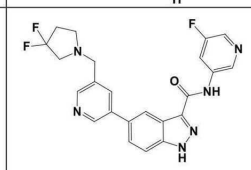
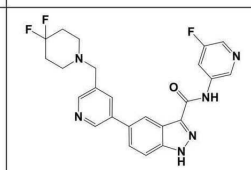
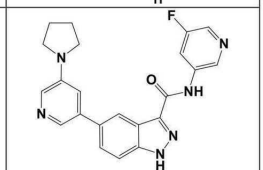
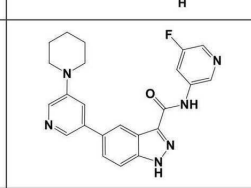
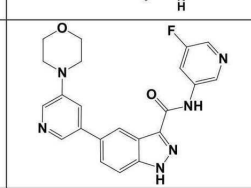
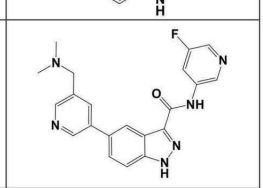
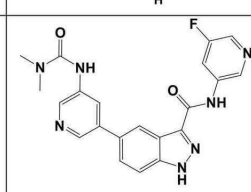
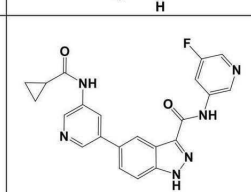
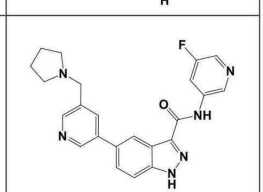
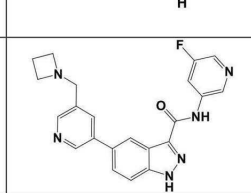
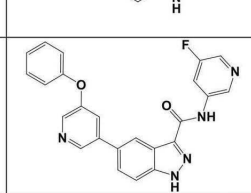
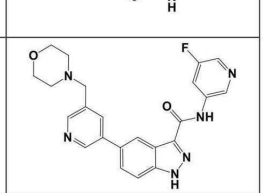
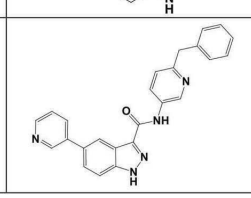
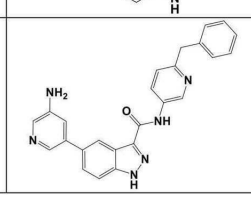
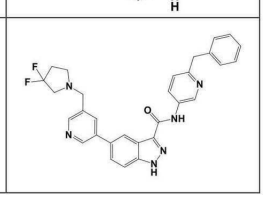
[0367]

628		629		630	
631		632		633	
634		635		636	
637		638		639	
640		641		642	
643		644		645	

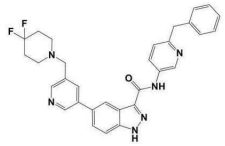
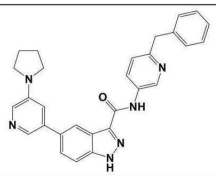
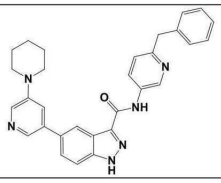
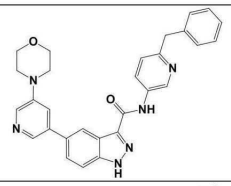
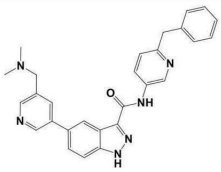
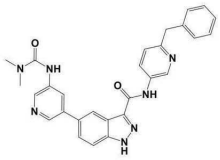
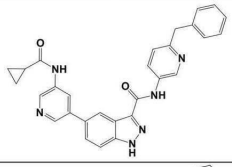
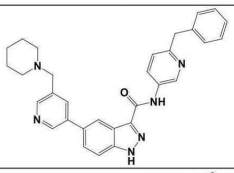
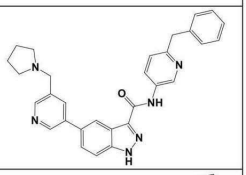
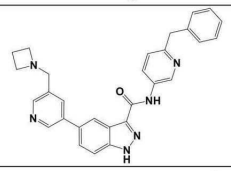
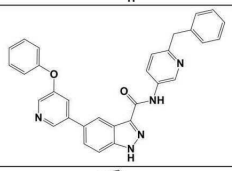
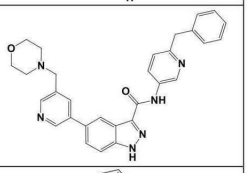
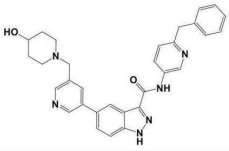
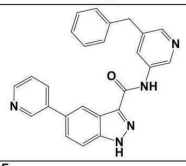
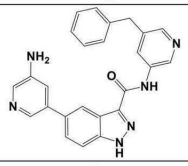
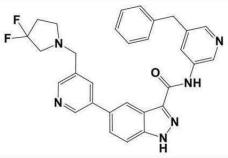
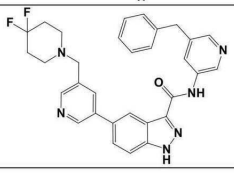
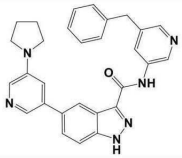
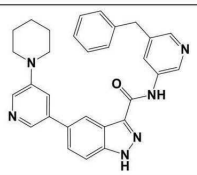
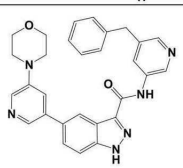
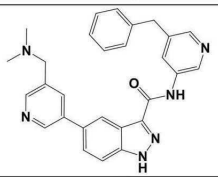
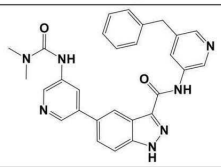
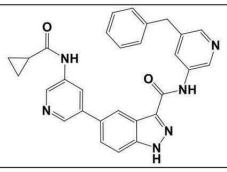
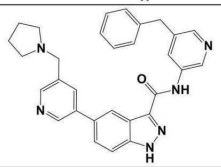
[0368]

646		647		648	
649		650		651	
652		653		654	
655		656		657	
658		659		660	
661		662		663	
664		665		666	

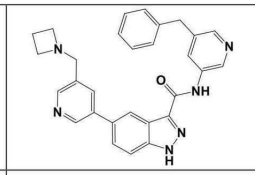
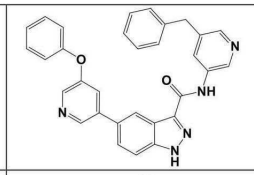
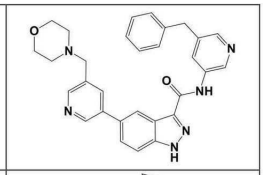
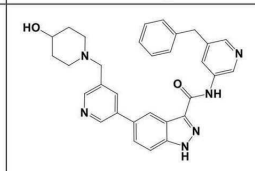
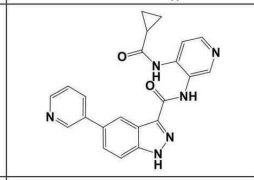
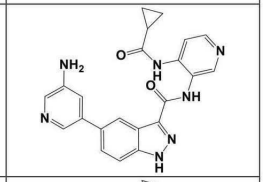
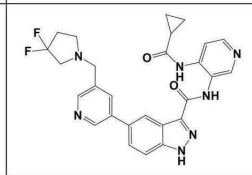
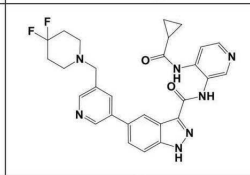
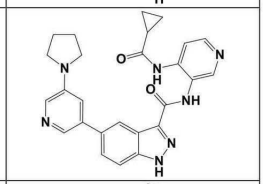
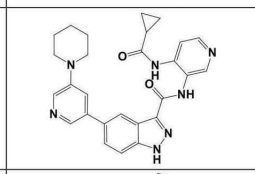
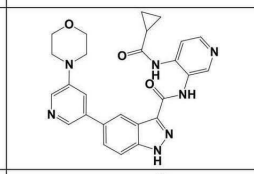
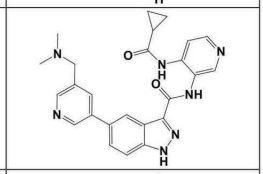
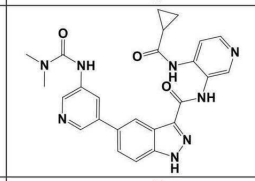
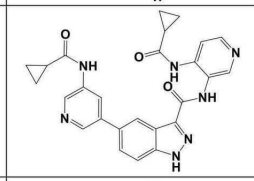
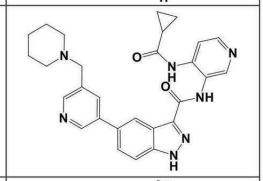
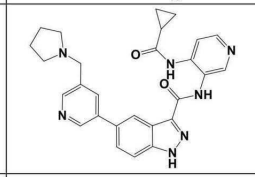
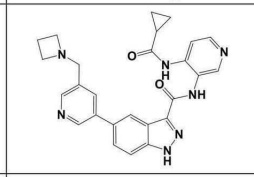
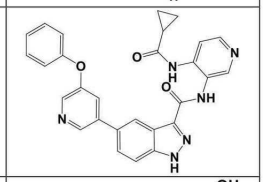
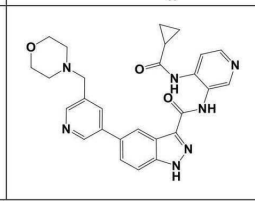
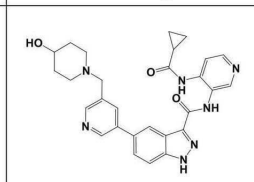
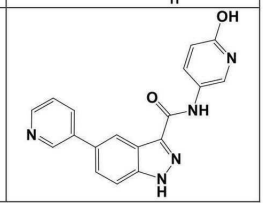
[0369]

667		668		669	
670		671		672	
673		674		675	
676		677		678	
679		680		681	
682		683		684	
685		686		687	
688		689		690	

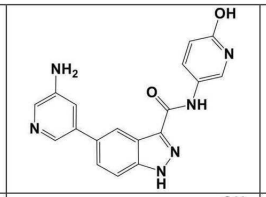
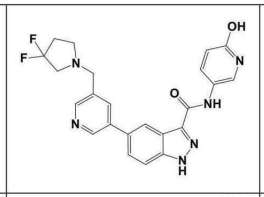
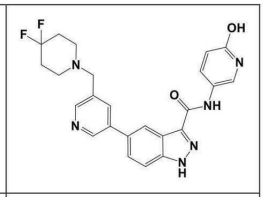
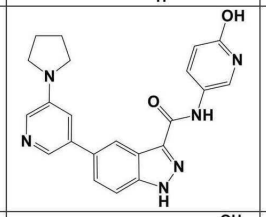
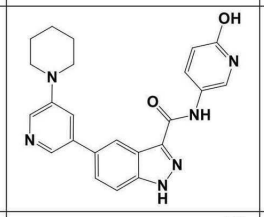
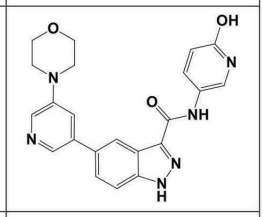
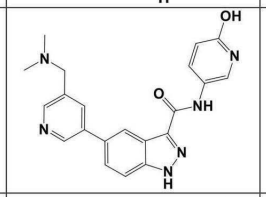
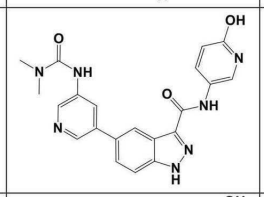
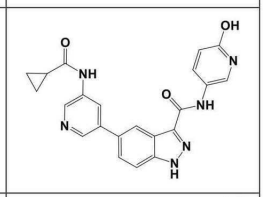
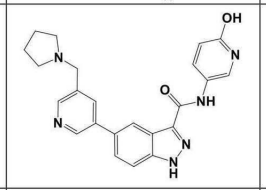
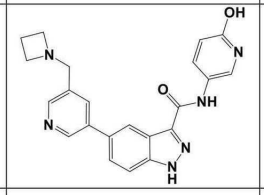
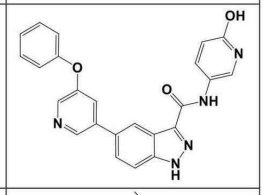
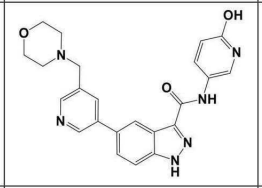
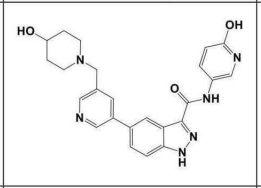
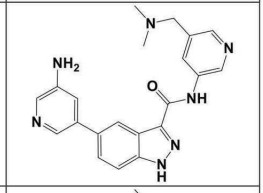
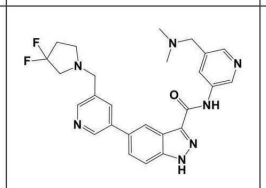
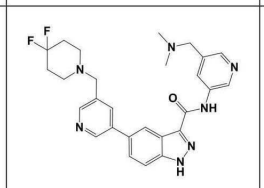
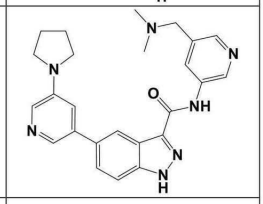
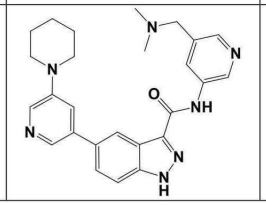
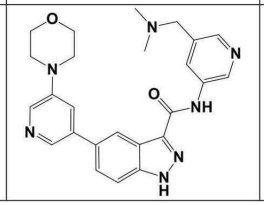
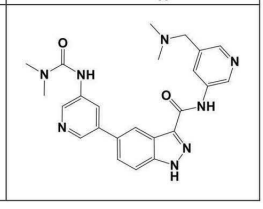
[0370]

691		692		693	
694		695		696	
697		698		699	
700		701		702	
703		704		705	
706		707		708	
709		710		711	
712		713		714	

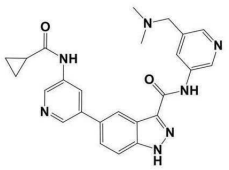
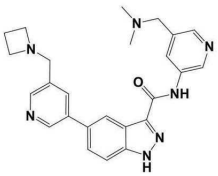
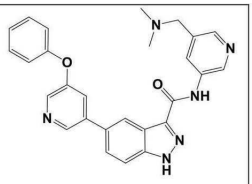
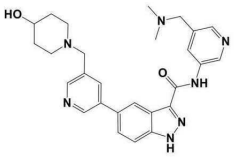
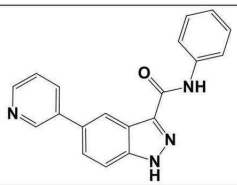
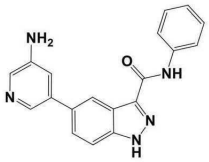
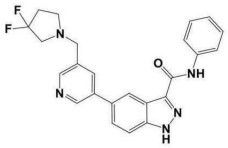
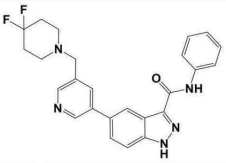
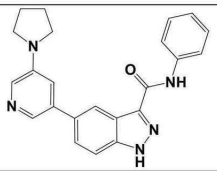
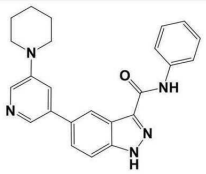
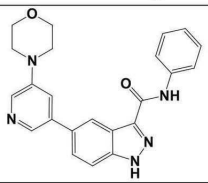
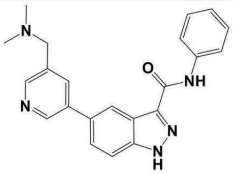
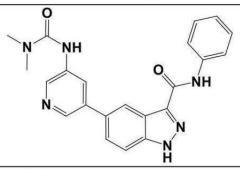
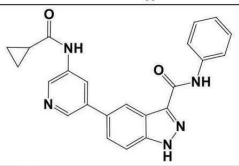
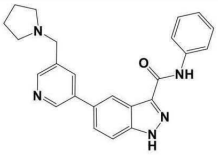
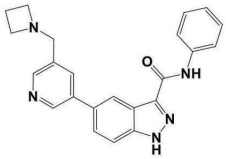
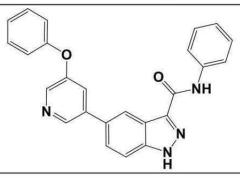
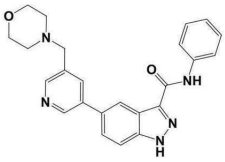
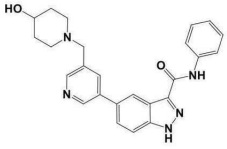
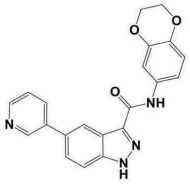
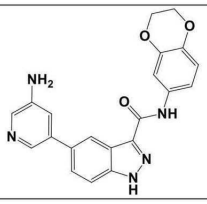
[0371]

715		716		717	
718		719		720	
721		722		723	
724		725		726	
727		728		729	
730		731		732	
733		734		735	

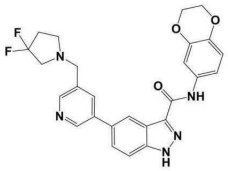
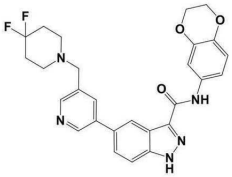
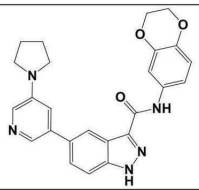
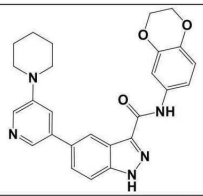
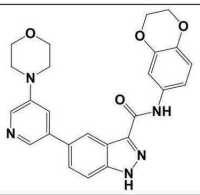
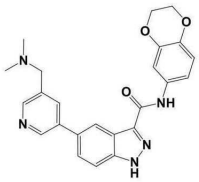
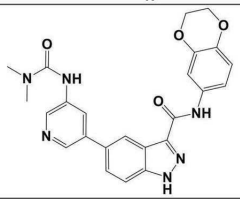
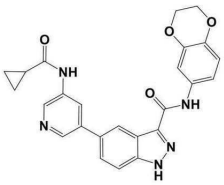
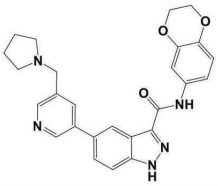
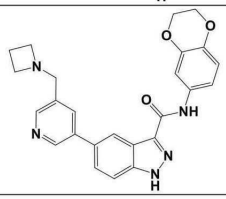
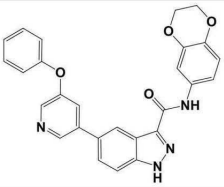
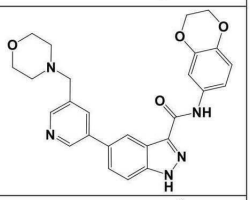
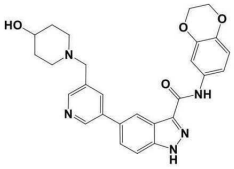
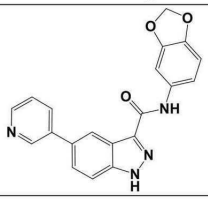
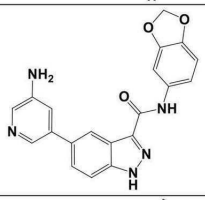
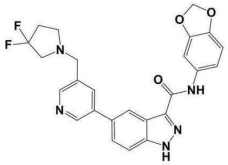
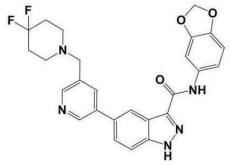
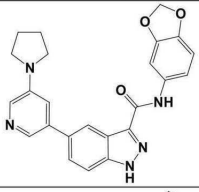
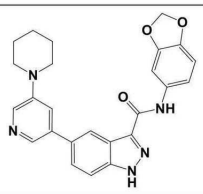
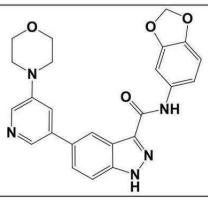
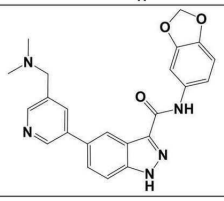
[0372]

736		737		738	
739		740		741	
742		743		744	
745		746		747	
748		749		750	
751		752		753	
754		755		756	

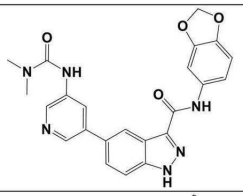
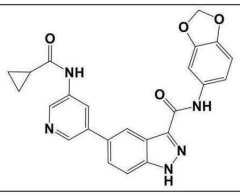
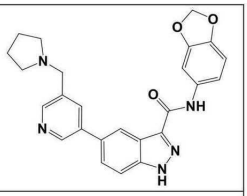
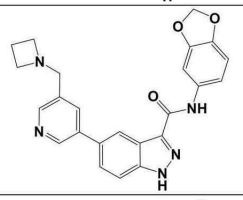
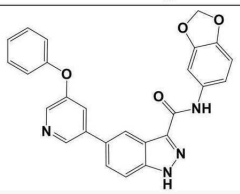
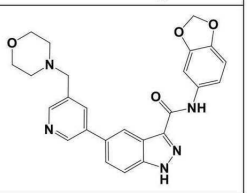
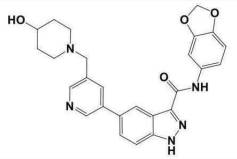
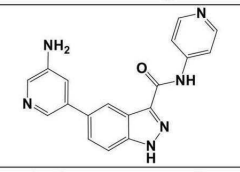
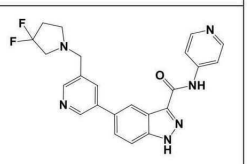
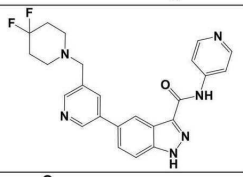
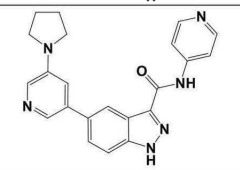
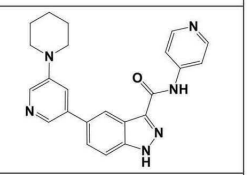
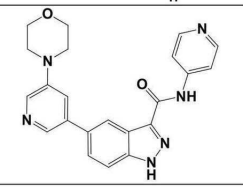
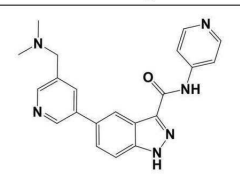
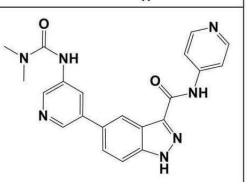
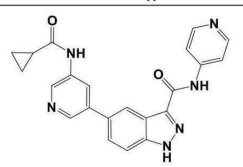
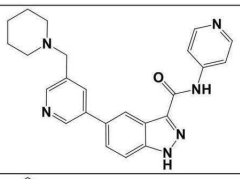
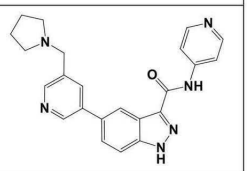
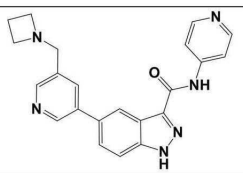
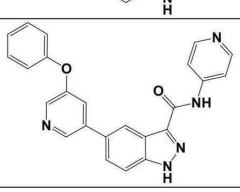
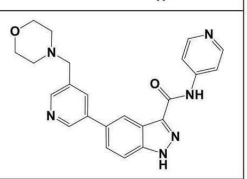
[0373]

757		758		759	
760		761		762	
763		764		765	
766		767		768	
769		770		771	
772		773		774	
775		776		777	

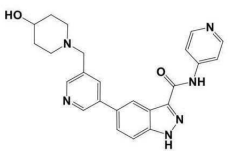
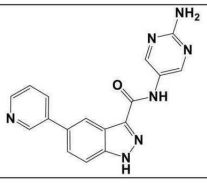
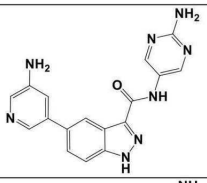
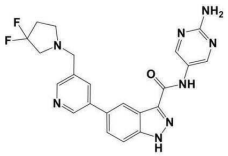
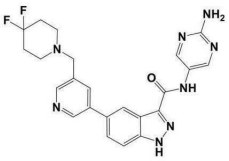
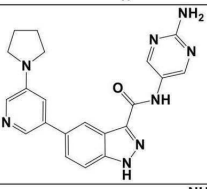
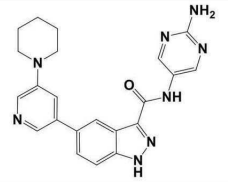
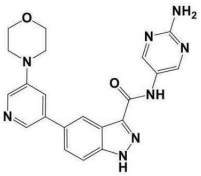
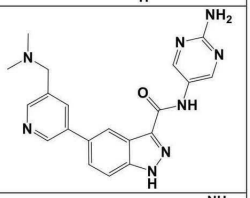
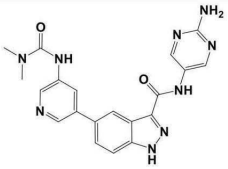
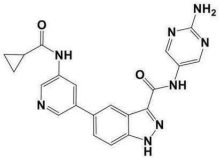
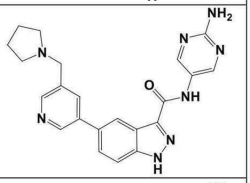
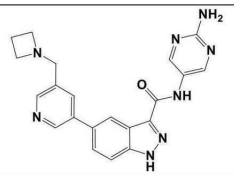
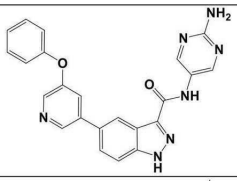
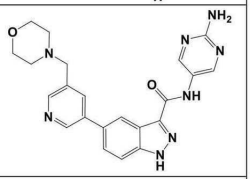
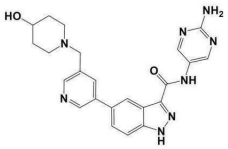
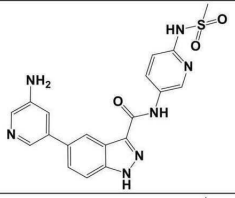
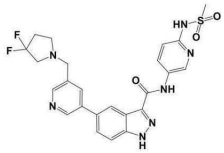
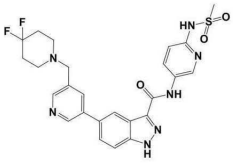
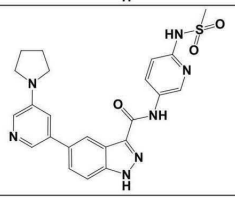
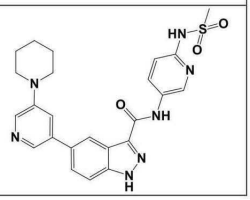
[0374]

778		779		780	
781		782		783	
784		785		786	
787		788		789	
790		791		792	
793		794		795	
796		797		798	

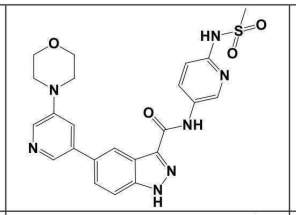
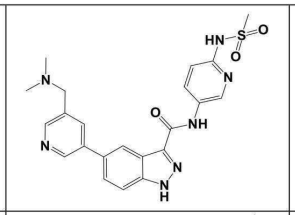
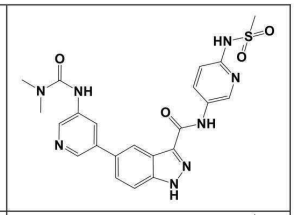
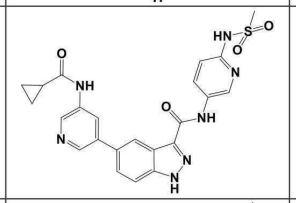
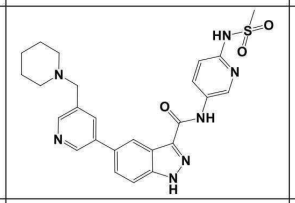
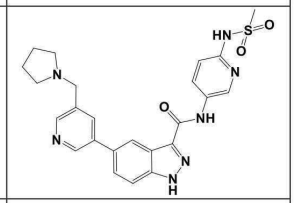
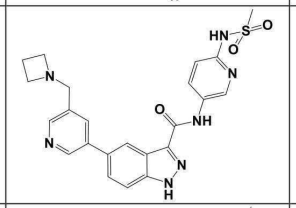
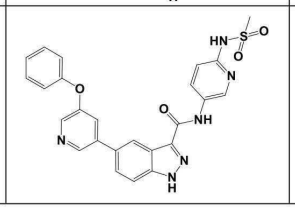
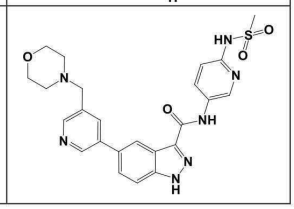
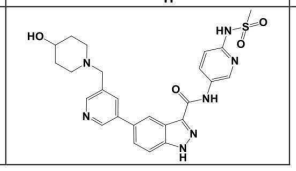
[0375]

799		800		801	
802		803		804	
805		806		807	
808		809		810	
811		812		813	
814		815		816	
817		818		819	

[0376]

820		821		822	
823		824		825	
826		827		828	
829		830		831	
832		833		834	
835		836		837	
838		839		840	

[0377]

841		842		843	
844		845		846	
847		848		849	
850					

[0378] <u>화합물 제조</u>

[0379] 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용되는 출발 물질은, 공지된 방법에 의해 제조되는 것으로 알려져 있거나 상업적으로 이용 가능하다. 본 명세서에서 청구된 화합물에 관련된 전구체 및 작용기를 제조하기 위한 방법은 문헌 내에서 일반적으로 기술되는 것이 본 업계의 숙련가에게 분명할 것이다. 본 문헌 및 본 발명이 제공한 본 업계의 숙련가는 임의의 화합물을 제조하기 위해 잘 갖춰졌다.

[0380] 유기 화학 업계의 숙련가는 추가의 지시 없이 조작을 용이하게 수행할 수 있다는 것, 즉, 이러한 조작을 수행하는 것은 본 업계의 숙련가의 범위 및 실행 이내에 잘 있다는 것이 인식된다. 이들은 카르보닐 화합물의 해당하는 알코올로의 환원, 산화, 아실화, 방향족 치환, 둘 모두 친전자성 및 친핵성, 에테르화, 에스테르화 및 비누화 등을 포함한다. 이러한 조작은 표준 텍스트 가령 *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* 6th Ed., John Wiley & Sons (2007), Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 5th Ed., Springer (2007), *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations*, 2nd Ed., John Wiley & Sons (1999) (그의 전체가 참조로써 본 명세서에 포함되는) 등 내에서 논의된다.

[0381] 본 업계의 숙련가는, 다른 작용기는 분자 내에서 마스킹되거나 보호될 때 특정 반응은 최고로 수행되어, 따라서 임의의 요망되지 않는 부반응을 회피하는 것 및/또는 반응의 수율을 증가시키는 것을 용이하게 인식할 것이다. 종종 본 업계의 숙련가는 그러한 증가된 수율 달성하기 위해 또는 요망되지 않는 반응을 회피하기 위해 보호기를 활용한다. 이러한 반응은 문헌 내에서 발견되고 또한 본 업계의 숙련가의 범위 이내에 잘 있다. 많은 이러한 조작의 예시는 예를 들어 T. Greene 및 P. Wuts *Protecting Groups in Organic Synthesis,* 4th Ed., John Wiley & Sons (2007)에서 발견될 수 있고, 그의 전체가 참조로써 본 명세서에 포함된다.

[0382] 본 발명을 추가로 보여주기 위해, 다음의 실시예는 포함된다. 실시예는, 당연히, 본 발명을 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 청구범위의 범위 이내의 이러한 실시예의 변화는 본 업계의 숙련가의 범위 이내이고, 본 명세서에서 기술된, 및 청구된 것과 같은 본 발명의 범위 이내에 속하는 것으로 간주된다. 본 개시 및 본 업계의 기술로 무장한 본 업계의 숙련가는, 철저한 실시예 없이 본 발명을 제조하고 사용하는 것을 가능하게 한다는 것을 독자는 인식할 것이다.

[0383] 본 명세서에서 사용되는 상표는 오로지 실시예이고 본 발명의 시점에서 사용되는 예시적인 물질을 반영한다. 본 업계의 숙련가는 로트, 제조 공정, 등의 변형이 예상된다는 것을 인식할 것이다. 이런 이유로 실시예, 및 실시예에서 사용되는 상표는 비-제한적이고, 제한하려고 하는 것이 아니지만, 그저 어떻게 본 업계의 숙련가가 본

발명의 구체예의 하나 또는 그 이상을 선택하여 수행할 수 있는지의 예시이다.

[0384] (^{1}H) 핵 자기 공명 스펙트럼 (NMR)을 Bruker NMR 분광계 (^{1}H에 대해 Avance TM DRX300, 300 MHz 또는 ^{1}H에 대해 Avance TM DRX500, 500 MHz) 또는 Varian NMR 분광계 (Mercury 400BB, ^{1}H에 대해 400 MHz) 상에서 명시된 용매 내에서 측정했다. 피크 위치는 테트라메틸실란으로부터 100만분율 (ppm) 낮은장으로 표현된다. 피크 다중도는 다음과 같이, s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; ABq, AB 사중선; quin, 오중선; sex, 육중선; sep, 칠중선; non, 구중선; dd, 이중선의 이중선; d/ABq, AB 사중선의 이중선; dt, 삼중선의 이중선; td, 이중선의 삼중선; m, 다중선으로 나타내어진다.

[0385] 다음의 약어는 명시된 의미를 갖는다:

[0386] 염수 = 포화 수용성 소듐 클로라이드

[0387] $CDCl_3$ = 중수소화 클로로포름

[0388] DCE = 디클로로에탄

[0389] DCM = 디클로로메탄

[0390] DHP = 디하이드로피란

[0391] DIPEA = 디이소프로필에틸아민

[0392] DMF = N,N-디메틸포름아미드

[0393] DMSO-d_6 = 중수소화 디메틸설폭시드

[0394] ESIMS = 전자 분무 질량 분광광도법

[0395] EtOAc = 에틸 아세테이트

[0396] EtOH = 에탄올

[0397] h = 시간

[0398] HATU = 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0399] HCl = 염산

[0400] HOAc = 아세트산

[0401] H_2SO_4 = 황산

[0402] iPrOH = 이소-프로필 알코올

[0403] KOAc = 포타슘 아세테이트

[0404] K_3PO_4 = 포타슘 포스페이트

[0405] LAH = 리튬 알루미늄 수소화물

[0406] mCPBA = 메타-클로로퍼옥시벤조산

[0407] MeOH = 메탄올

[0408] $MgSO_4$ = 마그네슘 설페이트

[0409] min. = 분

[0410] MW = 극초단파

[0411] $NaBH(OAc)_3$ = 소듐 트리아세톡시수소화붕소

[0412] $NaHCO_3$ = 소듐 바이카보네이트

[0413] $NaHSO_3$ = 소듐 바이설파이트

[0414] $NaHSO_4$ = 소듐 바이설페이트

[0415] NaOH = 소듐 하이드록사이드

[0416] NH_4OH = 암모늄 하이드록사이드

[0417] NMR = 핵 자기 공명

[0418] Pd/C = 탄소 상의 팔라듐(0)

[0419] $PdCl_2(dppf)_2$ = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드

[0420] $Pd_2(dba)_3$ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

[0421] $Pd(PPh_3)_4$ = 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)

[0422] PPTS = 피리디늄 p-톨루엔설포네이트

[0423] r.t. = 실온

[0424] sat^d. = 포화

[0425] sol^n. = 용액

[0426] Reflx. = 환류로 가열된

[0427] TEA = 트리에틸아민

[0428] TFA = 트리플루오로아세트산

[0429] THF = 테트라하이드로푸란

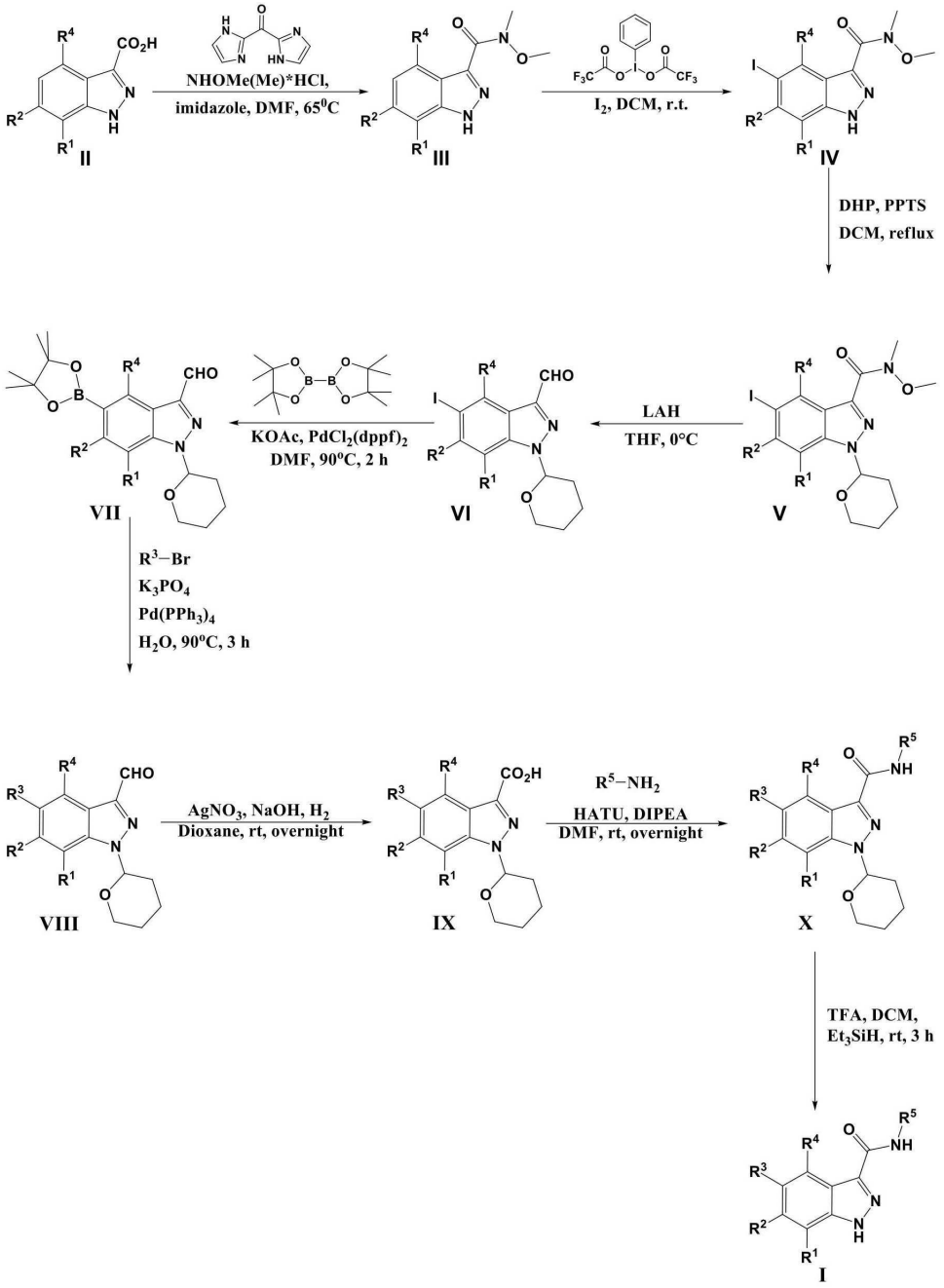
[0430] TLC = 박층 크로마토그래피

[0431] Tr-Cl = 트리틸 클로라이드 또는 트리페닐메틸 클로라이드

[0432] 다음의 실시예 반응식은 독자의 안내로 제공되고, 본 명세서에서 제공된 화합물을 제조하기 위한 예시 방법을 집합적으로 나타낸다. 게다가, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 다른 방법은 다음의 반응 반응식 및 실시예를 고려하여 본 업계의 숙련가에게 용이하게 분명할 것이다. 본 업계의 숙련가는 철저하게 장비를 갖춰 본 문헌 및 본 발명에서 주어진 이들 방법에 의해 이러한 화합물을 제조한다. 아래에 도시된 합성 반응식 내에서 사용되는 화합물 번호는 오로지 특정한 반응식에 대해서만 의미가 있고, 본 출원의 다른 구획 내 동일한 번호로서 해석되거나 또는 이와 혼동되어서는 안된다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 변수는 상기 정의된 것과 같다.

[0433] <u>일반 절차</u>

[0434] 반응식 1 내에 도시된 것과 같이 본 발명의 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

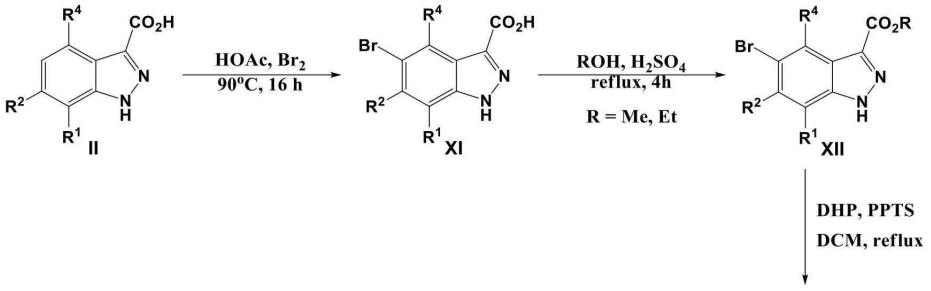


[0435]

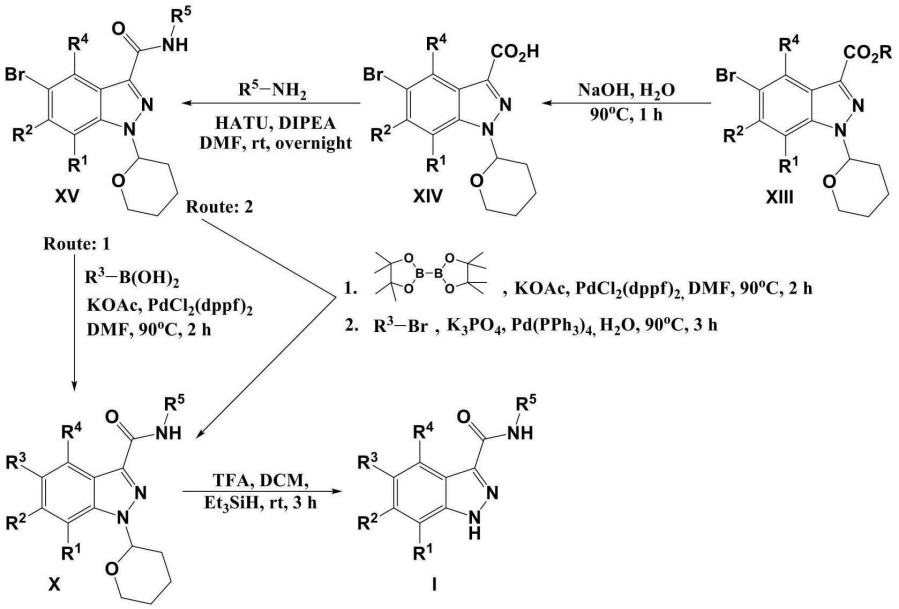
[0436] **반응식 1**

[0437] 반응식 1 은, 1*H*-인다졸-3-카르복실산 (II)의 Weinreb 아미드 (III) 제1 형성에 의한 인다졸-3-카복사마이드 유도체 (I)의 제조를 위한 방법을 기술한다. Weinreb 아미드 (III)를 (비스(트리플루오로아세톡시)아이오도)벤젠과 반응시켜 5-아이오도-1*H*-인다졸-3-카르복실산 (IV) 생성하고 뒤이어 인다졸 질소의 THP 보호를 한다. 보호된 인다졸 (V)의 Weinreb 아미드를 알데히드 (VI)로 환원시키고 뒤이어 비스(피나콜라토)다이보론과 반응시켜 피나콜 에스테르 (VII)를 얻는다. 다양한 방향족 및 비방향족 브로마이드와 커플링된 Suzuki는 R^3 치환된 인다졸 (VIII)을 수득한다. 알데히드의 산 (IX)으로 산화시킨 뒤 다양한 아민의 HATU 매개 커플링 및 연속적인 탈보호는 요망되는 인다졸-3-카복사마이드 유도체 (I)를 생성한다.

[0438] 반응식 2 내에 도시된 것과 같이 본 발명의 화학식 I의 화합물을 또한 제조할 수 있다.



[0439]

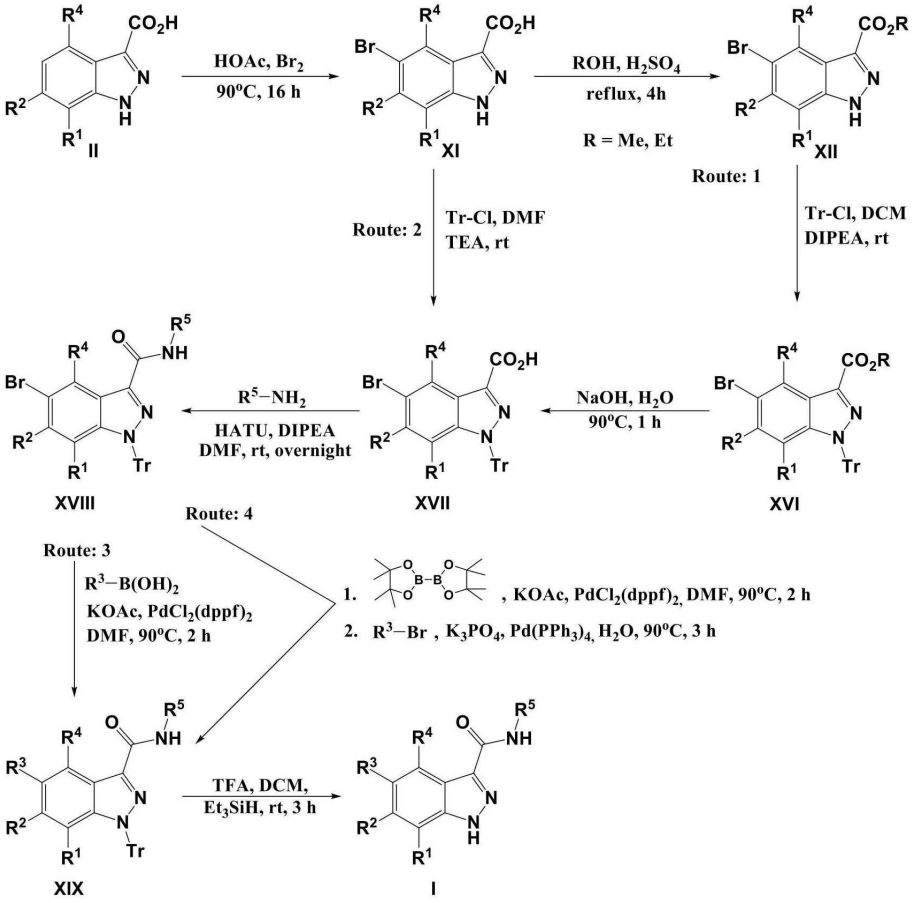


[0440]

[0441] 반응식 2

[0442] 반응식 2 은 인다졸 5-위치의 브로민화 뒤이어 에스테르 (XII)를 형성하기 위한 에스테르화에 의한 인다졸-3-카복사마이드 유도체 (I)의 제조를 위한 대체 방법을 기술한다. 인다졸 질소를 THP로 보호하고 에스테르를 산 (XIV)으로 가수분해한다. 산을 다양한 아민과 커플링시켜 아미드 (XV)를 생성하고 그 다음 아미드 (XV)를 다양한 보론산 (경로 1)과 커플링시켜 (X)를 얻는다. 그렇지 않으면, (XV)를 보로네이트 에스테르로 전환시키고 그 다음 다양한 브로마이드 (경로 2)와 커플링시켜 (X)를 수득한다. 인다졸 질소의 최종 탈보호는 요망되는 인다졸-3-카복사마이드 유도체 (I)를 수득한다.

[0443] 반응식 3 내에 도시된 것과 같이 본 발명의 화학식 I의 화합물을 또한 제조할 수 있다.



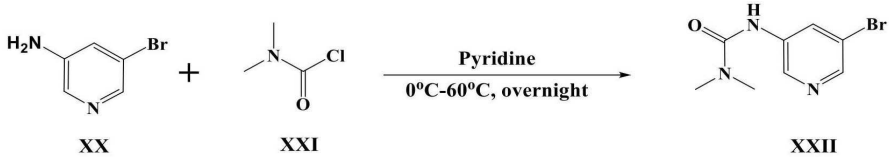
[0444]

[0445] 반응식 3

[0446] 반응식 3 은 인다졸 5-위치의 브로민화, 뒤이어 경로 1: 에스테르 (XII)를 형성하기 위한 에스테르화, 그 다음 인다졸 질소의 트리틸 보호 및 그 다음 최종적으로 산 (XVII)으로의 에스테르의 가수분해; 또는 경로 2: 직접 산 (XVII)으로의 인다졸 질소의 트리틸 보호에 의한 인다졸-3-카복사마이드 유도체 (I)의 제조를 위한 또 다른 대체 방법을 기술한다. 산을 다양한 아민과 커플링시켜 아미드 (XVIII)를 생성하고 그 다음 아미드 (XVIII)를 다양한 보론산 (경로 3)과 커플링시켜 (XIX)를 얻는다. 그렇지 않으면, (XVIII)를 보로네이트 에스테르로 전환시키고 그 다음 다양한 브로마이드 (경로 4)와 커플링시켜 (XIX)를 수득할 수 있다. 인다졸 질소의 최종 탈보호는 요망되는 인다졸-3-카복사마이드 유도체 (I)를 수득한다.

[0447] 예시적 화합물 실시예

[0448] 중간체 3-(5-브로모피리딘-3-일)-1,1-디메틸우레아 (XXII)의 제조는 아래의 반응식 4에서 도시된다.



[0449]

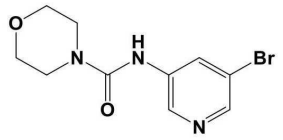
[0450] 반응식 4

[0451] 단계 1

[0452] 3-아미노-5-브로모 피리딘 (XX) (1.0 g, 5.78 mmol)을 피리딘 내에 용해시켰고 0°C까지 냉각시켰고 이후 디메틸 카르바밀 클로라이드 (XXI) (0.683 g, 6.35 mmol)를 부가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2 h 동안 교반했고 그

다음 60°C에서 아르곤 하에서 밤새 가열했다. 용액을 실온까지 냉각시켰고, 얼음 물 내로 주입했고 EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고, 여과했고 잔류물로 농축시켜 갈색 고체로서 3-(5-브로모피리딘-3-일)-1,1-디메틸우레아 (XXII)를 수득했다 (1.24 g, 5.09 mmol, 88% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.67-8.64 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 6H); $C_8H_{10}BrN_3O$ *m/z* 245.05(M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

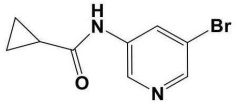
[0453] 상기 반응식 4 내에서 기술된 절차에 따라서 다음의 중간체를 제조했다.



XXIII

[0454]

[0455] N-(5-브로모피리딘-3-일)모르폴린-4-카복사마이드 (XXIII): 황갈색 고체 (0.82 g, 48%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 3.43-3.45 (m, 4H), 3.60-3.62 (m, 4H), 8.21 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H); $C_{10}H_{12}BrN_3O_2$ *m/z* 286 (M+H) 에 대해 발견되는 ESIMS.

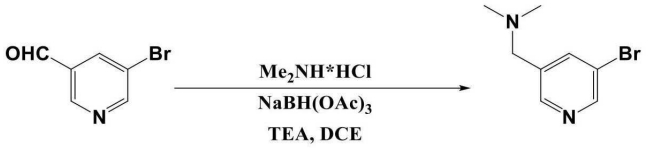


XXIV

[0456]

[0457] N-(5-브로모피리딘-3-일)시클로프로판카복사마이드 (XXIV): 황백색 고체, (83% 수율), ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.46-8.39 (m, 3H), 7.54 (bs, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.13-1.07 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H); $C_9H_9BrN_2O$ *m/z* 240.85에 대해 발견되는 ESIMS (M+H).

[0458] 중간체 (XXVI)의 제조는 아래의 반응식 5에서 도시된다.



XXV XXVI

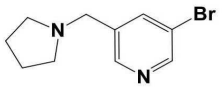
[0459]

[0460] 반응식 5

[0461] 단계 1

[0462] DCE 내 (108 mL) 5-브로모니코틴알데히드 (XXV)의 용액에 (5.0 g, 26.9 mmol) 디메틸아민-HCl (4.39 g, 53.8 mmol) 및 TEA (7.5 g, 53.8 mmol)를 부가했다. 반응물을 실온에서 1 h 동안 교반했다. $NaBH(OAc)_3$를 부가했고 반응을 밤새 실온에서 교반했다. 반응물을 DCM 및 포화 수용액 $NaHCO_3$를 이용하여 희석시켰다. 유기 층을 분리했고, 물, 염수를 이용하여 세척했고, 건조시키고 진공 하에서 농축시켜 갈색 액체로서 1-(5-브로모피리딘-3-일)-N,N-디메틸메탄아민 (XXVI)을 생성했다 (92.6% 수율). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 2.15 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=3Hz, 1H); $C_8H_{11}BrN_2$ *m/z* 215 (M^{Br79}+H) 및 217 (M^{Br81}+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

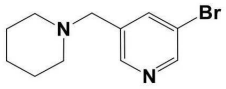
[0463] 상기 반응식 5 내에서 기술된 절차에 따라서 다음의 중간체를 제조했다.



XXVII

[0464]

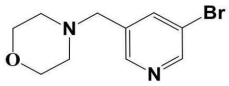
[0465] 3-브로모-5-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘 (**XXVII**): 금색 액체 (1.35 g, 97% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 1.68-1.71 (m, 4H), 2.42-2.44 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=3Hz, 1H); $C_{10}H_{13}BrN_2$ *m/z* 242 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



XXVIII

[0466]

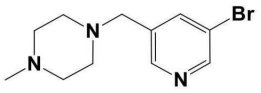
[0467] 3-브로모-5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘 (XXVIII): 갈색 액체 (13.1 g, 94% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 1.36-1.39 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 4H), 2.31-2.32 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=3Hz, 1H); $C_{11}H_{15}BrN_2$ *m/z* 257 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



XXIX

[0468]

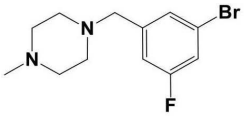
[0469] 4-((5-브로모피리딘-3-일)메틸)모르폴린 (XXIX): 갈색 오일 (1.02 g, 35.6% 수율). $C_{10}H_{13}BrN_2O$ *m/z* 258 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



XXX

[0470]

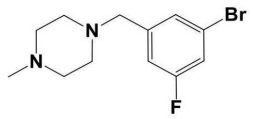
[0471] 1-((5-브로모피리딘-3-일)메틸)-4-메틸피페라진 (XXX): 갈색 오일 (0.93 g, 64% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2.14 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=1.7Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=2.2Hz, 1H); $C_{11}H_{16}BrN_3$ *m/z* 272 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



XXXI

[0472]

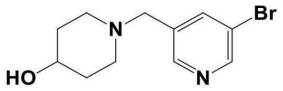
[0473] 1-(3-브로모-5-플루오로벤질)-4-메틸피페라진 (XXXI): 연황색 오일 (2.07 g, 68% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2.14 (s, 3H), 2.28-2.40 (m, 8H), 3.46 (s, 2H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H); $C_{12}H_{16}BrFN_2$ *m/z* 288 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



XXXI

[0474]

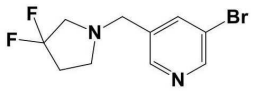
[0475] 1-(3-브로모-5-플루오로벤질)-4-메틸피페라진 (XXXI): 연황색 오일 (2.07 g, 68% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2.14 (s, 3H), 2.28-2.40 (m, 8H), 3.46 (s, 2H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H); $C_{12}H_{16}BrFN_2$ *m/z* 288 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



XXXII

[0476]

[0477] 1-(5-브로모피리딘-3-일)피페리딘-4-올 (XXXII): 갈색 오일 (2.15 g, 7.93mmol, 72.7% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 1.34-1.41 (m, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 2.62-2.64 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 4.55 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 7.93-7.94 (m, 1H), 8.46 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=2.2Hz, 1H); $C_{11}H_{15}BrN_2O$ *m/z* 272 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

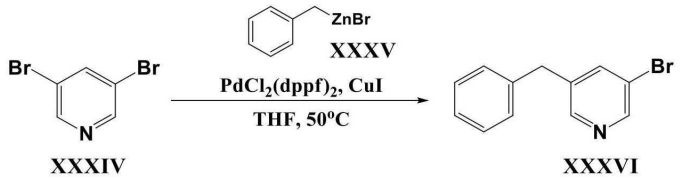


XXXIII

[0478]

[0479] 3-브로모-5-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸)피리딘 (XXXIII): 갈색 액체 (7.38 g, 26.64 mmol, 94.9% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2.21-2.30 (m, 2H), 2.70 (t, *J*=7Hz, 2H), 2.89 (t, *J*=13Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.57 (d, *J*=1.7Hz, 1H), 8.61 (d, *J*=2.2Hz, 1H); $C_{10}H_{11}BrF_2N_2$ *m/z* 276 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0480] 3-벤질-5-브로모피리딘 (XXXVI)는 아래의 반응식 6에서 도시된다.



[0481]

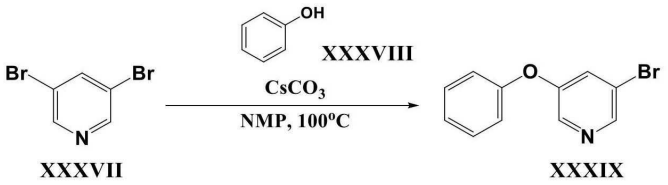
[0482] 반응식 6

[0483] <u>단계 1</u>

[0484] THF 내 (7 mL) 3,5-디브로모피리딘 (XXXIV)의 용액에 (1.03 g, 4.36 mmol) CuI (50 mg, 0.26 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)_2$ (178 mg, 0.22 mmol)를 아르곤 하에서 부가했다. 벤질아연(II) 브로마이드 (XXXV) (0.5M THF 내) (13.09 mL, 6.55 mmol) 를 주사기로 천천히 부가했다. 반응물을 50°C에서 주말 동안 가열했다. 물을 이용하여 반응물을 퀜칭했고 EtOAc로 추출했다. EtOAc을 분리했고, 물, 염수를 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제했고 (100% 헥산 → 5:95 EtOAc:헥산) 연갈색 오일로서 3-벤질-5-브로모피리딘 (XXXVI)을 수득했다 (0.614 g, 2.47 mmol, 57% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 3.98 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.92-7.93 (m, 1H), 8.51 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.54

(d, *J*=3Hz, 1H); $C_{12}H_{10}BrN$ *m/z* 248 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0485] 3-브로모-5-페녹시피리딘 (XXXIX)의 제조는 아래의 반응식 7에서 도시된다.



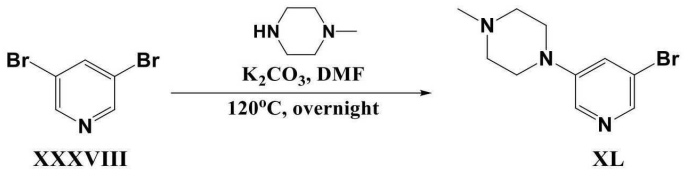
[0486]

[0487] 반응식 7

[0488] 단계 1

[0489] NMP 내 (11 mL) 3,5-디브로모피리딘 (XXXVII)의 용액에 (1.00 g, 4.24 mmol) 페놀 (XXXVIII) (398 mg, 4.24 mmol) 및 $CsCO_3$ (1.38 g, 4.24 mmol)를 부가했다. 반응물을 100°C에서 주말 동안 가열했다. 반응물을 그 다음 Et_2O/물 사이에 분배했다. Et_2O을 분리했고, 2X 물, 염수를 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제했고 (100% 헥산 → 2:98 EtOAc:헥산) 투명한 오일로서 3-브로모-5-페녹시피리딘 (XXXIX)을 수득했다 (535 mg, 2.14 mmol, 50% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.13-7.15 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.69-7.70 (m, 1H), 8.37 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=2Hz, 1H); $C_{11}H_8BrNO$ *m/z* 250 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0490] 1-(5-브로모피리딘-3-일)-4-메틸피페라진 (XL)의 제조는 아래의 반응식 8에서 도시된다.



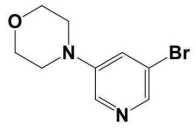
[0491]

[0492] 반응식 8

[0493] 단계 1

[0494] 건조 DMF 내 (20 mL) 3,5-디브로모피리딘 (XXXVIII)의 용액에 (2.90 g, 12.24 mmol) 1-메틸피페라진 (2.987 mL, 26.93 mmol) 및 K_2CO_3 (5.58 g, 40.39 mmol)를 부가했다. 반응물을 120°C에서 밤새 가열했다. 1-메틸피페라진의 추가 부분 (6 mL)를 부가했고 또 다른 24 h 동안 가열했다. 반응물을 얼음 물 내로 주입했고 여과했다. 여과물을 66% MeOH/$CHCl_3$로 추출했다. 유기 층을 MgSO4 상에서 건조시켰고, 여과했고 진공 하에서 농축시켜 갈색 점성 오일로서 1-(5-브로모피리딘-3-일)-4-메틸피페라진 (XL)을 수득했다 (2.49 g, 9.76 mmol, 79.8% 수율). $C_{10}H_{14}BrN_3$ *m/z* 256 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0495] 상기 반응식 8 내에서 기술된 절차에 따라서 다음의 중간체를 제조했다.

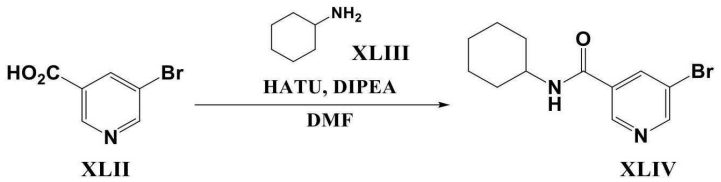


XLI

[0496]

[0497] 4-(5-브로모피리딘-3-일)모르폴린 (XLI): 황색 고체 (1.12 g, 4.61 mmol, 64.9% 수율). $C_9H_{11}BrN_2O$ *m/z* 244.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0498] 5-브로모-N-시클로헥실니코틴아미드 (XLIV)의 제조는 아래의 반응식 9에서 도시된다.



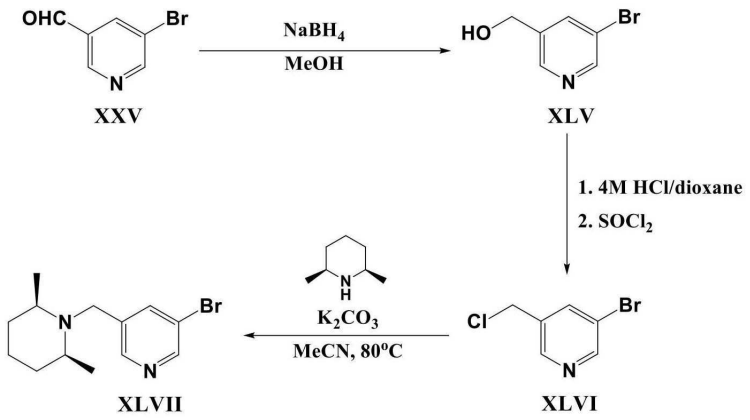
[0499]

[0500] 반응식 9

[0501] 단계 1

[0502] DMF 내 (8 mL) 5-브로모니코틴산 (XLII)의 용액에 (500 mg, 2.49 mmol) 시클로헥산아민 (XLIII) (247 mg, 2.49 mmol) 및 DIPEA (643 mg, 4.98 mmol)를 부가했다. 반응물을 0°C에서 냉각시켰고 이후 HATU (947 mg, 2.49 mmol)를 부가했다. 반응물을 실온까지 가열했고 4 h 동안 교반했다. 반응물을 EtOAc를 이용하여 희석시켰고, 2x 물, 염수를 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고 진공 하에서 농축시켜 조 5-브로모-N-시클로헥실니코틴아미드 (XLIV)를 수득했다. 생성물을 추가의 정제 없이 사용했다. $C_{12}H_{15}BrN_2O$ *m/z* 283 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0503] 3-브로모-5-(((2R,6S)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘 (XLVII)의 제조는 아래의 반응식 10에서 도시된다.



[0504]

[0505] 반응식 10

[0506] 단계 1

[0507] MeOH 내 (85 mL) 5-브로모니코틴알데히드 (XXV)의 용액에 (2.05 g, 11.0 mmol) $NaBH_4$ (832 mg, 21.99 mmol)를 부가했다. 반응물을 실온에서 1 h 동안 교반했다. 포화 수용성 NH_4Cl (5 mL)를 이용하여 반응물을 퀜칭했다. 반응물을 진공 하에서 농축시켰고 잔류물을 포화 수용성 NH_4Cl/EtOAc 사이에 분배했다. 유기 층을 분리했고, 물, 염수를 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고 진공 하에서 농축시켜 금색 오일로서 조 (5-브로모피리딘-3-일)메탄올 (XLV)을 수득했다 (1.54 g, 8.2 mmol, 74% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용했다. C_6H_6BrNO *m/z* 188 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0508] 단계 2

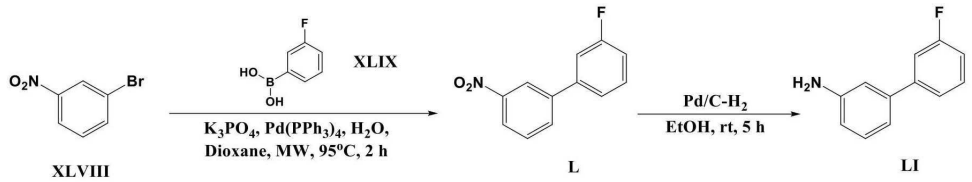
[0509] 4M HCl을 이용하여 (5-브로모피리딘-3-일)메탄올 (XLV) (1.54 g, 8.2 mmol)을 0°C에서 디옥산 내에서 (10 mL) 처리했고 그 다음 증발시켰다. 잔류물을 $SOCl_2$ (4 mL) 내에 용해시켰고 2 h 동안 환류시켰다. $SOCl_2$을 제거했고 잔류물을 헥산으로 분쇄하여 갈색 고체로서 3-브로모-5-(클로로메틸)피리딘 (XLVI)의 HCl 염을 생성했다 (1.30 g, 5.4 mmol, 66% 수율). 생성물을 추가의 정제 없이 사용했다. C_6H_5BrClN *m/z* 206 (M+H)에 대해 발견되는

ESIMS.

[0510] 단계 3

[0511] MeCN (0.2 mL) 및 (2S,6R)-2,6-디메틸피페리딘 (2.6 mL, 19.3 mmol) 내 3-브로모-5-(클로로메틸)피리딘 (XLVI)의 용액에 (1.17 g, 4.8 mmol) K_2CO_3 (667 mg, 4.8 mmol)를 부가했다. 반응물을 5 시간 동안 환류시켰다. TLC는 출발 물질의 존재를 보여주었고 따라서 부가적인 (2S,6R)-2,6-디메틸피페리딘 (2.0 mL, 14.8 mmol)를 부가했고 반응물을 부가적인 5 시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거했고 잔류물을 EtOAc/물 사이에 분배했다. EtOAc을 분리했고, 염수를 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제했고 (100% 헥산 → 6:94 EtOAc:헥산) 투명한 오일로서 3-브로모-5-(((2R,6S)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘 (XLVII)을 수득했다 (728 mg, 2.57 mmol, 53% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 0.92 (d, *J*=8Hz, 6H), 1.21-1.32 (m, 3H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 7.97-7.98 (m, 1H), 8.50 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H); $C_{13}H_{19}BrN_2$ *m/z* 283 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0512] 중간체 3'-플루오로비페닐-3-아민 (LI)의 제조는 아래의 반응식 11에서 도시된다.

[0513]


[0514] 반응식 11

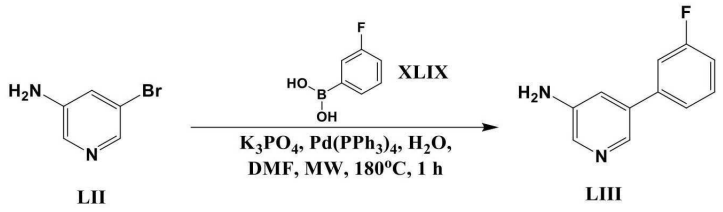
[0515] 단계 1

[0516] 25 mL 극초단파 용기를 1-브로모-3-니트로벤젠 (XLVIII) (0.61 g, 3.0 mmol), 3-플루오로페닐보론산 (XLIX) (0.46 g, 3.3 mmol), 포타슘 삼염기 포스페이트 (0.95 g, 4.5 mmol), 1,4-디옥산 (15.0 mL), 및 물 (3.0 mL)로 충전했다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.17 g, 0.15 mmol)를 부가했고, 반응물을 95°C에서 1 h 동안 극초단파 반응기 내에 위치시켰다. 부가적인 3-플루오로페닐보론산 (0.20 g) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.05 g)을 부가했고, 반응물을 95°C에서 또 다른 1 h 동안 극초단파 반응기 내에서 가열했다. 유기 용매를 물로부터 분리하여 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 그 다음 25 g Thomson 순상 실리카 겔 카트리지를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제했고 (100% 헥산 → 1:99 EtOAc:헥산) 백색 고체로서 3'-플루오로-3-니트로비페닐 (L) (0.63 g, 2.91 mmol, 97% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.48 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.78 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H).

[0517] 단계 2

[0518] 탄소 상의 10% 팔라듐 (0.095g)를 EtOH 내 (20.0 mL) 3'-플루오로-3-니트로비페닐 (L)의 용액 (0.63 g, 2.88 mmol)에 부가했다. 플라스크를 진공처리했고 수소 대기로 대체했다. 용액을 수소 하에서 실온에서 5 h 동안 교반했다. 셀라이트의 패드를 통해 촉매를 여과했고, 감소된 압력 하에서 용매를 제거했다. 잔류물을 40 g Thomson 순상 실리카 겔 카트리지를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제했고 (100% 헥산 → 15:85 EtOAc:헥산) 연황색 오일로서 3'-플루오로비페닐-3-아민 (LI)을 수득했다 (0.34 g, 1.81 mmol, 63% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.47-7.44 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 7.10 (t, *J*=7.7Hz, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.80-6.79 (m, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.18 (s, 2H); $C_{12}H_{10}FN$ *m/z* 188 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0519] 중간체 5-(3-플루오로페닐)피리딘-3-아민 (LIII)의 제조는 아래의 반응식 12에서 도시된다.



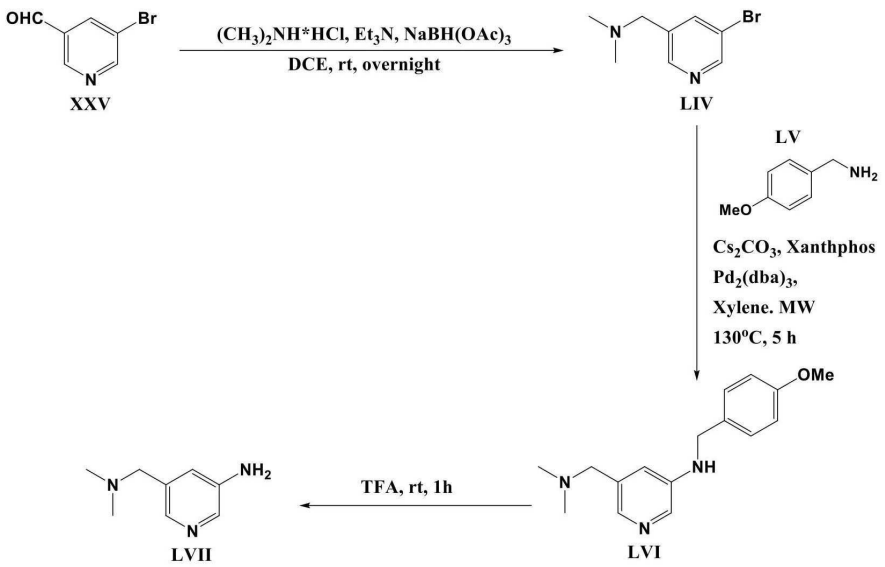
[0520]

[0521] 반응식 12

[0522] 단계 1

[0523] 극초단파 바이알에 3-아미노-5-브로모피리딘 (LII) (0.400 g, 2.31 mmol), 3-플루오로페닐 보론산 (XLIX) (0.356 g, 2.54 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.133 g, 0.116 mmol), 포타슘 포스페이트 (0.736 g, 3.47 mmol), 물 (1 mL), 및 DMF (5 mL)를 부가했다. 반응물 바이알을 캡핑했고, 아르곤으로 퍼지했고 180°C에서 1 h 동안 극초단파 조사 하에서 가열했다. 용액을 셀라이트의 패드를 통해 여과했고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제했고 (4:6 EtOAc:헥산 → 7:3 EtOAc:헥산) 황백색 고체로서 5-(3-플루오로페닐)피리딘-3-아민 (LIII) (0.360 g, 1.92 mmol, 83% 수율)을 수득했다.$C_{11}H_9FN_2$ *m/z* 189.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0524] 중간체 5-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-아민 (LVII)의 제조는 아래의 반응식 13에서 도시된다.



[0525]

[0526] 반응식 13

[0527] 단계 1

[0528] 5-브로모니코틴알데히드 (XXV) (5.01g, 26.9 mmol) 및 디메틸아민 하이드로클로라이드 (4.39 g, 53.8 mmol)를 1,2-디클로로에탄 내 (108 mL) 현탁했다. 트리에틸아민 (7.50 mL, 53.8 mmol)를 부가했고, 반응물을 실온에서 1 h 동안 교반했다. 소듐 트리아세톡시수소화붕소 (8.56 g, 40.4 mmol)를 부가했고, 반응물을 밤새 실온에서 추가로 교반했다. 포화 소듐 바이카보네이트 용액 및 DCM를 이용하여 반응물을 희석시켰다. 유기 층을 분리했고, 물 및 염수를 이용하여 순차적으로 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고, 여과했고 농축시켜 갈색 오일로서 1-(5-브로모피리딘-3-일)-N,N-디메틸메탄아민 (LIV)을 수득했다 (1.19 g, 23.9 mmol, 89% 수율): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.59 (d, *J* =3Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.15 (s, 6H); $C_8H_{11}BrN_2$ *m/z*

215 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

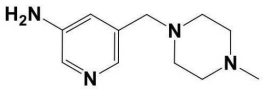
[0529] 단계 2

[0530] 25 mL 극초단파 용기 내에서, 1-(5-브로모피리딘-3-일)-N,N-디메틸메탄아민 (LIV) (1.27 g, 5.92 mmol), 4-메톡시벤질아민 (LV) (0.77 mL, 5.92 mmol), 세슘 카보네이트 (2.70 g, 8.29 mmol) 및 잔트포스 (0.17g, 0.30 mmol)를 자일렌 (12.0 mL) 내에 현탁했다. 용매를 탈기했고, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.27 g, 0.30 mmol)을 부가했다. 용기를 밀봉했고, 반응물을 5 시간 동안 극초단파 반응기 내에서 130°C까지 가열했다. 용매를 고체 물질로부터 부어내었고 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 40 g Thomson 순-상 실리카 겔 카트리지를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제했고 (100% $CHCl_3$ → 3:97 MeOH[7N $_3$]:$CHCl_3$) 황색 고체로서 5-((디메틸아미노)메틸)-N-(4-메톡시벤질)피리딘-3-아민 (LVI)을 수득했다 (0.68 g, 2.49 mmol, 42% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (d, *J*=3Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=11Hz, 2H), 6.88 (d, *J*=11Hz, 2H), 6.83-6.82 (m, 1H), 6.35 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.20 (d, *J*=8Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.08 (s, 6H); $C_{16}H_{21}N_3O$ *m/z* 272 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0531] 단계 3

[0532] 5-((디메틸아미노)메틸)-N-(4-메톡시벤질)피리딘-3-아민 (LVI) (0.15 g, 0.56 mmol)을 TFA (2.0 mL) 내에 용해시켰고 실온에서 1 h 동안 교반했다. TFA을 제거했고, 잔류물을 MeOH/클로로포름 혼합물 내 (7/93) 7N 암모니아를 이용하여 처리하여 TFA를 중화시켰고 잔류물로 다시 농축시켰다. 잔류물을 4 g Thomson 순-상 실리카 겔 카트리지를 활용하는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제했고 (100% $CHCl_3$ → 3:97 MeOH[7N $_3$]:$CHCl_3$) 갈색 오일로서 5-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-아민 (LVII)을 수득했다 (0.044 g, 0.29 mmol, 52% 수율). $C_8H_{13}N_3$ *m/z* 152 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0533] 상기 반응식 13 내에서 기술된 절차에 따라서 다음의 중간체를 제조했다.

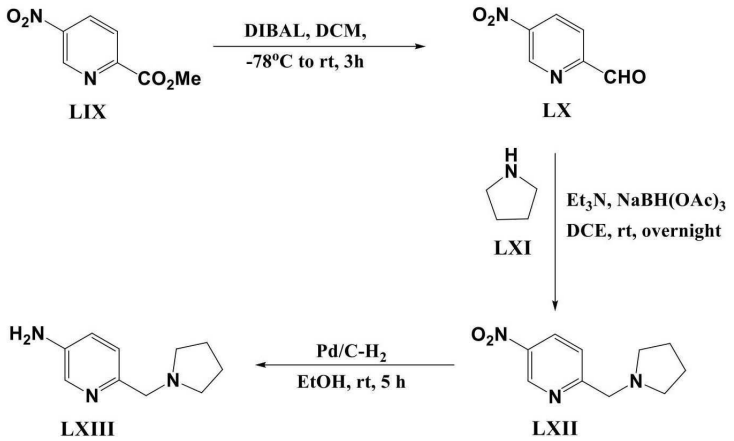


LVIII

[0534]

[0535] 5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-아민 (LVIII): 진황색 고체 (138 mg, 0.67 mmol, 71% 수율). $C_{11}H_{18}N_4$ *m/z* 207 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0536] 중간체 6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-아민 (LXIII)의 제조는 아래의 반응식 14에서 도시된다.



[0537]

[0538] 반응식 14

[0539] 단계 1

[0540] 아르곤 하에서 -78°C에서 교반된 DCM 내 (25 mL) 메틸 5-니트로피콜리네이트 (LIX) (1.282 g, 7.03 mmol)의 현탁액에 DIBAL (톨루엔 내 1M)를 천천히 부가했다 (9.14 mL, 9.14 mmol). 용액을 실온까지 3 h 동안 가온하는 것을 가능하게 했다. 포타슘 소듐 타르트레이트의 수용액을 부가했고, 추가의 물 및 DCM을 이용하여 희석했다. 용액을 또 다른 30 min 동안 실온에서 교반했고 이후 유기 층을 분리했다. 수용성 층을 2x DCM으로 추출했고, 유기 층과 조합했고, MgSO4 상에서 건조시켰고, 여과했고 감소된 압력 하에서 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 오일로서 5-니트로피콜린알데히드 (LX)를 생성했다 (0.64 g, 4.2 mmol, 60% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.81 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 9.56 (d, J=2Hz, 1H), 10.08 (s, 1H).

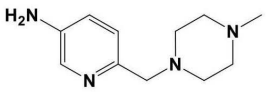
[0541] 단계 2

[0542] 5-니트로-2-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘 (LXII)의 제조를 반응식 5, 단계 1에 열거된 절차에 따라 수행했다. 자색 오일 (0.41 g, 1.98 mmol, 86% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 9.28 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.56 (dd, *J*=11Hz, 3Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=11Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.53-2.50 (m, 4H), 1.75-1.70 (m, 4H).

[0543] 단계 3

[0544] 중간체 6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-아민 (LXIII)의 제조를 반응식 11, 단계 2에 열거된 절차에 따라 수행했다. 진갈색 오일 (0.35 g, 1.97 mmol, 정량적). $C_{10}H_{15}N_3$ *m/z* 178 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0545] 상기 반응식 14 내에서 기술된 절차에 따라서 다음의 중간체를 제조했다.

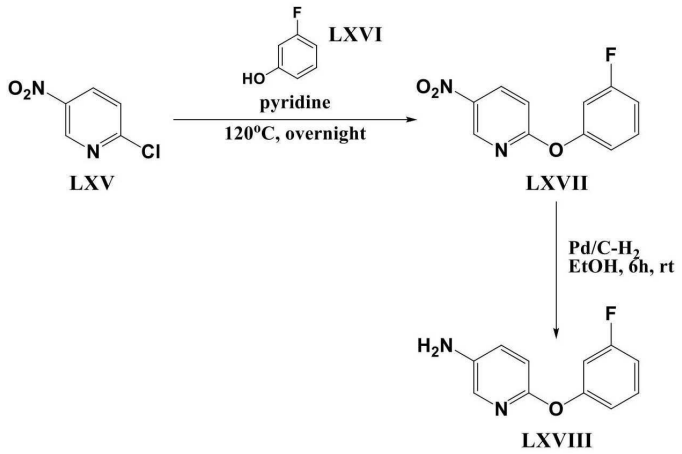


LXIV

[0546]

[0547] 6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-아민 (LXIV): 갈색 오일 (120 mg, 0.58 mmol, 100% 수율). $C_{11}H_{18}N_4$ *m/z* 207 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0548] 중간체 6-(3-플루오로페녹시)피리딘-3-아민 (LXVIII)의 제조는 아래의 반응식 15에서 도시된다.



[0549]

[0550] 반응식 15

[0551] 단계 1

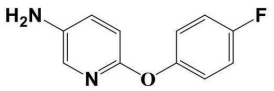
[0552] 피리딘 내 (20 mL) 2-클로로-5-니트로피리딘 (LXV) (1.98 g, 12.5 mmol) 및 3-플루오로페놀 (LXVI)의 용액 (1.4 g, 12.5 mmol)을 아르곤 하에서 밤새 120°C에서 가열했다. 용액을 실온까지 냉각시켰고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 내에 용해시켰고, 물, 염수를 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고

증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (100% 헥산 → 2:98 EtOAc:헥산) 황색 점성 오일로서 2-(3-플루오로페녹시)-5-니트로피리딘 (LXVII)을 수득했다 (2.27 g, 9.7 mmol, 77% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.11 (dd, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.17 (dt, *J*=8Hz, *J*=6Hz, 1H), 7.23 (td, *J*=10Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.52 (q, *J*=9Hz, 1H), 8.64 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 9.05 (d, *J*=3Hz, 1H); $C_{11}H_7FN_2O_3$ *m/z* 234.9 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0553] 단계 2

[0554] 중간체 6-(3-플루오로페녹시)피리딘-3-아민 (LXVIII)의 제조를 반응식 11, 단계 2에 열거된 절차에 따라 수행했다. 흑녹색 점성 오일 (1.90 g, 9.3 mmol, 96% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 5.18 (brs, 2H), 6.74-6.83 (m, 3H), 6.90 (dt, 1H), 7.09 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.34 (q, *J*=7Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=3Hz, 1H); $C_{11}H_9FN_2O$ *m/z* 204.4 (M+)에 대해 발견되는 ESIMS.

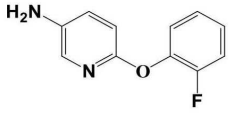
[0555] 상기 반응식 15 내에서 기술된 절차에 따라서 다음의 중간체를 제조했다.



LXIX

[0556]

[0557] 6-(4-플루오로페녹시)피리딘-3-아민 (LXIX): 진갈색 오일 (870 mg, 4.3 mmol, 100% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 5.08 (brs, 2H), 6.75 (d, *J*=15Hz, 1H), 6.90-7.01 (m, 2H), 7.07 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.16 (t, 9Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=3Hz, 1H); $C_{11}H_9FN_2O$ *m/z* 204.9 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

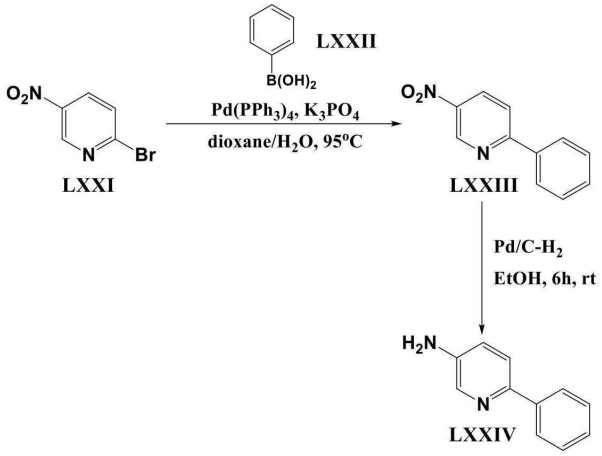


LXX

[0558]

[0559] 6-(2-플루오로페녹시)피리딘-3-아민 (LXX): 진갈색 오일 (611 mg, 3.0 mmol, 91% 수율). $C_{11}H_9FN_2O$ *m/z* 204.9 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0560] 중간체 6-페닐피리딘-3-아민 (LXXIV)의 제조는 아래의 반응식 16에서 도시된다.



[0561]

[0562] 반응식 16

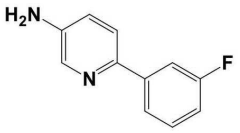
[0563] 단계 1

[0564] 디옥산 (14 mL) 및 물 (3 mL)의 혼합물 내 2-브로모-5-니트로피리딘 (LXXI)의 용액에 (302 mg, 1.49 mmol) 페닐보론산 (LXXII) (199 mg, 1.64 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (86 mg, 0.74 mmol) 및 K_3PO_4 (473 mg, 2.23 mmol)를 부가했다. 반응물을 95°C에서 1h 동안 극초단파 가열했다. 반응물을 냉각시켰고 유기 상을 분리했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제했고 (100% 헥산 → 5:95 EtOAc:헥산) 황색 바늘로서 5-니트로-2-페닐피리딘 (LXXIII)을 수득했다 (254 mg, 1.27 mmol, 85% 수율). $C_{11}H_8N_2O_2$ *m/z* 200.9 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0565] 단계 2

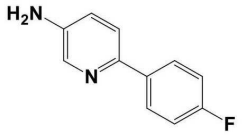
[0566] 중간체 6-페닐피리딘-3-아민 (LXXIV)의 제조를 반응식 11, 단계 2에 열거된 절차에 따라 수행했다. 흑녹색 점성 오일 (211 mg, 1.24 mmol, 98% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 5.45 (s, 2H), 6.99 (dd, *J*=11Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.62 (d, *J*=11Hz, 1H0, 7.89-7.91 (m, 1H), 8.02 (d, *J*=3Hz, 1H); $C_{11}H_{10}N_2$ *m/z* 171 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0567] 상기 반응식 16 내에서 기술된 절차에 따라서 다음의 중간체를 제조했다.



[0568] LXXV

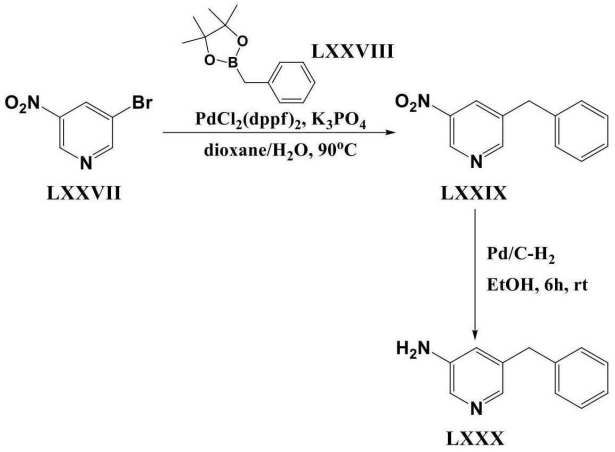
[0569] 6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-아민 (LXXV): 갈색 오일 (252 mg, 1.34 mmol, 98% 수율). $C_{11}H_9FN_2$ *m/z* 189 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0570] LXXVI

[0571] 6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-아민 (LXXVI): 암자색 오일 (202 mg, 1.07 mmol, 98% 수율). $C_{11}H_9FN_2$ *m/z* 189 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0572] 중간체 5-벤질피리딘-3-아민 (LXXX)의 제조는 아래의 반응식 17에서 도시된다.



[0573]

[0574] 반응식 17

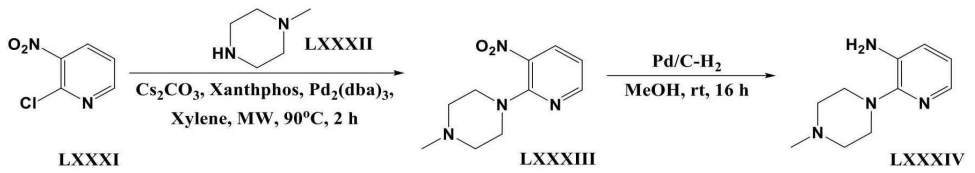
[0575] 단계 1

[0576] 디옥산 내 (14 mL) 3-브로모-5-니트로피리딘 (LXXVII)의 용액에 (295 mg, 1.45 mmol) 2-벤질-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (LXXVIII) (420 μL, 1.89 mmol), $PdCl_2(dppf)_2$, (120 mg, 0.15 mmol) 및 2M 수용성 K_3PO_4 (2.2 mL, 4.36 mmol)를 부가했다. 반응물을 90°C에서 2h 동안 극초단파 가열했다. 반응물을 냉각시켰고 유기 상을 분리했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (100% 헥산 → 6:94 EtOAc:헥산) 갈색 오일로서 3-벤질-5-니트로피리딘 (LXXIX)을 수득했다 (117 mg, 0.54 mmol, 37% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 4.16 (s, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 4H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.93 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.21 (d, *J*=3Hz, 1H); $C_{12}H_{10}N_2O_2$ *m/z* 215 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0577] 단계 2

[0578] 5-벤질피리딘-3-아민 (LXXX)의 제조를 반응식 11, 단계 2에 열거된 절차에 따라 수행했다. 흑녹색 점성 오일 (139 mg, 0.75 mmol, 98% 수율). $C_{12}H_{12}N_2$ *m/z* 185 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0579] 중간체 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-아민 (LXXXIV)의 제조는 아래의 반응식 18에서 도시된다.



[0580]

[0581] 반응식 18

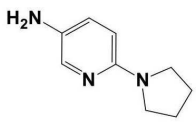
[0582] 단계 1

[0583] 극초단파 바이알에 2-클로로-3-니트로피리딘 (LXXXI) (1.00 g, 6.31 mmol), 1-메틸피페라진 (LXXXII) (0.758 g, 7.57 mmol), 세슘 카보네이트 (2.88 g, 8.83 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.173 g, 0.189 mmol), 잔트포스 (0.109 g, 0.189 mmol), 및 디옥산 (5 mL)를 부가했다. 반응물 바이알을 캡핑했고 아르곤으로 퍼지했다. 반응 바이알 내 용액을 극초단파 조사 하에서 90°C에서 2 h 동안 가열했다. 용액을 셀라이트의 패드를 통해 여과했고 진공 하에서 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제했고 (1:99 MeOH:$CHCl_3$ → 8:92 MeOH:$CHCl_3$) 갈색 오일로서 1-메틸-4-(3-니트로-피리딘-2-일)-피페라진 (LXXXIII)을 수득했다 (1.30 g, 5.85 mmol, 93% 수율).

[0584] 단계 2

[0585] MeOH 내 (15 mL) 1-메틸-4-(3-니트로-피리딘-2-일)-피페라진 (LXXXIII)의 교반된 용액에 (1.30 g, 5.85 mmol) 10% Pd/C를 부가했다. 용액을 수소를 이용하여 퍼지했다. 용액을 수소 하에서 실온에서 16 h 동안 교반했다. 용액을 셀라이트의 패드를 통해 여과했고 진공 하에서 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제했고 (100% $CHCl_3$ → 2:98 MeOH[7N $_3$]:$CHCl_3$) 황갈색 고체로서 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-아민 (LXXXIV)을 수득했다 (0.466 g, 2.42 mmol, 52% 수율). $C_{10}H_{16}N_4$ *m/z* 192.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

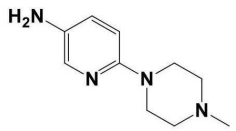
[0586] 상기 반응식 18 내에서 기술된 절차에 따라서 다음의 중간체를 제조했다.



LXXXV

[0587]

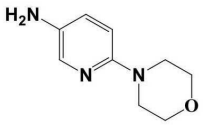
[0588] 6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-아민 (LXXXV): 암자색 오일 (1.43 g, 8.77 mmol, 100% 수율). $C_9H_{13}N_3$ *m/z* 164 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



LXXXVI

[0589]

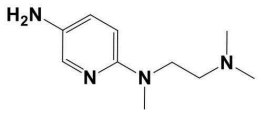
[0590] 6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-아민 (LXXXVI): 자색 고체 (598 mg, 3.11 mmol, 32% 수율). $C_{10}H_{16}N_4$ *m/z* 193 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



LXXXVII

[0591]

[0592] 6-모르폴리노피리딘-3-아민 (LXXXVII): 자색 고체 (782 mg, 4.36 mmol, 95% 수율). $C_9H_{13}N_3O$ *m/z* 180 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

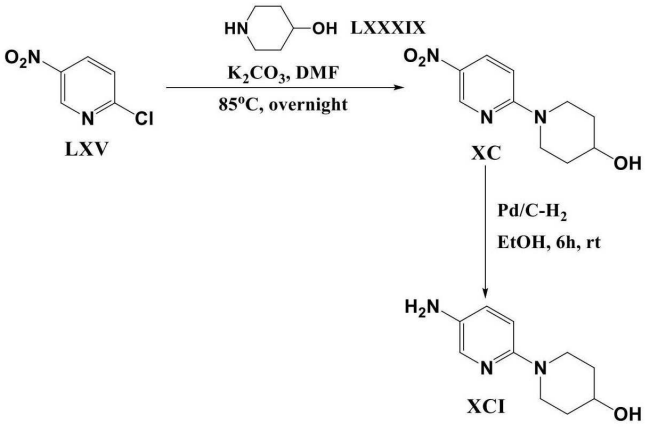


LXXXVIII

[0593]

[0594] N^2-(2-(디메틸아미노)에틸)-N^2-메틸피리딘-2,5-디아민 (LXXXVIII): 암자색 오일 (1.55 g, 7.98 mmol, 96% 수율). $C_{10}H_{18}N_4$ *m/z* 195 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0595] 중간체 1-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-4-올 (XCI)의 제조는 아래의 반응식 19에서 도시된다.



[0596]

[0597] 반응식 19

[0598] 단계 1

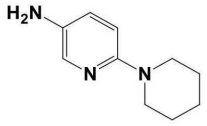
[0599] DMF 내 (50 mL) 2-클로로-5-니트로피리딘 (LXV)의 용액에 (5.0 g, 31.5 mmol) 피페리딘-4-올 (LXXXIX) (3.5 g, 34.65 mmol) 및 K_2CO_3 (8.7 g, 63.0 mmol)를 부가했다. 반응물을 85°C에서 밤새 가열했다. 용액을 얼음 물 내로 주입했고, 15 분 동안 교반했고 그 다음 여과했다. 고체를 냉수를 이용하여 세척했고 진공 하에서 건조시켜 황색 고체로서 1-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-4-올 (XC)을 생성했다 (6.62 g, 29.67 mmol, 94.2% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.34-1.42 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 3.40-3.56 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 1H), 4.12

(brd, 2H), 4.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=10Hz, 1H), 8.17 (dd, *J*=10Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.94 (d, *J*=3Hz, 1H); $C_{10}H_{13}N_3O_3$ *m/z* 224.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0600] 단계 2

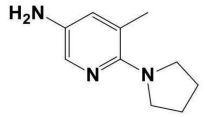
[0601] 중간체 1-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-4-올 (XCI)의 제조를 반응식 11, 단계 2에 열거된 절차에 따라 수행했다. 진갈색 오일 (5.7 g, 29.5 mmol, 99.5% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (tq, *J*=13Hz, *J*=4Hz, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H), 2.79 (dt, *J*=13Hz, *J*=3Hz, 2H), 3.54-3.61 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.61 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=9Hz, 1H), 6.88 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=3Hz, 1H); $C_{10}H_{15}N_3O$ *m/z* 194.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0602] 상기 반응식 19 내에서 기술된 절차에 따라서 다음의 중간체를 제조했다.



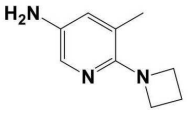
[0603] XCII

[0604] 6-(피페리딘-1-일)피리딘-3-아민 (XCII): 암적색 점성 오일 (4.93 g, 27.81 mmol, 95.9% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.48-1.71 (m, 8H), 3.42-3.53 (m, 2H), 4.48 (brs, 2H), 6.59 (d, *J*=9Hz, 1H), 6.89 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=3Hz, 1H); $C_{10}H_{15}N_3$ *m/z* 178.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



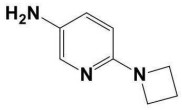
[0605] XCIII

[0606] 5-메틸-6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-아민 (XCIII): 암청색 점성 오일 (2.06 g, 12.62 mmol, 100% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.76-1.82 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 3.15-3.20 (m, 4H), 4.53 (brs, 2H), 6.74 (d, *J*=3.5Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=2.7Hz, 1H); $C_{10}H_{15}N_3$ *m/z* 178.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0607] XCIV

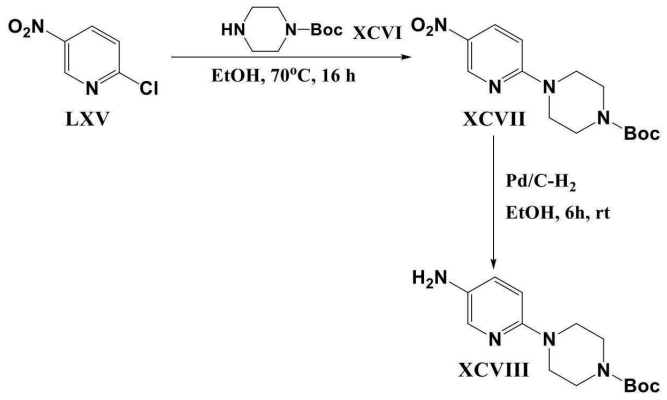
[0608] 6-(아제티딘-1-일)-5-메틸피리딘-3-아민 (XCIV): 암적색 고체 (2.0 g, 11.29 mmol, 86.9% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2.11 (quin, *J*=7Hz, 2H), 3.76-3.87 (m, 4H), 4.50 (brs, 2H), 6.72 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=2.5Hz, 1H); $C_9H_{13}N_3$ *m/z* 164.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0609] XCV

[0610] 6-(아제티딘-1-일)피리딘-3-아민 (XCV): 진홍색 고체 (1.45 g, 9.70 mmol, 99.3% 수율). $C_8H_{11}N_3$ *m/z* 149.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0611] 중간체 *tert*-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (XCVIII)의 제조는 아래의 반응식 20에서 도시된다.



[0612]

[0613] 반응식 20

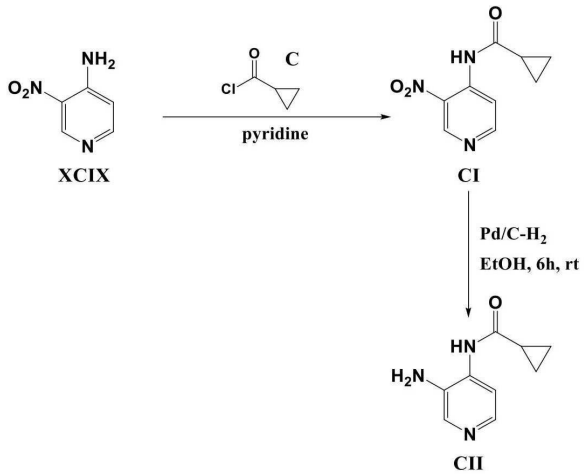
[0614] 단계 1

[0615] EtOH 내 (20 mL) 2-클로로-5-니트로피리딘 (LXV)의 용액에 (2.0 g, 12.6 mmol) *tert*-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (XCVI) (7.05 g, 37.9 mmol)를 부가했다. 반응물을 70°C에서 16 h 동안 가열했다. 반응물을 진공 하에서 농축시켰고 그 다음 EtOAc 내에 용해시켰다. EtOAc를 1 M NaOH, 염수를 이용하여 세척했고 그 다음 MgSO4 상에서 건조시켜 황색 고체로서 tert-부틸 4-(5-니트로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (XCVII)를 수득했다 (4.94 g). $C_{14}H_{20}N_4O_4$ *m/z* 309.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0616] 단계 2

[0617] 중간체 *tert*-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (XCVIII)의 제조를 반응식 11, 단계 2에 열거된 절차에 따라 수행했다. 자색 고체 (990 mg, 3.56 mmol, 정량적). $C_{14}H_{22}N_4O_2$ *m/z* 278.8 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0618] 중간체 N-(3-아미노피리딘-4-일) 시클로프로판카복사마이드 (CII)의 제조는 아래의 반응식 21에서 도시된다.



[0619]

[0620] 반응식 21

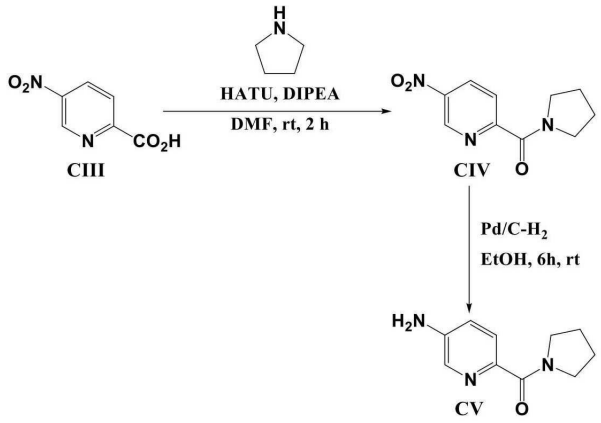
[0621] 단계 1

[0622] N-(3-니트로피리딘-4-일)시클로프로판카복사마이드 (CI)의 제조를 반응식 4, 단계 1에 열거된 절차에 따라 수행했다. 주황색 고체 (130 mg, 0.93 mmol, 13% 수율). $C_9H_9N_3O_3$ *m/z* 207.8 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0623] 단계 2

[0624] 중간체 N-(3-아미노피리딘-4-일) 시클로프로판카복사마이드 (CII)의 제조를 반응식 11, 단계 2에 열거된 절차에 따라 수행했다. 암회색 고체 (100 mg, 0.56 mmol, 정량적). $C_9H_{11}N_3O$ *m/z* 178.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0625] 중간체 (5-아미노피리딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메타논 (CV)의 제조는 아래의 반응식 22에서 도시된다.



[0626]

[0627] 반응식 22

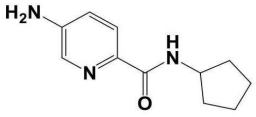
[0628] 단계 1

[0629] DMF 내 (15 mL) 5-니트로피콜린산 (CIII)의 용액에 (500 mg, 2.97 mmol) 피롤리딘 (244 μl, 2.47 mmol) 및 DIPEA (1.03 mL, 5.95 mmol)를 부가했다. 반응물을 0°C에서 냉각시켰고 이후 HATU (1.13 g, 2.47 mmol)를 부가했다. 반응물을 실온까지 가열했고 2 h 동안 교반했다. 반응물을 진공 하에서 농축시켰고 그 다음 물 및 10% iPrOH/$CHCl_3$의 혼합물 내에 용해시켰다. 유기 층을 분리했고 수용성 상을 10% iPrOH/$CHCl_3$를 이용하여 다시 세척했다. 조합된 유기 상을 염수를 이용하여 세척했고, MgSO4 상에서 건조시켰고 증발시켜 적색 고체로서 (5-니트로피리딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메타논 (CIV)을 수득했다 (849 mg). $C_{10}H_{11}N_3O_3$ *m/z* 222.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0630] 단계 2

[0631] 중간체 (5-아미노피리딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메타논 (CV)의 제조를 반응식 11, 단계 2에 열거된 절차에 따라 수행했다. 황색 고체 (708 mg, 7.3 mmol, 96.4% 수율). $C_{10}H_{13}N_3O$ *m/z* 191.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0632] 상기 반응식 22 내에서 기술된 절차에 따라서 다음의 중간체를 제조했다.

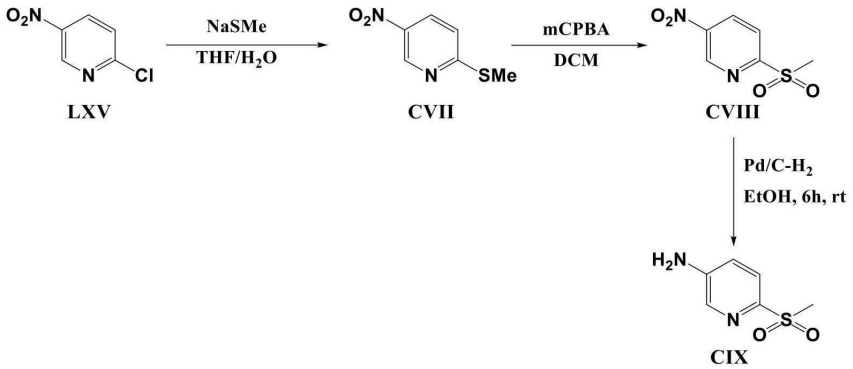


CVI

[0633]

[0634] 5-아미노-N-시클로펜틸피콜린아미드 (CVI): 황색 고체 (450 mg, 2.19 mmol, 93.7% 수율). $C_{11}H_{15}N_3O$ *m/z* 206.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0635] 중간체 6-(메틸설포닐)피리딘-3-아민 (CIX)의 제조는 아래의 반응식 23에서 도시된다.



[0636]

[0637] 반응식 23

[0638] 단계 1

[0639] 0°C까지 냉각된 THF (53 mL) 및 H_2O (20 mL) 내 소듐 티오메톡시드의 용액에 2-클로로-5-니트로피리딘 (LXV)를 부가했다 (5.09 g, 32.09 mmol). 반응물을 실온까지 가열했고 2 h 동안 교반했다. 반응물을 얼음 물 내로 주입했고 10 분 동안 교반했고, 여과했고, 물을 이용하여 세척했고, 진공 하에서 건조시켜 황색 고체로서 2-(메틸티오)-5-니트로피리딘 (CVII)을 수득했다 (5.14 g, 30.20 mmol, 94.1%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2.62 (s, 3H), 7.57 (d, *J*=8.9Hz, 1H), 8.38 (d, *J*=8.9Hz, 1H), 9.22 (d, *J*=2.7Hz, 1H); $C_6H_6N_2O_2S$ *m/z* 171.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

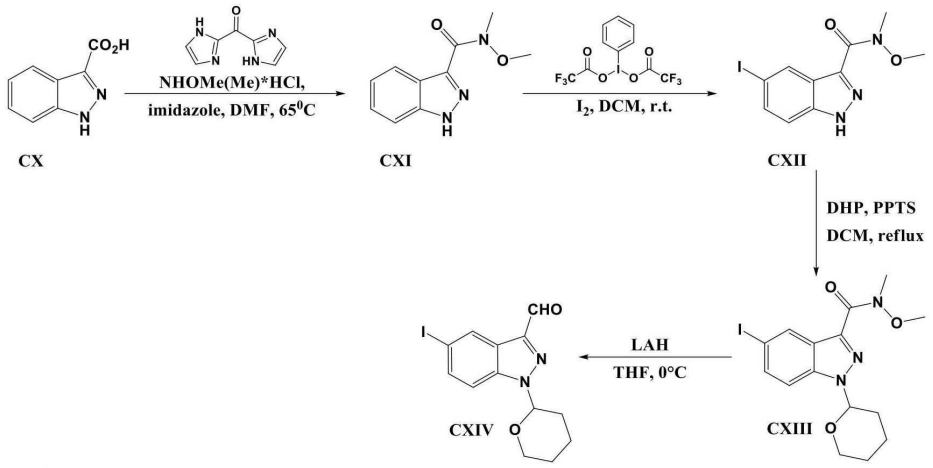
[0640] 단계 2

[0641] DCM 내 (60 mL) 2-(메틸티오)-5-니트로피리딘 (CVII)의 용액에 (502 mg, 2.95 mmol) mCPBA (1.33 g, 5.90 mmol)를 부가했다. 반응물을 실온에서 1 h 동안 교반했다. mCPBA (2 x 250 mg)의 두 부가적인 일부를 4 h의 총 반응 시간 동안 1 h 간격으로 부가했다. 반응물을 포화 수용성 $NaHCO_3$ 내로 주입했다. 유기 상을 분리했고 물, 염수를 이용하여 세척했고 그 다음 MgSO4 상에서 건조시켰다. 진공 하에서 용매를 제거하여 단계 3 동안 정제 없이 사용되는 조 2-(메틸설포닐)-5-니트로피리딘 (CVIII)을 생성했다 (854 mg). $C_6H_6N_2O_4S$ *m/z* 203.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0642] 단계 3

[0643] 중간체 6-(메틸설포닐)피리딘-3-아민 (CIX)의 제조를 반응식 11, 단계 2에 열거된 절차에 따라 수행했다. 조 생성물을 정제 없이 그대로 사용했다. $C_6H_8N_2O_2S$ *m/z* 173.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0644] 중간체 5-아이오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르브알데히드 (CXIV)의 제조는 아래의 반응식 24에서 도시된다.



[0645]

[0646] 반응식 24

[0647] 단계 1

[0648] DMF 내 1*H*-인다졸-3-카르복실산 (CX) (100 g, 617 mmol)을 카르보닐디이미다졸 (110 g, 678 mmol)을 이용하여 가스의 발생 중지될 때까지 (약 15 분) 실온에서 처리했다. 반응물을 60-65° C까지 2 h 동안 가열했고 그 다음 실온까지 냉각했다. N,O-디메틸하이드록실아민-HCl (66.2 g, 678 mmol)를 고체로서 부가했고 혼합물을 65° C까지 3 h 동안 가열했다. 반응물을 페이스트로 농축시켰고, DCM 내 용해시켰고 물 및 2 N HCl을 이용하여 이후 세척했다. 생성물은 용액에서 나올 수 있다. 고체를 여과했고 EtOAc를 이용하여 별도로 세척했다. EtOAc 및 DCM 층을 소듐 바이카보네이트 뒤이어 염수를 이용하여 별도로 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고 감소된 압력 하에서 농축시켰다. 결과로 얻은 고체를 조합했고, DCM-에테르의 1:1 혼합물을 이용하여 분쇄했고, 여과했고, 건조시켜 백색 고체로서 N-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXI)를 생성했다 (100 g, 487 mmol, 79% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 3.46 (s, 3H), 3.69-3.85 (m, 3H), 7.13-7.31 (m, 1H), 7.41 (t, *J*=7.25 Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.93-8.08 (m, 1H); $C_{10}H_{11}N_3O_2$ *m/z* 206 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0649] 단계 2

[0650] DCM 내 (1 L) N-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXI) (20 g, 97.4 mmol)에 (비스(트리플루오로아세톡시)아이오도)벤젠 (46 g, 107 mmol)를 부가했고 뒤이어 부분적으로 실온에서 요오드 (14.84 g, 58.5 mmol)를 부가했다. 1 h 이후, 포화 수용성 $NaHSO_3$ (600 mL)를 부가했고 고체는 침전되었고 이를 과잉 DCM을 이용하여 여과했고 세척했다. 여과물을 염수를 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고, 농축시켰고 잔존 고체를 DCM의 최소 양으로 분쇄했다. 조합된 고체를 진공 하에서 KOH 상에서 건조시켜 백색 고체로서 5-아이오도-N-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXII)를 생성했다 (23.2 g, 70 mmol, 72% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 3.45 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.66 (dd, *J*=8.81, 1.51 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=1.01 Hz, 1H); $C_{10}H_{10}IN_3O_2$ *m/z* 331 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0651] 단계 3

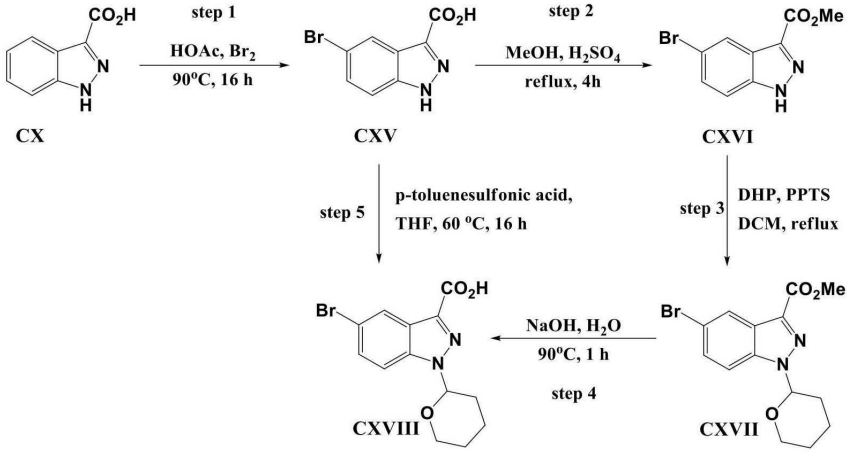
[0652] 5-아이오도-N-메톡시-N-메틸-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXII) (16.5 g, 50 mmol), 3,4-디하이드로-2*H*-피란 (10.3 mL, 113 mmol) 및 DCM 내 PPTS (0.12 g, 0.6 mmol)의 혼합물을 5 시간 동안 환류로 가열했다. 용액을 포화 수용성 $NaHCO_3$ 용액 내로 주입했고, 층을 분리했고, 수용성 층을 DCM로 추출했다. 조합된 유기 층을 5% 수용성 시트르산 및 염수를 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제했고 (100% EtOAc → 3:97 MeOH:DCM) 백색 점성 오일로서 5-아이오도-N-메톡시-N-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXIII)를 수득했다 (19.1 g, 46 mmol, 92% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.28-1.84 (m, 6H), 3.43 (s, 3H), 3.60-4.04 (s, 5H), 5.86-6.08 (m, 1H), 7.45-7.87

(m, 2H), 8.39 (s, 1H); $C_{15}H_{18}IN_3O_3$ *m/z* 416 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0653] 단계 4

[0654] 리튬 알루미늄 수소화물 (160 mg, 4.21 mmol)를 냉각된 (0° C) THF 내 5-아이오도-N-메톡시-N-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXIII) (1.46 g, 3.5 mmol)의 용액에 나누어 부가했다. 반응이 완료될 때까지 0° C에서, 대략 30 min 교반을 계속했다. 0° C에서의 EtOAc의 느린 부가에 의해 반응을 퀜칭했고, 전체 혼합물을 0.4 N 수용성 $NaHSO_4$ 내로 주입했다. 유기 층을 염수를 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고, 농축시켰고, 실리카 겔 컬럼 상에서 (100% EtOAc → 3:97 MeOH:DCM) 정제하여 백색 고체로서 5-아이오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르브알데히드 (CXIV)를 수득했다 (0.90 g, 3.15 mmol, 72% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.50-1.71 (m, 2H), 1.71-1.87 (m, 1H), 1.97-2.15 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 1H), 3.66-3.99 (m, 2H), 5.96-6.17 (m, 1H), 7.78 (d, *J*=6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); $C_{13}H_{13}IN_2O_2$ *m/z* 357 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0655] 중간체 5-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXVIII)의 제조는 아래의 반응식 25에서 도시된다.



[0656]

[0657] 반응식 25

[0658] 단계 1

[0659] 빙초산 내 (60 mL) 인다졸-3-카르복실산 (CX) (1.0 g, 6.16 mmol)의 현탁액을 120°C에서 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 용액을 90°C까지 냉각시켰다. 빙초산 내 (2 mL) 브롬 (0.633 mL, 12.33 mmol)의 용액을 90°C에서 가열하면서 상기 용액에 천천히 부가했다. 용액을 90°C에서 16 h 추가로 가열했다. 용액을 실온까지 냉각시켰고, 얼음 물 내로 주입했고 실온에서 15 분 동안 추가로 교반했다. 형성된 고체를 여과했고, 냉수를 이용하여 세척했고 실온에서 진공 하에서 건조시켜 백색 고체로서 5-브로모-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXV)을 얻었다 (1.30 g, 5.39 mmol, 87.5% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 13.95 (s, 1H), 13.18 (br s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H); $C_8H_4BrN_2O_2$ *m/z* 242.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0660] 단계 2

[0661] 농축된 황산 (1 mL)을 건조 MeOH (50 mL) 내 5-브로모-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXV) (1.30 g, 5.39 mmol)의 현탁액에 부가했고 아르곤 하에서 4 h 동안 환류로 가열했다. 용액을 실온까지 냉각시켰고 MeOH을 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 내에 용해시켰고 물을 이용하여 세척했다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과했고 농축시켜 백색 고체로서 메틸 5-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (CXVI)를 제공했다 (1.35 g, 5.29 mmol, 98% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 14.13 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz,

1H), 7.59 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); $C_9H_7BrN_2O_2$ m/z 256.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0662] 단계 3

[0663] 무수 디클로로에탄 (20 mL)내 메틸 5-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (CXVI) (1.35 g, 5.29 mmol), 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (0.143 g, 0.56 mmol) 및 3,4 디하이드로-2*H*-피란 (1.02 mL, 11.90 mmol)의 현탁액을 아르곤 하에서 5 h 동안 환류시켰다. 현탁액을 투명한 용액으로 전환시켰다. 용액을 냉각시켰고 과잉 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 내에 용해시켰고 희석 $NaHCO_3$ 용액 (sat^d. $NaHCO_3$ sol^n/H_2O: 1:9)을 이용하여 세척했다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰고, 여과했고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (100% 헥산 → 5:95 EtOAc:헥산) 백색 고체로서 메틸 5-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (CXVII)를 수득했다 (1.47 g, 4.34 mmol, 82% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H),), 6.02 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H). 1.60-1.58 (m, 2H); $C_{14}H_{15}BrN_2O_3$ m/z 340.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

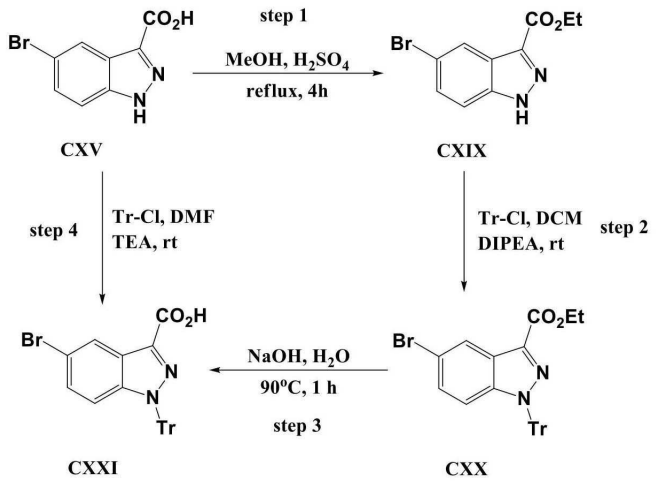
[0664] 단계 4

[0665] 2 N 수용성 NaOH 용액 (10 mL)를 물 (20 mL) 내 메틸 5-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (CXVII)의 현탁액에 (1.30 g, 3.83 mmol) 부가했고 1 h 동안 90°C에서 가열했다. 용액을 실온까지 냉각시켰고, 얼음 물을 이용하여 희석했고 10% 수용성 HCl을 이용하여 pH 3.0까지 산성화시켰다. 형성된 고체를 여과했고, 냉수를 이용하여 세척했고 실온에서 진공 하에서 건조시켜 백색 고체로서 5-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXVIII)을 얻었다 (0.87 g, 2.68 mmol, 70% 수율). $C_{13}H_{13}BrN_2O_3$ m/z 326.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0666] 단계 5

[0667] THF 내 (800 mL) 5-브로모-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXV) (59.8 g, 248 mmol)의 용액에 3,4 디하이드로-2*H*-피란 (50.6 mL, 558 mmol) 및 p-TsOH (4.72 g, 24.8 mmol)를 아르곤 하에서 부가했다. 반응물을 60°C에서 16 h 동안 환류로 가열했다. p-TsOH (0.025 eq) 및 3,4 디하이드로-2*H*-피란 (0.56 eq)의 추가 부분을 부가했고 환류를 5 시간 동안 계속했다. 용액을 진공 하에서 농축시켰다. EtOAc를 잔류물에 부가했고 현탁액을 여과했고 고진공 하에서 밤새 건조시켜 백색 고체로서 5-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXVIII)을 생성했다 (49.07 g, 150.9 mmol, 60.8% 수율). $C_{13}H_{13}BrN_2O_3$ m/z 326.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0668] 중간체 5-브로모-1-트리틸-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXXI)의 제조는 아래의 반응식 26에서 도시된다.



[0669]

[0670] 반응식 26

[0671] 단계 1

[0672] 중간체 에틸 5-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (CXIX)의 제조를 반응식 25, 단계 2에 열거된 절차에 따라 수행했다. 백색 고체. (3.60 g, 13.38 mmol, 64.5% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (t, *J*=7Hz, 3H), 4.40 (q, *J*=7Hz, 2H), 7.57 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.20 (d, *J*=2Hz, 1H), 14.11 (brs, 1H); $C_{10}H_9BrN_2O_2$ *m/z* 269.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0673] 단계 2

[0674] DCM 내 에틸 5-브로모-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (CXIX) 및 트리틸 클로라이드의 용액에 DIPEA를 천천히 부가했다. 용액을 밤새 실온에서 교반했다. 반응물을 물 내로 주입했고 5 min 동안 교반했다. 유기 층을 분리했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 SiO2 컬럼 (12 g)을 갖는 ISCO 200RF 시스템을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (100% 헥산 → 10:90 EtOAc:헥산) 백색 고체를 생성했다. (357 mg, 0.70 mmol, 69.8% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (t, *J*=7Hz, 3H), 4.38 (q, *J*=7Hz, 2H), 6.43 (d, *J*=9.5Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 6H), 7.31-7.35 (m, 10H), 8.23 (d, *J*=2Hz, 1H); $C_{29}H_{23}BrN_2O_2$ *m/z* 511.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0675] 단계 3

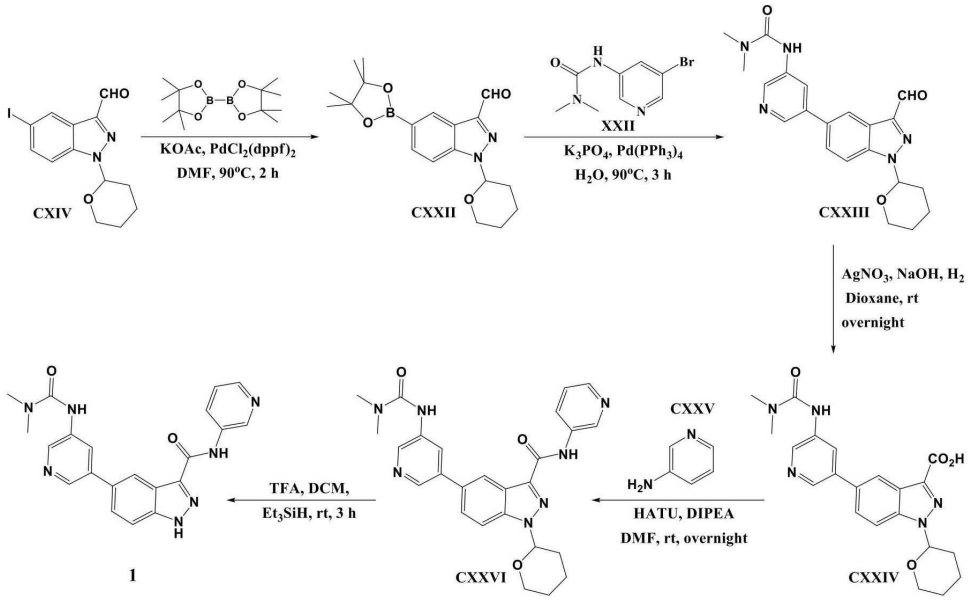
[0676] 에틸 5-브로모-1-트리틸-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (CXX)의 가수분해에 의한 중간체 5-브로모-1-트리틸-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXXI)의 제조가 반응식 25, 단계 3에 열거된 절차에 따라 수행될 수 있다.

[0677] 단계 4

[0678] 5-브로모-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXV)의 트리틸화에 의한 중간체 5-브로모-1-트리틸-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXXI)의 제조는 *Journal of Medicinal Chemistry* (2003), *46(25)*, 5458-5470에서 열거된 절차에 따라 수행될 수 있다.

[0679] 실시예 1

[0680] 5-(5-(3,3-디메틸우레이도)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (1)의 제조는 아래의 반응식 27에서 도시된다.



[0681]

[0682] 반응식 27

[0683] 단계 1-2

[0684] 5-아이오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르브알데히드 (CXIV) (1.780 g, 5.0 mmol), 비스

(피나콜라토)다이보론 (1.523 g, 6.0 mmol), KOAc (1.471 g, 15 mmol) 및 건조 DMF (20 mL)의 용액을 아르곤으로 퍼지했다. $PdCl_2(dppf)_2$ (0.245 g, 0.3 mmol)를 반응에 부가했고 다시 아르곤으로 퍼지했다. 용액을 2 h 동안 90°C에서 가열했다. TLC가 (**CXIV**)의 소멸을 보여줄 때, 용액을 실온까지 냉각시켰다. 본 용액에 K_3PO_4 (1.592 g, 7.5 mmol), 3-(5-브로모피리딘-3-일)-1,1-디메틸우레아 (**XXII**) (1.220 g, 5.0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (173 mg, 0.15 mmol) 및 물 (2 mL)을 부가했다. 용액을 아르곤으로 퍼지했고 3 h 동안 90°C에서 가열했다. 용액을 실온까지 냉각시켰고 그 다음 감소된 압력 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 내에 용해시켰고 물을 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고, 여과했고 그 다음 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제했고 (100% DCM → 2:98 MeOH:DCM) 실온에서 진공 하에서 고형화된 갈색 점성 오일로서 3-(5-(3-포르밀-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-일)피리딘-3-일)-1,1-디메틸우레아 (**CXXIII**)를 수득했다 (2 단계에 대한 354 mg, 0.90 mmol, 18% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 10.22 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 1H) 1.64 (m, 2H); $C_{21}H_{23}N_5O_3$ *m/z* 394.0(M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0685] <u>단계 3</u>

[0686] 물 (5 mL) 내 소듐 하이드록사이드 (0.173 g, 4.33 mmol)의 용액을 물 (5 mL) 내 질산은 (0.367 g, 2.16 mmol)의 용액에 부가하여 갈색 침전물을 수득했다. 3-(5-(3-포르밀-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-5-일) 피리딘-3-일)-1,1-디메틸우레아 (**CXXIII**) (0.340 g, 0.86 mmol)를 1,4-디옥산 (10 mL) 내에 용해시켰고 밤새 실온에서 교반한 반응물에 부가했다. 용액을 물을 이용하여 희석시켰고 그 다음 디에틸 에테르로 추출했다. 수용성 층을 조심스럽게 분리했고 수용성 HCl을 이용하여 pH = 3까지 만들었다. 그 다음 수용성 층을 10% iPrOH/클로로포름으로 추출했다. 조합된 유기 층을 그 다음 건조시켰고 (Na_2SO_4), 여과했고 농축시켜 갈색빛 백색 고체로서 5-(5-(3,3-디메틸우레이도)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (**CXXIV**)을 제조했다 (246 mg, 0.60 mmol, 70% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 13.26 (br. s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.03-2.02 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 1H) 1.61 (m, 2H); $C_{21}H_{23}N_5O_4$ *m/z* 410.0(M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0687] <u>단계 4</u>

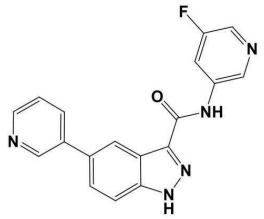
[0688] HATU (0.190 g, 0.5 mmol)를, 실온에서 아르곤 하에서 교반된 DMF 내 5-(5-(3,3-디메틸우레이도)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (**CXXIV**) (0.39 g, 1.21 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.174 mL, 1.0 mmol)의 용액에 부가했다. 교반 5 분 이후, 용액에 3-아미노피리딘 (**CXXV**) (0.047 g, 0.5 mmol)을 부가했다. 용액을 밤새 실온에서 아르곤 하에서 교반했다. 감소된 압력 하에서 DMF을 제거했고, 물을 이용하여 잔류물을 처리했고, 간단히 초음파 처리했고 여과했다. 고체를 냉수를 이용하여 세척했고 실온에서 건조시켰다. 생성물을 4 g Thomson 순상 실리카 겔 카트리지 (100% DCM → 5:95 MeOH:DCM)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황백색 고체로서 5-(5-(3,3-디메틸우레이도)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (**CXXVI**)를 수득했다 (323 mg, 0.67 mmol, 55% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 10.56 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 6.64, 3.84 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 1H) 1.52 (m, 2H); $C_{21}H_{23}N_5O_4$ *m/z* 410.0(M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0689] <u>단계 5</u>

[0690] TFA (5 mL)를 5-(5-(3,3-디메틸우레이도)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (**CXXVI**) (0.134 g, 0.27 mmol) 및 DCM 내 (5 mL) 트리에틸실란 (0.110 mL, 0.69

mmol)의 용액에 부가했고 3 h 실온에서 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 물을 이용하여 잔류물을 처리했고, 간단히 초음파 처리하여 고체를 분산시켰고, 5 N NH_4OH를 이용하여 pH 9.0까지 염기성화시켰고 다시 초음파 처리했다. 고체를 여과했고, 냉수를 이용하여 세척했고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (100% DCM → 5:95 MeOH[7N NH_3]:DCM) 백색 고체로서 5-(5-(3,3-디메틸우레이도)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (1)를 수득했다 (35.8 mg, 0.09 mmol, 33% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 13.99 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.41 (dd, *J* = 6.6, 3.6 Hz, 1H), 2.98 (s, 6H); $C_{21}H_{19}N_7O_2$ *m/z* 402.3(M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0691] 상기 실시예 1에서 기술된 절차에 따라서 다음의 화합물을 제조했다.



23

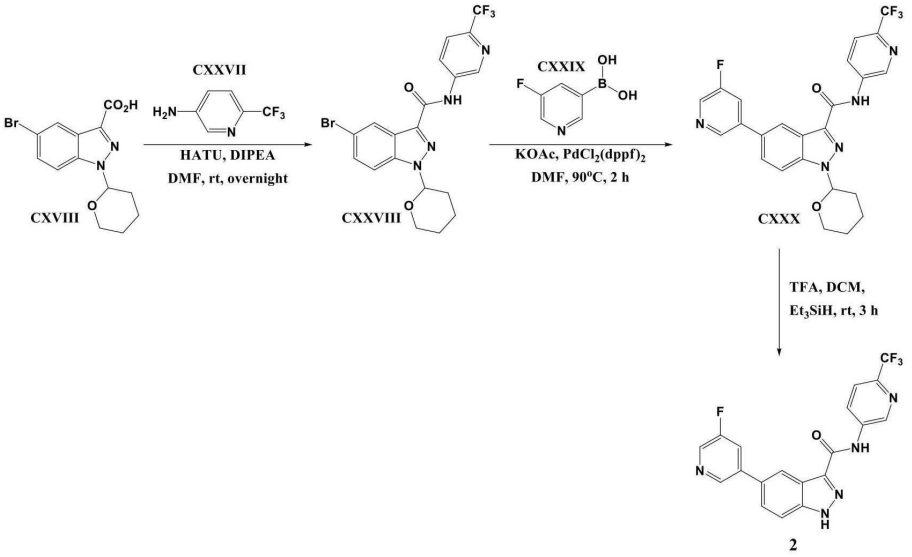
[0692]

[0693] N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 23.

[0694] 연황갈색 고체. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.60 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 894 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.99 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 14.05 (s, 1H); $C_{18}H_{12}FN_5O$ *m/z* 334 (M+1)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0695] <u>실시예 2</u>

[0696] 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-N-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (2)의 제조는 아래의 반응식 28에서 도시된다.



[0697]

[0698] **반응식 28**

[0699] <u>단계 1</u>

[0700] HATU (1.125 g, 2.96 mmol)를 실온에서 아르곤 하에서 교반된 DMF 내 5-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-

2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXVIII) (0.876 g, 2.69 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (1.03 mL, 5.92 mmol)의 용액에 부가했다. 교반 5 분 이후, 용액에 5-아미노-2-트리플루오로메틸 피리딘 (CXXVII) (0.479 g, 2.96 mmol)을 부가했다. 용액을 24 h 실온에서 아르곤 하에서 교반했다. 감소된 압력 하에서 DMF을 제거했고, 물을 이용하여 잔류물을 처리했고, 간단히 초음파 처리했고 여과했다. 고체를 냉수를 이용하여 세척했고 실온에서 건조시켰다. 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (100% 헥산 → 7:93 EtOAc:헥산) 백색 고체로서 5-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-N-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXXVIII)를 수득했다 (1.17 g, 2.50 mmol, 93% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 10.93 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H),), 6.04 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H). 1.66-1.61 (m, 2H); $C_{19}H_{16}BrF_3N_4O_2$ *m/z* 470.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

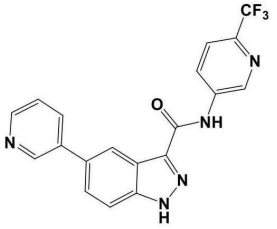
[0701] 단계 2

[0702] DMF 내 (10 mL) 5-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-N-(6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXXVIII) (0.469 g, 1 mmol), 5-플루오로-피리딜-3-보론산 (CXXIX) (0.156 g, 1.1 mmol), 포타슘 삼염기 포스페이트 (0.318 g, 1.5 mmol) 및 물 (탈기된, 1 mL)의 용액을 아르곤으로 퍼지했다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.034 g, 0.03 mmol)를 부가했고 용액을 다시 아르곤으로 퍼지했다. TLC가 출발 물질의 소멸을 보여주었을 때 반응물을 90°C까지 3 h 동안 가열했다. 용액을 실온까지 냉각시켰고 진공 하에서 과잉 용매를 제거했다. 물을 이용하여 잔류물을 처리했고, 간단히 초음파 처리했고 형성된 고체를 여과했다. 고체를 냉수를 이용하여 세척했고 실온에서 진공 하에서 건조시켰고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2:8 EtOAc:헥산 → 3:7 EtOAc:헥산) 백색 고체로서 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-N-(6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXXX)를 수득했다 (427 mg, 0.88 mmol, 88% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 10.95 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 6.11 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 1H). 1.69-1.65 (m, 2H); $C_{24}H_{19}F_4N_5O_2$ *m/z* 486.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0703] 단계 3

[0704] TFA (10 mL)를 DCM 내 (10 mL) 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-N-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXXX) (0.420 g, 0.86 mmol) 및 트리에틸실란 (0.345 mL, 2.16 mmol)의 용액에 부가했고 실온에서 5 h 교반했다. 용매를 진공 하에서 제거했다. 물을 이용하여 잔류물을 처리했고, 간단히 초음파 처리하여 고체를 분산시켰고, 5 N NH_4OH를 이용하여 pH 9.0까지 염기성화시켰고 다시 초음파 처리했다. 고체를 여과했고, 냉수를 이용하여 세척했고 실온에서 공기 건조시켰다. DCM:MeOH (1:1) 혼합물로 고체를 현탁했고 끓여서 투명한 용액을 얻었다. 용액을 실온까지 냉각시켰다. 형성된 고체를 여과했고 DCM을 이용하여 세척했고 실온에서 진공 하에서 건조시켜 백색 고체로서 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-N-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (2)를 얻었다 (72.9 mg, 0.18 mmol, 21% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 14.13 (br. s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.63 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H); $C_{19}H_{11}F_4N_5O$ *m/z* 402.30 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0705] 상기 실시예 2에서 기술된 절차에 따라서 다음의 화합물을 제조했다.

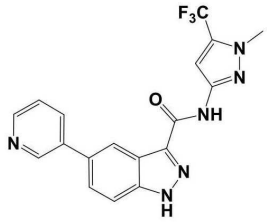


3

[0706]

[0707] 5-(피리딘-3-일)-N-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 3.

[0708] 백색 고체 (19% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 14.03 (br. s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.54 (m, 1H); $C_{19}H_{12}F_3N_5O$ *m/z* 384.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

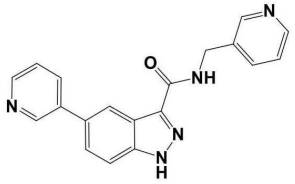


37

[0709]

[0710] N-(1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 37.

[0711] 연녹색 고체 (76.7 mg, 0.20 mmol, 48.4% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 3.93 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.55 (dt, *J*=8Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=15Hz, *J*=9Hz, 2H), 8.16 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 13.96 (s, 1H); $C_{18}H_{13}F_3N_6O$ *m/z* 387.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

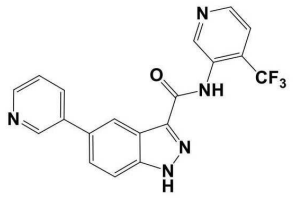


42

[0712]

[0713] 5-(피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-인다졸-3-카복사마이드 42.

[0714] 백색 고체 (54.5 mg, 0.17 mmol, 78% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 4.53 (d, *J*=6Hz, 2H), 7.35 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 3H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.45 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.57 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.59 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.90 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.16 (t, *J*=6Hz, 1H), 13.77 (s, 1H); $C_{19}H_{15}N_5O$ *m/z* 330 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

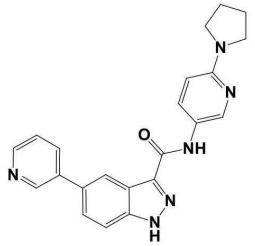


48

[0715]

[0716] 5-(피리딘-3-일)-N-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 48.

[0717] 백색 고체 (67 mg, 0.17 mmol, 62% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.52 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 3H), 8.12 (td, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.41 (t, *J*=1Hz, 1H), 8.59 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=5Hz, 1H), 8.92 (d, *J*=3Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 14.06 (brs, 1H); $C_{19}H_{12}F_3N_5O$ *m/z* 384.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

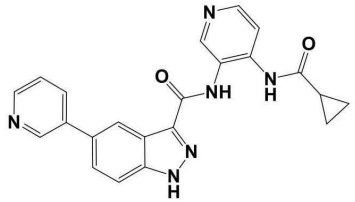


53

[0718]

[0719] 5-(피리딘-3-일)-N-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 53.

[0720] 베이지색 고체 (23.8 mg, 0.06 mmol, 44.5% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.92-1.97 (m, 4H), 3.38 (t, *J*=7Hz, 4H), 6.46 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.80 (dq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 7.97 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.12 (dd, *J*=8Hz, *J*=4Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.59 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.92 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 13.86 (s, 1H); $C_{22}H_{20}N_6O$ *m/z* 385.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

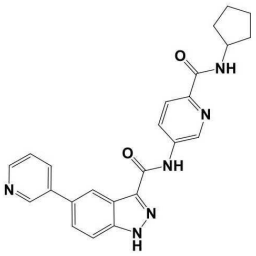


58

[0721]

[0722] N-(4-(시클로프로판카르복사미도)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 58.

[0723] 백색 고체 (32.7 mg, 0.08 mmol, 37.0% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 0.84-0.88 (m, 2H), 0.88-0.92 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 7.52 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=12Hz, *J*=9Hz, 2H), 8.12 (dt, *J*=9Hz, *J*=4Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.59 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.92 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 13.98 (s, 1H); $C_{22}H_{18}N_6O_2$ *m/z* 399.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



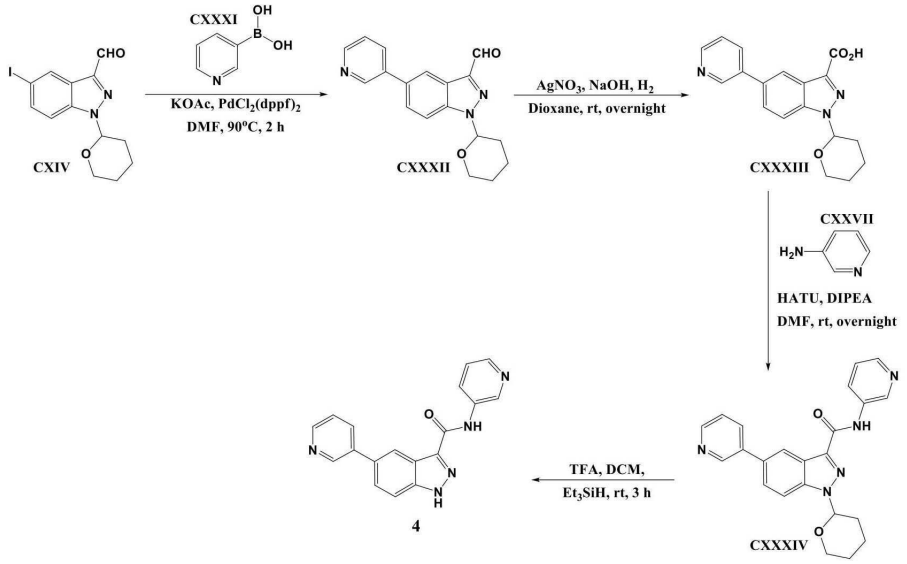
[0724] 181

[0725] N-(6-(시클로펜틸카르바모일)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (181).

[0726] 연황색 고체 (18 mg, 0.04 mmol, 16.6% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.50-1.64 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 4H), 4.24 (quin, *J*=8Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.84 (ABq, 2H), 8.03 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.45 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (dd, *J*=9Hz, *J*=2,5Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.94 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.16 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 14.08 (brs, 1H); $C_{24}H_{22}N_6O_2$ *m/z* 427.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0727] 실시예 3

[0728] N,5-디(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (4)의 제조는 아래의 반응식 29에서 도시된다.



[0729]

[0730] 반응식 29

[0731] 단계 1

[0732] 5-아이오도-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르브알데히드 (CXIV) (1.53 g, 4.30 mmol), 피리딘-3-보론산 (CXXXI) (0.58 g, 4.73 mmol), 및 포타슘 삼염기 포스페이트 (1.37 g, 6.45 mmol)을 1,4-디옥산 (43.0 mL) 및 물 (9.0 mL) 내에 용해시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.50 g, 0.4301 mmol)을 부가했고, 반응물을 95°C까지 2.5 h 동안 가열했다. 용매를 제거했고, 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 분배했다. 유기 상을 분리했고 순차적으로 물 및 염수를 이용하여 세척했다. 물질을 건조시켰고 ($MgSO_4$), 농축시켰고, 40 g Thomson 순상 실리카 겔 카트리지를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (100% 헥산 → 1:1 EtOAc:헥산) 황갈색 무정형 고체로서 5-(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르브알데히드 (CXXXII)를 수득했다 (0.62 g, 2.02 mmol, 47% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 10.23 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 0.98 Hz, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 6.13 (dd, *J* = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.66-1.62

(m, 2H);$C_{18}H_{17}N_3O_2$ *m/z* 308 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS .

[0733] 단계 2

[0734] 물 (10 mL) 내 질산은 (0.55 g, 3.25 mmol)의 용액에 물 (5 mL) 내 소듐 하이드록사이드 (0.26 g, 6.50 mmol)의 용액을 부가하여 갈색 침전을 수득했다. 1,4-디옥산 (3 mL) 내에 용해된 5-(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르브알데히드 (CXXXII) (0.40 g, 1.30 mmol)를 실온에서 2 h 동안 교반된 반응물에 부가했다. 반응물을 그 다음 디에틸 에테르로 추출했다. 수용성 층을 조심스럽게 분리했고 10% 수용성 HCl을 이용하여 pH = 3까지 만들었다. 그 다음 iPrOH/클로로포름 (1/9)을 이용하여 수용성 층을 5 시간 추출했다. 조합된 유기 층을 그 다음 건조시켰고 ($MgSO_4$) 농축시켜 백색 고체로서 5-(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXXXIII) (0.30 g, 0.93 mmol, 70% 수율)을 수득했다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 13.28 (br, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 0.83 Hz, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 2H).

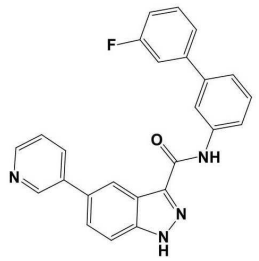
[0735] 단계 3

[0736] 5-(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXXXIII) (0.39 g, 1.21 mmol) 및 3-아미노피리딘 (CXXVII) (0.11 g, 1.21 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.42 mL, 1.21 mmol)를 부가했다. 용액을 0°C까지 냉각시켰고 이후 HATU (0.46 g, 1.21 mmol)를 부가했다. 얼음 수조를 제거했고, 반응물을 실온까지 가온했고 2 h 동안 교반했다. 감소된 압력 하에서 DMF을 제거했고, 잔류물을 클로로포름 및 물 사이에 분배했다. 유기 상을 분리했고 순차적으로 물 및 염수를 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고, 여과했고, 농축시켰다. 생성물을 25 g Thomson 순상 실리카 겔 카트리지를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제했고 (100% $CHCl_3$ → 2:98 MeOH:$CHCl_3$) 황색 고체로서 N,5-디(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXXXIV) (0.36 g, 0.90 mmol, 75% 수율)를 수득했다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 10.56 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.34-8.33 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 2H); $C_{23}H_{21}N_5O_2$ *m/z* 400 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0737] 단계 4

[0738] TFA (5.0 mL)를 DCM 내 (5.0 mL) N,5-디(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXXXIV) (0.36 g, 0.90 mmol) 및 트리에틸실란 (0.29 mL, 1.81 mmol)의 용액에 부가했다. 용액을 밤새 실온에서 교반했다. TFA의 부가적인 5.0 mL를 부가했고, 용액을 밤새 다시 교반했다. 용매를 제거했고, 잔류물을 MeOH 내 7 N 암모니아를 이용하여 처리했다. 용매를 다시 제거했고, 생성물을 12 g Thomson 순상 실리카 겔 카트리지를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (100% $CHCl_3$ → 5:95 MeOH[7N $_3$]:$CHCl_3$) 백색 고체로서 N,5-디(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (4)를 수득했다 (0.23 g, 0.73 mmol, 82% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 14.00 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 8.33-8.31 (m, 2H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H); $C_{18}H_{13}N_5O$ *m/z* 316 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

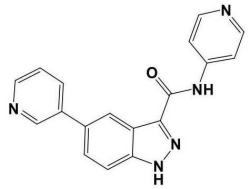
[0739] 상기 실시예 3에서 기술된 절차에 따라서 다음의 화합물을 제조했다.



[0740] 5

[0741] N-(3'-플루오로비페닐-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (5).

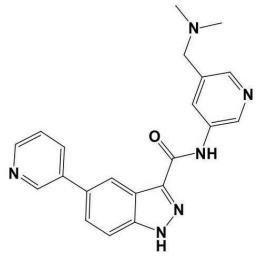
[0742] 백색 고체 (77 mg, 0.19 mmol, 69% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 13.95 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.83-7.82 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 6H), 7.24-7.22 (m, 1H);$C_{25}H_{17}FN_4O$ *m/z* 409 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0743] 6

[0744] 5-(피리딘-3-일)-N-(피리딘-4-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (6).

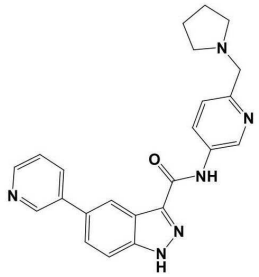
[0745] 황색 고체 (52 mg, 0.16 mmol, 77% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 14.05 (br, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 8.48-8.47 (m, 3H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.94 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 1H); $C_{18}H_{13}N_5O$ *m/z* 316 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0746] 7

[0747] N-(5-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (7).

[0748] 황색 고체 (37 mg, 0.10 mmol, 47% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 14.00 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.38-8.37 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.19 (s, 6H); $C_{21}H_{20}N_6O$ *m/z* 373 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

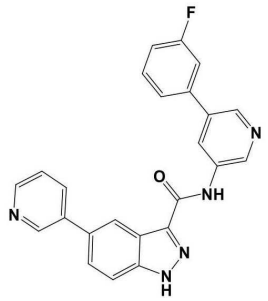


8

[0749]

[0750] 5-(피리딘-3-일)-N-(6-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (8).

[0751] 황색 고체 (38 mg, 0.10 mmol, 77% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 13.99 (br, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.50-2.47 (m, 4H), 1.72-1.70 (m, 4H); $C_{23}H_{22}N_6O$ *m/z* 399 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

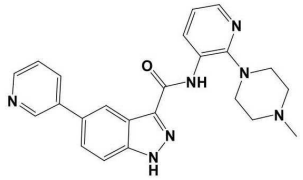


9

[0752]

[0753] N-(5-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (9).

[0754] 백색 고체 (35 mg, 0.09 mmol, 47% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 14.05 (br s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.68-8.65 (m, 2H), 8.60 (dd, *J* = 4.83, 4.83 Hz, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H). $C_{24}H_{16}FN_5O$ *m/z* 410.5 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

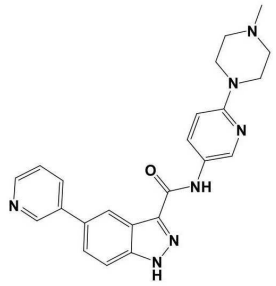


11

[0755]

[0756] N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (11).

[0757] 백색 고체 (11 mg, 0.03 mmol, 65% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 14.10 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.65-8.59 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 4H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.30 (s, 3H). $C_{23}H_{23}N_7O$ *m/z* 414.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

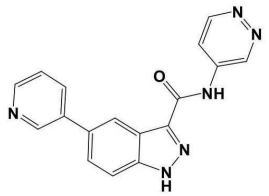


12

[0758]

[0759] N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (12).

[0760] 백색 고체 (31 mg, 0.07 mmol, 39% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 13.86 (br s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.60-8.58 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.45-3.42 (m, 4H), 2.42-2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 3H). $C_{23}H_{23}N_7O$ *m/z* 414.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

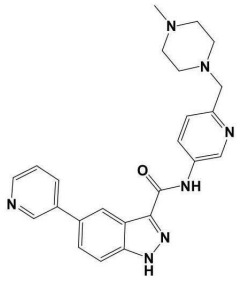


14

[0761]

[0762] N-(피리다진-4-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (14).

[0763] 황색 고체 (50 mg, 0.16 mmol, 99% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 14.20-13.90 (br, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.71-9.70 (m, 1H), 9.09-9.08 (m, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.47-8.46 (m, 1H), 8.25 (dd, *J* = 5.9, 2.8 Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.86-7.85 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H); $C_{17}H_{12}N_6O$ *m/z* 317 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



15

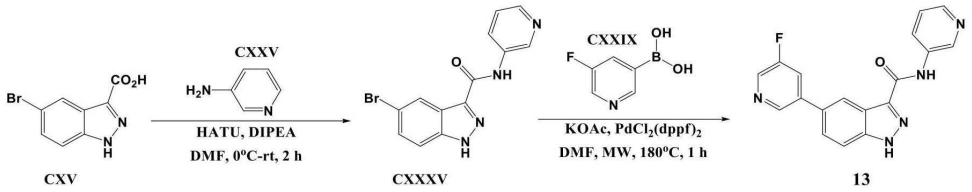
[0764]

[0765] N-(6-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (15).

[0766] 백색 고체 (42 mg, 0.10 mmol, 81% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 13.97 (br, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.42-2.28 (m, 8H),2.15 (s, 3); $C_{24}H_{25}N_7O$ *m/z* 428 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0767] <u>실시예 4</u>

[0768] 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (13)의 제조는 아래의 반응식 30에서 도시된다.

[0769]


[0770] 반응식 30

[0771] 단계 1

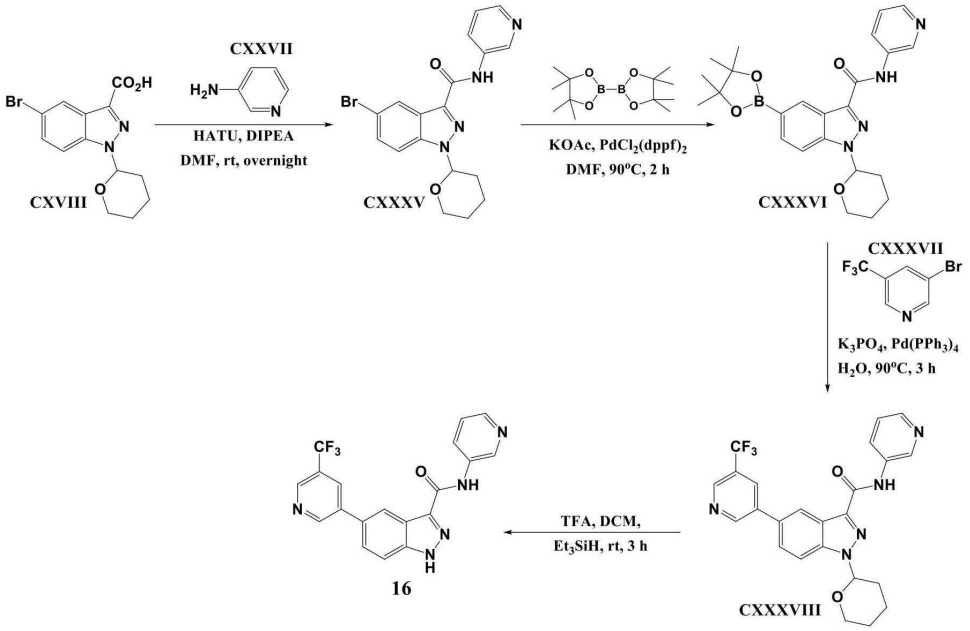
[0772] DMF 내 (10 mL) 3-아미노피리딘 (CXXV) (0.195 g, 0.2.07 mmol)의 교반된 용액에 5-브로모-1*H*-인다졸-3-카르복실산 (CXV) (0.500 g, 0.2.07 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.723 mL, 4.15 mmol)를 부가했다. 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시켰고 HATU (0.787 g, 2.07 mmol)를 부가했다. 반응 혼합물을 실온까지 가온했고 부가적인 2 h 동안 교반했다. 용액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (1:99 MeOH[7N NH_3]:$CHCl_3$ → 4:96 MeOH[7N $_3$]:$CHCl_3$) 백색 고체로서 5-브로모-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXXXV)를 수득했다 (0.200 g, 0.63 mmol, 30% 수율). $C_{13}H_9BrN_4O$ *m/z* 318.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0773] 단계 2

[0774] 극초단파 바이알에 5-브로모-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXXXV) (0.200 g, 0.63 mmol), 5-플루오로피리딘-3-보론산 (CXXIX) (0.098 g, 0.694 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.036 g, 0.032 mmol), 포타슘 포스페이트 (0.201 g, 0.947 mmol), 물 (1 mL), 및 DMF (5 mL)를 부가했다. 반응물 바이알을 캡핑했고, 아르곤으로 퍼지했고 180°C에서 1 h 동안 극초단파 조사 하에서 가열했다. 용액을 셀라이트의 패드를 통해 여과했고 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (100% $CHCl_3$ → 2:98 MeOH[7N $_3$]: $CHCl_3$) 백색 고체로서 5-(5-플루오로피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (13)를 수득했다 (4 mg, 0.01 mmol, 2% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 14.02 (br s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 8.14-8.09 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H). $C_{18}H_{12}FN_5O$ *m/z* 334.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0775] 실시예 5

[0776] N-(피리딘-3-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (16)의 제조는 아래의 반응식 31에서 도시된다.



[0777]

[0778] 반응식 31

[0779] 단계 1

[0780] 중간체 5-브로모-N-(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXXXV)의 제조를 반응식 19, 단계 4에 열거된 절차에 따라 수행했다. 연황색 고체 (5.5 g, 13.7 mmol, 88% 수율). $C_{18}H_{17}BrN_4O_2$ *m/z* 401.1 (M^{79Br}+H) 및 403.1 (M^{81Br}+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

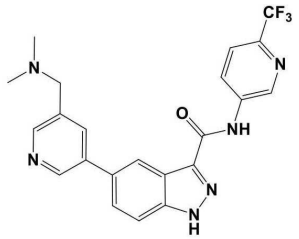
[0781] 단계 2-3

[0782] 중간체 N-(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXXXVIII)의 제조를 반응식 26, 단계 1-2에 열거된 절차에 따라 수행했다. 황갈색 고체 (295 mg, 0.63 mmol, 84% 수율). $C_{24}H_{20}F_3N_5O_2$ *m/z* 468.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[0783] 단계 4

[0784] N-(피리딘-3-일)-5-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (16)의 제조를 반응식 28, 단계 4에 열거된 절차에 따라 수행했다. 백색 고체 (95 mg, 0.25 mmol, 39.3% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.40 (dd, *J*=2.2Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=6.7Hz, 1H), 7.93 (dd, *J*=1.5Hz, *J*=7Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.09 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.25 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 10.72 (brs, 1H); $C_{19}H_{12}F_3N_5O$ *m/z* 383.9 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

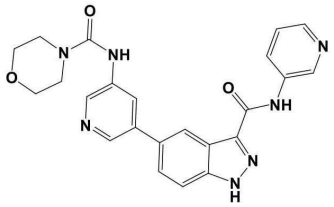
[0785] 상기 실시예 5에서 기술된 절차에 따라서 다음의 화합물을 제조했다.



[0786] 26

[0787] 5-(5-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-N-(6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (26).

[0788] 백색 고체 (93 mg, 0.21 mmol, 78% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2.24 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 7.86 (Abq, *J*=8Hz, 2H), 7.93 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.04 (brs, 1H), 8.50 (d, *J*=7Hz, 1H), 8.63 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.85 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.27 (d, *J*=2Hz, 1H), 11.11 (s, 1H), 14.11 (s, 1H); $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ *m/z* 441.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS

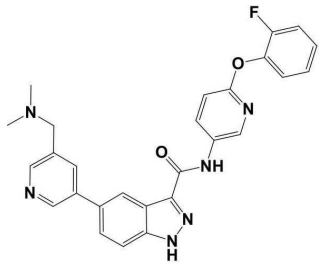


[0789]

[0790] 32

[0791] N-(5-(3-(피리딘-3-일카르바모일)-1H-인다졸-5-일)피리딘-3-일) 모르폴린-4-카복사마이드 (32).

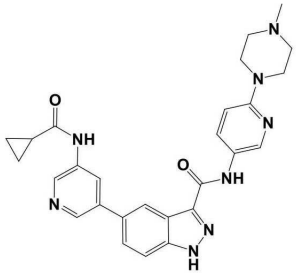
[0792] 백색 고체 (132 mg, 0.30 mmol, 56% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 3.49 (t, *J*=5Hz, 4H), 3.64 (t, *J*=5Hz, 4H), 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=1Hz, 1H), 8.26 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.54 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.72 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.09 (d, 2Hz, 1H), 10.71 (s, 1H), 14.01 (s, 1H); $C_{23}H_{21}N_7O_3$ *m/z* 444.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0793] 36

[0794] 5-(5-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-N-(6-(2-플루오로페녹시) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (36).

[0795] 백색 고체 (137 mg, 0.28 mmol, 53% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2.20 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 7.16 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 4H), 7.82 (d/Abq, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 2H), 8.00 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.38 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.83 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 13.97 (brs, 1H); $C_{27}H_{23}FN_6O_2$ *m/z* 383.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

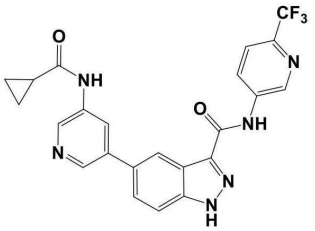


[0796]

[0797] 38

[0798] 5-(5-(시클로프로판카르복사미도)피리딘-3-일)-N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (38).

[0799] 백색 고체 (39 mg, 0.08 mmol, 61% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 0.83-0.90 (m, 4H), 1.80-1.86 (m, 1H), 2.25 (brs, 3H), 2.45 (brs, 4H), 3.45 (brs, 4H), 6.86 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=1Hz, 1H), 8.04 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.42 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (dd, *J*=10Hz, *J*=3Hz, 2H), 8.76 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 13.90 (s, 1H); $C_{27}H_{27}N_8O_2$ *m/z* 497.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

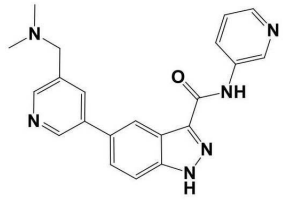


39

[0800]

[0801] 5-(5-(시클로프로판카르복사미도)피리딘-3-일)-N-(6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (39).

[0802] 백색 고체 (128 mg, 0.27 mmol, 45% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 0.82-0.90 (m, 4H), 1.80-1.86 (m, 1H), 7.84 (s, 2H0, 7.92 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.61-8.65 (m, 2H), 8.77 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.27 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.57 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 14.11 (s, 1H); $C_{23}H_{17}F_3N_6O_2$ *m/z* 467.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

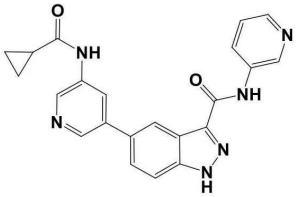


40

[0803]

[0804] 5-(5-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (40).

[0805] 백색 고체 (312 mg, 0.84 mmol, 77% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2.21 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.83 (d/Abq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.01 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.48 (dd, *J*=4Hz, *J*=1Hz, 1H), 8.83 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.99 (brs, 1H); $C_{21}H_{20}N_6O$ *m/z* 373.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



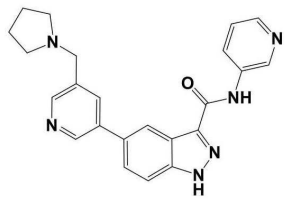
41

[0806]

[0807] 5-(5-(시클로프로판카르복사미도)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (41).

[0808] 백색 고체 (148 mg, 0.37 mmol, 71% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 0.83-0.90 (m, 4H), 1.80-1.87 (m, 1H), 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=1Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.43 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.76 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.57 (s, 1H), 10.70 (s, 1H),

14.01 (s, 1H); $C_{22}H_{18}N_6O_2$ *m/z* 399.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

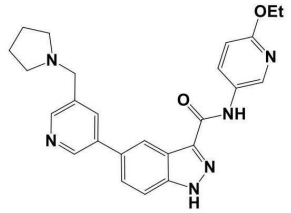


43

[0809]

[0810] N-(피리딘-3-일)-5-(5-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (43).

[0811] 백색 고체 (157 mg, 0.39 mmol, 76% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.70-1.74 (m, 4H), 2.46-2.52 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.83 (d/Abq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.02 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); $C_{23}H_{22}N_6O$ *m/z* 399.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

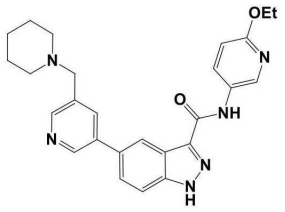


44

[0812]

[0813] N-(6-에톡시피리딘-3-일)-5-(5-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (44).

[0814] 백색 고체 (62 mg, 0.14 mmol, 39% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, J=7Hz, 3H), 1.70-1.74 (m, 4H), 2.47-2.52 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.29 (q, J=7Hz, 2H), 6.81 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.82 (d/Abq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.01 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.16 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.63 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 13.94 (brs, 1H); $C_{25}H_{26}N_6O_2$ *m/z* 443.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

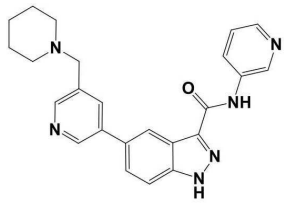


45

[0815]

[0816] N-(6-에톡시피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (45).

[0817] 백색 고체 (98 mg, 0.21 mmol, 44% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (t, J=7Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), , 3.56 (s, 2H), 4.29 (q, J=7Hz, 2H), 6.81 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.81 (d/Abq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 7.99 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.16 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.46 (d, J=1Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.63 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 13.92 (brs, 1H); $C_{26}H_{28}N_6O_2$ *m/z* 457.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

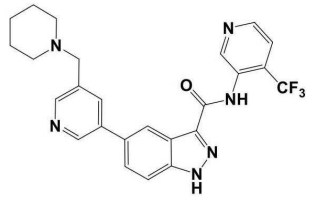


46

[0818]

[0819] 5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (46).

[0820] 백색 고체 (126 mg, 0.31 mmol, 52% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.42 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 4H), 2.39 (brs, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.83 (d/Abq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 7.99 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.48 (d, J=1Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (brs, 1H); $C_{24}H_{24}N_6O$ *m/z* 413.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

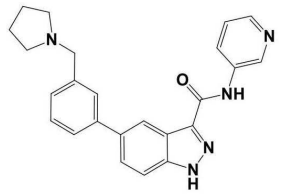


47

[0821]

[0822] 5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-N-(4-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (47).

[0823] 백색 고체 (150 mg, 0.31 mmol, 71% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.34-1.42 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 4H), 2.37 (brs, 4H), 3.55 (s, 2H), 7.81-7.87 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=5Hz, 1H), 8.80 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 14.06 (brs, 1H); $C_{25}H_{23}F_3N_6O$ *m/z* 481.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

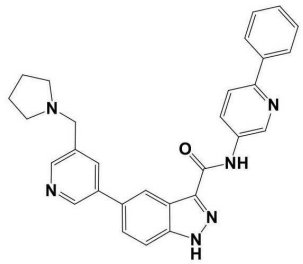


49

[0824]

[0825] N-(피리딘-3-일)-5-(3-(피롤리딘-1-일메틸)페닐)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (49).

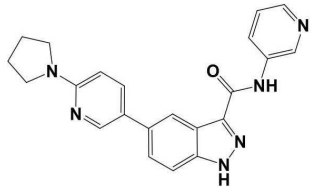
[0826] 황갈색 무정형 고체 (53.4 mg, 0.13 mmol, 72% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.70-1.71 (m, 4H), 2.47-2.49 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 7.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.63-7.64 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 13.93 (s, 1H); $C_{24}H_{23}N_5O$ *m/z* 398 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0827] 50

[0828] N-(6-페닐피리딘-3-일)-5-(5-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (50).

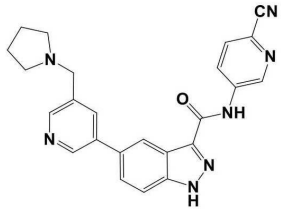
[0829] 황갈색 박편상 고체 (61.3 mg, 0.13 mmol, 74% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.71-1.72 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.00 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.08-8.10 (m, 2H), 8.45 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.49-8.50 (m, 1H), 8.51 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.83 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.18 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 14.03 (s, 1H); $C_{29}H_{26}N_6O$ *m/z* 475 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0830] 51

[0831] N-(피리딘-3-일)-5-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (51).

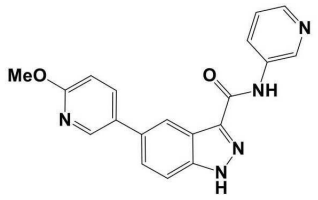
[0832] 황색 고체 (32 mg, 0.08 mmol, 37.8% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.94-2.01 (m, 4H), 3.42-3.48 (m, 4H), 6.57 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=1Hz, 2H), 7.85 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 3H), 8.43 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); $C_{22}H_{20}N_6O$ *m/z* 385.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS .



[0833] 52

[0834] N-(6-시아노피리딘-3-일)-5-(5-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (52).

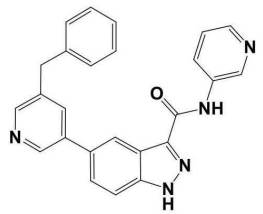
[0835] 베이지색 고체 (52 mg, 0.12 mmol, 49.1% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.70-1.75 (m, 4H), 3.31-3.36 (m, 4H), 7.85 (dq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.58 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.28 (d, *J*=2Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 14.13 (brs, 1H); $C_{24}H_{21}N_7O$ *m/z* 424.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0836] 54

[0837] 5-(6-M에톡시피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (54).

[0838] 백색 고체 (79.7 mg, 0.23 mmol, 44.2% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 3.91 (s, 3H), 6.95 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=9Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=11Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.06 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 13.91 (brs, 1H); $C_{19}H_{15}N_5O_2$ *m/z* 346.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

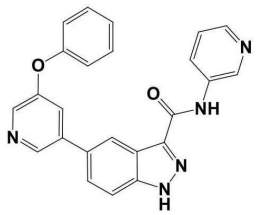


55

[0839]

[0840] 5-(5-벤질피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (55).

[0841] 황색 고체 (101.9 mg, 0.25 mmol, 76% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 4.09 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.99 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.76 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); $C_{25}H_{19}N_5O$ *m/z* 406 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

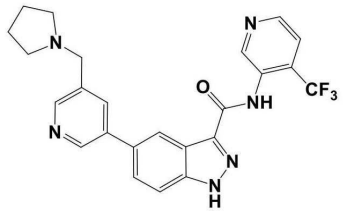


56

[0842]

[0843] 5-(5-페녹시피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (56).

[0844] 백색 고체 (73.6 mg, 0.18 mmol, 75% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.17-7.18 (m, 2H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.80-7.81 (m, 2H), 8.29-8.31 (m, 2H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.44-8.45 (m, 1H), 8.74 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.06 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); $C_{24}H_{17}N_5O_2$ *m/z* 408 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

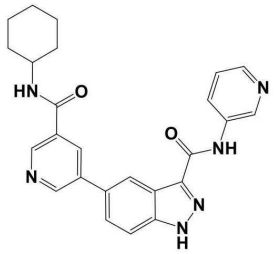


57

[0845]

[0846] 5-(5-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-N-(4-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (57).

[0847] 백색 고체 (64 mg, 0.14 mmol, 35.2% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.67-1.74 (m, 4H), 2.44-2.52 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 7.81-7.88 (m, 3H), 8.00 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.50 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=5Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 14.01 (brs, 1H); $C_{24}H_{21}F_3N_6O$ *m/z* 467.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

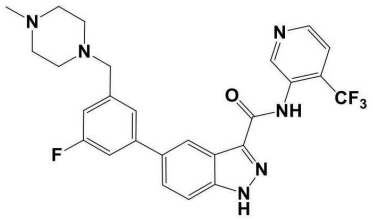


59

[0848]

[0849] 5-(5-(시클로헥실카르바모일)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (59).

[0850] 연갈색 고체 (117 mg, 0.27 mmol, 49.7% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.10-1.21 (m, 1H), 1.28-1.39 (m, 4H), 1.63 (d, *J*=12Hz, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 3.77-3.87 (m, 1H), 7.41 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.30-8.36 (m, 2H), 8.48 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.99 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.04 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.09 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 14.04 (s, 1H); $C_{25}H_{24}N_6O_2$ *m/z* 441.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

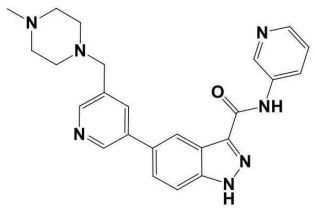


60

[0851]

[0852] 5-(3-플루오로-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-N-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (60).

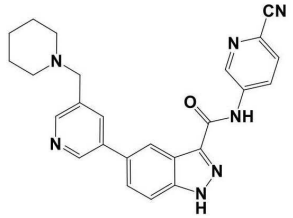
[0853] 백색 고체 (43 mg, 0.08 mmol, 76.3% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (s, 3H), 2.22-2.50 (m, 8H), 3.56 (s, 2H), 7.12 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=1Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=5Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 14.02 (brs, 1H); $C_{26}H_{24}F_4N_6O$ *m/z* 513.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0854] 61

[0855] 5-(5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (61).

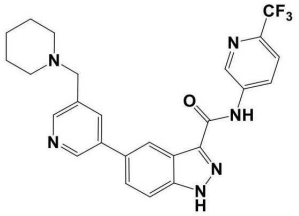
[0856] 백색 고체 (81.6 mg, 0.19 mmol, 55% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2.14 (s, 3H), 2.33-2.42 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 8.00-8.01 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.74 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); $C_{24}H_{25}N_7O$ *m/z* 427.8 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0857] 62

[0858] N-(6-시아노피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (62).

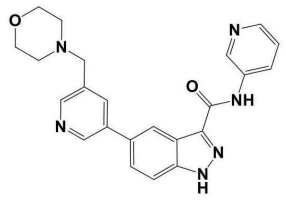
[0859] 황색 고체 (42 mg, 0.10 mmol, 36.9% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.42 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.85 (d, *J*=1Hz, 2H), 8.00 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=1Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.58 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.28 (d, *J*=2Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 14.12 (brs, 1H); $C_{25}H_{23}N_7O$ *m/z* 438.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0860] 63

[0861] 5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-N-(6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (63).

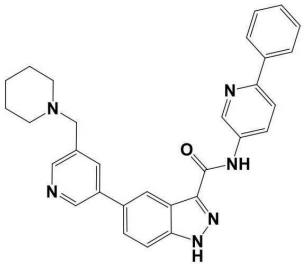
[0862] 백색 고체 (78 mg, 0.16 mmol, 49% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.35-1.44 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 4H), 2.40 (brs, 4H), 3.59 (brs, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.93 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 14.11 (brs, 1H); $C_{25}H_{23}F_3N_6O$ *m/z* 481.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0863] 64

[0864] 5-(5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (64).

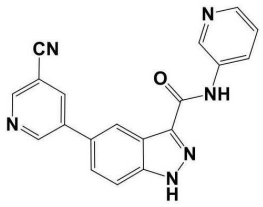
[0865] 백색 고체 (77 mg, 0.19 mmol, 66% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2.41-2.43 (m, 4H), 3.58-3.60 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8,51 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.83 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); $C_{23}H_{22}N_6O_2$ *m/z* 415 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0866] 65

[0867] N-(6-페닐피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (65).

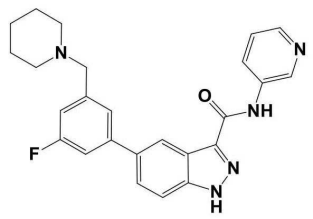
[0868] 백색 고체 (61.5 mg, 0.13 mmol, 68% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 2.38-2.39 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.99-8.01 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 2H), 8.44 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.50-8.51 (m, 2H), 8.83 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.18 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 14.02 (s, 1H); $C_{30}H_{28}N_6O$ *m/z* 489 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0869] 66

[0870] 5-(5-시아노피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (66).

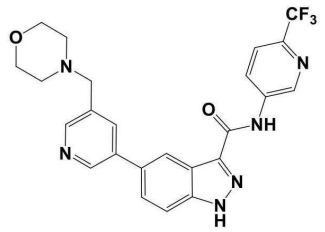
[0871] 베이지색 고체 (107 mg, 0.31 mmol, 66.7% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.40 (dd, *J*=8Hz, *J*=4Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (t, *J*=2Hz, 1H), 9.03 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.09 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.23 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 14.06 (s, 1H); $C_{19}H_{12}N_6O$ *m/z* 340.8 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0872] 67

[0873] 5-(3-플루오로-5-(피페리딘-1-일메틸)페닐)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (67).

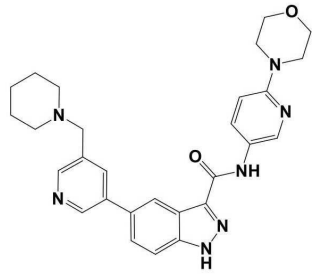
[0874] 황색 고체 (84 mg, 0.20 mmol, 66% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.37-1.39 (m, 2H), 1.49-1.54 (m, 4H), 2.37-2.38 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.47-7.48 (m, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.44-8.45 (m, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 13.97 (s, 1H); $C_{25}H_{24}FN_5O$ *m/z* 430 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0875] 68

[0876] 5-(5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (68).

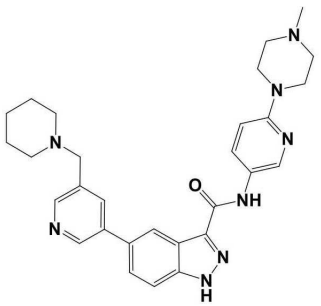
[0877] 백색 고체 (72 mg, 0.15 mmol, 30.5% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (brs, 4H), 3.56-3.63 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 7.85 (Abq, *J*=9Hz, 2H), 7.93 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=1Hz, 1H), 8.63 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.84 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.27 (d, *J*=2Hz, 1H), 11.11 (s, 1H), 14.11 (brs, 1H); $C_{24}H_{21}F_3N_6O_2$ *m/z* 483.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0878] 69

[0879] N-(6-모르폴리노피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (69).

[0880] 연황색 고체 (58 mg, 0.12 mmol, 36.4% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.37-1.44 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.33-2.40 (m, 4H), 3.40 (t, *J*=5Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.71 (t, 5Hz, 4H), 6.89 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.97 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.06 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=10Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.79 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 13.90 (brs, 1H); $C_{28}H_{31}N_7O_2$ *m/z* 498.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

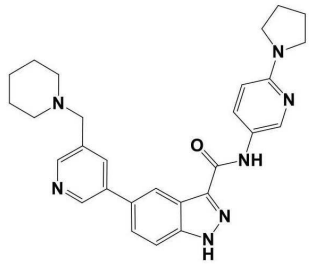


70

[0881]

[0882] N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (70).

[0883] 연황색 고체 (37 mg, 0.07 mmol, 39.2% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.37-1.44 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.35-2.42 (m, 8H), 3.44 (t, *J*=5Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.86 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=10Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.03 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.48 (d, *J*=11Hz, 1H), 8.58 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.34 (s, 1H), 13.89 (brs, 1H); $C_{29}H_{34}N_8O$ *m/z* 511.5 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

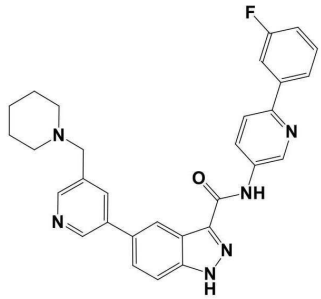


71

[0884]

[0885] 5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-N-(6-(피롤리딘-1-일) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (71).

[0886] 황갈색 고체 (53.9 mg, 0.11 mmol, 53% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.38-1.39 (m, 2H), 1.51-1.52 (m, 4H), 1.93-1.96 (m, 4H), 2.36-2.38 (m, 4H), 3.36-3.39 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.46 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.96 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.98-7.99 (m, 1H), 8.46-8.47 (m, 2H), 8.49 (, d, *J*=3Hz, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H), 10.23 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); $C_{28}H_{31}N_7O$ *m/z* 482 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



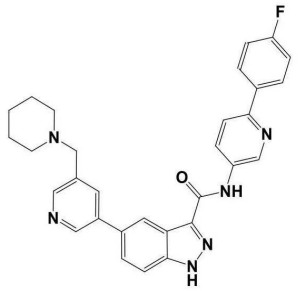
72

[0887]

[0888] N-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (72).

[0889] 백색 고체 (54.8 mg, 0.11 mmol, 64% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 4H), 2.38-2.39 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 8.06 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.46 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.50

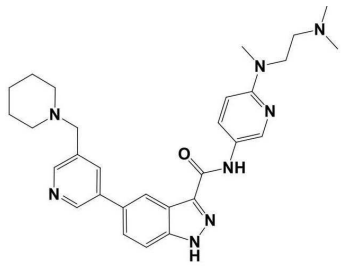
(s, 2H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.20 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 14.03 (s, 1H); $C_{30}H_{27}FN_6O$ *m/z* 507 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0890] 73

[0891] N-(6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (73).

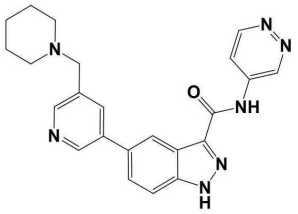
[0892] 백색 고체 (50.8 mg, 0.10 mmol, 55% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 2.36-2.39 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.12-8.15 (m, 2H), 8.43 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.17 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 14.02 (s, 1H); $C_{30}H_{27}FN_6O$ *m/z* 507 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0893] 74

[0894] N-(6-(2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (74).

[0895] 연황색 고체 (88.5 mg, 0.17 mmol, 61.7% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.38-1.42 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.34-2.40 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.61 (t, *J*=7Hz, 2H), 6.61 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.95 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.98 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=2Hz, 2H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.24 (s, 1H), 13.84 (brs, 1H); $C_{29}H_{36}N_8O$ *m/z* 513.5 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

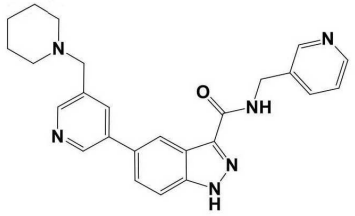


[0896] 75

[0897] 5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-N-(피리다진-4-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (75).

[0898] 백색 고체 (53 mg, 0.13 mmol, 33.7% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 4H), 2.33-2.42 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 8.00 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.25 (dd, *J*=6Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.47 (t, *J*=1Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.09 (d, *J*=6Hz, 1H), 9.71 (dd, *J*=3Hz, *J*=1Hz,

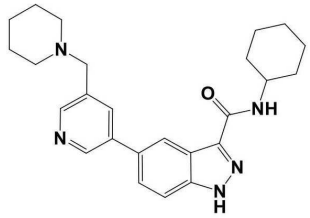
1H), 11.16 (s, 1H), 14.16 (brs, 1H); $C_{23}H_{23}N_7O$ *m/z* 414.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0899] 76

[0900] 5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일메틸)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (76).

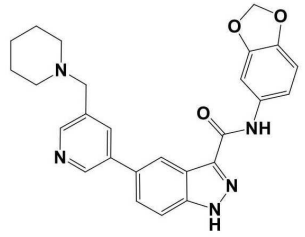
[0901] 백색 고체 (26.8 mg, 0.06 mmol, 27% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.38-1.39 (m, 2H), 1.49-1.51 (m, 4H), 2.36-2.37 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.53 (d, *J*=6Hz, 2H), 7.35 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 3H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.48-8.49 (m, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H), 8.78 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.17 (t, *J*=6Hz, 1H), 13.77 (s, 1H); $C_{25}H_{26}N_6O$ *m/z* 427 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0902] 77

[0903] N-시클로헥실-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (77).

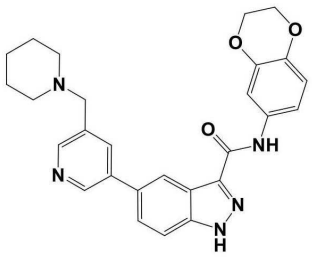
[0904] 백색 고체 (50.4 mg, 0.12 mmol, 72.5% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.12-1.47 (m, 7H), 1.50-1.53 (m, 4H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.73-1.75 (m, 2H), 1.83-1.84 (m, 2H), 2.37-2.38 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.81-3.87 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.14 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=2Hz, 1H), 13.67 (s, 1H); 에 대해 발견되는 ESIMS $C_{25}H_{31}N_5O$ *m/z* 418 (M+H).



[0905] 78

[0906] N-(벤조[*d*][1,3]dioxol-5-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (78).

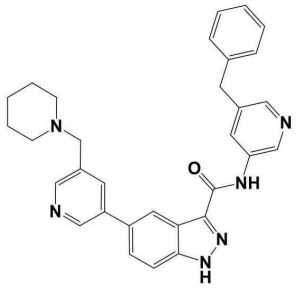
[0907] 백색 고체 (48.6 mg, 0.11 mmol, 22.1% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.37-1.43 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.36-2.42 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.90 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=9Hz, *J*=Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 1H), 7.99 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=12Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.34 (s, 1H), 13.89 (s, 1H); $C_{26}H_{25}N_5O_3$ *m/z* 456.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0908] 79

[0909] N-(2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥신-6-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (79).

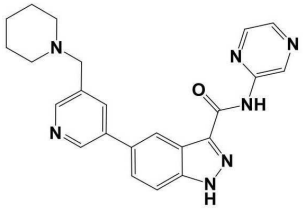
[0910] 백색 고체 (98.4 mg, 0.21 mmol, 38.7% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.42 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.34-2.41 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 4.20-4.27 (m, 4H), 6.82 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=3Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 1H), 7.98 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=12Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.26 (s, 1H), 13.87 (brs, 1H); $C_{27}H_{27}N_5O_3$ *m/z* 470.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0911] 80

[0912] N-(5-벤질피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (80).

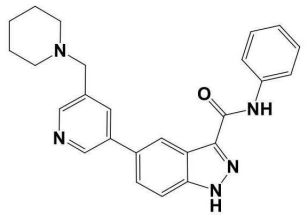
[0913] 백색 고체 (81.9 mg, 0.16 mmol, 59% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.41 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 2.37-2.39 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.98-7.99 (m, 1H), 8.23-8.24 (m, 1H), 8.25 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.89 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.65 (s, 1H), 13.97 (s, 1H); $C_{31}H_{30}N_6O$ *m/z* 503 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0914] 81

[0915] 5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-N-(피라진-2-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (81).

[0916] 백색 고체 (104 mg, 0.25 mmol, 41.7% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.35-1.42 (m, 2H), 1.51 (quin, *J*=5Hz, 4H), 2.33-2.42 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.83 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.83 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 14.11 (brs, 1H); $C_{23}H_{23}N_7O$ *m/z* 413.9 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

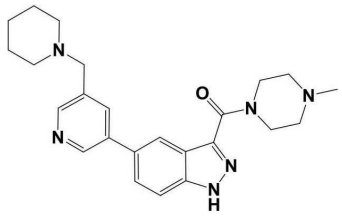


82

[0917]

[0918] N-페닐-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (82).

[0919] 백색 고체 (97.8 mg, 0.24 mmol, 81% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 2.37-2.39 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.80 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.83 (dd, *J*=9Hz, 2Hz, 1H), 7.907.92 (m, 2H), 7.99-8.00 (m, 1H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.40 (s, 1H), 13.92 (s, 1H); $C_{25}H_{25}N_5O$ *m/z* 412 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

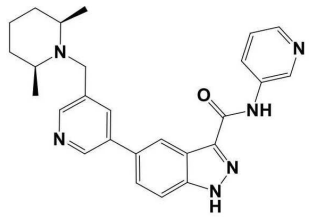


83

[0920]

[0921] (4-메틸피페라진-1-일)(5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-일)메타논 (83).

[0922] 연황색 무정형 고체 (74.6 mg, 0.18 mmol, 93% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.38-1.39 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 8H), 3.55 (s, 2H), 3.72-3.73 (m, 2H), 4.01-4.02 (m, 2H), 7.73 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.22 (d, *J*=1Hz, 1H), 8.46 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=2Hz, 1H), 13.64 (s, 1H); $C_{24}H_{30}N_6O$ *m/z* 419 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

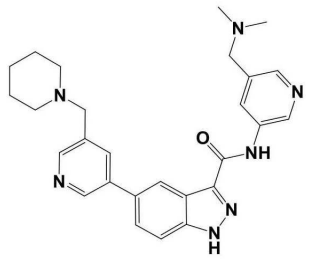


84

[0923]

[0924] 5-(5-(2R,6S)-2,6-디메틸피페리딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (84).

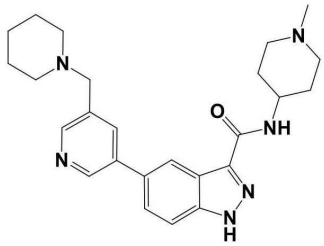
[0925] 베이지색 고체 (76.5 mg, 0.17 mmol, 75.5% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (d, *J*=6Hz, 6H), 1.21-1.35 (m, 3H), 1.55 (d, *J*=11Hz, 2H), 1.60-1.65 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 7.40 (dd, *J*=7Hz, 3Hz, 1H), 7.79 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.83 (dd, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.29-8.35 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.73 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=3Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (brs, 1H); $C_{26}H_{28}N_6O$ *m/z* 441.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0926] 86

[0927] N-(5-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (86).

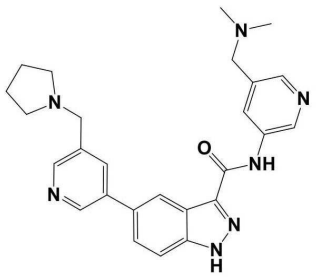
[0928] 백색 고체 (41.5 mg, 0.09 mmol, 72% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.54 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.36-2.39 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 7.81 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 8.21 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.49-8.50 (m, 2H), 8.83 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.91 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 14.01 (brs, 1H); $C_{27}H_{31}N_7O$ *m/z* 470 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0929] 87

[0930] N-(1-메틸피페리딘-4-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (87).

[0931] 백색 무정형 고체 (18.2 mg, 0.04 mmol, 59.8% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.37-2.38 (m, 4H), 2.77 (d, *J*=11Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.81-3.83 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.25 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.78 (d, *J*=2Hz, 1H), 13.70 (s, 1H); $C_{25}H_{32}N_6O$ *m/z* 433 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

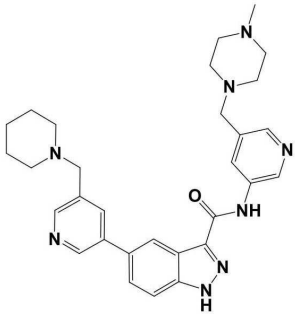


[0932] 106

[0933] N-(5-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-5-(5-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (106).

[0934] 백색 고체 (39.4 mg, 0.09 mmol, 74% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.71-1.73 (m, 4H), 2.49-2.50 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 7.81 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.84 (ABq, *J*=9Hz, 1H), 8.02-8.03 (m,

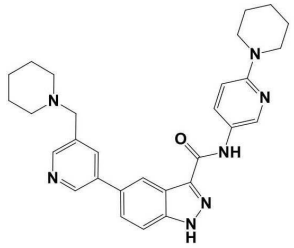
1H), 8.21 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.48-8.49 (m, 1H), 8.51 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.83 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.91 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 13.98 (s, 1H); $C_{26}H_{29}N_7O$ *m/z* 456 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



124

[0935]

[0936] N-(5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (124).

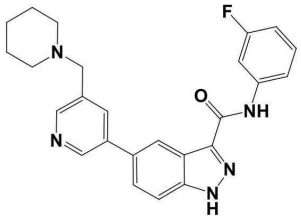


126

[0937]

[0938] N-(6-(피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (126).

[0939] 회색 고체 (92.7 mg, 0.19 mmol, 29.0% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.48-1.64 (m, 12H), 2.32-2.43 (m, 4H), 3.48 (t, *J*=4.5Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.83 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.80 (ABq, *J*=10Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=10Hz, 2H), 8.55 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 13.86 (s, 1H); $C_{29}H_{33}N_7O$ *m/z* 496.5 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

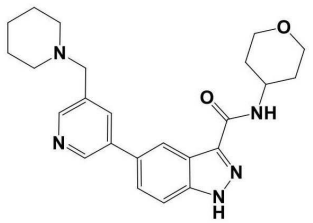


162

[0940]

[0941] N-(3-플루오로페닐)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (162).

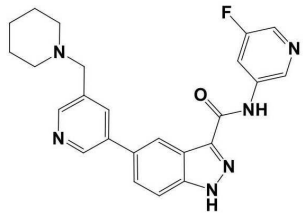
[0942] 백색 고체 (176 mg, 0.41 mmol, 56.8% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.47-1,55 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.93 (dt, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.39 (q, *J*=8Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=8Hz, *J*=1Hz, 1H), 7.82 (d/Abq, *J*=9Hz, *J*=1Hz, 2H), 7.89 (td, *J*=12Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.99 (t, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 13.97 (brs, 1H); $C_{25}H_{24}FN_5O$ *m/z* 430.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0943] 163

[0944] 5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (163).

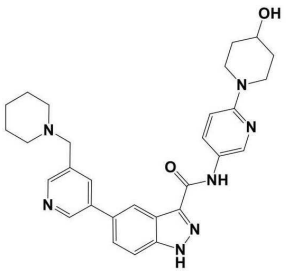
[0945] 황갈색 무정형 고체 (88 mg, 0.21 mmol, 88% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 1.69-1.76 (m, 4H), 2.37-2.38 (m, 4H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.88-3.90 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H), 7.74 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.37 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.47 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.79 (d, *J*=2Hz, 1H), 13.72 (s, 1H); $C_{24}H_{29}N_5O_2$ *m/z* 420 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0946] 168

[0947] N-(5-플루오로피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (168).

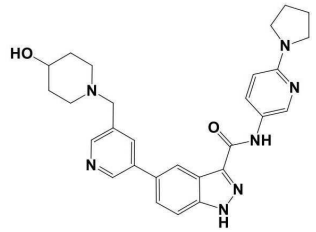
[0948] 백색 고체 (286 mg, 0.66 mmol, 56% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 7.81-7.86 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=1.7Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 14.07 (brs, 1H); $C_{24}H_{23}FN_6O$ *m/z* 431.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0949] 169

[0950] N-(6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (169).

[0951] 황색 고체 (33 mg, 0.06 mmol, 53.8% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.32-1.43 (m, 4H), 1.45-1.57 (m, 4H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.33-2.44 (m, 4H), 3.04 (t, *J*=10Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.80 (ABq, *J*=10Hz, 2H), 7.99 (d, *J*=7Hz, 2H), 8.47 (d, *J*=10Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); $C_{29}H_{33}N_7O_2$ *m/z* 512.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

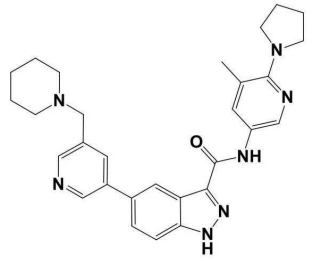


170

[0952]

[0953] 5-(5-(4-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (170).

[0954] 황색 고체 (125.4 mg, 0.25 mmol, 73.2% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.93-1.96 (m, 4H), 2.09-2.12 (m, 2H), 2.70-2.72 (m, 2H), 3.37-3.39 (m, 4H), 3.46-3.47 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 4.52 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.46 d, *J*=9Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.44-8.48 (m, 2H), 8.49 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.80 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 10.20 (s, 1H), 13.85 (s, 1H); $C_{28}H_{31}N_7O_2$ *m/z* 498 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

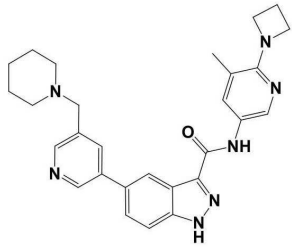


172

[0955]

[0956] N-(5-메틸-6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (172).

[0957] 황색 고체 (186 mg, 0.38 mmol, 72.2% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.34-1.43 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 4H), 1.82-1.89 (m, 4H), 2.30 s, 3H), 2.33-2.42 (m, 4H), 3.43 (t, *J*=6.6Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 7.81 (ABq, *J*=10Hz, 2H), 7.89 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.38 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=8Hz, 2H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.24 (s, 1H), 13.86 (s, 1H); $C_{29}H_{33}N_7O$ *m/z* 496.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

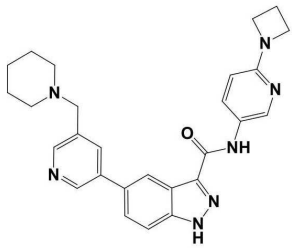


173

[0958]

[0959] N-(6-(아제티딘-1-일)-5-메틸피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (173).

[0960] 황색 고체 (184 mg, 0.38 mmol, 62.6% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.35-1.43 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.22 (quin, *J*=7Hz, 2H), 2.34-2.42 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 4.00 (t, *J*=7Hz, 4H), 7.81 (ABq, *J*=10Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.47 (d, *J*=10Hz, 2H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.24 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); $C_{28}H_{31}N_7O$ *m/z* 482.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

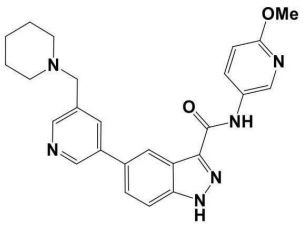


174

[0961]

[0962] N-(6-(아제티딘-1-일)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (174).

[0963] 백색 고체 (14.9 mg, 0.03 mmol, 11.0% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 4H), 2.32 (quin, *J*=7Hz, 2H), 2.35-2.42 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.92 (t, *J*=7Hz, 4H), 6.39 (d, J=9Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.98 (dd, J=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.42-8.53 (m, 3H), 8.78-8.84 (m, 1H), 10.27 (s, 1H), 13.87 (s, 1H);$C_{27}H_{29}N_7O$ *m/z* 468.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

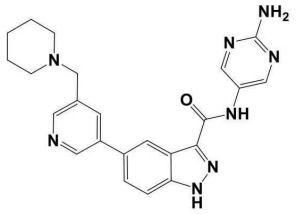


175

[0964]

[0965] N-(6-M에톡시피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (175).

[0966] 백색 고체 (31.2 mg, 0.07 mmol, 25.8% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 4H), 2.33-2.42 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.84 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.81 (ABq, *J*=12Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (dd, *J*=9Hz, *J*=2.7Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=10Hz, *J*=1Hz, 2H), 8.65 (d, *J*=2.6Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.50 (s, 1H), 13.91 (brs, 1H); $C_{25}H_{26}N_6O_2$ *m/z* 443.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

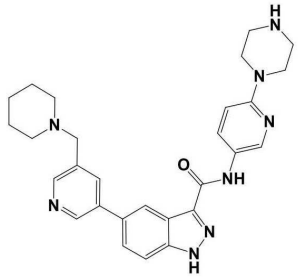


176

[0967]

[0968] N-(2-아미노피리미딘-5-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (176).

[0969] 황색 고체 (412 mg, 0.96 mmol, 52.5% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.37-1.43 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 4H), 2.35-2.41 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 7.81 (ABq, *J*=10Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.47 (dd, *J*=12Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.32 (s, 1H), 13.91 (s, 1H); $C_{23}H_{24}N_8O$ *m/z* 429.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

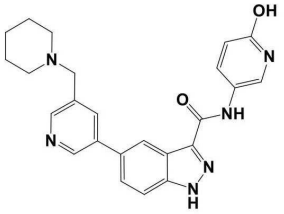


177

[0970]

[0971] N-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (177).

[0972] 황갈색 고체 (160 mg, 0.32 mmol, 28.5% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.37-1.43 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 4H), 2.34-2.41 (m, 4H), 2.79 (t, *J*=5Hz, 4H), 3.36 (t, *J*=5Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.82 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.81 (ABq, *J*=10Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.02 (dd, *J*=9Hz, *J*=2.7Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.57 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.81 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.29 (s, 1H); $C_{28}H_{32}N_8O$ *m/z* 497.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

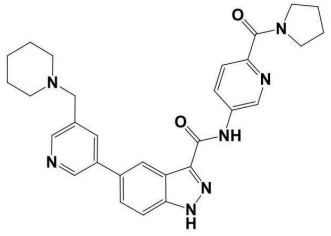


178

[0973]

[0974] N-(6-하이드록시피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (178).

[0975] 황색 고체 (78.3 mg, 0.18 mmol, 52.4% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 4H), 2.35-2.42 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.38 (d, *J*=10Hz, 1H), 7.80 (ABq, *J*=11Hz, 2H), 7.83 (dd, *J*=10Hz, *J*=3Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.80 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 11.42 (brs, 1H), 13.87 (brs, 1H); $C_{24}H_{24}N_6O_2$ *m/z* 429.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

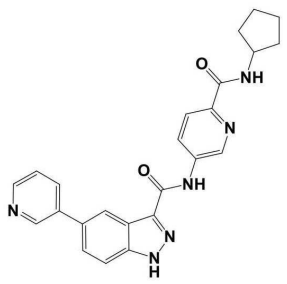


179

[0976]

[0977] 5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-N-(6-(피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (179).

[0978] 연황색 고체 (61 mg, 0.12 mmol, 37.8% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.37-1.43 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 4H), 1.82-1.90 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.17 (d, *J*=5Hz, 2H), 3.51 (t, *J*=7Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.70 (t, *J*=7Hz, 2H), 7.79 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.84 (Abq, *J*=11Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.46 (dd, *J*=9Hz, *J*=2.5Hz, 1H), 8.48 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.82 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.10 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.91 (s, 1H), 14.05 (brs, 1H); $C_{29}H_{31}N_7O_2$ *m/z* 510.6 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

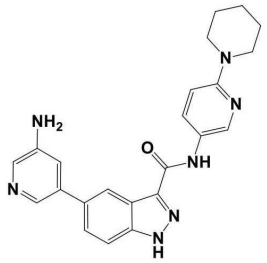


181

[0979]

[0980] N-(6-(시클로펜틸카르바모일)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (181).

[0981] 연황색 고체 (18 mg, 0.04 mmol, 16.6% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.50-1.64 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 4H), 4.24 (quin, *J*=8Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.84 (ABq, 2H), 8.03 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.45 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (dd, *J*=9Hz, *J*=2,5Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.94 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.16 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 14.08 (brs, 1H); $C_{24}H_{22}N_6O_2$ *m/z* 427.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

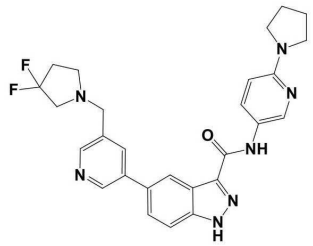


182

[0982]

[0983] 5-(5-아미노피리딘-3-일)-N-(6-(피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (182).

[0984] 황색 고체 (23.4 mg, 0.06 mmol, 19.4% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.51-1.63 (m, 6H), 3.47 (t, *J*=5Hz, 4H), 5.45 (s, 2H), 6.83 (d, *J*=10Hz, 1H), 7.24 (t, *J*=2Hz, 1H), 7.73 (dq, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 2H), 7.94 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.00 (dd, *J*=9Hz, *J*=2.5Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 13.84 (s, 1H); $C_{23}H_{23}N_7O$ *m/z* 414.3 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



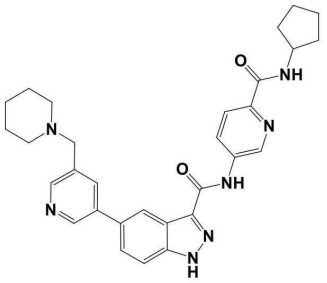
183

[0985]

[0986] 5-(5-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (183).

[0987] 황색 고체 (307 mg, 0.61 mmol, 39.6% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.95 (t, *J*=6.5Hz, 4H), 2.28 (tt, *J*=13.5Hz, *J*=7Hz, 2H), 2.76 (t, *J*=7Hz, 2H), 2.94 (t, *J*=13.5Hz, 2H), 3.38 (t, *J*=6.5Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 6.46 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.81 (dq, *J*=8.5Hz, *J*=1.5Hz, 2H), 7.97 (dd, *J*=9Hz, *J*=2.5Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.84 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.23 (s, 1H), 13.87 (s,

1H); $C_{27}H_{27}F_2N_7O$ *m/z* 504.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

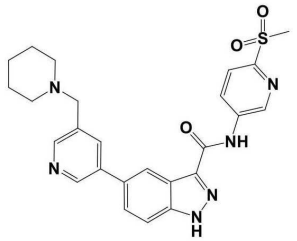


184

[0988]

[0989] N-(6-(시클로펜틸카르바모일)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (184).

[0990] 백색 고체 (3.2 mg, 0.01 mmol, 18.5% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.43-1.64 (m, 8H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.38 (brs, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.24 (quin, *J*=7Hz, 1H), 7.84 (ABq, *J*=10Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.48 (dd, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.55 (dd, *J*=9Hz, *J*=2.5Hz, 1H), 8.82 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 9.16 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 10.98 (s, 1H), 14.06 (brs, 1H); $C_{30}H_{33}N_7O_2$ *m/z* 524.5 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

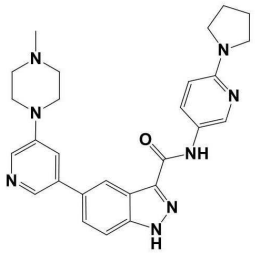


185

[0991]

[0992] N-(6-(메틸설포닐)피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸) 피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (185).

[0993] 백색 고체 (72 mg, 0.15 mmol, 56.4% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 4H), 2.39 (brs, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 8.49 (dd, *J*=10Hz, *J*=1.5Hz, 2H), 8.83 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 9.26 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 11.19 (s, 1H), 14.13 (brs, 1H); $C_{25}H_{26}N_6O_3S$ *m/z* 491.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



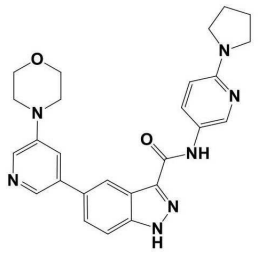
186

[0994]

[0995] 5-(5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)-N-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (186).

[0996] 황색 고체 (196 mg, 0.41 mmol, 47.8% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.89-1.98 (m, 4H), 2.27 (brs, 3H), 3.25-3.42 (m, 12H), 6.45 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.77 (q, *J*=8.5Hz, 2H), 7.96 (d, *J*=6.5Hz, 1H),

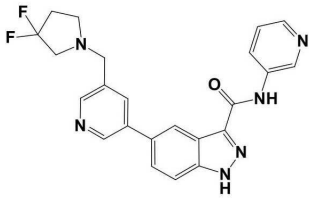
8.31 (d, *J*=5.5Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 13.83 (s, 1H); $C_{27}H_{30}N_8O$ *m/z* 483.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[0997] 187

[0998] 5-(5-모르폴리노피리딘-3-일)-N-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (187).

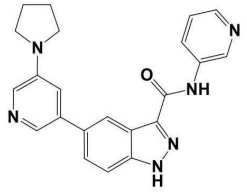
[0999] 백색 고체 (92 mg, 0.20 mmol, 43.5% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (t, *J*=6.5 Hz, 4H), 3.28 (t, *J*=4.5Hz, 4H), 3.38 (t, *J*=6.5Hz, 4H), 3.78 (t, *J*=4.5Hz, 4H), 6.45 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (dq, *J*=8.5Hz, *J*=1.5Hz, 2H), 7.96 (dd, *J*=9Hz, *J*=2.5Hz 1H), 8.33 (dd, *J*=6.5Hz, *J*=3Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.49 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 10.21 (s, 1H), 13.83 (s, 1H); $C_{26}H_{27}N_7O_2$ *m/z* 470.5 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[1000] 188

[1001] 5-(5-((3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (188).

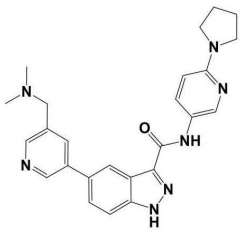
[1002] 백색 고체 (209 mg, 0.48 mmol, 56.6% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 2.23-2.32 (m, 2H), 2.76 (t, *J*=7Hz, 2H), 2.94 (t, *J*=13.5Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 7.40 (q, *J*=8Hz, 1H), 7.83 (dq, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.53 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.85 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 9.08 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.01 (brs, 1H); $C_{23}H_{20}F_2N_6O$ *m/z* 435.2 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



[1003] 189

[1004] N-(피리딘-3-일)-5-(5-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (189).

[1005] 백색 고체 (30 mg, 0.08 mmol, 26.0% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.91-2.05 (m, 4H), 3.33-3.39 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 7.40 (q, *J*=8Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.96 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.07 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 13.97 (brs, 1H); $C_{22}H_{20}N6O$ *m/z* 385.2 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



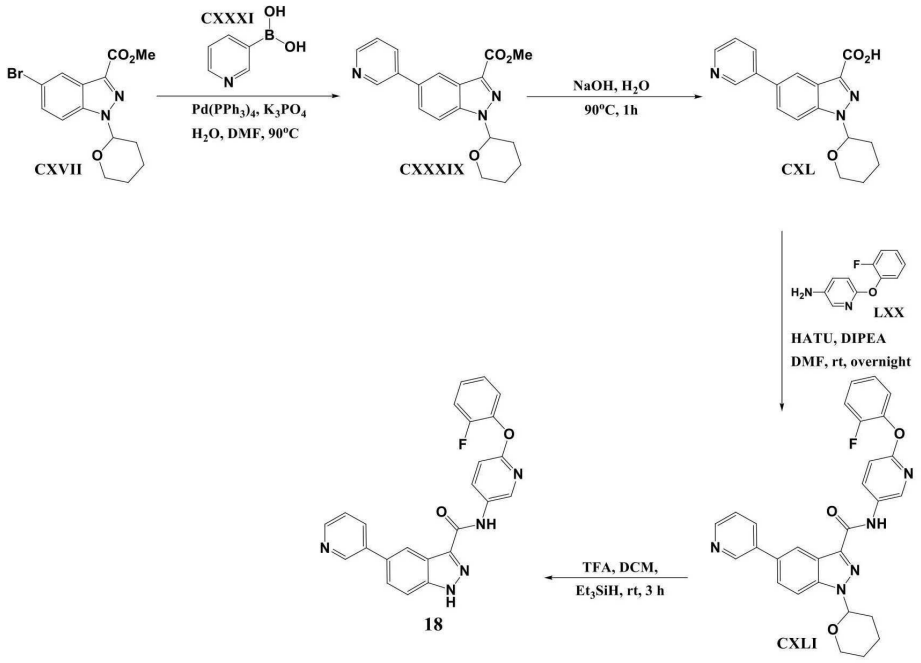
[1006] 190

[1007] 5-(5-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-N-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (190).

[1008] 백색 고체 (142 mg, 0.32 mmol, 39.7% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.92-1.97 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 3.35-3.40 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 6.46 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.80 (dq, *J*=9Hz, *J*=1.5Hz, 2H), 7.97 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.46-8.50 (m, 3H), 8.82 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 13.86 (brs, 1H);$C_{25}H_{27}N_7O$ *m/z* 442.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[1009] 실시예 6

[1010] N-(6-(2-플루오로페녹시)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (18)의 제조는 아래의 반응식 32에서 도시된다.



[1011]

[1012] 반응식 32

[1013] 단계 1

[1014] DMF (80 mL) 및 물 (16 mL) 내 메틸 5-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (CXVII)의 용액에 (7.0 g, 20.6 mmol) K_3PO_4 (6.56 g, 30.9 mmol), 피리딘-3-일보론산 (CXXXI) (2.79 g, 22.7 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1.19 g, 1.03 mmol)를 부가했다. 용액을 아르곤으로 퍼지했고 3 h 동안 90°C에서 가열했다. 용액을 실온까지 냉각시켰고 그 다음 감소된 압력 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 내에 용해시켰고 물을 이용하여 세척했고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰고, 여과했고 그 다음 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제했고 (100% DCM → 1.5:98.5 MeOH:DCM) rt에서 고형화된 주황색 오일로서 메틸 5-(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실레이트 (CXXXIX)를 수득했다 (6.28 g, 18.6 mmol, 90% 수율). $C_{19}H_{19}N_3O_3$ *m/z* 338.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[1015] 단계 2

[1016] 중간체 5-(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카르복실산 (CXL)의 제조를 반응식 25, 단계 4에 열거된 절차에 따라 수행했다. 백색 고체 (900 mg, 2.78 mmol, 15% 수율). $C_{18}H_{17}N_3O_3$ *m/z* 324.1 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

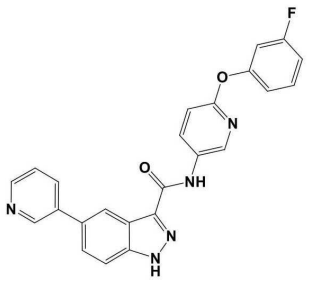
[1017] 단계 3

[1018] 중간체 N-(6-(2-플루오로페녹시)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (CXLI)의 제조를 반응식 28, 단계 3에 열거된 절차에 따라 수행했다. 황색 고체 (207 mg, 0.41 mmol, 66% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.60-1.69 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 3.84 (dt, *J*=11Hz, *J*=4Hz, 1H), 3.99 (t, *J*=11Hz, 1H), 6.07 (dd, *J*=10Hz, *J*=2Hz, 1H), 6.98 (dd, *J*=3Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.14 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=9Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=9Hz, 1H), 8.25 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.37 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.64 (dd, *J*=5Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.66 (d, *J*=3Hz, 1H), 9.00 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.59 (s, 1H); $C_{29}H_{24}FN_5O_3$ *m/z* 509.2 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[1019] 단계 4

[1020] N-(6-(2-플루오로페녹시)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (18)의 제조를 반응식 28, 단계 4에 열거된 절차에 따라 수행했다. 백색 고체 (128 mg, 0.30 mmol, 54.7% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.16 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.23-7.39 (m, 4H), 7.52 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 8.13 (td, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.38 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.59 (dd, *J*=5Hz, *J*=1Hz, 1H), 8.93 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.65 (s, 1H), 13.96 (brs, 1H); $C_{24}H_{16}FN_5O_2$ *m/z* 426.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

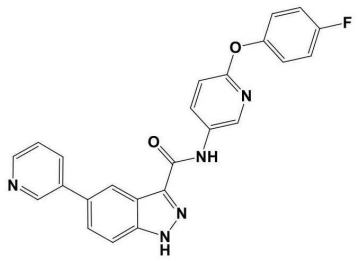
[1021] 상기 실시예 6에서 기술된 절차에 따라서 다음의 화합물을 제조했다.



[1022] 19

[1023] N-(6-(3-플루오로페녹시)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 19.

[1024] 황색 고체 (148 mg, 0.35 mmol, 89.3% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 6.98 (dd, *J*=8Hz, *J*=2Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.13 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.44 (q, *J*=7Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.14 (td, *J*=6Hz, *J*=2Hz, 1H), 8.40 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.60 (dd, *J*=5Hz, *J*=1Hz, 1H), 8.69 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.93 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.71 (s, 1H), 13.99 (s, 1H); $C_{24}H_{16}FN_5O_2$ *m/z* 426.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.



20

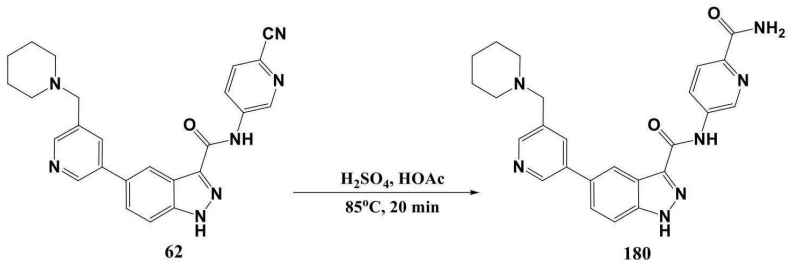
[1025]

[1026] N-(6-(4-플루오로페녹시)피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 20.

[1027] 백색 고체 (82 mg, 0.19 mmol, 91.8% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.08 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.67 (dd, *J*=8Hz, *J*=5Hz, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H), 8.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.36 (dd, *J*=9Hz, *J*=3Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=3Hz, 1H), 8.66 (dd, *J*=5Hz, *J*=1Hz, 1H), 9.02 (d, 2Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 14.00 (s, 1H);$C_{24}H_{16}FN_5O_2$ *m/z* 426.0 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[1028] 실시예 7

[1029] N-(6-카르바모일피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (180)의 제조는 아래의 반응식 33에서 도시된다.



[1030]

[1031] 반응식 33

[1032] 단계 1

[1033] 85°C에서 가열된 빙초산 내 (2 mL) N-(6-시아노피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (62)의 용액에 (200 mg, 0.45 mmol) 적상 황산 (2 mL)을 조심스럽게 부가했다. 반응물을 또 다른 20 분 동안 85°C에서 가열했고 이후 얼음 내로 부었다. 저온 5N NH_4OH를 이용하여 용액을 염기성화시켰다. 형성된 고체를 여과했고, 저온 세척을 이용하여 세척했고 진공 하에서 건조시켰다. 건조 고체를 DCM 내 현탁했고 몇 방울의 MeOH을 부가했다. 불용성 고체를 여과했고 폐기했다. 여과물을 농축시켰고 DCM 내 다시 현탁했고, 15 분 동안 끓였고 여과했다. 고체를 진공 하에서 건조시켜 백색 고체로서 N-(6-카르바모일피리딘-3-일)-5-(5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드 (180)를 수득했다 (192 mg, 0.42 mmol, 93.7% 수율). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.42 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=9Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.54 (dd, *J*=9Hz, *J*=2.5Hz, 1H), 8.80 (d, *J*=2Hz, 1H), 9.15 (d, *J*=2Hz, 1H), 10.83 (brs, 1H); $C_{25}H_{25}N_7O_2$ *m/z* 456.4 (M+H)에 대해 발견되는 ESIMS.

[1034] 투여 및 약제학적 조성물

[1035] 몇몇의 구체예는 다음을 포함하는 약제학적 조성물로서 본 명세서에서 기술된 화합물의 투여를 포함한다: (a) 인다졸-3-카복사마이드, 또는 그의 해당하는 거울상이성질체, 다이아스테레오머 또는 호변 이성질체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 안전한 및 치료적으로 효과적인 양; 및 (b) 약제학적으로 허용 가능한 담체.

[1036] 몇몇의 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 방법은 본 발명의 화합물을 다른 알려져 있는 물질과의 조합으로 (함께 또는 순차적으로 투여하는) 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[1037] 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염의 투여는, 경구, 피하, 정맥 내, 비강 내, 국소적으로, 피부 경유, 복막 내, 근 내, 폐 내, 질 내, 직장 내, 귀 내, 신경-귀 내, 안 내, 결막 하, 전안방 주사를 통한, 유리체강 내, 복막 내, 척추강 내, 낭종 내, 늑막 내, 상처 관개를 통한, 볼 내, 복부 내, 관절 내, 청각 내, 기관지 내, 낭 내, 뇌막 내, 흡입을 통한, 기관 내 또는 기관지 내 점적을 통한, 폐 강 내로 직접 점적을 통한, 척수 내, 활막 내, 흉부 내, 흉강 삽관 관개를 통해, 경막 외, 고실 내, 수조 내, 혈관 내, 심실 내, 골 내, 감염된 골의 관개를 통한, 또는 보철 장치를 갖는 임의의 혼화재의 일부로서 적용을 통한 유사한 활용을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 물질에 대한 투여의 임의의 허용되는 방식일 수 있다. 경구 및 비경구적 투여는 징후를 치료하는데 있어서 통상적이다.

[1038] 약제학적 용도로 의도된 본 발명의 화합물은 결정질 또는 무정형 생성물로서 투여될 수 있다.약제학적으로 허용 가능한 조성물은 고체, 반-고체, 액체, 용액, 콜로이드질, 리포솜, 에멀젼, 현탁액, 복합체, 코아세르베이트 및 에어로졸을 포함할 수 있다. 투여 형태, 가령, *예를 들어*, 정제, 캡슐, 분말, 액체, 현탁액, 좌제, 에어로졸, 삽입물, 제어된 방출 등. 투여 형태는, 예를 들어, 고체 플러그, 분말, 또는 필름으로서 방법 가령 침전, 결정화, 밀링, 그라인딩, 초임계 유체 가공, 코아세르베이션, 복합 코아세르베이션, 캡슐화, 유화, 복합체화, 동결건조, 분무 건조, 또는 증발 건조에 의해 얻어질 수 있다. 극초단파 또는 무선 주파수 건조는 본 목적을 위해 사용될 수 있다. 화합물은 선결정된 비율로 연장 및/또는 시한, 펄스된 투여를 위한, 데포 주사, 삼투압 펌프, 알약 (정제 및 또는 캡슐), 피부 경유 (포함하는 전기 수송) 패치, 삽입물 등을 포함하는, 지속적인 또는 제어된 방출 투여 형태로 또한 투여될 수 있다.

[1039] 화합물은 단독으로 또는 더욱 전형적으로 종래의 약제학적 담체, 부형제 등과의 조합으로 투여될 수 있다. 용어 "부형제"는 본 발명의 화합물(들) 외에 임의의 성분을 서술하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 이온 교환기, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 자가-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS) 가령 d-α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트, 약제학적 투여 형태로 사용되는 계면활성제 가령 Tweens, 폴록사머 또는 다른 유사한 고분자 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 가령 인간 혈청 알부민, 완충제 물질 가령 포스페이트, 트리스, 글리신, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세라이드 혼합물, 가령 프로타민 설페이트, 디소듐 수소 포스페이트, 포타슘 수소 포스페이트, 소듐-클로라이드, 아연 염, 콜로이드질 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 및 양모지를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 시클로덱스트린 가령 α-, b, 및 γ-시클로덱스트린, 또는 화학적으로 개질된 유도체 가령 하이드록시알킬시클로덱스트린, 포함하는 2- 및 3-하이드록시프로필-b-시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체는 본 명세서에서 기술된 화학식의 화합물의 전달을 향상시키기 위해 또한 유리하게는 사용될 수 있다. 비-독성 담체로 구성된 잔부와 함께 0.005% 내지 100%의 범위인 본 명세서에서 기술된 것과 같은 화합물을 함유하는 투여 형태 또는 조성물은 제조될 수 있다. 고려되는 조성물은 0.001%-100%, 하나의 구체예에서 0.1-95%, 또 다른 구체예에서 75-85%, 추가의 구체예에서 20-80% 활성 성분을 함유할 수 있다, 그러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 본 업계의 숙련가에게 알려져 있거나 분명할 것이다; 예를 들어, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins. 2005) 참조.

[1040] 하나의 바람직한 구체예에서, 조성물은 단위 투여 형태 가령 알약 또는 정제의 형태를 취하고 따라서 조성물은, 활성 성분과 함께, 희석제 가령 락토오스, 수크로오스, 디칼슘 포스페이트, 등; 윤활제 가령 마그네슘 스테아레이트 등; 및 결합제 가령 전분, 검 아카시아, 폴리비닐피롤리딘, 젤라틴, 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체 등을 함유할 수 있을 것이다. 또 다른 고체 투여 형태에서, 분말, 마룸(marume), 용액 또는 현탁액 (*예를 들어*, 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일, PEG's, 폴록사머 124 또는 트리글리세라이드 내)은 캡슐 (젤라틴 또는 셀룰로오스 염기 캡슐) 내에서 캡슐화된다. 두 활성 성분이 물리적으로 분리된 단위 투여 형태; *예를 들어*, 각각 약물의 과립 (또는 캡슐 내 정제)을 갖는 캡슐; 두-층 정제; 두-칸 겔 캡, 등이 또한 고려된다. 장용성 코팅된 또는 지연된 방출 경구 투여 형태는 또한 고려된다.

[1041] 액체 약제학적으로 투여 가능한 조성물은, 예를 들어, 상기 정의된 것과 같은 활성 화합물 및 담체 (*예를 들어*, 물, 식염수, 수용성 덱스트로오스, 글리세롤, 글리콜, 에탄올 등) 내 임의의 약제학적 보조제를 용해시키는 것, 분산시키는 것 등에 의해 제조되어 용액, 콜로이드, 리포솜, 에멀젼, 복합체, 코아세르베이트 또는 현탁액을 형성할 수 있다. 요망된다면, 약제학적 조성물은 소량의 비독성 보조 물질 가령 습윤제, 유화제, 공-용매, 가용화

제, pH 완충제 등 (*예를 들어*, 소듐 아세테이트, 소듐 시트레이트, 시클로덱스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 아세테이트, 트리에탄올아민 올리에이트, 등)을 또한 함유할 수 있다.

[1042] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 0.25 mg/사람Kg 내지 50 mg/사람Kg이다.

[1043] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 0.25 mg/사람Kg 내지 20 mg/사람Kg이다.

[1044] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 0.50 mg/사람Kg 내지 19 mg/사람Kg이다.

[1045] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 0.75 mg/사람Kg 내지 18 mg/사람Kg이다.

[1046] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 1.0 mg/사람Kg 내지 17 mg/사람Kg이다.

[1047] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 1.25 mg/사람Kg 내지 16 mg/사람Kg이다.

[1048] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 1.50 mg/사람Kg 내지 15 mg/사람Kg이다.

[1049] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 1.75 mg/사람Kg 내지 14 mg/사람Kg이다.

[1050] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 2.0 mg/사람Kg 내지 13 mg/사람Kg이다.

[1051] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 3.0 mg/사람Kg 내지 12 mg/사람Kg이다.

[1052] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 4.0 mg/사람Kg 내지 11 mg/사람Kg이다.

[1053] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 단위 투여량은 5.0 mg/사람Kg 내지 10 mg/사람Kg이다.

[1054] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 정밀한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태로 제공된다.

[1055] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 정밀한 투여량의 하루 2회 투여에 적합한 단위 투여 형태로 제공된다.

[1056] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 정밀한 투여량의 하루 3회 투여에 적합한 단위 투여 형태로 제공된다.

[1057] 주사제를, 액체 용액, 콜로이드, 리포솜, 복합체, 코아세르베이트 또는 현탁액으로서, 에멀젼으로서, 또는 주사 이전에 액체로의 재구성에 적합한 고체 형태로 종래의 형태로 제조할 수 있다. 그러한 비경구적 조성물 내에 함유된 활성 화합물의 백분율은 그의 특정한 성질, 뿐만 아니라 화합물의 활성 및 대상의 필요에 고도로 의존한다. 하지만, 용액 내 0.01% 내지 10%의 활성 성분의 백분율이 이용 가능하고, 조성물이, 이후 상기 백분율로 희석될 수 있는 고체 또는 현탁액이라면 더 높을 수 있다.

[1058] 몇몇의 구체예에서, 주사는 힘줄 내 주사일 수 있다.

[1059] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 용액 내 0.1-10%의 활성 물질을 포함할 것이다.

[1060] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 용액 내 0.1-5%의 활성 물질을 포함할 것이다.

[1061] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 용액 내 0.1-4%의 활성 물질을 포함할 것이다.

[1062] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 용액 내 0.15-3%의 활성 물질을 포함할 것이다.

[1063] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 용액 내 0.2-2%의 활성 물질을 포함할 것이다.

[1064] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 1-96 시간의 기간 동안 정맥 내 주입에 의한 연속적인 투여에 적합한 투여 형태로 제공된다.

[1065] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 1-72 시간의 기간 동안 정맥 내 주입에 의한 연속적인 투여에 적합한 투여 형태로 제공된다.

[1066] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 1-48 시간의 기간 동안 정맥 내 주입에 의한 연속적인 투여에 적합한 투여 형태로 제공된다.

[1067] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 1-24 시간의 기간 동안 정맥 내 주입에 의한 연속적인 투여에 적합한 투여 형태로 제공된다.

[1068] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 1-12 시간의 기간 동안 정맥 내 주입에 의한 연속적인 투여에 적합한 투여 형태로 제공된다.

[1069] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 1-6 시간의 기간 동안 정맥 내 주입에 의한 연속적인 투여에 적합한 투여 형태로

제공된다.

[1070] 몇몇의 구체예에서, 이러한 조성물은 5 mg/m^2 내지 300 mg/m^{2}의 투여량으로 인간에 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[1071] 몇몇의 구체예에서, 이러한 조성물은 5 mg/m^2 내지 200 mg/m^{2}의 투여량으로 인간에 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[1072] 몇몇의 구체예에서, 이러한 조성물은 5 mg/m^2 내지 100 mg/m^{2}의 투여량으로 인간에 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[1073] 몇몇의 구체예에서, 이러한 조성물은 10 mg/m^2 내지 50 mg/m^{2}의 투여량으로 인간에 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[1074] 몇몇의 구체예에서, 이러한 조성물은 50 mg/m^2 내지 200 mg/m^{2}의 투여량으로 인간에 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[1075] 몇몇의 구체예에서, 이러한 조성물은 75 mg/m^2 내지 175 mg/m^{2}의 투여량으로 인간에 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[1076] 몇몇의 구체예에서, 이러한 조성물은 100 mg/m^2 내지 150 mg/m^{2}의 투여량으로 인간에 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[1077] 하나의 바람직한 구체예에서, 조성물은 예를 들어, 네뷸라이저, 정량 흡입기, 분무기(atomizer), 미스터(mister), 에어로졸, 건조 분말 흡입기, 취입기, 액체 점적 또는 다른 적합한 장치 또는 기술을 통해 기도(비강 및 폐를 포함하는)에 투여될 수 있다.

[1078] 몇몇의 구체예에서, 비강 점막으로의 전달을 위해 의도된 에어로졸은은 코를 통한 흡입을 위해 제공된다. 비강으로의 최적의 전달을 위해, 약 5 내지 약 100 미크론의 흡입된 입자 크기가 유용하고, 약 10 내지 약 60 미크론의 입자 크기가 바람직하다. 비강 전달을 위해, 더욱 큰 흡입된 입자 크기는 비강 점막에의 충격을 최대화하기 위해 및 투여하는 제제의 폐 침착을 최소화 또는 예방하기 위해 요망된다. 몇몇의 구체예에서, 폐로의 전달을 위해 의도된 에어로졸은은 코 또는 입을 통한 흡입을 위해 제공된다. 폐로의 최적의 전달을 위해, 10 μm 이하의 흡입된 공기 역학적 입자 크기가 유용하고, 약 0.1 내지 10 미크론의 공기 역학적 입자 크기가 바람직하다. 흡입된 입자는, 용해된 약물을 함유하는 액적, 현탁된 약물 입자를 함유하는 액적 (약물은 현탁 배지 내에서 불용성인 경우), 순 약물 물질의 건조 입자, 부형제를 포함하는 약물 물질, 리포솜, 에멀젼, 콜로이드질 시스템, 코아세르베이트, 약물 나노입자의 응집체, 또는 박혀있는 약물 나노입자를 함유하는 희석제의 건조 입자로서 정의될 수 있다.

[1079] 몇몇의 구체예에서, 호흡기 전달 (전신 또는 국소)로 의도된 본 명세서에서 개시된 화학식 (I)의 화합물은 수용성 제제로서, 비-수용성 용액 또는 현탁액으로서, 알코올 유무에 관계 없이 할로겐화 하이드로탄소 압축가스의 현탁액 또는 용액으로서, 콜로이드질 시스템으로서, 에멀젼으로서, 코아세르베이트 또는 건조 분말로서 투여될 수 있다. 수용성 제제는 유압 또는 초음파 분무(atomization)를 이용하는 액체 네뷸라이저에 의해 또는 개질된 미세펌프 시스템 (연무 흡입기, Aerodose® 또는 AERx® 시스템과 같은)에 의해 에어로졸화 될 수 있다. 압축가스-계 시스템은 적합한 가압 정량 흡입기 (pMDIs)를 사용할 수 있다. 건조 분말은, 약물 물질을 효과적으로 분산시킬 수 있는 건조 분말 흡입기 장치 (DPIs)를 사용할 수 있다. 요망되는 입자 크기 및 분포는 적절한 장치를 선택하는 것에 의해 얻어질 수 있다.

[1080] 몇몇의 구체예에서, 본 명세서에서 개시된 화학식 (I)의 조성물은 다양한 방법에 의해 귀로투여될 수 있다. 예를 들어, 원창(round window) 카테터 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,440,102 및 6,648,873)가 사용될 수 있다.

[1081] 그렇지 않으면, 제제는 외이 및 중이 사이에서의 사용을 위한 심지 내로 포함되거나 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,120,484) 콜라겐 스폰지 또는 다른 고체 지지체로 흡수될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,164,559).

[1082] 요망된다면, 본 발명의 제제는 겔 제제로 포함될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,474,752 및

6,911,211).

[1083] 몇몇의 구체예에서, 귀로의 전달을 위해 의도된 본 명세서에서 개시된 화학식 (I)의 화합물은 직접 중이 또는 내이 (달팽이관) 내로 바늘을 통해 또는 달팽이관 삽입물 탐침 전극 채널 또는 가령 달팽이관 내로 측두골을 통한 바늘 하지만 이에 제한되지 않는 대체 제조된 약물 전달 채널을 통해 삽입된 펌프 및 전달 시스템을 거쳐 투여될 수 있다.

[1084] 다른 선택권은 본 목적을 위해 박막 내로 조각된 다중채널 전극 또는 특별히 내장된 약물 전달 채널 (경로)을 갖는 전극 상에 코팅된 박막을 통한 펌프를 거치는 전달을 포함한다. 다른 구체예에서 산성 또는 염기성 고체 게시클리딘은 외부 또는 내부 삽입된 펌핑 시스템의 저장소로부터 전달될 수 있다.

[1085] 본 발명의 제제는 중이, 내이, 또는 달팽이관 내로 고실 내 주사에 의해 귀로 또한 투여될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,377,849 및 11/337,815).

[1086] 치료적 물질의 고실 내 주사는 중이 및/또는 내이 내로 고실 막 뒤 치료적 물질을 주사하는 기술이다. 하나의 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 제제는 경고실 주사를 통해 원창(round window) 막 상에 직접 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 귀-허용 가능한 제제의 이온 채널 조절제는 내이로의 비-경고실 접근법을 통해 원창(round window) 막 상에 투여된다. 부가적인 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 제제는 와우각창릉(crista fenestrae) 달팽이관의 변형을 포함하는 원창(round window) 막에 대한 수술적 접근법을 통해 원창(round window) 막 상에 투여된다.

[1087] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은, 종래의 좌제 베이스 가령 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드, 뿐만 아니라 합성 중합체 가령 폴리비닐피롤리돈, PEG (PEG 연고와 같은) 등을 함유하는, 직장 조성물 가령 관장제, 직장 겔, 직장 발포제, 직장 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제, 또는 정체 관장제로 제제화된다. 조성물의 좌제 형태에서, 임의로 코코아 버터와 조합된, 저 융점 왁스 가령, 하지만, 이에 제한되지 않는 지방산 글리세라이드의 혼합물은 제1 용융된다.

[1088] 보통의 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고 그러므로 직장 내 용융 또는 침식/용해되고 약물을 방출하는 약물을 적합한 비-자극성 부형제와 혼합하는 것에 의해 약물의 직장 투여를 위한 좌제 (용액, 콜로이드, 현탁액 또는 복합체로서)를 제조할 수 있다. 그러한 물질은 코코아 버터, 글리세린화 젤라틴, 수소화 식물성 오일, 폴록사머, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르의 혼합물을 포함한다.

[1089] 몇몇의 구체예에서, 조성물은 피부 경유 패치에 의해 투여될 수 있다.

[1090] 전달의 다른 방식은 생분해성 또는 비-생분해성 스캐폴드를 사용하는 것을 포함한다.

[1091] 농도 및 투여량 값은 완화되어야 하는 병태의 중증도에 의하여 또한 달라질 수 있다는 것을 주지해야 한다. 임의의 특정한 환자를 위해, 특정한 투여량 섭생은 개별 필요 및 조성물의 투여를 투여 또는 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 따라 조정되어야 하고, 본 명세서에서 설명된 농도 범위는 오로지 예시적이고 청구된 조성물의 범위 또는 실행을 제한하려고 하지 않는다는 것이 추가로 이해되어야 한다.

[1092] 고체 조성물은, 약물의 물리화학적 특징, 요망되는 용해 비율, 비용 고려사항, 및 다른 기준에 따라 다양한 상이한 유형의 투여 형태로 제공될 수 있다. 하나의 구체예에서, 고체 조성물은 단일 단위이다. 이것은 약물의 1-단위 투여량은 단일, 물리적으로 성형된 고체 형태 또는 물품 내에 포함되는 것을 시사한다. 다시 말해서, 단위가 비응집성인 다중 단위 투여 형태와 대조적으로, 고체 조성물은 응집성이다.

[1093] 고체 조성물에 대한 투여 형태로서 사용될 수 있는 단일 단위의 예시는 정제, 가령 압축된 정제, 필름-상 유닛, 포일-상 유닛, 웨이퍼, 동결건조된 매트릭스 유닛, 등을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 고체 조성물은 고도로 다공성 동결건조 형태이다. 때때로 웨이퍼 또는 동결건조된 정제로 또한 불리는, 그러한 동결 건조물은, 활성 화합물의 급속한 용해를 또한 가능하게 하는, 그들의 급속한 분해에 특히 유용하다.

[1094] 반면에, 몇몇의 적용에 대해 고체 조성물은 상기 정의된 것과 같은 다중 단위 투여 형태로서 또한 형성될 수 있다. 다중 유닛의 예시는 분말, 과립, 미세입자, 펠렛, 소형-정제, 비즈, 동결건조된 분말, 등이다. 하나의 구체예에서, 고체 조성물은 동결건조된 분말이다. 그러한 분산된 동결건조 시스템은 다수의 분말 입자를 포함하고, 분말의 형성에서 사용되는 동결건조 공정 때문에, 각각의 입자는 불규칙한, 다공성 미세구조를 갖고 이를 통해 분말은 물을 매우 급속하게 흡수하여 신속한 용해를 야기할 수 있다. 발포정 조성물은 화합물의 신속한 분산 및

흡수를 돕는 것으로 또한 고려된다.

[1095] 또한 급속한 약물 용해를 달성할 수 있는 또 다른 유형의 다입자 시스템은 분말, 과립, 또는 약물을 이용하여 코팅된 수용성 부형제로부터의 펠렛 유형이고, 그래서 약물은 개별 입자의 외부 표면에 위치한다. 본 유형의 시스템에서, 수용성 저 분자량 부형제는, 약물 및, 바람직하게는, 하나 또는 그 이상의 부가적인 부형제, 가령 결합제, 기공 형성제, 당류, 당 알코올, 필름-형성하는 것 중합체, 가소제, 또는 약제학적 코팅 조성물에서 사용되는 다른 부형제를 포함하는 코팅 조성물을 이용하여 이후 코팅될 수 있는 그러한 코팅된 입자의 코어의 제조에 유용하다.

[1096] 또한 키트는 본 명세서에서 제공된다. 전형적으로, 키트는 본 명세서에서 기술된 것과 같은 하나 또는 그 이상의 화합물 또는 조성물을 포함한다. 특정 구체예에서, 키트는, 예를 들어, 상기 제공된 것과 같이 화합물을 전달하거나 투여하기 위한 하나 또는 그 이상의 전달 시스템, 및 키트의 사용법 (예를 들어, 환자를 치료하기 위한 지시)을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 키트는 본 명세서에서 기술된 것과 같은 화합물 또는 조성물 및 암을 갖는 환자에 투여하기 위한 함량을 명시하는 라벨을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 키트는 본 명세서에서 기술된 것과 같은 화합물 또는 조성물 및 건병증, 피부염, 건선, 국소피부경화증, 어린선, 레이노 증후군, 및 다리에 질환으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태를 갖는 환자에 투여하기 위한; 및/또는 상처 치유를 촉진하기 위한 함량을 명시하는 라벨을 포함할 수 있다.

[1097] 본 발명의 활성 화합물의 실제 투여량은 특정한 화합물, 및 치료될 병태에 의존한다; 적절한 투여량의 선택은 본 업계의 숙련가의 지식 이내이다.

[1098] <u>치료의 방법</u>

[1099] 본 명세서에서 제공된 화합물 및 조성물은 Wnt 경로의 하나 또는 그 이상의 성분의 억제제 및/또는 조절제로서 사용될 수 있고, 이는 하나 또는 그 이상의 Wnt 단백질을 포함할 수 있고, 따라서 이상(aberrant) Wnt 신호전달이 연관된 다양한 장애 및 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 비-제한적인 실시예는 건병증, 피부염, 건선, 국소피부경화증, 어린선, 레이노 증후군, 및 다리에 질환으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태를 포함한다. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 화합물 및 조성물은 상처 치유를 촉진하기 위해 사용될 수 있다.

[1100] 몇몇의 구체예에서, 방법은, 적어도 하나의 다른 물질과의 조합으로 (동시에 또는 순차적으로), 화학식 (I)의 하나 또는 그 이상의 화합물의 그러한 치료 효과적인 양을 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[1101] 몇몇의 구체예에서, 방법은, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 임의로 적어도 하나의 다른 물질의 치료적으로 효과적인 양을 포함하는, 약제학적 조성물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[1102] 몇몇의 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태는 건병증이다. 특정 구체예에서, 건병증은 건증이다. 특정 구체예에서, 건병증은 건염이다. 특정 구체예에서, 건병증은 건초염이다.

[1103] 힘줄은 통상적으로 근육을 뼈에 연결시키는 섬유 결합 조직의 띠이다. 건강한 힘줄은 밀접하게 밀집된 유형 I 콜라겐 섬유의 평행 배열을 포함하지만 적은 양의 엘라스틴 및 프로테오글리칸을 또한 포함한다. 힘줄은 부상당하면 치유되는 것이 느릴 수 있고, 때때로 그들의 원래 강도를 되찾지 못할 수 있다. 부분 파열은, 정상 힘줄보다 약한 무질서 유형-III 콜라겐의 급속한 생성에 의해 치유된다. 힘줄의 손상된 영역 내 손상의 재발은 흔하다.

[1104] 본 발명의 방법에 의해 처리될 수 있는 힘줄은 인간 또는 포유류 신체의 임의의 힘줄을 포함한다. 힘줄의 비-제한적인 예시는 슬개골 힘줄, 전경골근 힘줄, 아킬레스 건, 햄스트링 힘줄, 반힘줄 힘줄, 박근 힘줄, 외전근 힘줄, 내전근 힘줄, 극상근 힘줄, 극하근 힘줄, 견갑하근 힘줄, 소원근 힘줄, 굴근 힘줄, 대퇴직근 힘줄, 후경골근 힘줄, 및 대퇴사두근 힘줄을 포함한다.

[1105] 몇몇의 구체예에서, 힘줄은 발 또는 발목의 힘줄; 예를 들어, 장모지신근, 장모지굴근, 장지신근, 단지신근, 장비골근, 단비골근, 단모지굴근, 장지굴근, 후경골근, 아킬레스 건, 및 족저근막이다.

[1106] 몇몇의 구체예에서, 힘줄은 다리의 힘줄; 예를 들어, 슬개골 힘줄, 전경골근 힘줄, 아킬레스 건, 햄스트링 힘줄, 반힘줄 힘줄, 박근 힘줄, 외전근 힘줄, 내전근 힘줄, 굴근 힘줄, 대퇴직근 힘줄, 후경골근 힘줄, 및 대퇴사두근 힘줄이다.

[1107] 몇몇의 구체예에서, 힘줄은 어깨의 힘줄; 예를 들어, 극상근 힘줄, 극하근 힘줄, 견갑하근 힘줄, 및 소원근 힘줄 (회전근개 복합체)이다.

[1108] 몇몇의 구체예에서, 힘줄은 팔꿈치의 힘줄; 예를 들어, 이두근 힘줄, 삼두근 힘줄, 단요측수근신근, 총 신근 힘줄, 지신근, 소지신근, 척측수근신근, 회외근, 총 굴근 힘줄, 원회내근, 요측수근굴근, 장장근, 척측수근굴근 및 천지굴근이다. 몇몇의 구체예에서, 힘줄은 손목의 힘줄이다. 몇몇의 구체예에서, 손목의 힘줄은 이두근 힘줄, 삼두근 힘줄, 단요측수근신근, 총 신근 힘줄, 지신근, 소지신근, 척측수근신근, 회외근, 총 굴근 힘줄, 원회내근, 요측수근굴근, 장장근, 척측수근굴근, 천지, 단모지굴근, 장모지굴근, 단모지외전근, 장모지외전근, 심지굴근, 천지굴근, 단모지신근, 및 장모지신근으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇의 구체예에서, 힘줄은 손의 힘줄이다. 몇몇의 구체예에서, 손의 힘줄은 단모지굴근, 장모지굴근, 단모지외전근, 장모지외전근, 심지굴근, 천지굴근, 단모지신근, 및 장모지신근으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1109] 건병증의 비-제한적인 예시는 다음을 포함한다: 쇄골 또는 슬개골 건병증, 슬개골 건염; 내측 경골 스트레스 증후군; 아킬레스 건병증, 외측 상과염 또는 "테니스 엘보;" 내측 상과염 또는 "골프 엘보;" 족저 근막염; 및 회전근개 건병증.

[1110] 몇몇의 구체예에서, 건병증은 회전근개 건병증; 예를 들어, 극상근 건병증, 극하근 건병증, 견갑하근 건병증, 및 소원근 건병증이다.

[1111] 몇몇의 구체예에서, 건병증은 외측 상박골 관절구 삽입에서, 주로 단요측수근신근 (ECRB) 힘줄 내에서 신근 근군 기원인 외측 상과염 또는 "테니스 엘보"이다. 몇몇의 구체예에서, 건병증은 내측 상박골 관절구의 원회내근 및 요측수근굴근 기원 사이 계면에서의 내측 상과염 또는 "골프 엘보"이다.

[1112] 몇몇의 구체예에서, 건병증은 슬개골 건병증이다. 몇몇의 구체예에서, 건병증은 아킬레스 건병증이다. 몇몇의 구체예에서, 건병증은 족저 근막염이다. 몇몇의 구체예에서, 건병증은 내측 족저 근막염이다. 몇몇의 구체예에서, 건병증은 외측 족저 근막염이다.

[1113] 몇몇의 구체예에서, 건병증은 건증이다. 몇몇의 구체예에서, 건증은 장모지신근 건증, 장모지굴근 건증, 장지신근 건증, 단지신근 건증, 장비골근 건증, 단비골근 건증, 단모지굴근 건증, 장지굴근 건증, 후경골근 건증, 아킬레스 건 건증, 및 족저근막 건증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇의 구체예에서, 건증은 슬개골 건증, 전경골근 건증, 햄스트링 건증, 반힘줄 건증, 박근 건증, 외전근 건증, 및 내전근 건증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇의 구체예에서, 건증은 굴근 건증, 대퇴직근 건증, 후경골근 건증, 및 대퇴사두근 건증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇의 구체예에서, 건증은 극상근 건증, 극하근 건증, 견갑하근 건증, 및 소원근 건증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1114] 몇몇의 구체예에서, 건증은 이두근 건증, 삼두근 건증, 단요측수근신근 건증, 총 신근 건증, 지신근 건증, 소지신근 건증, 척측수근신근 건증, 회외근 건증, 총 굴근 건증, 원회내근 건증, 요측수근굴근 건증, 장장근 건증, 척측수근굴근 건증 및 천지굴근 건증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇의 구체예에서, 건증은 이두근 건증, 삼두근 건증, 단요측수근신근 건증, 총 신근 건증, 지신근 건증, 소지신근 건증, 척측수근신근 건증, 회외근 건증, 총 굴근 건증, 원회내근 건증, 요측수근굴근 건증, 장장근 건증, 척측수근굴근 건증, 천지 건증, 단모지굴근 건증, 장모지굴근 건증, 단모지외전근 건증, 장모지외전근 건증, 심지굴근 건증, 천지굴근 건증, 단모지신근 건증, 및 장모지신근 건증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇의 구체예에서, 건증은 단모지굴근 건증, 장모지굴근 건증, 단모지외전근 건증, 장모지외전근 건증, 심지굴근 건증, 천지굴근 건증, 단모지신근 건증, 및 장모지신근 건증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1115] 몇몇의 구체예에서, 건병증은 건염이다. 몇몇의 구체예에서, 건염은 장모지신근 건염, 장모지굴근 건염, 장지신근 건염, 단지신근 건염, 장비골근 건염, 단비골근 건염, 단모지굴근 건염, 장지굴근 건염, 후경골근 건염, 아킬레스 건 건염, 및 족저근막 건염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇의 구체예에서, 건염은 슬개골 건염, 전경골근 건염, 햄스트링 건염, 반힘줄 건염, 박근 건염, 외전근 건염, 및 내전근 건염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇의 구체예에서, 건염은 굴근 건염, 대퇴직근 건염, 후경골근 건염, 및 대퇴사두근 건염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇의 구체예에서, 건염은 극상근 건염, 극하근 건염, 견갑하근 건염, 및 소원근 건염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1116] 몇몇의 구체예에서, 건염은 이두근 건염, 삼두근 건염, 단요측수근신근 건염, 총 신근 건염, 지신근 건염, 소지신근 건염, 척측수근신근 건염, 회외근 건염, 총 굴근 건염, 원회내근 건염, 요측수근굴근 건염, 장장근 건염, 척측수근굴근 건염 및 천지 건염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇의 구체예에서, 건염은 이두근

건염, 삼두근 건염, 단요측수근신근 건염, 총 신근 건염, 지신근 건염, 소지신근 건염, 척측수근신근 건염, 회외근 건염, 총 굴근 건염, 원회내근 건염, 요측수근굴근 건염, 장장근 건염, 척측수근굴근 건염, 천지 건염, 단모지굴근 건염, 장모지굴근 건염, 단모지외전근 건염, 장모지외전근 건염, 심지굴근 건염, 천지굴근 건염, 단모지신근 건염, 및 장모지신근 건염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 몇몇의 구체예에서, 건염은 단모지굴근 건염, 장모지굴근 건염, 단모지외전근 건염, 장모지외전근 건염, 심지굴근 건염, 천지굴근 건염, 단모지신근 건염, 석회화 건염, 및 장모지신근 건염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1117] 몇몇의 구체예에서, 건염은 치유 실패 힘줄의 만성 남용 부상에 의해 초래된다.

[1118] 몇몇의 구체예에서, 손상(injury) 또는 손상(damage)은 근육-힘줄 접합부 (근건 접합부) 근처에 국한된다.

[1119] 몇몇의 구체예에서, 건염은 흉터 및 섬유증으로 이어진다.

[1120] 본 발명의 방법은 하나 또는 그 이상의 다음의 개선을 야기할 수 있다: 부상 관절 또는 사지의 통증 감소, 부상 관절 또는 사지의 강성 감소, 부상 관절 또는 사지의 운동성 증가, 부상 관절 또는 사지의 강도 증가, 건병증 진행의 속도 감소, 염증 감소, 힘줄의 강도 증가, 또는 힘줄 강도 회복의 속도 개선. 치료의 유효성을 측정하기 위한 다양한 방법은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 팔, 어깨 및 손의 장애 스코어 (DASH), 시각 유사 스코어 (VAS), 및 악력 테스트.

[1121] 몇몇의 구체예에서, 치료는 증가된 강도의 힘줄을 야기한다. 몇몇의 구체예에서, 치료는 더욱 급속한 속도의 힘줄 강도 회복을 야기한다. 몇몇의 구체예에서, 치료는, 기준선과 비교하여, 본 발명의 화합물의 투여의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21 일 이내에 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%의 힘줄 강도의 증가를 야기한다.

[1122] 본 발명의 방법은 예방 치료를 포함할 수 있다.

[1123] 몇몇의 구체예에서, 투여는 병소에의 직접 주사에 의한다. 몇몇의 구체예에서, 직접 주사는 초음파 유도 유무에 관계 없이 "페퍼링 기술"을 사용하여 달성된다. "페퍼링 기술"은, 바늘을 연부 내로 삽입한 이후, 피부로부터 바늘을 빼지 않고 물렸다가, 방향을 바꿔 재삽입하여 여러 번의 작은 주사를 수행하는 주사 방법이다.

[1124] 몇몇의 구체예에서, 방법은, 예를 들어, 비스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAIDs), 스테로이드 주사, 코르티손 주사, 혈소판 풍부 혈장 (PRP) 주사, 물리치료, 충격파 요법, 저-수준 레이저 요법 (광선 요법), 세포 요법, 및 경화 요법을 이용하는 치료를 포함하는, 고통완화 처치, 항-염증성 조치에 초점을 맞춘 치료를 이용하여, 건병증을 치료하기에 효과적인 하나 또는 그 이상의 다른 치료적 섭생 및/또는 물질을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[1125] 몇몇의 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태는 건선이다. 비-제한적인 실시예는 다음을 포함한다: 심상성 건선 (화폐상 건선 및 판 건선을 포함하는); 범발성 농포성 건선 (농가진 포진상 및 폰 줌부시 질환 포함하는); 연속성 선단피부염; 손발바닥 농포증; 방울 건선; 관절증성 건선; 다른 건선 (포함하는 간찰부 건선).

[1126] 몇몇의 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태는 피부염이다.비-제한적인 예시는 다음을 포함한다: 아토피 피부염, 접촉성 피부염 (예를 들어, 알러지성 접촉성 피부염, 자극 접촉성 피부염), 울체성 피부염, 스테로이드 피부염으로 이어지는 피부염, 스테로이드-내성 피부염, 타크로리무스를 적용할 수 없는 피부염, 만성 피부염, 홍피증 (예를 들어, 습진후 홍피증 및 피부장애에 대한 2차 홍피증, 독성 홍피증, 영아 박리성 홍피증, 및 신생물딸림 홍피증), 습진, 화폐상 습진, 한포진, 건조 습진, 지루성 피부염, 자가감작 피부염, 울체성 피부염, 두드러기, 약물 발진, 피부 맥관염, 양진, 피부 소양증, 홍반 (예를 들어 결절성 또는 다형성), 장미증, 장미증-상 피부염, 편평 태선, 광-유발성 피부염, 또는 모낭 각화증. 특정 구체예에서, 피부염은, 예를 들어, 물질 가령 덩굴 옻나무(poison ivy), 옻나무(poison oak), 또는 옻나무(poison sumac)와의 직접 피부 접촉로부터 얻은 접촉성 피부염, 예를 들어, 알러지성 접촉성 피부염이다.

[1127] 몇몇의 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태는 국소피부경화증이다.

[1128] 몇몇의 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태는 어린선이다.

[1129] 몇몇의 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태는 다리에 질환이다.

[1130] 몇몇의 구체예에서, 방법은, 본 명세서에서 기술된 피부 장애를 치료하는데 효과적인 하나 또는 그 이상의 다른 치료적 섭생 및/또는 물질, 예를 들어, 코르티코스테로이드, 면역 조절제, 비타민 D3 및 그의 유사체, 레티노산 및 그들의 약제학적으로 활성인 유도체, 또는 그의 조합을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 약물의 특정

한 비-제한적인 예시는 베타메타손 디프로피오네이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 디플로라손 디아세테이트, 암시노나이드, 데스옥시메타손, 플루오시노나이드, 할시노나이드, 모메타손 푸로에이트, 베타메타손 발레레이트, 플루오시노나이드, 플루티카손 프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루란드레놀라이드, 데소나이드, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 발레레이트, 알클로메타손 디프로피오네이트, 플루타손 피볼레이트, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 프리드니손, 베나드릴, 타크로리무스, 피크로리무스, 타자로틴, 이소트레티노인, 시클로스포린, 안트랄린, 비타민 D3, 콜레칼시페롤, 칼시트리올, 칼시포트리올, 타칼시톨, 칼시포트리엔, 고시폴, 4-하이드록시에스트라디올, 2-하이드록시에스트라디올, 2-하이드록시에스트론, 2-벤즈이미다졸릴티오아세트아미드-N-에틸-2-벤질 (KH7.102), 항체, 핵산, 또는 그의 조합을 포함한다.

[1131] 몇몇의 구체예에서, 하나 또는 그 이상의 질환 또는 병태는 레이노 증후군이다.

[1132] 몇몇의 구체예에서, 환자는 인간이다.

[1133] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 Wnt 경로 내에서 하나 또는 그 이상의 단백질을 억제한다.

[1134] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하나 또는 그 이상의 Wnt 단백질에 의해 유발되는 신호전달을 억제한다.

[1135] 몇몇의 구체예에서, Wnt 단백질은 다음으로부터 선택된다: WNT1, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, 및 WNT16.

[1136] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 키나아제 활성을 억제한다.

[1137] 몇몇의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하나 또는 그 이상의 Wnt 단백질을 억제한다.

[1138] <u>생물학적 활성의 평가</u>

[1139] 본 명세서에서 기술된 화합물의 생물학적 활성은 본 업계의 숙련가에게 알려져 있는, 예를 들어, WO 2001/053268 또는 WO 2005/009997의 임의의 적합한 분석을 사용하여 테스트될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 활성은 아래에 개략된 하나 또는 그 이상의 테스트 방법을 사용하여 테스트될 수 있다.

[1140] 또 다른 예시에서, Wnt 생물학적 활성, 예를 들어 B-카테닌의 안정화 및 줄기 세포의 성장 촉진에 대한 *시험관 내* 분석을 활용할 수 있다. Wnt의 생물학적 활성에 대한 분석은, 예를 들어, 후보 억제제 조성물의 연속적인 희석에 의해, 측정될 수 있는 B-카테닌의 안정화를 포함한다. Wnt 생물학적 활성에 대한 예시적 분석은 후보 억제제의 존재 하에서 Wnt 조성물을 세포, 예를 들어 마우스 L 세포와 접촉시킨다. B-카테닌을 안정화시키기에 충분한 기간 동안, 통상적으로 적어도 약 1 시간 세포를 배양했고, 용해시켰다. 세포 용해물을 SDS PAGE에 의해 분해하고, 그 다음 니트로셀룰로오스로 전달하고 B-카테닌에 특이적인 항체를 이용하여 프로브한다.

[1141] 추가의 예시에서, 후보 화합물의 활성은 Xenopus 2차 축 생분석 내에서 측정될 수 있다 (Leyns, L. *et al. Cell (*1997*), 88(6),* 747-756).

[1142] <u>실시예 8.</u>

[1143] Wnt 활성에 대한 또 다른 스크리닝 분석은 다음과 같이 기술된다. 암 (예를 들어, 결장 암) 세포주의 세포를, 반딧불이 루시페라제 유전자의 발현을 유도하는 Wnt-반응성 촉진제를 포함하는 렌티바이러스 구조로 안정적으로 형질 전환하는 것에 의해 리포터 세포주를 발생시킬 수 있다.

[1144] 렌티바이러스 구조는 SP5 촉진제, SP5 촉진제로부터 유도된 8 개 TCF/LEF 결합 장소를 갖는 촉진제가, 반딧불이 루시페라제 유전자의 상류에 연결되어 만들어질 수 있다. 렌티바이러스 구조는 선택 가능한 마커로서 히그로마이신 내성 유전자를 또한 포함할 수 있다. SP5 촉진제 구조는, B-카테닌의 탈-조절된 축적으로 이어지는, 절단된 APC 단백질을 발생시키는, 돌연변이된 APC 유전자를 갖는 결장 암 세포주 SW480 세포를 형질 전환하는데 사용될 수 있다. 대조군 세포주는, 활성화를 위해 B-카테닌을 요구하지 않는 SV40 촉진제의 제어 하에서 루시페라제 유전자를 함유하는 또 다른 렌티바이러스 구조를 사용하여 생성될 수 있다.

[1145] 리포터 구조를 갖는 배양된 SW480 세포는 96 웰 또는 384 웰 플레이트 내에 웰 당 대략 10,000 세포로 분포될 수 있다. 그 다음 소분자 화합물 라이브러리로부터의 화합물은 10 마이크로몰 상부 농도를 사용하여 반-로그 희석으로 웰에 부가될 수 있다. 각각의 세포 유형에 대한 일련의 대조군 웰에 오로지 완충제 및 화합물 용매만을 넣는다. 화합물의 부가 이후 24 내지 40 시간, 루시페라제에 대한 리포터 활성은, 예를 들어, BrightGlo 발광

시약 (Promega)의 부가 및 Victor3 플레이트 판독기 (Perkin Elmer)에 의해 분석될 수 있다. 판독을 DMSO만 처리된 세포로 표준화할 수 있고, 그 다음 표준화된 활동을 EC_{50} 계산에서 사용할 수 있다. 표 2는 선택된 인다졸-3-카복사마이드 유사체의 활성을 보여준다.

표 2

화합물	EC_{50} (nM)	화합물	EC_{50} (nM)
1	175 nM	**2**	5,000 nM
3	200 nM	**4**	160 nM
5	10,000 nM	**6**	270 nM
7	110 nM	**8**	130 nM
9	10,000 nM	**11**	10,000 nM
12	63 nM	**13**	1,250 nM
14	106 nM	**15**	37 nM
16	10,000 nM	**18**	122 nM
19	107 nM	**20**	118 nM
23	120 nM	**26**	210 nM
32	1,250 nM	**36**	275 nM
37	1,120 nM	**38**	120 nM
39	65 nM	**40**	65 nM
41	67 nM	**42**	500 nM
43	63 nM	**44**	158 nM
45	110 nM	**46**	15 nM
47	71 nM	**48**	10,000 nM
49	57 nM	**50**	71 nM
51	26 nM	**52**	57 nM
53	63 nM	**54**	158 nM
55	44 nM	**56**	160 nM
57	10, 000 nM	**58**	71 nM
59	3,100 nM	**60**	10,000 nM
61	239 nM	**62**	16 nM
63	100 nM	**64**	6 nM
65	101 nM	**66**	10,000 nM
67	10,000 nM	**68**	48 nM
69	50 nM	**70**	41 nM
71	25 nM	**72**	215 nM
73	322 nM	**74**	65 nM
75	40 nM	**76**	850 nM
77	2,650 nM	**78**	239 nM
79	123 nM	**80**	158 nM
81	77-142 nM	**82**	143-188 nM
83	2,500-3,400 nM	**84**	822-898 nM
86	66 nM	**87**	2,440 nM
106	33 nM	**124**	67 nM
126	22 nM	**162**	426 nM
163	15,400 nM	**168**	66 nM
169	49 nM	**170**	43 nM
172	60 nM	**173**	36 nM
174	48 nM	**175**	25 nM
176	30 nM	**177**	183 nM
178	297 nM	**179**	30 nM
180	13 nM	**181**	38 nM
182	35 nM	**183**	49 nM
184	40 nM	**185**	27 nM
186	460 nM	**187**	215 nM
188	9 nM	**189**	85 nM
190	1,200 nM		

[1146]

[1147] <u>실시예 9.</u>

[1148] 1차 인간 간엽 줄기 세포 (hMSCs)를 사용하여 대표적인 화합물을 스크리닝하여 건 세포 분화 (힘줄이 발달되는 과정)를 유발하는 그들의 능력을 결정했다.

[1149] *인간 간엽 줄기 세포 배양*: 1차 인간 간엽 줄기 세포 (hMSCs)를 Lonza (Walkersville, MD) 로부터 구매했고 간엽 줄기 세포 성장 배지 (Lonza)에서 배양했다. 계대배양(passage) 3 및 6 사이의 세포를 실험을 위해 사용했다.

[1150] *화합물 스크리닝:* 각각의 화합물을 10mM 스톡으로서 DMSO 내에 용해시켰고 사용하여 화합물 원 플레이트를 제조했다. 건 세포 분화 분석을 위해, 0.17%의 최종 DMSO 농도를 위한 적절한 DMSO 백필을 갖는 384-웰 흑색 투명 바닥 분석 플레이트 (Greiner Bio-One) 내로 ECHO 550 (Labcyte, Sunnyvale, CA)을 사용하여, 연속적인 희석 (1:2, 10 μM 내지 19.5 nM 10-점 투여량-반응 곡선) 및 화합물 전달을 수행했다. 1% 태아 소 혈청을 갖는 (FBS, Life Technologies) 70 μL/웰 둘 베코 개질된 이글 배지 (DMEM, Life Technologies, Carlsbad, CA) 내 3,000 세포/웰에서 hMSCs을 플레이팅했다. 음성 대조군 웰을 EC_{50} 값 표준화 및 계산을 위해 120 nL DMSO을 이

용하여 처리하며, 분화에 대한 양성-대조군으로서 골 형성 인자 (BMP) 및 태아 성장 인자 (FGF) (각각 10 ng/ml, Peprotech, Inc., Rocky Hill, NJ)를 사용했다. 세포를 37° C 및 5% CO_2에서 4 일 동안 배양했다. 4% 포름알데히드 (Electron Microscopy Sciences)를 사용하여 세포를 고정했고, 항-경화증 (항-SCXA) 항체 (Abgent, San Diego, CA) [Webb S., *et.al.*, Retinoic acid receptor signaling preserves tendon stem cell characteristics and prevents spontaneous differentiation *in vitro*, *Stem Cell Research & Therapy* 2016, 7:45]를 이용하여 4° C에서 밤새 염색했다. 세포를 포스페이트 완충 식염수 (PBS, Life Technologies)를 이용하여 세척했고 항-토끼 Alexa-flor 647 2차 항체 (Life Technologies) 및 DAPI (Life Technologies)와 함께 실온에서 1 시간 동안 배양했다. 세포를 PBS를 사용하여 세척했고, CellInsight CX5 (Life Technologies, 594/633nm 필터)를 사용하여 이미지화했다. 각 웰 내에서 SCXA에 양성인 세포의 수를 CellInsight CX5를 사용하여 정량화했다. Dotmatics 연구 모듈을 사용하여 동일한 플레이트 상에서 12 DMSO 처리된 웰의 평균으로 데이터를 표준화했다. 각각의 화합물 농도에 대한 3 복제 웰의 표준화된 평균 (DMSO 상에서의 배수 변화)을 계산했다. 몇몇 화합물의 가용성 제한 때문에, 더 높은 투여량에 대한 값을 수동으로 보정했고 Dotmatics Studies를 사용하여 곡선 맞춤 및 EC_{50} 결정을 수행했다.

[1151] 각각의 화합물에 대한 EC_{50}을 보고했다. 표 **3은** 본 명세서에서 기술된 것과 같은 화학식 I의 대표적인 화합물에 대해 측정된 활성을 보여준다.

표 3

화합물	EC_{50} (μM)	화합물	EC_{50} (μM)
1	>100uM	65	>100uM
2	>100uM	66	>100uM
3	>100uM	67	>100uM
4	4.552	68	4.613
5	>100uM	69	12.481
6	92.468	70	10.850
7	6.942	71	>100uM
8	4.983	72	>100uM
9	>100uM	73	>100uM
11	>100uM	74	10.180
12	4.998	75	12.373
13	>100uM	76	2.667
14	50.395	77	6.075
15	4.804	78	>100uM
16	35.772	79	>100uM
18	5.378	80	>100uM
19	>100uM	81	>100uM
20	11.982	82	>100uM
23	>100uM	83	>100uM
26	>100uM	84	>100uM
32	>100uM	86	5.273
36	>100uM	87	1.584
37	>100uM	106	5.545
38	2.839	124	>100uM
39	>100uM	126	5.537
40	5.174	162	>100uM
41	8.118	163	5.086
42	5.137	168	>100uM
43	5.019	169	4.905
44	25.061	170	>100uM
45	9.750	172	>100uM
46	5.056	173	>100uM
47	>100uM	174	5.539
48	>100uM	175	10.377
49	>100uM	176	4.654
50	>100uM	177	5.174
51	>100uM	178	>100uM
52	>100uM	179	1.115
53	>100uM	180	>100uM
54	>100uM	181	>100uM
55	>100uM	182	8.039
56	0.625	183	>100uM
57	>100uM	184	>100uM
58	>100uM	185	6.442
59	14.560	186	>100uM
60	>100uM	187	>100uM
61	12.268	188	1.212
62	>100uM	189	>100uM
63	10.243	190	>100uM
64	7.661		

[1152]

[1153] 실시예 10.

[1154] Wnt 신호전달 억제

[1155] **세포 배양.** 1% Glutamax (Life Technologies), 1% 페니실린-스트렙토마이신 (Life Technologies), 10% 태아 소 혈청 (FBS) (Hyclone)을 갖는 150ug/ml 히그로마이신 (Life Technologies)을 갖는 둘 베코 개질된 이글 배지 (DMEM, ThermoFisher) 내에서 SW480 세포 (ATCC)를 37° C, 5% CO_2에서 배양했다.

[1156] **Wnt 리포터 분석.** 루시페라제 유전자에 연결된 Wnt 반응성 촉진제를 안정적으로 발현하는, 인간 결장직장 암 세포주 SW480를 DMEM, 고 글루코오스, 글루타민 없음, 페놀 레드 (Life Technologies) 없음, 1% Glutamax (Life Technologies), 1% 소듐 피루베이트 (Life Technologies), 1% 태아 소 혈청을 갖는 (Hyclone) 1% 페니실

린-스트렙토마이신 (Life Technologies)에서 4 x $10e^4$ 세포/웰로 밤새 플레이팅했다. 그 다음 세포를 DMSO (비히클 대조군) 또는 화합물 (175)을 이용하여 10 μM 최고 농도 및 10 농도까지 반 로그 희석 (10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 및 0.0003 μM)에서 처리했다. 세포를 37^0C에서 48 시간 동안 배양했다. 15 μl의 Bright-Glo (Bright-Glo제 루시페라제 분석 시스템, Promega)를 세포에 부가했고 Cytation 3 플레이트 판독기 (Biotek)를 사용하여 발광을 측정했다. DMSO 대조 및 억제 프로파일을 사용하여 데이터를 표준화했고 프리즘 4 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA)를 사용하여 EC_{50}을 계산했다. 프리즘 4.0을 사용하여 Wnt 리포터 억제 분석의 EC_{50}를 계산했다.

[1157] 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 및 0.0003 μM의 농도에서 화합물 (175)에의 SW480 세포의 노출은 화합물 (175)이 ~ 152.9 nM의 EC_{50}인 투여량-의존 방식으로 이러한 세포 내 Wnt 경로 활성을 억제했다는 것을 보여주었다 (**도 1** 참조).

[1158] <u>실시예 11.</u>

[1159] <u>힘줄 분화</u>

[1160] **세포 배양.** 1차 인간 간엽 줄기 세포 (hMSCs; Lonza Inc)를, 10% FBS (Lonza) 10% 태아 소 혈청 (FBS) (Hyclone)을 갖는 MSCGM제 간엽 줄기 세포 성장 배지 내에서 37° C, 5% CO_2에서 배양했다. hMSCs를 계대배양 (passage) 2 및 6 사이에서 사용했고 순수한 상태를 유지하기 위해 합류 지점에 도달하는 것을 가능하게 하지 않았다.

[1161] **건 세포 분화 분석.** 건 세포 분화에 대해, hMSCs을 1% 태아 소 혈청을 갖는 (FBS) (Hyclone) 둘 베코 개질된 이글 배지 (DMEM, ThermoFisher) 내에서 1 x 10^4 세포/웰로 384-웰 플레이트 내에 플레이팅했다. 그 다음 세포를 DMSO (비히클 대조군) 또는 화합물 (175)을 이용하여 750 nM 최고 농도 및 8 농도까지의 2-배 희석 (750, 333.3, 166.6, 83.3, 41.7, 21.7, 10.8 및 5.8 nM)으로 처리했고 7일 동안 37^0C에서 배양했다. BMP 및 FGF (각각 10ng/ml, Peprotech, Inc.)의 조합을 양성 대조군으로서 사용했다. 7 일의 종료 시, 포름알데히드 없는 - 4 % 메탄올(Electron Microscopy Sciences)을 사용하여 10 분 동안 세포를 고정했고, 포스페이트 완충 식염수 (PBS)를 이용하여 3 시간 세척했고, 0.3% 트리톤 X-100 (Sigma)를 함유하는 PBS를 이용하여 5 분 동안 투과시켰고, 3% 소 혈청 알부민 (BSA; Sigma)을 갖는 PBST (PBS 함유하는 0.3% 트리톤 X-100)를 이용하여 1 h 동안 실온에서 차단했고, 뒤이어 PBST + BSA 내 1차 항체와 함께 4° C에서 밤새 배양했다. 세포를 PBS를 이용하여 3 시간 세척했고 PBST + BSA 내 형광단-접합 2차 항체와 함께 배양했고 DAPI 실온에서 1 h 동안 및 PBS를 이용하여 3 시간 세척했다. CX5 고-함량 이미저 (ThermoFisher)를 사용하여 플레이트를 이미지화했고 세포 스코어링 알고리즘 (ThermoFisher)을 사용하여 양성 염색된 세포의 %를 결정했다. 데이터를 표시했고 EC_{50} 을 프리즘 5를 사용하여 계산했다 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA). 프리즘 5.0을 사용하여 건 세포 분화 분석의 EC_{50}을 계산했다.

[1162] 750, 333.3, 166.6, 83.3, 41.7, 21.7, 10.8 및 5.8 nM의 농도에서 화합물 (175)에의 hMSCs의 노출은, 화합물 (175)은, 건 세포로 hMSC의 분화를 명시하는, 139- 189 nM 사이의 EC50을 갖는 투여량-의존 방식으로 (**도 2A-C 및 3** 참조), SCXA, 테나신C 및 테노모듈린의 발현을 유발했다는 것을 보여주었다.

[1163] <u>항-염증</u>

[1164] **세포 배양**. THP-1 세포 (카탈로그 # TIB-202, ATCC, Manassas, VA)를, 1% L-글루타민, 1% HEPES, 1% 소듐 피루베이트, 100 유닛/mL 페니실린으로 보충된 2% 소듐 바이카보네이트, 50 μg/mL 스트렙토마이신, 2-메르캅토에탄올 (0.05mM) [기저 배지] 및 10% 태아 소 혈청 (카탈로그 # 16140089, Life Technologies, Carlsbad, CA)을 갖는 Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 배지 (카탈로그 # 21870-100, Buffalo, NY) 내에서 37° C 및 5% CO_2에서 배양했다.

[1165] **사이토카인 생성 분석**. THP-1 세포를 1% FBS를 갖는 기저 배지 내에서 분석의 시작 이전에 24 시간 동안 배양했다. THP-1 세포를 6 x $10e^4$ 세포/웰로 플레이팅했고 DMSO (비히클 대조군) 또는 화합물 (175)을 이용하여 10 μM 가장 높은 테스트 농도 및 8 농도까지의 2 내지 3.5-배 연속적인 희석 (10, 3.5, 1, 0.5, 0.1, 0.035, 0.01, 0.005 μM)으로 처리했다. TNFα 분석을 위해, 50 ng/mL 의 LPS를 웰에 2 시간 부가하여 이후 사이토카

인 생성을 유발했고, 37°C에서 5 시간 동안 세포를 배양했다. IL6 분석을 위해, 500 ng/ml 의 LPS를 2 시간 부가했고 이후 세포를 37°C에서 22 시간 동안 배양했다. 플레이트를 10,000 rpm에서 1 분 동안 원심분리기 내에서 회전시켰고 ELISA를 위해 상등액을 수집했다. 분석 배지를 사용하여 상등액을 TNFα 분석을 위해 1:1, IL6 분석을 위해 1:4 희석했다. 인간 TNF-α ELISA MAX쪠 Deluxe (카탈로그 #430204, Biolegend, San Diego, CA) 및 인간 IL-6 ELISA MAX쪠 Deluxe (카탈로그 # 430504, Biolegend, San Diego, CA) 키트를 사용하여 ELISA를 수행했다. 간단히, 적절한 포획 항체를 이용하여 96-웰 플레이트를 밤새 코팅했고 세척하여 과잉 항체를 제거했다. 블로킹 버퍼를 부가했고 비-특이적 결합을 예방하도록 1 시간 동안 배양했다. 희석된 상등액을 실온에서 2 시간 동안 코팅된 플레이트에서 배양했다. 결합되지 않은 단백질을 세척하여 제거한 후, 비오틴화 검출 항체를 부가했고 실온에서 30 분 동안 배양했고, 뒤이어 결합되지 않은 과잉 항체를 세척하여 제거한다. 그 다음 아비딘-HRP를 부가했고 실온에서 30 분 동안 배양했다. 결합되지 않은 아비딘-HRP을 수 차례 세척하여 제거한 후, TMB 기질을 부가했고 570 nm에서 교정하면서 450 nm의 흡광도로 Cytation 3 플레이트 판독기 (Biotek Inc., Winooski, VT)에서 플레이트를 판독했다. 모든 샘플을 3회 처리했다. 억제 프로파일 및 EC_{50} 을 프리즘 5를 사용하여 계산했다 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA). 프리즘 5.0을 사용하여 TNFα 및 IL6 억제 분석의 EC_{50}을 계산했다.

[1166] LPS에의 THP-1 세포의 노출은 TNFα 및 IL6 둘 모두의 생성을 유발했다. 화합물 (175) 처리는, TNFα에 대해 342 - 547 nM 및 IL6에 대해 356 - 629 nM 범위인 평균 EC50 (참조 **도 4A-B**)을 갖는 이러한 세포 내 투여량-의존 방식으로 LPS-유발 사이토카인 생성을 억제했고, 두 독립적인 분석 및 분석 당 3 개 복제본으로부터 발생되었다.

[1167] <u>실시예 12.</u>

[1168] <u>랫트 건병증 모델 (1)</u>

[1169] **콜라겐 분해효소-유발 건염의 랫트 모델**. 50 μl의 콜라겐 분해효소 유형 IA (PBS 내 10 mg/ml, pH 7.4, 대략 469 유닛/mg) (카탈로그 #C5138, Sigma, St. Louis, MO)을, 28.5 G 바늘을 갖는 인슐린 주사기를 사용하여, 수컷 스프래그 다우리 CD ®IGS 랫트 (CRL, Inc.)의 골건 접합부 근처 두 발목 모두의 아킬레스 건 내로 주사했다.

[1170] **국소 도포에 의한 화합물 (175)의 전달**. 랫트를 그룹 당 5 동물을 갖는 6 그룹으로 나누었다: 그룹 1 (거짓 주사); 그룹 2 (콜라겐 분해효소-비히클); 그룹 3 (1% BA를 갖는 콜라겐 분해효소- 화합물 (175) 10 mg/mL) 및 그룹 4 (0.5% Tween 80을 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 10 mg/mL). 1% HPMC 40-0101/20% PG/1% BA 또는 1% HPMC 40-0101/20% PG/0.5% Tween 80, 또는 비히클 (1% HPMC 40-0101/20% PG/1% BA)로 제제화된 화합물 (175)을 콜라겐 분해효소-주사된 랫트의 두 발목 모두의 아킬레스 건 영역 근처 피부의 2 cm^2 투여 면적을 덮도록 30 μL/cm^2의 투여 부피로 어플리케이터를 사용하여 도포했고 10 초 동안 피부에 문질렀다. 임의의 통증, 질환 또는 비정상에 대해 모든 랫트를 주기적으로 관찰했다. 다양한 시점에서, 복재 정맥 출혈에 의해 리튬 헤파린 코팅된 튜브에서 혈장에 대해 혈액을 수집했다. 조직학에 대해, 이소플루란을 사용하여 랫트를 안락사시켰고, 힘줄을 분리했고 (n=6 힘줄/그룹), 10% 완충 포르말린 (카탈로그 #SF93-4, Fisher, Pittsburgh, PA)에서 고정했고 2차 장소에서 H & E 조직학 염색을 수행했다 (Pacific Pathology, San Diego, CA). 생화학적 분석을 위해, 힘줄을 분리했고 (n=4 힘줄/그룹), 액체 질소 내에서 플래시 동결했고 그 다음 이후 생화학적 분석 (보고되지 않음)을 위해 -80° C에서 저장했다.

[1171] **힘줄의 조직학 스코어링**. 힘줄 내로 직접 주사될 때 콜라겐 분해효소에 대한 반응 내 생물학적 가변성이 있다. 이것은 염증의 다양한 정도의 중증도 및 위치 뿐만 아니라 힘줄 변성을 야기한다 (Urdzikova et al., Human multipotent mesenchymal stem cells improve healing after collagenase tendon injury in the rat. *Biomed Eng Online*. **2014** Apr 9; *13:42*). 그러므로, 전체 힘줄을 분리했고 조직 카세트 내에 위치시켰고 파라핀으로 포매했다. 5 μm 절편을 생성했고, 힘줄 당 최소 8 개 슬라이드로 평균 3 개 절편을 하나의 슬라이드 상에 고정했고 헤마톡실린 & 에오신 (H&E) 염색을 수행했다. 직립 광학 현미경 (EVOS AMEX-1200) 하에서 10X 배율로 슬라이드를 관찰했고 다음의 중증도의 1-4 스코어링 시스템을 사용하여 블라인드 스코어화했다:, 이전에 기술된 것의 개질을 사용하여 (Urdzikova et al., 2014 - 표 3 참조), 20의 총 스코어에 대해 섬유 구조의 선형성, 힘줄 세포의 형태, 힘줄 세포의 밀도, 염증, 및 출혈에서, 1 - 심각한 손상을 나타냄 및 4 - 정상 힘줄을 나타냄. 분석이 완료된 이후, 득점원을 공개했고 각각의 기준에 대한 스코어에 주석을 붙였고, 각각의 절편으로부터의 합

계 및 총 스코어를 평균내어 각각의 랫트에 대한 최종 스코어를 생성하고 뒤이어 주어진 치료 그룹에 대한 스코어를 평균내었다.

[1172] **혈장 내 바이오마커 분석**. 제조업체의 지시에 따라, KC/GRO 면역분석 키트 (카탈로그# 900-K57, Peprotech, Rocky Hill, NJ)를 사용하여 KC/GRO 혈장 수준를 결정했다. 간단히, 항-랫트 KC/GRO 포획 항체를 이용하여 96-웰 플레이트를 밤새 코팅했고 세척하여 과잉 항체를 제거했다. 혈장 샘플을 실온에서 2 시간 동안 코팅된 플레이트에서 배양했다. 결합되지 않은 단백질을 세척하여 제거한 후, 비오틴화 항-랫트 KC/GRO 검출 항체를 부가했고 실온에서 30 분 동안 배양했다. 결합되지 않은 과잉 항체를 세척하여 제거한 후, 아비딘-HRP를 부가했고 실온에서 30 분 동안 배양했다. 결합되지 않은 아비딘-HRP을 세척하여 제거한 후, ABTS 기질을 부가했고 450 nm에서 교정하면서 525 nm의 흡광도로 Cytation 3 플레이트 판독기 (Biotek Inc., Winooski, VT)에서 플레이트를 판독했다. 모든 샘플을 3회 처리했다.

[1173] **데이터 분석**. 힘줄 스코어링을 위해, 각각 절편을 이전에 기술된 것과 같이 (Urdzikova et al., 2014) 다음의 1-4 점 스코어링 시스템으로, 조직학 절편 내 건초 층 분별의 어려움으로 인한 하나의 변수, 건초의 두께의 배제와 함께 분석했다. 아래의 표 4는 스코어링 시스템을 간단히 요약한다.

표 4

[1174]

변수 [a]	스코어 및 기준
섬유 구조의 선형성	1 = 선형 영역 없음 2 = 20-50% 선형 3= > 50% 선형 4 = 선형 (정상)
힘줄 세포의 형태	1 = 우세하게 원형 2 = 중간 정도로 원형 3 = 경미하게 타원형 4 = 선형 (정상)
힘줄 세포의 밀도	1 = 세포의 시트 2 = 중간 정도 증가 3 = 경미하게 증가 4 = 희박함(정상)
염증	1 = 심각한 증가 2 = 중간 정도 증가 3 = 경미하게 증가 4 = 없음
출혈	1 = 우세한 출혈 2 = 각각의 필드 내 여러 영역 3 = 희박함 또는 군데군데 있음 4 = 없음

[1175] [a]조직학 스코어링은 하나의 변수, 건초의 두께를 배제하도록 Samumed에 의해 개질되었다.

[1176] 본 연구에서, 그룹 1에 대해 (거짓 주사 그룹) 총 64 절편 및 각각 그룹 2 (콜라겐 분해효소-비히클), 그룹 3 (BA 보존제를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)) 그룹 및 그룹 4 (보존제 없이 콜라겐 분해효소-화합물 (175))에 대해 대략 96 절편을 스코어화했다. 그룹 사이의 통계적 유의성을 결정하기 위해, 조직학 스코어링

및 바이오마커 분석에 대해 유의한 것처럼 간주되는 p<0.05를 갖는 독립표본 t-테스트를 수행했다.

[1177] **화합물 (175)은 콜라겐 분해효소-유발 건병증을 개선한다.** 랫트 내 콜라겐 분해효소-유발 건염은 몇 시간 이내에 염증이 생기는 인간의 급성 힘줄 손상을 다시 보여준다 (Urdzikova et al., 2014). 개입 접근법을 사용하여, 아킬레스 건 내로 콜라겐 분해효소의 주사 24 시간 이후 화합물 (175)의 국소 제제를 투여했다. 콜라겐 분해효소-주사된 랫트에, 연이어 21 일 동안 비히클을 단독으로 또는 보존제로서 BA의 유무에 관계없이 제제화된 화합물 (175) (10 mg/mL)을 투여했다. 거짓 주사를 받은 그룹 1 랫트는 질환 유발이 없는 대조군의 역할을 했다.

[1178] **도 5**에서 보여지는 것과 같이, 콜라겐 분해효소-비히클 그룹 내 염증성 세포의 현저한 존재는 명백했다. 그 결과, 거짓 대조군 그룹 내에서 발견되는 정상 힘줄과 비교하여 콜라겐 분해효소-비히클 그룹 내에서 힘줄 변성 및 손상의 증거가 있었다. 화합물 (175)에 의한 염증 뿐만 아니라 힘줄 변성의 개선은 **도 5**에서 보여진다. 처리된 그룹으로부터의 힘줄의 조직병리학은 감소된 염증 뿐만 아니라 선형성, 형태 및 밀도에 대하여 섬유 및 힘줄 세포의 개선된 구조를 갖는 힘줄을 드러내었다. 본 관찰은 블라인드 조직학 스코어링에 의해 추가로 확정되었다. **도 6**에서 보여지는 것과 같이, 화합물 (175)을 이용한 국소 치료 시, 화합물 (175) 치료 그룹 둘 모두는 힘줄 스코어의 통계적으로 현저한 증가를 보여주었고, 독립표본 t 검정에 의해, 각각 <0.01 및 <0.05의 p-값을 갖는, 그룹 2에서의 (콜라겐 분해효소-비히클) 9.14 (± 2.43)의 스코어와 비교하여, 그룹 3에서 (BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)) 14.0 (± 0.217)의 스코어 및 그룹 4에서 (BA 없는 콜라겐 분해효소-화합물 (175)) 12.2 (± 0.284)의 스코어를 달성했다.

[1179] **화합물 (175)은 콜라겐 분해효소-유발 힘줄 손상 모델에서 혈장 바이오마커 KC/GRO를 감소시킨다.** KC/GRO은 건염의 발달과 관련된 것으로 보고된 염증성 바이오마커이다. 본 연구에서, 연구의 다양한 시점에서 KC/GRO의 혈장 농도를 조사했다. 표 4 및 **도 7**에서 보여지는 것과 같이, BA의 유무에 관계없이, 화합물 (175)-처리 그룹 둘 모두가, 각각, 400 - 480 pg/mL 및 347 - 451 pg/mL 범위인 혈장 내 더 낮은 KC/GRO의 수준을 가지는 반면, 5-21 일 째 그룹 2에서의 (콜라겐 분해효소-비히클) KC/GRO 수준을 814 - 1483 pg/mL 범위로 상승시켰다. 화합물 (175)-처리 그룹 (그룹 3 및 4) 둘 모두는 7 일 및 21 일 째의 콜라겐 분해효소-비히클 대조군과 비교하여 혈장 내 KC/GRO 수준의 통계적으로 현저한 감소를 나타내었다 (독립표본 t 검정에 의한 p<0.05, 표 5). 전반적으로, 혈장 바이오마커의 감소 의 염증은 건염을 개선하기 위한 화합물 (175)의 능력을 확증한다.

표 5

일	혈장 KC/GRO 농도 (pg/mL)		
	그룹 2	그룹 3	그룹 4
	비히클 (0 mg/mL)	화합물 (175) (0.5% BA 를 갖는 10 mg/mL)	화합물 (175) (BA 없이 0.5% Tween 80 을 갖는 10 mg/mL)
0	228± 57.4	332 ± 51.3	530 ± 31.4
1	574± 106	521 ± 23.9	637 ± 120
3	376 ± 156	813 ± 61.4	541 ± 58.9
5	1185 ± 4851)	480 ± 48.7	410 ± 86.0
7	1483 ± 286[a]	421 ± 57.2*	451 ± 76.6*
14	1356 ± 367[a]	400 ± 10.3	424 ± 76.2
21	814 ± 92.4[a]	408 ± 83.3*	347 ± 111*

[1180]

[1181] [a]평균 값은 정량 한계 이상 (AQL>1000 pg/mL)이었고 추정된 것과 같이 보고되었다.

[1182] * 7 일 및 21 일 째의 그룹 2 (비히클)와 비교하여 화합물 (175)-처리 그룹 (그룹 3 및 4)에서의 $p<0.05$ (독립 표본 t 검정).

[1183] 건병증은 염증 및 힘줄 손상을 포함하는 힘줄의 급성 손상이다. 왼쪽이 치료받지 않으면, 반복된 손상은 힘줄 파열로 이어지고 수술을 요구할 수 있다. 보존제 벤질 알코올의 존재 또는 부재는 화합물 (175)의 효능에 대한 효과를 갖지 않는다. 화합물 (175)을 이용한 치료는 힘줄의 블라인드 조직학적 스코어링에 의해 평가되는 것과 같이 건병증을 개선한다. 본 발견을 추가로 확정하기 위해, 화합물 (175)은 또한 염증성 혈장 바이오마커, KC/GRO의 감소를 야기한다는 것을 보여주었다.

[1184] <u>실시예 13.</u>

[1185] <u>랫트 건병증 모델 (2)</u>

[1186] 50 μl의 콜라겐 분해효소 유형 IA (PBS 내 10 mg/ml, pH 7.4, 대략 469 유닛/mg) (카탈로그 #C5138, Sigma, St. Louis, MO)을, 28.5 G 바늘을 갖는 인슐린 주사기를 사용하여, 수컷 스프래그 다우리 CD ®IGS 랫트 (CRL, Inc.)의 골건 접합부 근처 두 발목 모두의 아킬레스 건 내로 주사했다.

[1187] **국소 도포에 의한 화합물 (175)의 전달**. 랫트를, 그룹 2에서의 8 마리 동물을 제외한 그룹 당 6 마리 동물을 갖는 6 그룹으로 나누었다: 그룹 1 (거짓 주사), 그룹 2 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-비히클), 그룹 3 (0.5% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 3 mg/mL), 그룹 4 (0.5% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 10 mg/mL), 그룹 5 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소- 화합물 (175) 3 mg/mL) 및 그룹 6 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 10 mg/mL). 1% HPMC 40-0101/20% PG/0.5% BA 또는 1% HPMC 40-0101/20% PG/0.5% Phx 또는 비히클 (1% HPMC 40-0101/20% PG/0.5% Phx)에서 제조된, 3 또는 10 mg/ml에서의 화합물 (175)을 콜라겐 분해효소-주사된 랫트의 두 발목 모두의 아킬레스 건 영역 근처 피부에 2 cm^2 면적에 걸쳐 30 μL/cm^2로 어플리케이터를 사용하여 도포했고, 10 초 동안 피부에 문질렀다. 임의의 통증, 질환 또는 비정상에 대해 모든 랫트를 주기적으로 관찰했다. 다양한 시점에서, 복재 정맥 출혈에 의해 리튬 헤파린 코팅된 튜브에서 혈장에 대해 혈액을 수집했다. 조직학에 대해, 이소플루란을 사용하여 랫트를 안락사시켰고, 힘줄을 분리했고 (n=8 힘줄/그룹), 10% 완충 포르말린 (카탈로그 #SF93-4, Fisher, Pittsburgh, PA)에서 고정했고 2차 장소에서 H & E 조직학 염색을 수행했다 (Pacific Pathology, San Diego, CA). 생화학적 분석을 위해, 힘줄을 분리했고 (n=4 힘줄/그룹), 액체 질소 내에서 플래시 동결했고 그 다음 이후 생화학적 분석 (보고되지 않음)을 위해 -80 ° C에서 저장했다. 게다가, 콜라겐 분해효소 주사 1 일 이후, 그룹 2 (비히클)로부터 4 힘줄을 수집하여 염증 (보고되지 않음)의 유발을 관찰했다.

[1188] 힘줄 내로 직접 주사될 때 콜라겐 분해효소에 대한 반응 내 생물학적 가변성이 있다. 이것은 염증의 다양한 정도의 중증도 및 위치 뿐만 아니라 힘줄 변성을 야기한다 (Urdzikova et al., 2014). 그러므로, 전체 힘줄을 분리했고 조직 카세트 내에 위치시켰고 파라핀으로 포매했다. 힘줄 당 최소 8 개 슬라이드로 하나의 슬라이드 상에 고정된 평균 3 개 절편으로 5 μm 절편을 생성했고 헤마톡실린 & 에오신 (H&E) 염색을 수행했다. 직립 광학 현미경 (EVOS AMEX-1200) 하에서 10X 배율로 슬라이드를 관찰했고 다음의 중증도의 1-4 스코어링 시스템을 사용하여 블라인드 스코어화했다:, 이전에 기술된 것의 개질을 사용하여 (Urdzikova et al., 2014 - 표 3 참조), 20의 총 스코어에 대해 섬유 구조의 선형성, 힘줄 세포의 형태, 힘줄 세포의 밀도, 염증, 및 출혈에서, 1 - 심각한 손상을 나타냄 및 4 - 정상 힘줄을 나타냄. 분석이 완료된 이후, 득점원을 공개했고 각각의 기준에 대한 스코어에 주석을 붙였고, 각각의 절편으로부터의 합계 및 총 스코어를 평균내어 각각의 랫트에 대한 최종 스코어를 생성하고 뒤이어 주어진 치료 그룹에 대한 스코어를 평균내었다.

[1189] **혈장 내 바이오마커 분석**. 제조업체의 지시에 따라, KC/GRO 면역분석 키트 (Cat# 900-K57, Peprotech, Rocky Hill, NJ)를 사용하여 KC/GRO 혈장 수준를 결정했다. 간단히, 항-랫트 KC/GRO 포획 항체를 이용하여 96-웰 플레이트를 밤새 코팅했고 세척하여 과잉 항체를 제거했다. 혈장 샘플을 실온에서 2 시간 동안 코팅된 플레이트에서 배양했다. 결합되지 않은 단백질을 세척하여 제거한 후, 비오틴화 항-랫트 KC/GRO 검출 항체를 부가했고 실온에서 30 분 동안 배양했다. 결합되지 않은 과잉 항체를 세척하여 제거한 후, 아비딘-HRP를 부가했고 실온에서 30 분 동안 배양했다. 결합되지 않은 아비딘-HRP을 세척하여 제거한 후, ABTS 기질을 부가했고 450 nm에서 교정하면서 525 nm의 흡광도로 Cytation 3 플레이트 판독기 (Biotek Inc., Winooski, VT)에서 플레이트를 판독했다. 모든 샘플을 3회 처리했다.

[1190] **데이터 분석**. 힘줄 스코어링을 위해, 각각 절편을 이전에 기술된 것과 같이 (Urdzikova et al., 2014) 다음의 1-4 점 스코어링 시스템으로, 조직학 절편 내 건초 층 분별의 어려움으로 인한 하나의 변수, 건초의 두께의 배

제와 함께 분석했다. 아래의 표 4는 스코어링 시스템을 간단히 요약한다. 본 연구에서, 그룹 1에 대해 (거짓 주사, 대조군 그룹) 총 94 절편 및 그룹 2 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-비히클); 그룹 3 (0.5% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 3 mg/mL), 그룹 4 (0.5% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 10 mg/mL), 그룹 5 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 3 mg/mL) 및 그룹 6 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 10 mg/mL)에 대해 92-116 사이의 절편을 스코어화했다.

[1191] **화합물 (175)은 콜라겐 분해효소-유발 건병증을 개선한다**. 랫트 내 콜라겐 분해효소-유발 건염은 몇 시간 이내에 염증이 생기는 인간의 급성 힘줄 손상을 다시 보여준다 (Urdzikova et al., 2014). 개입 접근법을 사용하여, 아킬레스 건 내로 콜라겐 분해효소의 주사 1 일 (~24 시간) 이후 화합물 (175)의 국소 제제를 투여했다. 콜라겐 분해효소-주사된 랫트에 연이어 21 일 동안 비히클을 단독으로 (0.5% Phx를 함유하는) 또는 보존제로서 0.5% BA 또는 0.5% Phx와 함께 제제화된 화합물 (175) (3 또는 10 mg/mL)을 투여했다. 그룹 1 랫트 (거짓 주사)는 질환 유발이 없는 대조군 동물의 역할을 했다.

[1192] **도 8**에서 보여지는 것과 같이, 콜라겐 분해효소-비히클 그룹 (그룹 2) 내 염증성 세포의 현저한 존재는 명백했다. 그 결과, 거짓 대조군 그룹 (그룹 1) 내에서 발견되는 정상 힘줄과 비교하여 콜라겐 분해효소-비히클 그룹 내에서 힘줄 변성 및 손상의 증거가 있었다. 화합물 (175)에 의한 염증 뿐만 아니라 힘줄 변성의 개선은 **도 8**에서 보여진다. 화합물 (175)-처리 그룹으로부터의 힘줄의 조직병리학은 감소된 염증 뿐만 아니라 선형성, 형태 및 밀도에 대하여 섬유 및 힘줄 세포의 개선된 구조를 갖는 힘줄을 드러내었다. 본 관찰은 블라인드 조직학 스코어링에 의해 추가로 확정되었다. **도 9**에서 보여지는 것과 같이, 화합물 (175)을 이용한 국소 치료 시, 모든 4 개 (4) 화합물 (175)-처리 그룹은 힘줄 스코어에서 통계적으로 현저한 증가를 보여주었고, 독립표본 t 검정에 의해, 그룹 2에 대해 <0.001 (그룹 3, 4 및 5) 및 <0.01 (그룹 6)의 p-값을 갖는, 그룹 2에서의 (콜라겐 분해효소-비히클) 8.57 (± 0.672)의 스코어와 비교하여, 그룹 3에서 (0.5% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 3 mg/mL) 14.5 (± 1.15)의 스코어, 그룹 4에서 (0.5% BA를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 10 mg/mL) 14.8 (± 0.968)의 스코어, 그룹 5에서 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 3 mg/mL) 15.1 (± 0.506)의 스코어 및 그룹 6에서 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-화합물 (175) 10 mg/mL) 13.2 (± 0.855)의 스코어를 달성했다.

[1193] **화합물 (175)은 콜라겐 분해효소-유발 힘줄 손상 모델에서 혈장 바이오마커 KC/GRO를 감소시킨다**. KC/GRO은 건염의 발달과 관련된 것으로 보고된 염증성 바이오마커이다. 본 연구에서, 연구의 다양한 시점에서 KC/GRO의 혈장 농도를 조사했다. 표 5 및 **도 10**에서 보여지는 것과 같이, 모든 4 개 화합물 (175)-처리 그룹이, 150-561 pg/mL 범위인 혈장 내 감소된 KC/GRO의 수준을 가지는 반면, 5-21 일 째 그룹 2에서의 (0.5% Phx를 갖는 콜라겐 분해효소-비히클) KC/GRO 수준을, 488 - 778 pg/mL 범위로 상승시켰다. 보존제로서 BA 또는 Phx를 갖는 (그룹 3-6), 3 및 10 mg/mL 투여 농도 모두에서의 화합물 (175)은 표 6에서 명시된 것과 같이 5, 7 및 21 일 째의 비히클 대조군 (그룹 2)과 비교하여 혈장 내 KC/GRO 수준의 통계적으로 현저한 감소를 나타내었다 ($p<0.05$, 독립표본 t 검정에 의해). 전반적으로, 염증의 혈장 바이오마커의 감소는 건염을 개선하기 위한 화합물 (175)의 능력을 확증한다.

표 6

일	혈장 KC/GRO 농도 (pg/mL)				
	비히클	화합물 (175)-처리 그룹			
	그룹 2	그룹 3	그룹 4	그룹 5	그룹 6
	0	3 mg/mL	10 mg/mL	3 mg/mL	10 mg/mL
	0.5% Phx	0.5% BA		0.5% Phx	
0	219 ± 94.9	78.2 ± 14.9	224 ± 40.1	112 ± 74.0	254 ± 60.6
1	450 ± 53.1	472 ± 47.2	360 ± 31.4	416 ± 47.9	375 ± 44.4
3	451 ± 50.2	449 ± 53.9	454 ± 52.2	374 ± 89.1	405 ± 42.1
5	778 ± 56.9	561 ± 97.2	327 ± 49.9**	431 ± 24.5**	328 ± 37.1**
7	708 ± 95.5	445 ± 54.5	396 ± 92.4	422 ± 47.9	299 ± 53.9*
14	704 ± 170	319 ± 57.7	343 ± 59.4	505 ± 41.0	265 ± 20.8
21	488 ± 98.8	150 ± 53.8*	350 ± 25.6	226 ± 37.3	342 ± 39.7

[1194]

[1195] * 7 일 및 21 일 째의 그룹 2 (비히클)와 비교하여 7 일 째의 (그룹 6) 및 21 일 째의 (그룹 3) $p<0.05$ (독립표본 t 검정).

[1196] ** 그룹 2 (비히클)와 비교하여 5 일 째의 화합물 (175)-처리 그룹 (그룹 4, 5 및 6) $p<0.01$ (독립표본 t 검정).

[1197] 건병증은 염증 및 힘줄 손상을 포함하는 힘줄의 급성 손상이다. 왼쪽이 치료받지 않으면, 반복된 손상은 힘줄 파열로 이어지고 수술을 요구할 수 있다. 화합물 (175)의 두 투여량 모두 (BA 또는 Phx 보존제를 갖는 3 및 10 mg/ml)는 랫트 건염 모델에서 효과적이었다. 앞서 말한 결과에 기초하여, 보존제 BA 또는 Phx는 화합물 (175)의 효능을 개선시키는 것으로 보이지 않았다. 결과는, 화합물 (175)을 이용한 치료는 힘줄의 블라인드 조직학적 스코어링에 의해 평가되는 것과 같이 건병증을 개선시킨다는 것을 입증한다. 본 발견을 추가로 확정하기 위해, 화합물 (175)은 또한 염증성 혈장 바이오마커, KC/GRO의 감소를 야기한다는 것이 보여졌다.

[1198] <u>실시예 14.</u>

[1199] <u>약동학</u>

[1200] 30 마리의 순진한 수컷 스프래그 다우리 랫트를 3 개 투여량 그룹 (그룹 1-3; 10 동물/그룹)으로 나누었다. 화합물 (175)을 1% 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC) 40-0101/20% 프로필렌 글리콜 내 1% 벤질 알코올 (BA)을 보존제로서 함유하는 1 또는 10 mg/mL로 (그룹 1 및 2) 또는 BA 보존제 없이 0.5% Tween 80 (초기 랫트 연구에서 사용되는)을 함유하는 10 mg/mL로 (그룹 3) 제제화했다. 화합물 (175) 제제를 각 동물의 뒷다리의 각각의 발목에 60 μL 부피 (30 μL/cm^2 x 2 cm^2)로 아킬레스 건의 면적 상에 한 번 국소적으로 도포했다. 연구

설계는 아래의 표 7에서 나타내어졌다.

표 7

[1201]

그룹	N/성별	화합물 175 농도 (mg/mL)	보존제 [b]	좌 및 우 뒷다리 [a]			
				투여 부피 (μl/cm^2)	투여 면적 (cm^2)	단위 면적 당 투여량 (mg/cm^2)	총 투여 부피 (μL)
1	10/M	1	BA	30	2	0.03	60
2	10/M	10				0.3	
3	10/M	10	보존제 없음			0.3	

[1202] 아킬레스 건의 면적 상의 뒷다리의 좌 및 우 발목에의 국소 도포

[1203] [b] 화합물 (175) 국소 제제: 1% 벤질 알코올 (BA)을 보존제로서 함유하는 (그룹 1 및 2), 및 BA 보존제 없이 하지만 0.5% Tween 80을 갖는 (그룹 3) 1% HPMC 40-0101/20% 프로필렌 글리콜.

[1204] **혈액 샘플 수집**. 심장 천공을 통해, 항응고제로서 K_2EDTA를 함유하는 튜브 내로, 시점 당 2 동물로부터의 투여-후 1, 2, 4, 7 및 24 시간에서 (n=2), 혈액 샘플 (~0.5 mL)을 수집했다. 혈장을 채취했고 생분석을 위해 -80° C에서 동결했다.

[1205] **조직 샘플 수집**. 모든 그룹로부터의 시점 당 2 동물로부터 (n=4) 투여-후 1, 2, 4, 7 및 24 시간에서 안락사 다음에 두 발목 모두로부터 아킬레스 건을 수집했다. 그룹 2에서의 시점 당 2 동물 (n=4)로부터 투여-후 7 및 24 시간에서 투여-부위로부터 피부 조직 샘플을 수집했다. 조직을 생분석을 위해 -80° C에서 동결했다. 혈액 및 조직 수집 일정은 아래의 표 8에 개략되어있다.

표 8

[1206]

그룹	화합물. 175 농도 (mg/mL)	보존제	혈액 수집 시점 (h)1)	힘줄 수집 시점 (h)[b]	피부 수집 시점 (h)[b]
1	1	BA	1, 2, 4, 7 및 24	1, 2, 4, 7 및 24	NS
2	10				7 및 24
3	10	보존제 없음			NS

[1207] NS = 수집된 샘플 없음.

[1208] 1) 혈액 수집을 위한 n=2/시점/그룹.

[1209] [b] 힘줄 및 피부 수집을 위한 n=4/시점/그룹 (시점 당 2 동물 x 2 발목).

[1210] **실험 절차**. 다음의 절차를 사용하여 피부 조직 샘플을 처리했다: 1) 조직을 칭량하고 cryoPrep (Covaris)을 사용하여 균질화하고; 2) 9x 부피의 아세토니트릴:메탄올 (70:30)을 부가하고 1 시간 동안 볼텍싱하고; 3) 96 마이크로튜브 폴리프로필렌 플레이트 내로 부분 표본 100 μl의 조직 균질액; 4) 10 μl의 작업 표준을 각각의 표준에 부가하고; 5) 모든 샘플 및 블랭크에서 10 μl의 메탄올을 부가하고; 6) 블랭크를 제외한 모든 튜브에 10 μl의 내부 표준 (IS)을 부가하고; 7) 3000 rpm에서 10 분 동안 원심분리기에서 교반하고; 및 8) 150 μl의 물을 함유하는 96-웰 플레이트 내로 100 μl의 상등액을 전달한다. LC/MS/MS 분석을 위한 캡 및 볼텍스.

[1211] **생분석 및 약동학 분석**. Analyst 1.6.2 (AB Sciex, Redwood City, CA)를 사용하여 샘플의 크로마토그램을 통합했고 교정했다. $1/x^2$ 가중치 및 내부 표준화를 갖는 선형 회귀를, 명목 표준 농도의 ±30%의 허용 기준을 갖는 표준 교정을 위해 사용했다. 정량의 하한 (LLOQ)은 2.00 ng/mL (혈장), 6.00 ng/g (힘줄) 및 25.0 ng/g (피부)였다. Pheonix WinNonlin 버전 6.3 (Certara, Inc., Princeton, NJ)을 사용하여 개별 농도 대 시간 프로파일로부터 비구획 분석에 의해 약동학 매개변수를 추정했다. 최대 농도 (t_{max})에 대한 시간 및 최대 농도 (C_{max})를 측정된 혈장 및 조직 농도에 기초하여 결정했다. 곡선하 면적 (AUC_{0-last})을 선형 사다리꼴 규칙을 사용하여 계산했다.

[1212] **전신성 노출**. BA 또는 Tween 80을 갖는, 1 또는 10 mg/mL 제제의 단일 국소 투여 이후, 화합물 (175)에의 전신성 노출은 힘줄 및 피부 조직과 비교하여 낮았다. 그룹 1 및 2 (BA를 함유하는 1 및 10 mg/mL 제제)에서의 혈장 노출은 다음이었다: 1.30 및 10.6 ng/mL Cmax 및 0.650 및 36.1 h·ng/mL $AUC_{(0-last)}$, 각각, Cmax에서의 투여량-비례 증가 및 총 노출 ($AUC_{(0-last)}$)에서의 투여량-비례 증가 초과를 보여준다. 그룹 3 (BA 없이 하지만 Tween 80을 함유하는 10 mg/mL 제제)에서의 노출은 1.94 ng/mL Cmax 및 6.79 h·ng/mL $AUC_{(0-last)}$이었고, 이는 그룹 2의 (BA를 갖는 10 mg/mL) ~0.2x이었다.

[1213] **힘줄 노출**. 그룹 1 및 2 (BA를 함유하는 1 및 10 mg/mL 제제)에서의 화합물 (175) 아킬레스 건 노출은 519 및 1930 ng/g C_{max} 및 2164 및 7270 h·ng/g $AUC_{(0-last)}$이었고, 각각, 노출의 투여량-비례 증가 미만을 명시한다: 10x 투여량-증분에 대해 $AUC_{(0-last)}$에서 3.4x 증가. 그룹 3 (BA 없이 10 mg/mL) 힘줄 노출은 7053 ng/g C_{max} 및 28077 h·ng/g $AUC_{(0-last)}$이었고, 이는 그룹 2의 ~4x (BA를 갖는 10 mg/mL)이었다. 혈장에 대한 힘줄 비율 ($AUC_{(0-last)}$)은 그룹 1 및 2 (BA를 함유하는 1 및 10 mg/mL 제제)에서 3329 및 202였고 그룹 3 (BA 없이 10 mg/mL)에서 4135였다.

[1214] 그룹 2 (BA를 함유하는 10 mg/mL)에서의 피부 농도를, 모든 값은 정량 한계 이상 (AQL>25000 ng/g)인 것으로 보고된 것과 같이 추정했다. 투여-후 7 및 24 시간에서의 평균 피부 농도는 ~208600 및 113375 ng/g, 이러한 시점에서 거의 1000x 힘줄 농도였다. 혈장, 힘줄 및 피부 PK 매개변수는 아래의 표 9에 나타내어졌고 농도-시간 프로파일은 **도 11**에 드러나있다.

표 9

그룹	투여 농도 (mg/mL)	보존제	조직	t_{max} (h)	C_{max} (ng/g 또는 ng/mL)	last (h)	$AUC_{(0-last)}$ (h·ng/g 또는 h·ng/mL)	조직/혈장 AUC 비율
1	1	1% BA	혈장	1.00	1.30	1.00	0.650	3329
			힘줄	1.00	519	24.0	2164	
2	10	1% BA	혈장	4.00	10.6	7.00	36.1	202
			힘줄	1.00	1930	24.0	7270	
			피부	7.00	2086001)	24.0	NC	NC
3	10	보존제 없음	혈장	7.00	1.94	7.00	6.79	4135
			힘줄	1.00	7053	24.0	28077	

[1215]

[1216] 총 투여 부피 = 60 μL/뒷다리의 발목; n=2 (혈장), n=4 (힘줄, 피부; 2).

[1217] NC = AUC 계산을 위한 충분한 시점의 부족 때문에 계산되지 않음.

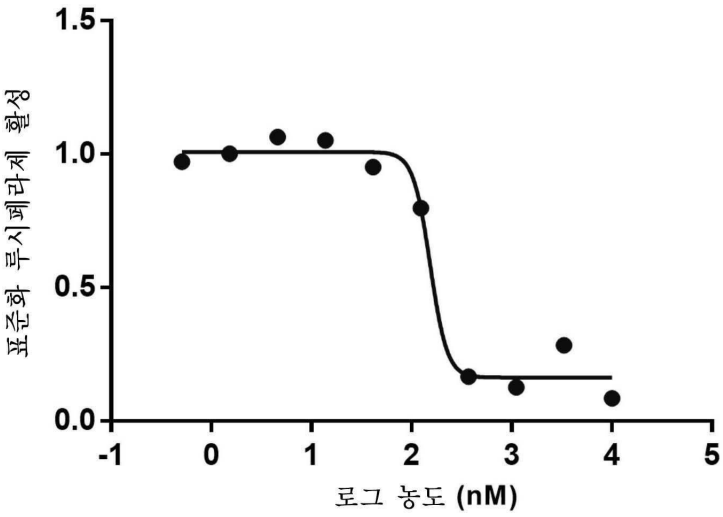
[1218] 1) 정량 한계 이상 (AQL>25000 ng/g) - 추정된 것과 같이 보고된 값.

[1219] 랫트 내 화합물 (175)에의 전신성 노출 이후 단일 국소 투여는, 그룹 전반에 걸쳐 202 내지 4135 범위인 혈장에 대한 힘줄 비율을 갖는 힘줄 노출과 비교하여 모든 투여량 그룹에서 낮았다. 혈장 및 힘줄 노출에서 투여량 의존 증가가 BA를 함유하는 1 및 10 mg/mL 제제 사이로 보여졌다. BA 없는 10 mg/mL 제제 (Tween 80 함유)는 BA를 함유하는 제제와 비교하여 저급 전신성 노출 (0.2x) 보여주면서, 힘줄 노출은 BA를 함유하는 10 mg/mL 제제보다 더 높은 4 배였다.

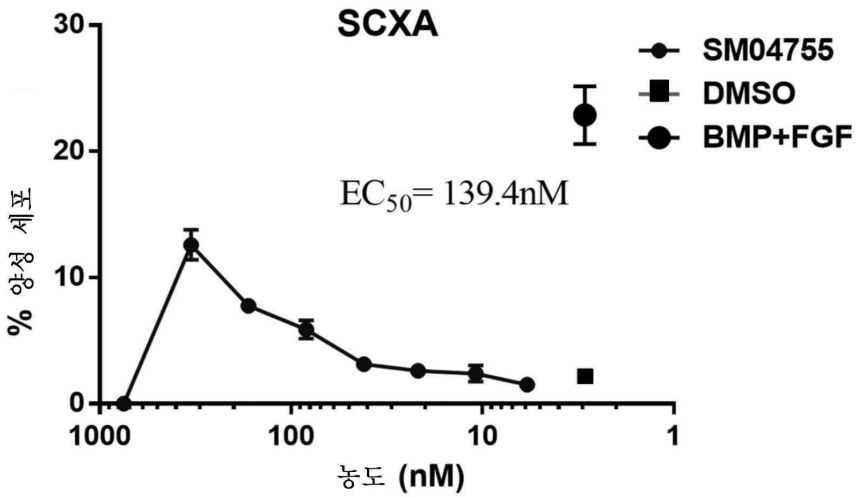
[1220] 본 명세서에서 사용되는 것과 같은 용어 "포함하는"은 "포함하는," "함유하는," 또는 "특징으로 하는,"와 동의어이고 포괄적이거나 제약이 없고 부가적인, 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다.

도면

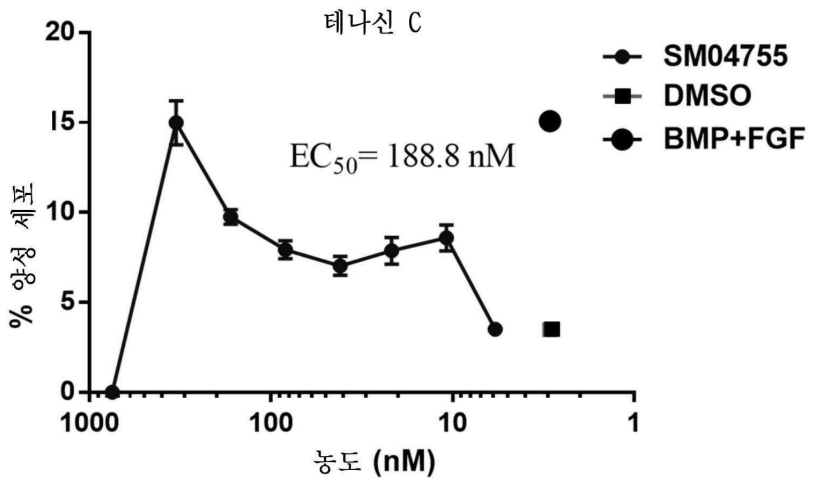
도면1


1.5
1.0
0.5
0.0
표준화 루시페라제 활성
-1
0
1
2
3
4
5
로그 농도 (nM)

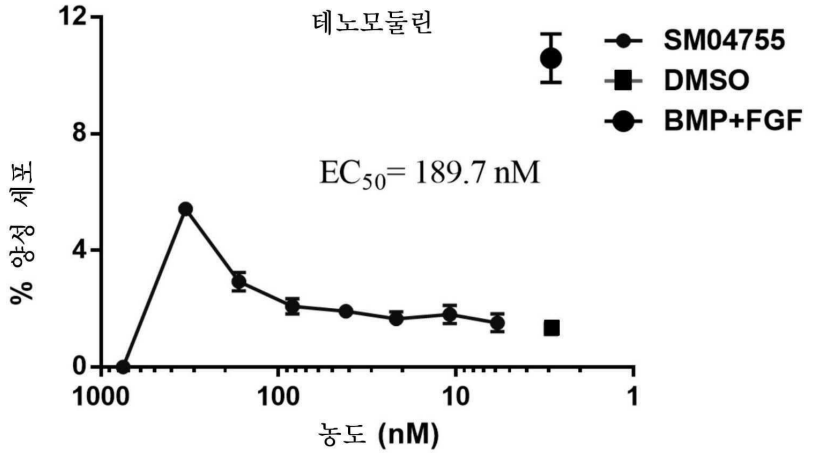
도면2a


SCXA
SM04755
DMSO
BMP+FGF
EC50= 139.4nM
30
20
10
0
% 양성 세포
1000
100
10
1
농도 (nM)

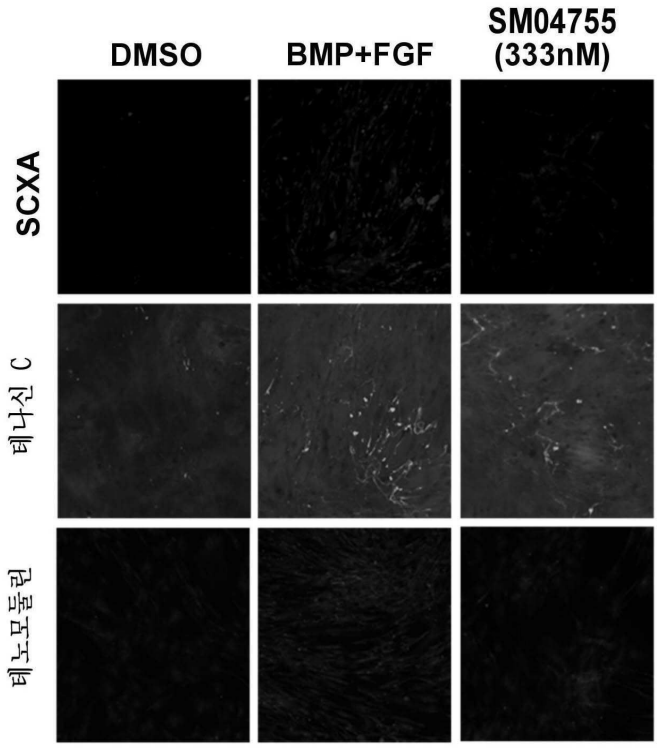
도면2b


테나신 C
SM04755
DMSO
BMP+FGF
EC50= 188.8 nM
% 양성 세포
20
15
10
5
0
1000
100
10
1
농도 (nM)

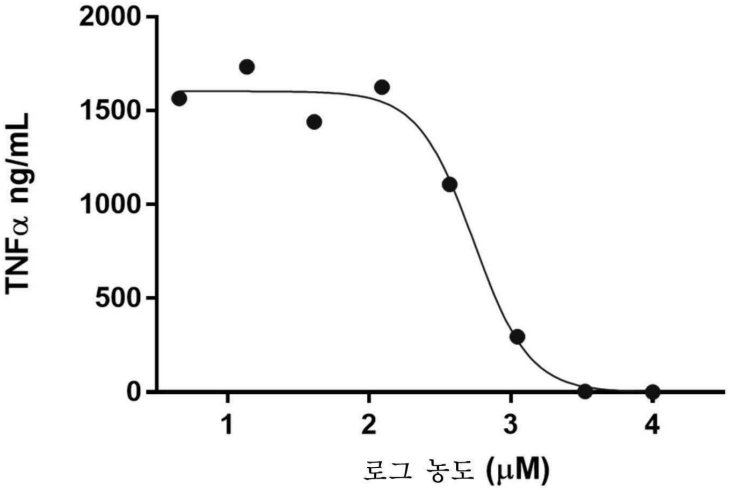
도면2c


테노모둘린
SM04755
DMSO
BMP+FGF
EC50= 189.7 nM
% 양성 세포
12
8
4
0
1000
100
10
1
농도 (nM)

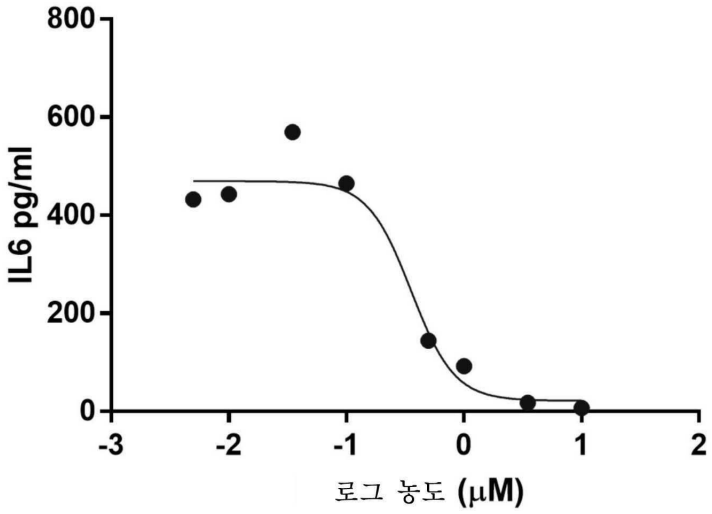
도면3


DMSO
BMP+FGF
SM04755
(333nM)
SCXA
테나신 C
테노모듈린

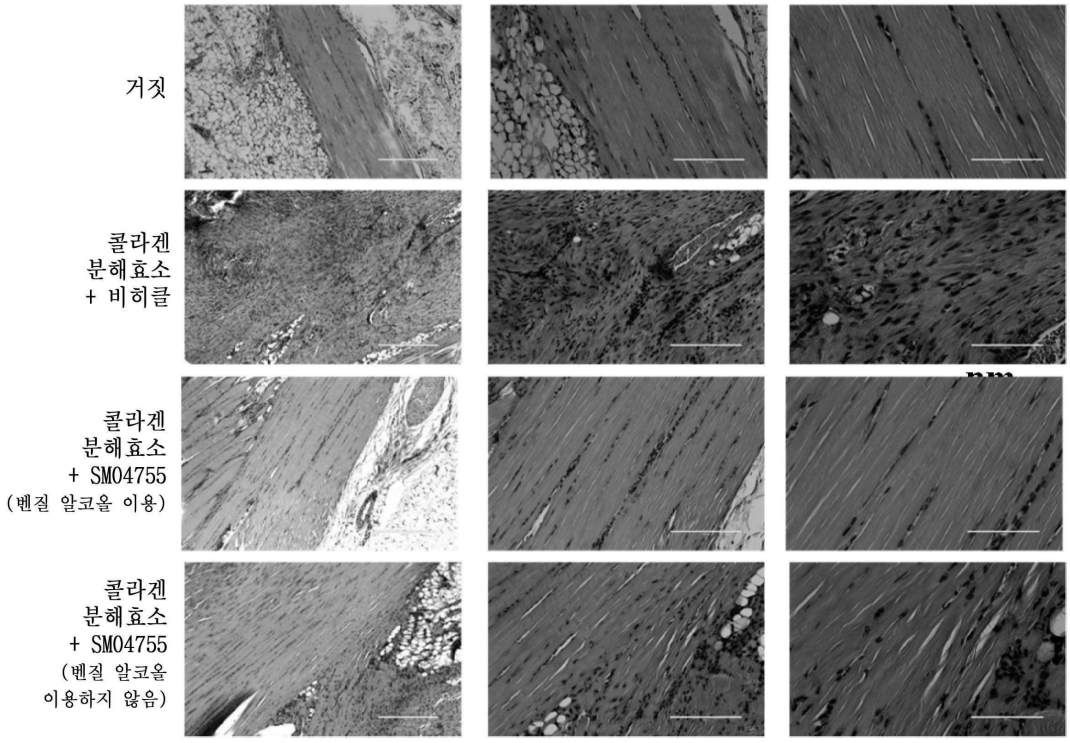
도면4a


2000
1500
1000
500
0
TNFα ng/mL
1
2
3
4
로그 농도 (μM)

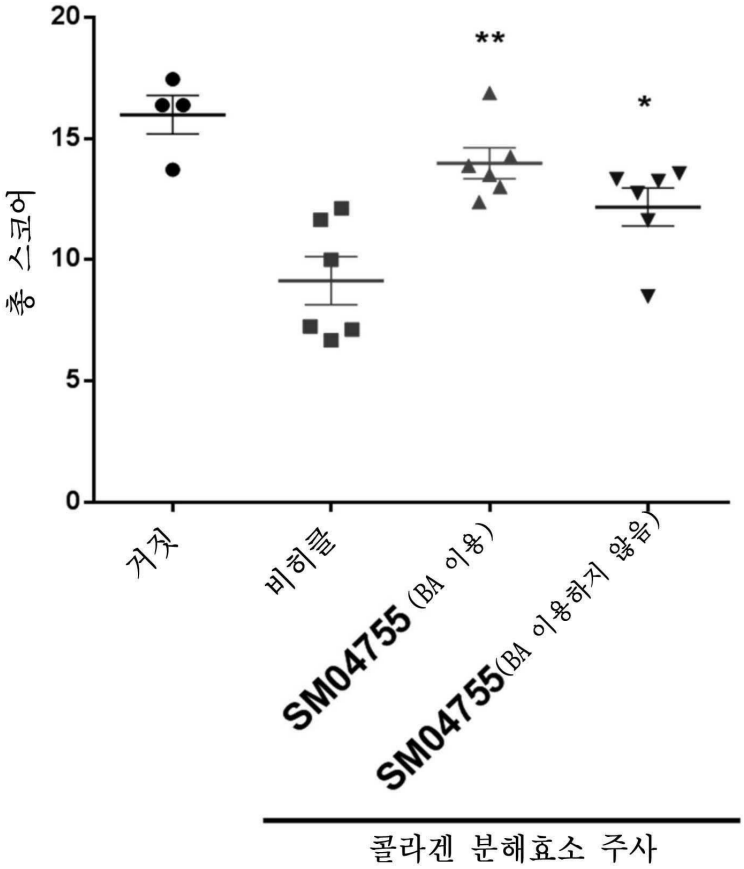
도면4b


800
600
400
200
0
IL6 pg/ml
-3
-2
-1
0
1
2
로그 농도 (μM)

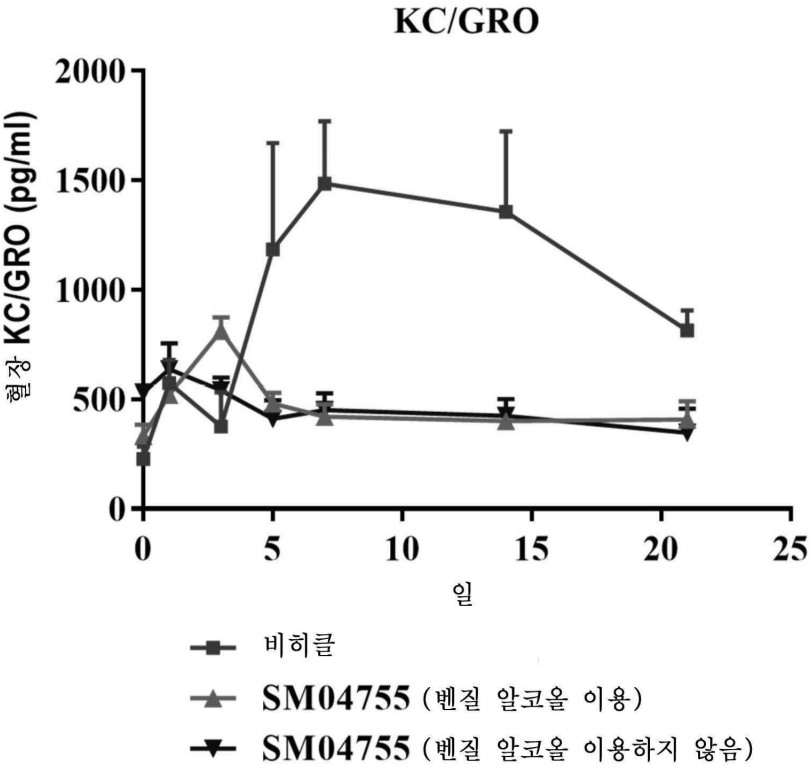
도면5


거짓
콜라겐 분해효소 + 비히클
콜라겐 분해효소 + SM04755 (벤질 알코올 이용)
콜라겐 분해효소 + SM04755 (벤질 알코올 이용하지 않음)

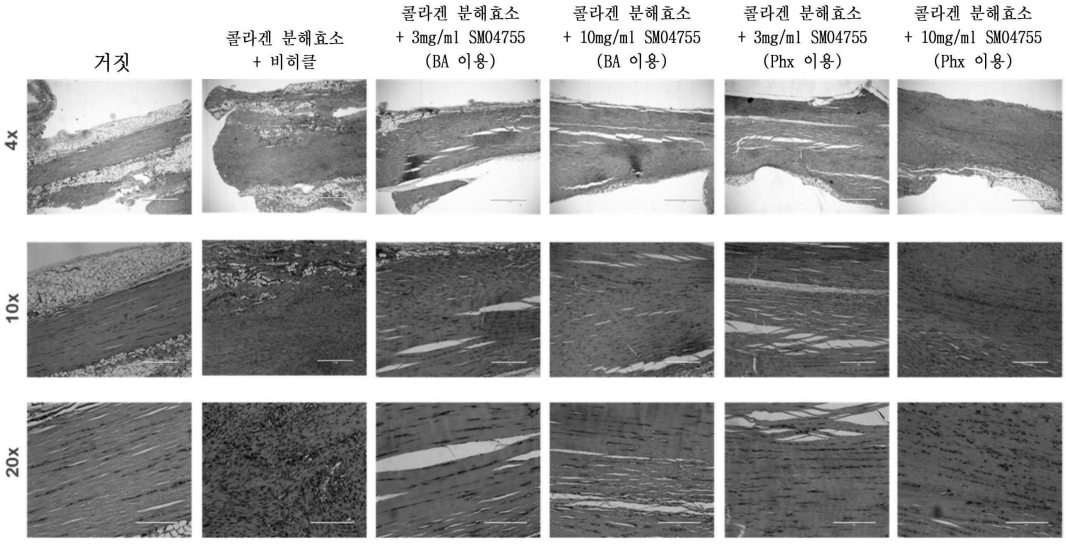
도면6


20
15
10
5
0
총 스코어
**
*
거짓
비히클
SM04755 (BA 이용)
SM04755(BA 이용하지 않음)
콜라겐 분해효소 주사

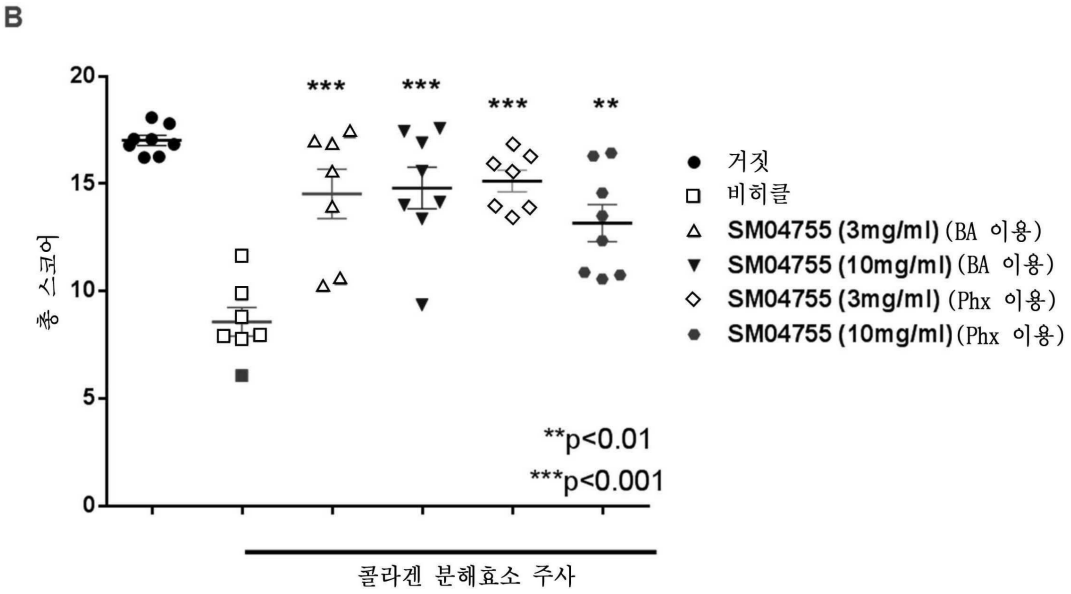
도면7


KC/GRO
2000
1500
1000
500
0
혈장 KC/GRO (pg/ml)
0
5
10
15
20
25
일
비히클
SM04755 (벤질 알코올 이용)
SM04755 (벤질 알코올 이용하지 않음)

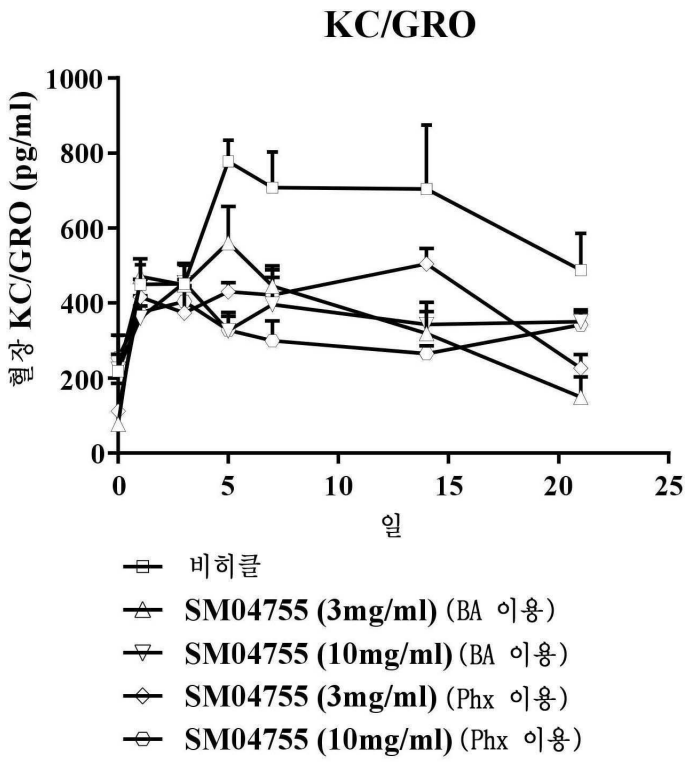
도면8


거짓
콜라겐 분해효소 + 비히클
콜라겐 분해효소 + 3mg/ml SM04755 (BA 이용)
콜라겐 분해효소 + 10mg/ml SM04755 (BA 이용)
콜라겐 분해효소 + 3mg/ml SM04755 (Phx 이용)
콜라겐 분해효소 + 10mg/ml SM04755 (Phx 이용)
4x
10x
20x

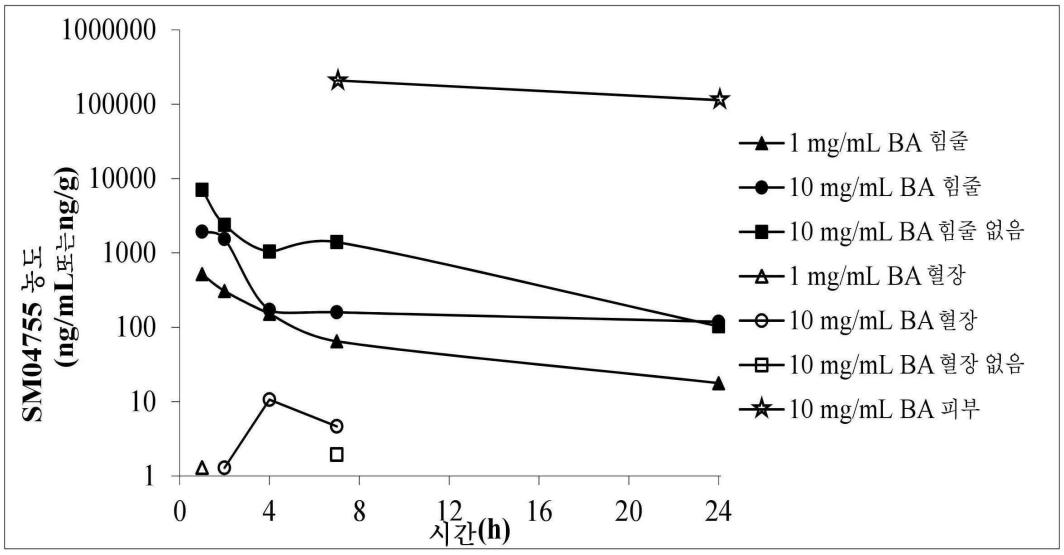
도면9


B
총 스코어
20
15
10
5
0
***
***
***
**
**p<0.01
***p<0.001
콜라겐 분해효소 주사
거짓
비히클
SM04755 (3mg/ml) (BA 이용)
SM04755 (10mg/ml) (BA 이용)
SM04755 (3mg/ml) (Phx 이용)
SM04755 (10mg/ml) (Phx 이용)

도면10


KC/GRO
혈장 KC/GRO (pg/ml)
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
일
비히클
SM04755 (3mg/ml) (BA 이용)
SM04755 (10mg/ml) (BA 이용)
SM04755 (3mg/ml) (Phx 이용)
SM04755 (10mg/ml) (Phx 이용)

도면11


SM04755 농도
(ng/mL또는ng/g)
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
시간(h)
1 mg/mL BA 힘줄
10 mg/mL BA 힘줄
10 mg/mL BA 힘줄 없음
1 mg/mL BA 혈장
10 mg/mL BA 혈장
10 mg/mL BA 혈장 없음
10 mg/mL BA 피부