	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0100363 (43) 공개일자 2009년09월23일
<p>(51) Int. Cl.  <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>C07D 405/14</i> (2006.01)  <i>A61K 31/404</i> (2006.01) <i>A61P 37/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7012645  (22) 출원일자 2007년12월14일  심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년06월18일  (86) 국제출원번호 PCT/EP2007/064010  (87) 국제공개번호 WO 2008/074752  국제공개일자 2008년06월26일</p> <p>(30) 우선권주장  06126534.4 2006년12월19일  유럽특허청(EPO)(EP)</p>		<p>(71) 출원인  노파르티스 아게  스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35</p> <p>(72) 발명자  반 아이스, 마우리체  프랑스 에프-68300 생 루이 페 뤼 드 소바쥬 11  본 마트, 페터  스위스 체하-4105 비엘-벤켄 베엘 피히틀리라인 38  바그너, 위르겐  스위스 체하-4103 보트밍겐 누스바움베크 24</p> <p>(74) 대리인  양영준, 위혜숙</p>

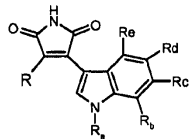
전체 청구항 수 : 총 16 항

#### (54) 키나제 억제제로서의 인돌릴말레이미드 유도체

#### (57) 요약

본 발명은 R이 또 다른 헤테로시클릭 잔기를 나타내고, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> 및 R<sub>e</sub>가 명세서에서 정의된 바와 같은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 제조 방법, 그의 용도, 특히 이식에서의 용도, 및 그를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

<화학식 I>

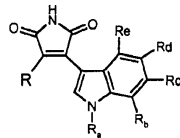


## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 생리학상 가수분해가능한 유도체, 그의 염, 수화물 및/또는 용매화물.

<화학식 I>



식 중,

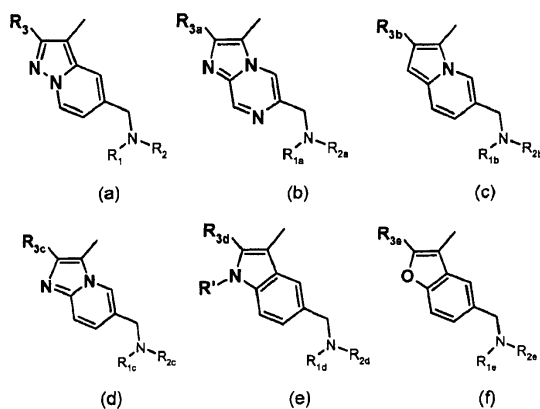
$R_a$ 가 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이고;

$R_b$ 가 수소; 할로젠; CN; 예를 들어 OH, 할로젠,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $NH_2$ ,  $NHC_{1-6}$ 알킬, 또는  $N(C_{1-6}알킬)_2$ 로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬; 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알콕시; 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알콕시-쇄이고; 여기서 상기  $C_{1-6}$ 알콕시 및/또는 상기  $C_{1-6}$ 알콕시-쇄 상의 상기 임의의 치환기는 OH, 할로젠,  $NH_2$ ,  $NHC_{1-6}$ 알킬,  $N(C_{1-6}알킬)_2$ ,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-8}$ 시클로알킬 및 헤테로시클릭 잔기로부터 선택되고;

$R_c$ 가 수소; 할로젠; CN; 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬; 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알콕시이고; 상기 임의의 치환기는 OH, 할로젠,  $NH_2$ ,  $NHC_{1-6}$ 알킬,  $N(C_{1-6}알킬)_2$ ,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-8}$ 시클로알킬 및 헤테로시클릭 잔기로부터 선택되고;

각각의  $R_d$  및  $R_e$ 가 독립적으로 수소; 할로젠; CN; 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이고; 상기 임의의 치환기는 OH, 할로젠,  $NH_2$ ,  $NHC_{1-6}$ 알킬,  $N(C_{1-6}알킬)_2$ ,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{3-8}$ 시클로알킬 및 헤테로시클릭 잔기로부터 선택되고;

$R_f$ 가 하기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 라디칼이고;



$N(C_{1-6}\text{알킬})_2$ 로 임의로 치환된다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,  $R_a$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬, 바람직하게는 수소 또는 메틸인 화합물.

## 청구항 3

제1항에 있어서,  $R_b$ 가 수소;  $C_{1-6}$ 알킬; 할로- $C_{1-6}$ 알킬; 비치환되거나 또는 할로겐으로 치환된  $C_{1-6}$ 알콕시; 비치환되거나 또는 할로겐으로 치환된  $C_{1-6}$ 알콕시-쇄인 화합물.

## 청구항 4

제1항에 있어서,  $R_b$ 가 수소 또는 메틸인 화합물.

## 청구항 5

제1항에 있어서,  $R_c$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬인 화합물.

## 청구항 6

제1항에 있어서,  $R_d$ 가 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬인 화합물.

## 청구항 7

제1항에 있어서,  $R_e$ 가 수소인 화합물.

## 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R이 화학식 (a), 또는 화학식 (d), 또는 화학식 (e)의 라디칼인 화합물.

## 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R이 화학식 (a), (b), (c), (d) 또는 (f)의 라디칼인 화합물.

## 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, T 림프구 및/또는 PKC에 의해 매개되는 장애 또는 질환을 예방하거나 치료하는 화합물.

## 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, T 림프구 및/또는 PKC에 의해 매개되는 상기 장애 또는 질환이 급성 또는 만성인 기관 또는 조직 동종- 또는 이종이식의 거부 반응, 이식편 대 숙주 질환, 아테롬성 동맥경화증, 혈관성형과 같은 혈관 손상으로 인한 혈관 폐색, 제협착, 비만, 증후군 X, 손상된 글루코스 내성, 다낭성 난소 증후군, 고혈압증, 심부전증, 만성 폐쇄성 폐질환, CNS 질환, 예컨대 알츠하이머 질환 또는 근위축성 측삭 경화증, 암, 감염성 질환 예컨대 AIDS, 패혈성 쇼크 또는 성인 호흡 곤란 증후군, 허혈/재관류 손상, 예를 들어 심근경색증, 뇌졸중, 소화관 허혈, 신부전증 또는 출혈 쇼크, 또는 외상성 쇼크, 예를 들어 외상성 뇌 손상인 경우의 화합물.

## 청구항 12

제1항에 따른 유효량의 화합물을 급성 또는 만성 이식 거부 반응, 또는 T-세포 매개 염증성 또는 자가면역성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 급성 또는 만성 이식 거부 반응, 또는 T-세포 매개 염증성 또는 자가면역성 질환을 예방 또는 치료하는 방법.

## 청구항 13

유리 형태의 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 그에 대한 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 14

T 림프구 및/또는 PKC에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약 제조에 있어서 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 15

a) PKC 또는 T-세포 활성화 및 증식 억제제, 예를 들어 유리 형태의 또는 제약상 허용되는 염 형태의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 b) 면역억제제, 면역조절제, 항염증제, 항증식제 및 항당뇨병제로부터 선택되는 하나 이상의 제2 제제를 포함하는 치료적 조합물, 예를 들어 키트.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 성분 a) 및 성분 b)를 동시에 또는 순차적으로 사용하는 치료적 조합물.

### 명세서

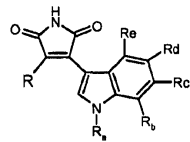
#### 기술분야

<1> 본 발명은 신규 인돌릴말레이미드 유도체, 그의 제조 방법 및 그를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

#### 발명의 상세한 설명

<2> 보다 특히 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 생리학상 가수분해가능한 유도체, 그의 염, 수화물 및/또는 용매화물을 제공한다.

#### 화학식 I



<3>

<4> 식 중,

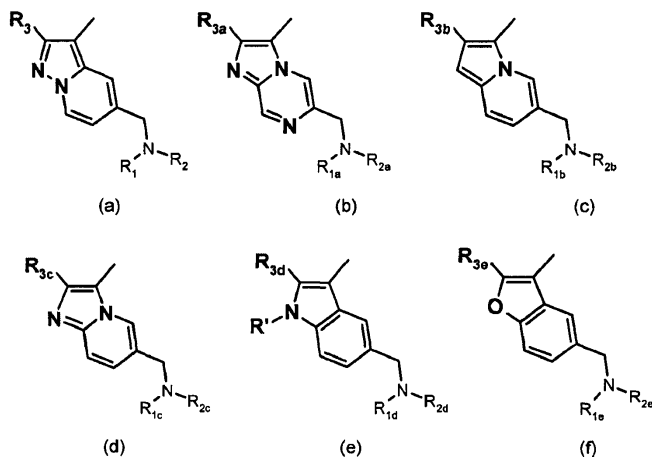
<5> R<sub>a</sub>가 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

<6> R<sub>b</sub>가 수소; 할로겐; CN; 예를 들어, OH, C<sub>1-6</sub>알콕시, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>알킬, 또는 N(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬; 할로C<sub>1-6</sub>알킬; 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알콕시; 또는 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알콕시-설페이고;

<7> R<sub>c</sub>가 수소; 할로겐; CN; 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬; 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알콕시이고;

<8> 각각의 R<sub>d</sub> 및 R<sub>e</sub>가 독립적으로 수소; 할로겐; CN; 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

<9> R이 하기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e) 또는 (f)의 라디칼이고;



<10>

<11> 식 중,

<12> 각각의 R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub>, R<sub>1d</sub>, R<sub>1e</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>2d</sub> 및 R<sub>2e</sub>는 독립적으로 수소; 산소 원자로 임의로 차단되고/거나 OH, C<sub>1-6</sub>알콕시, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-4</sub>알킬, N(C<sub>1-4</sub>알킬)<sub>2</sub>, C<sub>3-8</sub>시클로알킬 또는 헤테로시클릭 잔기로 임의로 치환되는 C<sub>1-6</sub>알킬; C<sub>3-8</sub>시클로알킬; 또는 할로C<sub>1-6</sub>알킬이고; 또는

<13> R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>, R<sub>1a</sub> 및 R<sub>2a</sub>, R<sub>1b</sub> 및 R<sub>2b</sub>, R<sub>1c</sub> 및 R<sub>2c</sub>, R<sub>1d</sub> 및 R<sub>2d</sub>, 또는 R<sub>1e</sub> 및 R<sub>2e</sub>는 그들이 각각 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 잔기를 형성하고;

<14> 각각의 R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub>, R<sub>3d</sub> 및 R<sub>3e</sub>는 독립적으로 수소; 할로겐; CN; NO<sub>2</sub>; C<sub>1-6</sub>알킬; 할로C<sub>1-6</sub>알킬이고;

<15> R'는 수소; C<sub>1-6</sub>알킬; 할로-C<sub>1-6</sub>알킬; CH<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub>알킬이고, 여기서 C<sub>1-5</sub>알킬은 OH, C<sub>1-6</sub>알콕시, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>알킬 또는 N(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>로 임의로 치환된다.

<16> 할로겐은 F, Cl, Br 또는 I이고, 바람직하게는 F, Cl 또는 Br이고, 더욱 바람직하게는 F이다.

<17> 기로서, 또는 기 내에 존재하는 알킬 또는 알콕시는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

<18> 알킬 또는 알콕시의 가능한 치환기 (그 자체로, 또는 알콕시-쇄 내에 존재하는)는, 이들로 한정되지는 않지만, 예를 들어 OH, 할로겐, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>알킬, N(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-8</sub>시클로알킬 및 헤테로시클릭 잔기이다.

<19> 알킬 또는 알콕시가 예를 들어 OH, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-3</sub>알킬, N(C<sub>1-3</sub>알킬)<sub>2</sub>, C<sub>3-8</sub>시클로알킬 또는 헤테로시클릭 잔기로 치환된 경우, 치환기는 바람직하게는 알킬 또는 알콕시 쇠의 말단 지점에 있다.

<20> 예를 들어 R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>1d</sub>, R<sub>2d</sub>, R<sub>3</sub> 또는 R'으로서의 할로C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 할로C<sub>1-6</sub>알콕시는 1 내지 5개의 할로겐으로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬 또는 C<sub>1-6</sub>알콕시, 예를 들어 CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- 또는 -CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, 바람직하게는 -CF<sub>3</sub>를 의미한다.

<21> 예를 들어, R<sub>1</sub>, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub>, R<sub>1d</sub>, R<sub>1e</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>2d</sub> 또는 R<sub>2e</sub>로서의, 산소 원자로 차단되는 C<sub>1-6</sub>알킬은 C<sub>a</sub>알킬-O-C<sub>b</sub>알킬을 의미하고, 여기서 "a" 와 "b"의 합은 1 내지 6이고, a는 0이 아니다. 상기 지수 a 및 b는 정수 중에서 선택된다.

<22> 알콕시는 -O-알킬을 의미한다. 바람직하게는 알콕시는 -O-CH<sub>3</sub>이다.

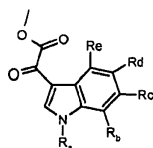
<23> 알콕시-쇄는 -O-알킬을 의미하고, 이중 알킬은 1 또는 2개의 O 원자에 의해 임의로 차단된다. 알콕시-쇄의 예는, 이들로 한정되지는 않지만 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 또는 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>이다. 바람직하게는 알콕시-쇄는 -O-CH<sub>3</sub>로 종결된다.

<24> 예를 들어, R<sub>b</sub>로서의 알콕시 및 알콕시-쇄는 비치환되거나, 예를 들어 할로겐, OH, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>알킬, 또는 N(C<sub>1-</sub>

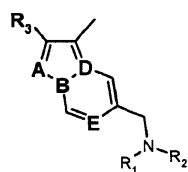
$\text{C}_6\text{알킬})_2$ 로 치환될 수 있다.

- <25> 예를 들어  $R_1$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{1c}$ ,  $R_{1d}$ ,  $R_{1e}$ ,  $R_2$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$ ,  $R_{2d}$  또는  $R_{2e}$ 로서의  $\text{C}_{3-8}$ 시클로알킬은 3 내지 8원의, 바람직하게는 5 내지 7원의 비-방향족 고리를 의미한다.
- <26> 예를 들어 알킬의 치환기로서의 또는  $R_1$  및  $R_2$ ,  $R_{1a}$  및  $R_{2a}$ ,  $R_{1b}$  및  $R_{2b}$ ,  $R_{1c}$  및  $R_{2c}$ ,  $R_{1d}$  및  $R_{2d}$ , 또는  $R_{1e}$  및  $R_{2e}$ 가 그들이 결합된 N과 함께 형성하는 헤테로시클릭 잔기는 각각 1 또는 2종의 헤테로원자, 바람직하게는 N 및 O로부터 선택된 헤테로원자를 포함하는 5 내지 8원의, 바람직하게는 5 내지 6원의 포화 헤테로시클릭 고리를 의미한다. 헤테로시클릭 잔기가 알킬 쇠의 치환기인 경우, 알킬 쇠는 2개 이상의 탄소 원자를 포함하고, 헤테로시클릭 잔기는 알킬 쇠의 첫번째 탄소 원자에 연결되지 않는다. 헤테로시클릭 잔기가 알킬 쇠의 치환기인 경우, 헤테로시클릭 잔기는 N와 같은 고리 헤테로 원자를 통해, 또는 고리 탄소 원자를 통해 알킬 쇠에 연결된다.
- <27> 본 발명에 따라서, 헤테로시클릭 잔기는 하나 이상의 고리 탄소 원자 상에 및/또는, 예를 들어  $R_1$  및  $R_2$ ,  $R_{1a}$  및  $R_{2a}$ ,  $R_{1b}$  및  $R_{2b}$ ,  $R_{1c}$  및  $R_{2c}$ ,  $R_{1d}$  및  $R_{2d}$ , 또는  $R_{1e}$  및  $R_{2e}$  및 그들이 부착된 N 원자에 의해 형성되는 헤테로시클릭 잔기의 경우, 존재한다면 고리 헤테로원자 상에서 임의로 치환된다.
- <28> 헤테로시클릭 잔기의 예는 피페리딘, 피롤리딘, 모르폴린 또는 피페라진으로부터 유도될 수 있다.
- <29> 고리 탄소 원자 상 치환기의 예는, 예를 들어  $\text{C}_{1-6}$ 알킬, 예컨대  $\text{CH}_3$ 를 포함한다.
- <30> 바람직한 헤테로시클릭 잔기는 예를 들어,  $\text{C}_{1-6}$ 알킬 잔기로, 예컨대 헤테로원자 상에 임의로 치환된 피페라지닐이다.
- <31> 본 발명에 따라서, 하기의 경우는 개별적으로 또는 임의의 하위-조합으로 바람직하다:
- <32> 1.  $R_a$ 는 수소 또는  $\text{C}_{1-6}$ 알킬, 예를 들어  $\text{CH}_3$ 이고;
- <33> 2.  $R_b$ 는 수소;  $\text{C}_{1-6}$ 알킬 (예를 들어,  $\text{CH}_3$ ); 할로- $\text{C}_{1-6}$ 알킬; 비치환되거나 또는 할로겐으로 치환된  $\text{C}_{1-6}$ 알콕시; 비치환되거나 또는 할로겐으로 치환된  $\text{C}_{1-6}$ 알콕시-쇄이고;
- <34> 3.  $R_c$ 는 수소 또는  $\text{C}_{1-6}$ 알킬이고;
- <35> 4.  $R_d$ 는 수소 또는  $\text{C}_{1-6}$ 알킬이고;
- <36> 5.  $R_e$ 는 수소이고;
- <37> 6. R은 화학식 (a)의 라디칼이고;
- <38> 7. R은 화학식 (d)의 라디칼이고;
- <39> 8. R은 화학식 (e)의 라디칼이고;
- <40> 9. R은 화학식 (a), (b), (c), (d) 및 (f)로부터 선택되는 라디칼이고;
- <41> 10. 각각의  $R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 수소; 1개의 산소로 임의로 차단되고 (예를 들어,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ),  $\text{C}_{1-6}$ 알콕시로 임의로 치환되는  $\text{C}_{1-6}$ 알킬; 또는 할로 $\text{C}_{1-6}$ 알킬 (예를 들어,  $\text{CH}_2\text{F}$ )이고;
- <42> 11. 각각의  $R_{1a}$  및  $R_{2a}$ 는 독립적으로 수소,  $\text{C}_{1-6}$ 알킬 또는 할로 $\text{C}_{1-6}$ 알킬 (예를 들어,  $\text{CF}_3$ )이고;
- <43> 12. 각각의  $R_{1c}$  및  $R_{2c}$ 는 수소이고;
- <44> 13. 각각의  $R_{1d}$  및  $R_{2d}$ 는 독립적으로 수소,  $\text{C}_{1-6}$ 알킬 ( $\text{C}_{1-6}$ 알콕시 또는  $\text{C}_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되는), 할로 $\text{C}_{1-6}$ 알킬 또는  $\text{C}_{3-8}$ 시클로알킬이고;
- <45> 14. 각각의  $R_{1e}$  및  $R_{2e}$ 는 독립적으로 수소, 또는  $\text{C}_{3-8}$ 시클로알킬로 임의로 치환되는  $\text{C}_{1-6}$ 알킬이고;
- <46> 15.  $R_1$  및  $R_2$ 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 잔기, 예를 들어 피페라지닐을 형성하고;

- <47> 16. R<sub>3</sub>은 수소, C<sub>1-6</sub>알킬 또는 할로C<sub>1-6</sub>알킬 (예를 들어, CF<sub>3</sub>)이고;
- <48> 17. R'는 수소, 할로-C<sub>1-6</sub>알킬 (예를 들어, CF<sub>3</sub>) 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;
- <49> 18. R은 화학식 (a)의 라디칼이고; R<sub>a</sub>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고; R<sub>b</sub>는 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 할로젠으로 임의로 치환되는 C<sub>1-6</sub>알콕시 또는 할로젠으로 임의로 치환되는 C<sub>1-6</sub>알콕시-쇄이고; 각각의 R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> 및 R<sub>e</sub>는 수소이고; 각각의 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 수소, 1개의 산소 원자에 의해 임의로 차단되는 C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 할로C<sub>1-6</sub>알킬이고; R<sub>3</sub>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;
- <50> 19. R은 화학식 (b)의 라디칼이고; 각각의 R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고; 각각의 R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> 및 R<sub>e</sub>는 수소이고; 각각의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;
- <51> 20. R은 화학식 (c)의 라디칼이고; 각각의 R<sub>a</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> 및 R<sub>e</sub>는 수소이고; R<sub>b</sub>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고; 각각의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;
- <52> 21. R은 화학식 (d)의 라디칼이고; 각각의 R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고; 각각의 R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> 및 R<sub>e</sub>는 수소이고; 각각의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;
- <53> 22. R은 화학식 (e)의 라디칼이고; 각각의 R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>는 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고; 각각의 R<sub>d</sub> 및 R<sub>e</sub>는 수소이고; 각각의 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬 (시클로C<sub>3-8</sub>알킬로 임의로 치환되는), 시클로C<sub>3-8</sub>알킬 또는 할로C<sub>1-6</sub>알킬 (예를 들어, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F)이고; R<sub>3</sub>은 수소, C<sub>1-6</sub>알킬 또는 할로C<sub>1-6</sub>알킬 (예를 들어, CF<sub>3</sub>)이고; R'는 수소, 또는 OH로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이고;
- <54> 23. R은 화학식 (f)의 라디칼이고; 각각의 R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>는 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고; 각각의 R<sub>d</sub> 및 R<sub>e</sub>는 수소이고; 각각의 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>알킬 또는 시클로C<sub>3-8</sub>알킬이고; R<sub>3</sub>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이다.
- <55> 본 발명은 또한 하기 화학식 I'의 화합물을 하기 화학식 I''의 화합물과 반응시키고, 필요한 경우, 유리 형태로 수득한 화학식 I의 생성 화합물을 염 형태로, 또는 그 반대로, 적절하게 변환하는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 포함한다.
- <56> <화학식 I'>



- <57>
- <58> (식 중, 변수들은 본 명세서에서 상기 정의된 대로이다.)
- <59> <화학식 I''>
- <60> R-CH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>
- <61> (식 중, R은 하기 화학식 I'''의 잔기이다.)
- <62> <화학식 I'''>

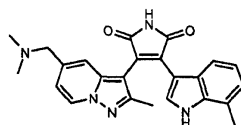


- <63>
- <64> (식 중,

- <65> R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 본원에서 상기 기술된 대로이고,
- <66> A 및 B가 질소 원자이고, D 및 E가 탄소 원자이거나;
- <67> A 및 D가 질소 원자이고, B가 탄소 원자이고, E는 탄소 원자 또는 질소 원자이거나;
- <68> A, B 및 E가 모두 탄소 원자이고, D가 질소 원자이거나;
- <69> A가 C<sub>1-6</sub>-알킬 또는 히드록실-C<sub>1-6</sub>-알킬로 임의로 치환되는 질소 원자, 또는 산소 원자이고, B, D 및 E가 모두 탄소 원자이거나;
- <70> A가 C<sub>1-6</sub>-알킬 또는 히드록실-C<sub>1-6</sub>-알킬로 임의로 치환되는 질소 원자이고, B, D 및 E가 모두 탄소 원자이다.)
- <71> 화학식 I'의 화합물에서, 메틸-에스테르 기는 전형적으로는 C<sub>2</sub>- 내지 C<sub>8</sub>-알킬-에스테르 기 또는 벤질-에스테르 기에 의해 치환가능할 수 있다.
- <72> 상기 과정은 강염기, 예를 들어 t-BuOK의 존재 하에, 예를 들어 그 내용이 본원에 참조로 포함된 W002/38561, W02005/068454 및 W02005/068455에 공개된 대로, 그리고 실시예에 설명된 대로 쉽게 실시할 수 있다.
- <73> 화학식 I'의 화합물은 공지된 방법에 따라, 예를 들어 그 내용이 본원에 참조로 포함된 W002/38561, W03/08259, W02005/068454, W02005/068455 및 PCT/EP2006/006732에 공개된 대로, 그리고 실시예에 설명된 대로 제조할 수 있다.

## 실시예

- <74> 하기 실시예는 어떠한 제한도 없이 본 발명을 설명하기 위한 것이다.
- <75> AIBN: 아조비스이소부티로니트릴
- <76> DBU: 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔
- <77> DMF: 디메틸포름아미드
- <78> EtOAc: 에틸아세테이트
- <79> FCC: 플래쉬 컬럼 크로마토그래피
- <80> RT: 실온
- <81> THF: 테트라히드로퓨란
- <82> TLC: 박층 크로마토그래피
- <83> 실시예 1: 3-(5-디메틸아미노메틸-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-4-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



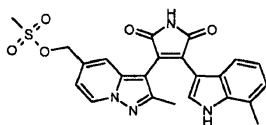
- <84>
- <85> 디메틸아민 (DMF 중 약 50%의 용액, 0.04 mL, 0.27 mmol, 2.0 당량)을 실온에서 아르곤 분위기 하에 메탄술폰산 2-메틸-3-[4-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-3-일]-피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일메틸 에스테르 (80 mg, 0.17 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분간 실온에서 교반하였다. 물로 희석한 후, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)로 정제하여 표제 화합물 (44 mg, 62%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.77 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.1 / 1.7 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 414 (M+H)<sup>+</sup>.

<86>



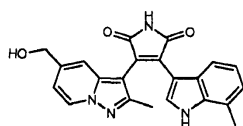
<87> 메탄술폰산 2-메틸-3-[4-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-3-일]-피라졸로[1,5-a]피리딘-5-일메틸 에스테르



<88>

<89> 메탄술폰산 무수물 (815 mg, 4.49 mmol, 4.3 당량)을 실온에서 아르곤 분위기 하에 무수 THF (10 mL) 중 3-(5-히드록시메틸-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-4-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온 (400 mg, 1.04 mmol) 및 트리에틸 아민 (0.314 mL, 2.25 mmol, 2.2 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물 (450 mg, 94%)을 다음 치환 반응에서 바로 사용하였다.

<90> 3-(5-히드록시메틸-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-4-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



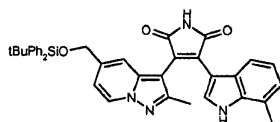
<91>

<92> TBAF (THF 중 1.0 M, 1.4 mL, 1.4 mmol, 1.1 당량)를 THF (10 mL) 중 3-[5-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]-4-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배: 헥산/EtOAc 100:0→20:80)로 정제하여 표제 화합물 (400 mg, 84%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.85 (br s, 1H), 10.99 (br s, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.34 (m, 1H), 6.82 – 6.79 (m, 2H), 6.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 387 (M+H)<sup>+</sup>.

<93>

<94> 3-[5-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]-4-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



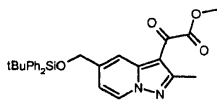
<95>

<96> 칼륨 tert-부톡시드 (THF 중 1.0 M, 6.4 mL, 6.4 mmol, 3.0 당량)를 실온에서 아르곤 분위기 하에 무수 테트라히드로퓨란 (10 mL, 분자체 상에서 건조시킴) 중 2-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-아세트아미드 (400 mg, 2.13 mmol, 1.0 당량) 및 [5-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]-옥소-아세트산 메틸 에스테르 (1.04 g, 2.13 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분간 실온에서 교반하였다. 이후, EtOAc로 희석하고 NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액에 부었다. EtOAc로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL)에 용해시키고, DBU (3.2 mL, 21.3 mmol, 10 당량)로 처리하고, 아르곤 분위기 하에 100 °C에서 10분간 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배: 헥산/EtOAc 100:0→50:50)로 정제하여 표제 화합물 (750 mg, 56%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.83 (br s, 1H), 11.02 (br s, 1H), 8.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.59 (m, 4H), 7.48 – 7.39 (m, 6H), 7.34 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.1 / 1.7 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.01 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 625 (M+H)<sup>+</sup>.

<97>

<98> [5-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]-옥소-아세트산 메틸 에스테르



<99>

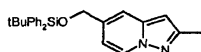
<100> 반응 시험관에서, 클로로-옥소-아세트산 메틸 에스테르 (2.47 mL, 26.0 mmol, 4.0 당량)를 아르곤 분위기 하에 THF (20 mL) 중 5-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리딘 (2.6 g, 6.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 시험관을 아르곤 하에 밀폐하고, 반응 혼합물을 120 °C에서 15분간 마이크로파 조사 하에 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 탄산나트륨 수용액에 조심스럽게 부었다. EtOAc로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1)로 정제하여 표제 화합물 (2.9 g, 92%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.61 – 7.59 (m, 4 H), 7.44 – 7.35 (m, 6H), 7.10 (dd, J = 7.1 / 1.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.03 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 487 (M+H)<sup>+</sup>.

<101>

<102> 5-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-피라졸로[1,5-a]피리딘



<103>

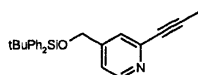
<104> 클로로포름 (50 mL) 중 0-메시틸렌술폰히드록실아민 (18.6 g, 77.8 mmol, 5.0 당량)의 용액을 0 내지 10 °C에서 클로로포름 (50 mL) 중 4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-프로프-1-이닐-피리딘의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, N,N-디메틸포름아미드 (50 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 탄산칼륨 (4.30 g, 31.1 mmol, 2.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (구배: 헥산/EtOAc 100:0 → 30:70)로 정제하여 표제 화합물 (2.6 g, 42%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.58 (m, 4H), 7.43 – 7.35 (m, 7H), 6.64 (dd, J = 7.3 / 1.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.99 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 401 (M+H)<sup>+</sup>.

<105>

<106> 4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-프로프-1-이닐-피리딘



<107>

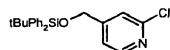
<108> 반응 시험관을 아르곤 분위기 하에 4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-클로로-피리딘 (9.47 g, 24.79 mmol), 팔라듐(II)-비스(트리페닐포스핀)-디클로라이드 (1.78 g, 2.49 mmol, 0.1 당량), 구리(I) 요오다이드 (477 mg, 2.49 mmol, 0.1 당량) 및 트리페닐포스핀 (3.94 g, 14.9 mmol, 0.6 당량)으로 충전하였다. 3회 교대로 진공과 아르곤으로 변경하여 시험관에서 가스를 제거하였다. 디에틸아민 (39 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2.0 mL) 및 프로핀 (THF 중 50%, 10.1 g, 247 mmol, 10 당량)을 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 시험관을 밀폐하고, 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에 120 °C에서 20분간 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>의 반-농축 수용액에 부었다. EtOAc로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (구배: 헥산/EtOAc 100:0→50:50)로 정제하여 표제 화합물 (6.0 g, 63%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ

= 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 4H), 7.43 – 7.32 (m, 11H), 7.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 0.98 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 386 (M+H)<sup>+</sup>.

<109>

<110> 4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-클로로-피리딘

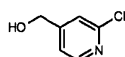


<111>

<112> 이미다졸 (2.32 g, 33.7 mmol, 1.1 당량) 및 tert-부틸-디페닐실릴클로라이드 (8.0 mL, 33.7 mmol, 1.1 당량)를 실온에서 순차적으로 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 (2-클로로-피리딘-4-일)-메탄올 (4.4 g, 30.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC 분석으로 출발 물질이 완전히 소진된 것을 확인하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 90:10)로 정제하여 표제 화합물 (10.7 g, 91%)을 수득하였다.

<113> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 4H), 7.48 – 7.35 (m, 11H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.14 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 383 (M+H)<sup>+</sup>.

<114> (2-클로로-피리딘-4-일)-메탄올



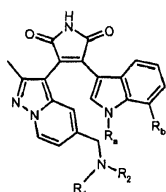
<115>

<116> 카르보닐디이미다졸 (CDI, 7.88 g, 46.2 mmol, 1.5 당량)을 실온에서 THF (70 mL) 중 2-클로로이소니코틴산 (5.0 g, 30.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 물 (175 mL) 중 NaBH<sub>4</sub> (6.07 g, 154 mmol, 5.0 당량)의 차가운 (0 °C) 용액에 적가하였다. 0 °C에서 10분간 교반한 후, HCl (2 M의 수용액)을 조심스럽게 첨가하였다. 휘발 성분을 회전 증발로 제거하고, 잔류물을 10%의 NaHCO<sub>3</sub> 수용액에 용해시켰다. EtOAc로 5회 추출한 후, 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물의 <sup>1</sup>H-NMR 분석 결과 생성물 (4.40 g, 99%)이 다음 단계에서 바로 사용하기에 적합한 순도인 것을 확인하였다.

<117> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): 144 (M+H)<sup>+</sup>.

<118> 실시예 1의 절차를 따라, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 하기 표 1에 명시된 대로인 하기 화학식 A의 화합물을 수득하였다.

### 화학식 A



<119>

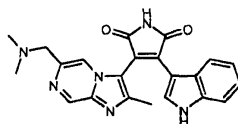
표 1

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	MS
2.	H	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 386
3.	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 431
4.	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H	H	MH <sup>+</sup> 419
5.	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 401
6.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 415
7.	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 445
8.	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 433
9.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 415
10.	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 401
11.	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 445
12.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 519
13.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 475
14.	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 461
15.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 431
16.	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 417
17.	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 505
18.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	MH <sup>+</sup> 463
19.	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	MH <sup>+</sup> 449

<120>

<121>

실시예 20: 3-(6-디메틸아미노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



<122>

<123>

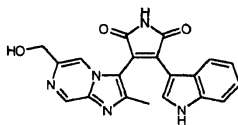
메탄술폰산 무수물 (30 mg, 0.20 mmol, 4.0 당량)을 실온에서 아르곤 분위기 하에 무수 THF (5.0 mL) 중 3-(6-히드록시메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온 (20 mg, 0.05 mmol) 및 트리에틸아민 (0.014 mL, 0.10 mmol, 2.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOH 중 디메틸아민의 용액 (33%, 5.0 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 물을 첨가한 후, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 그의 트리플루오로아세테이트 염 (11 mg, 54%)으로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.32 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 – 4.19 (m, 2H), 2.61 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 401 (M+H)<sup>+</sup>.

<124>

<125>

3-(6-히드록시메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



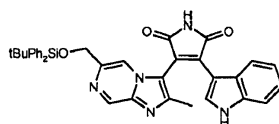
<126>

<127>

염산 (디옥산 중 4.0 M의 용액, 1.0 mL)을 3-[6-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진-3-일]-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온 (60 mg, 0.098 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 16시간 동안 50 °C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 휘발 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100:0→90:10)로 정제하여 표제 화합물 (25 mg, 68%)을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>): 374 (M+H)<sup>+</sup>.

<128>

3-[6-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진-3-일]-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



<129>

<130>

칼륨 *tert*-부톡시드 (THF 중 1.0 M, 0.86 mL, 0.86 mmol, 3.0 당량)를 실온에서 아르곤 분위기 하에 무수 테트라히드로퓨란 (1.0 mL, 분자체 상에서 건조시킴) 중 2-(1H-인돌-3-일)-아세트아미드 (50 mg, 0.29 mmol, 1.0 당량) 및 [6-(*tert*-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피라진-3-일]-옥소-아세트산 에틸 에스테르 (158 mg, 0.32 mmol, 1.0 당량)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 15분간 실온에서 교반하였다. 이후, EtOAc로 희석하고, NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액에 부었다. EtOAc로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL)에 용해시키고, DBU (0.43 mL, 2.9 mmol, 10 당량)로 처리하고, 아르곤 분위기 하에서 5분간 110 °C에서 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다.

<131>

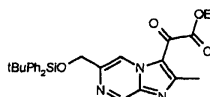
잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배: 헥산/EtOAc 100:0→50:50)로 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 34%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 12.05 (br s, 1H), 11.25 (br s, 1H), 8.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 4H), 7.41 – 7.30 (m, 6H); 6.95 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59 – 4.47 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 0.92 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 612 (M+H)<sup>+</sup>.

<132>

<133>

[6-(*tert*-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피라진-3-일]-옥소-아세트산 에틸 에스테르



<134>

<135>

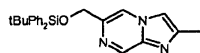
반응 시험관에서, 클로로-옥소-아세트산 에틸 에스테르 (0.51 mL, 4.5 mmol, 7.2 당량)를 아르곤 분위기 하에 무수 THF (5 mL) 중 6-(*tert*-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피라진 (250 mg, 0.62 mmol)의 용액에 첨가하였다. 아르곤 하에 시험관을 밀폐하고, 반응 혼합물을 120 °C에서 마이크로파 조사 하에 30 분간 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 탄산나트륨 수용액에 조심스럽게 부었다. EtOAc로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1)로 정제하여 표제 화합물 (200 mg, 64%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 9.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 4H), 7.48 – 7.42 (m, 6H), 4.95 (s, 2H), 4.47 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 502 (M+H)<sup>+</sup>.

<136>

<137>

6-(*tert*-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조[1,2-*a*]피라진



<138>

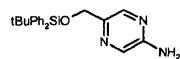
<139>

브로모아세톤 (4.3 g, 31.4 mmol, 2.9 당량)을 1,2-디메톡시에탄 (20 mL) 및 술폴란 (20 mL) 중 5-(*tert*-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-피라진-2-일아민 (4.0 g, 10.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 교반하였다. 이후, 10%의 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1)로 정제하여 표제 화합물 (1.7 g, 40%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8.78 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 4H); 7.41 – 7.35 (m, 6H), 4.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.00 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 402 (M+H)<sup>+</sup>.

<140>

<141> 5-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-피라진-2-일아민

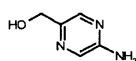


<142>

<143> 이미다졸 (1.88 g, 27.3 mmol, 1.1 당량) 및 tert-부틸-디페닐실릴클로라이드 (6.5 mL, 27.3 mmol, 1.1 당량)를 실온에서 순차적으로 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 (5-아미노-피라진-2-일)-메탄올 (3.0 g, 24.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배: 헥산/EtOAc 3:1→1:1)로 정제하여 표제 화합물 (6.0 g, 67%)을 수득하였다.

<144>

<145> (5-아미노-피라진-2-일)-메탄올



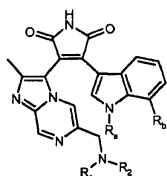
<146>

<147> SOCl<sub>2</sub> (50 mL) 중 5-옥소-4,5-디히드로-피라진-2-카르복실산 (10.0 g, 71.4 mmol)의 용액에 수 방울의 N,N-디메틸포름아미드를 첨가하였다. 투명한 용액을 4시간 동안 환류 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 무수 디옥산 (25 mL)에 용해시켰다. 이후, 그 용액을 0 °C에서 물 (120 mL) 중 나트륨 보로히드라이드 (8.44 g, 214 mmol, 3.0 당량)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하고, NaCl로 포화시키고, KOH 포화 수용액을 첨가하여 알칼리 (pH = 9)로 만들었다. EtOAc로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 THF (10 mL) 및 진한 NH<sub>3</sub> 수용액 (25 mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 스테인리스스틸 오토클레이브에서 48시간 동안 170 °C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 진공에서 제거하여 표제 화합물 (2.9 g, 28%)을 다음 반응에서 바로 사용하기에 충분한 순도로 수득하였다.

<148>

<149> 실시예 20의 절차에 따라, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 하기 표 2에 명시된 대로인 하기 화학식 B의 화합물을 수득하였다.

### 화학식 B



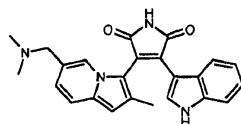
<150>

### 표 2

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	MS
21.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 416
22.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 416
23.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 401

<151>

<152> 실시예 24: 3-(6-디메틸아미노메틸-2-메틸-인돌리진-3-일)-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



<153>

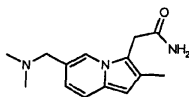
<154> 칼륨 *tert*-부톡시드 (THF 중 1.0 M, 0.24 mL, 0.24 mmol, 3.0 당량)를 아르곤 분위기 하에 실온에서 무수 테트라히드로퓨란 (1.0 mL, 분자체 상에서 건조시킴) 중 (1H-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르 (19.2 mg, 0.090 mmol, 1.1 당량) 및 2-(6-디메틸아미노메틸-2-메틸-인돌리진-3-일)-아세트아미드 (20 mg, 0.08 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 이후, EtOAc로 희석하고, NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액에 부었다. EtOAc로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (2 mg, 6%)을 그의 트리플루오로아세테이트 염으로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-

DMSO): δ = 11.78 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 8.0 / 1.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 9.3 / 1.3 Hz, 1H), 6.52 (dt, J = 8.1 / 1.0 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 1.93 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 399 (M+H)<sup>+</sup>.

<155>

<156> 2-(6-디메틸아미노메틸-2-메틸-인돌리진-3-일)-아세트아미드



<157>

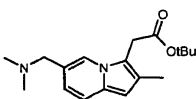
<158> (6-디메틸아미노메틸-2-메틸-인돌리진-3-일)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르 (122 mg, 0.40 mmol)를 트리플루오로아세트산을 5% 포함하는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 14시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 톨루엔으로 2회 공비시키고, N,N-디메틸포름아미드 (2.0 mL)에 용해시키고, 카르보닐 디이미다졸 (76 mg, 0.44 mmol, 1.1 당량)로 처리하였다. 실온에서 1시간 후, 휘발 성분을 진공에서 제거하고, 활성화된 산을 진한 수성 암모니아 (10 mL)에 흡수시켰다. 혼합물을 30분간 실온에서 교반한 후, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 7:1)로 정제하여 표제 화합물 (90 mg, 91%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 7.31 (s, 1H),

7.27 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 9.3 / 1.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.13 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 246 (M+H)<sup>+</sup>.

<159>

<160> (6-디메틸아미노메틸-2-메틸-인돌리진-3-일)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르



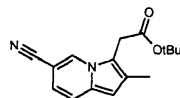
<161>

<162> (6-시아노-2-메틸-인돌리진-3-일)-아세트산 *tert*-부틸 에스테르 (500 mg, 1.76 mmol)를 물 (5.0 mL), 피리딘 (10 mL) 및 빙초산 (5.0 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 차아인산나트륨 일수화물 (1.51 g, 14.1 mmol, 8 당량) 및 라니 니켈 (약 210 mg)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 75 °C로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트로 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 THF (5.0 mL)에 흡수시키고, 디메틸아민 (EtOH 중 5.3 M의 용액, 1.66 mL, 8.8 mmol, 5.0 당량)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. MeOH (0.5 mL) 및 빙초산 (5.0 mL) 중 나트륨 시아노보로하이드라이드 (128 mg, 1.94 mmol, 1.1 당량)의 용액을 첨가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 진한 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조절하였다. EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 제거하여 조 반응 생성물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 4:1 + 0.2%의 NEt<sub>3</sub>)로 정제하여 표제 화합물 (122 mg, 23%)을 수득하였다.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.62 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 9.3 / 1.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.35 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 303 (M+H)<sup>+</sup>.

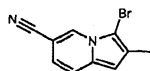
(6-시아노-2-메틸-인돌리진-3-일)-아세트산 tert-부틸 에스테르



아르곤 분위기 하에, 3-브로모-2-메틸-인돌리진-6-카르보니트릴 (500 mg, 2.12 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (19.5 mg, 21.2 μmol, 0.01 당량), 1,2,3,4,5-펜타페닐-1-(디-tert-부틸포스피노)페로센 (15.1 mg, 21.2 μmol, 0.01 당량) 및 tert-부틸 브로모아세테이트 (609 mg, 2.33 mmol, 1.1 당량)로부터 제조하여 단리, 재결정화한 리포마즈키 (Reformatsky) 시약을 50 mL의 둥근 바닥 플라스크에 두었다. 3회의 조심스러운 가스 제거 주기 후, 무수 THF (8 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 실온에서 1시간 후, TLC 분석 결과 변환이 완결되지 않은 것으로 밝혀졌다. 그 결과, 팔라듐 염, 포스피노 리간드 및 리포마즈키 시약의 추가 분량을 첨가하였다 (상기와 동일한 양으로). 추가로 1시간 후, 시약을 다시 첨가하여 실온에서 총 4시간의 반응 시간 후에 변환이 완결되었다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 6:1)로 정제하여 표제 화합물 (390 mg, 68%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.22 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 9.3 / 1.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 271 (M+H)<sup>+</sup>.

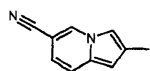
3-브로모-2-메틸-인돌리진-6-카르보니트릴



N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 브롬 (0.33 mL, 6.40 mmol, 1.0 당량)의 용액을 아르곤 분위기 하에 0 °C에서 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 2-메틸-인돌리진-6-카르보니트릴 (1.0 g, 6.40 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 3분간 80 °C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 진한 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 희석하였다. 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1 + 0.2%의 NEt<sub>3</sub>)로 정제하여 표제 화합물 (1.0 g, 53%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8.97 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.3 / 1.5 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 1.0 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 236 (M+H)<sup>+</sup>.

2-메틸-인돌리진-6-카르보니트릴



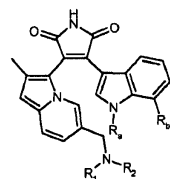
1-브로모-프로판-2-온 (2.26 mL)을 아르곤 분위기 하에 술폴란 (30 mL) 중 5-시아노-2-메틸피리딘 (5.0 g, 41.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 48시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하였다. 침전된 염을 여과하고, 물 (50 mL)에 용해시켰다. 수용액을 EtOAc로 세척한 후, 10%의 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 8:1 + 0.2%의 NEt<sub>3</sub>)로 정제하여 표제 화합물 (5.50 g, 84%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 9.10 – 9.09 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.3 / 1.7 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.39 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 157 (M+H)<sup>+</sup>.



<176> 실시예 24의 절차에 따라, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 하기 표 3에 명시된 대로인 하기 화학식 C의 화합물을 수득할 수 있다.

### 화학식 C



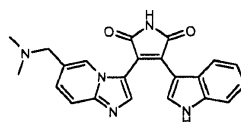
<177>

### 표 3

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	MS
25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 413

<178>

<179> 실시예 26: 3-(6-디메틸아미노메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온

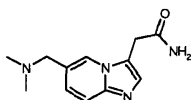


<180>

<181> 칼륨 tert-부톡시드 (THF 중 1.0 M, 0.55 mL, 0.55 mmol, 2.7 당량)를 실온에서 아르곤 분위기 하에 무수 테트라히드로퓨란 (5.0 mL, 분자체 상에서 건조시킴) 중 (1H-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르 (45 mg, 0.22 mmol, 1.1 당량) 및 2-(6-디메틸아미노메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-아세트아미드 (50 mg, 0.20 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30분간 교반하였다. 이후, EtOAc로 희석하고 NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액에 부었다. EtOAc로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL)에 용해시키고, DBU (0.27 mL, 1.8 mmol, 8.9 당량)로 처리하고, 110 °C로 10분간 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (34 mg, 43%)을 그의 트리플루오로아세테이트 염으로 수득하였다.

<182> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 12.11 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 – 7.76 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.0 / 4.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 2.16 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 386 (M+H)<sup>+</sup>.

<183> 2-(6-디메틸아미노메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-아세트아미드

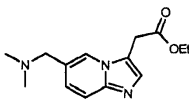


<184>

<185> 수산화리튬 일수화물 (55 mg, 1.31 mmol, 1.5 당량)을 디옥산 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 (6-디메틸아미노메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 (240 mg, 0.87 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1 시간 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL)에 흡수시키고, 트리플루오로아세트산 (0.34 mL, 4.5 mmol, 4.5 당량)으로 처리하였다. 카르보닐디이미다졸 (167 mg, 0.98 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 진한 수성 암모니아 (10 mL)를 활성화된 산에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 휘발 성분을 진공에서 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 7:3)로 정제하여 표제 화합물 (186 mg, 76%)을 수득하였다.

<186> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): δ = 8.31 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 9.0 / 1.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.42 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 233 (M+H)<sup>+</sup>.

<187> (6-디메틸아미노메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스테르



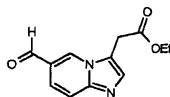
<188>

<189> (6-포르밀-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 (770 mg, 3.15 mmol)를 THF (10 mL)에 용해시키고, 과량의 디메틸아민으로 처리하였다. 반응 혼합물을 스테인리스스틸 오토클레이브에서 16시간 동안 실온에서 교반하였다. MeOH (1.0 mL) 중 나트륨 시아노보로히드라이드 (229 mg, 3.46 mmol, 1.1 당량)의 용액 및 빙초산 (1.1 mL)을 첨가하고, 용액을 1시간 동안 60 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 진한 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조절하였다. EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 제거하여 조 반응 생성물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/시클로헥산 4:1 + 0.2%의 NEt<sub>3</sub>)로 정제하여 표제 화합물 (242 mg, 29%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.76 – 7.74 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 9.3 / 1.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 9.1 / 1.7 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 262 (M+H)<sup>+</sup>.

<190>

<191> (6-포르밀-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스테르



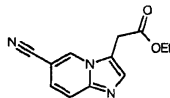
<192>

<193> (6-시아노-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 (1.80 g, 7.46 mmol)를 물 (5.0 mL), 피리딘 (10 mL) 및 빙초산 (5.0 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 차아인산나트륨 일수화물 (6.03 g, 56.4 mmol, 8 당량) 및 라니 니켈 (약 1.2 g)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 75 °C로 가열하고, 실온으로 냉각시키고 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/EtOAc 1:1 + 0.1%의 NEt<sub>3</sub>)로 정제하여 표제 화합물 (770 mg, 42%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 233 (M+H)<sup>+</sup>.

<194>

<195> (6-시아노-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-아세트산 에틸 에스테르



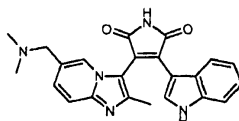
<196>

<197> 2-아미노-5-시아노피리딘 (5.0 g, 39.9 mmol) 및 에틸-(E)-4-옥소부테노에이트 (5.92 g, 43.9 mmol, 1.1 당량)를 아세트니트릴 (25 mL)에 용해시켰다. 용액을 14시간 동안 90 °C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 휘발 성분을 진공에서 제거하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배: 헥산/EtOAc 100:0→50:50)로 정제하여 표제 화합물 (2.77 g, 29%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 9.17 – 9.15 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 9.3 / 1.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 9.3 / 1.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 230 (M+H)<sup>+</sup>.

<198>

<199> 실시예 27: 3-(6-디메틸아미노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



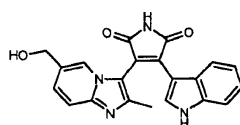
<200>

<201> 메탄술폰산 무수물 (45 mg, 0.31 mmol, 4.0 당량)을 아르곤 분위기 하에 실온에서 무수 THF (5.0 mL) 중 3-(6-히드록시메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온 (30 mg, 0.08 mmol) 및 피리딘 (0.011 mL, 0.15 mmol, 2.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 1 M의 염산 수용액을 첨가한 후, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 메실레이트를 EtOH 중 디메틸아민의 용액 (33%, 5.0 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 그의 트리플루오로아세테이트 염 (24 mg, 77%)으로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 12.12 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.3 / 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 7.1 / 1.0 Hz, 1H), 6.50 (dt, J = 7.6 / 1.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.48 (br s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (br s, 3H). (ES<sup>+</sup>): 400 (M+H)<sup>+</sup>.

<202>

<203> 3-(6-히드록시메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



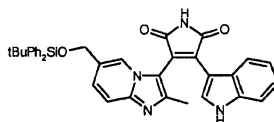
<204>

<205> 4 M의 염산 수용액 (5.0 mL)을 3-[6-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온 (180 mg, 0.29 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 45 °C에서 교반하였다. 휘발 성분을 진공에서 제거한 후, 플래쉬 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)로 정제하여 표제 화합물 (90 mg, 82%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 11.94 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.0 / 1.8 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 7.8 / 1.0 Hz, 1H), 6.46 (dt, J = 7.6 / 1.0 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H). (ES<sup>+</sup>): 373 (M+H)<sup>+</sup>.

<206>

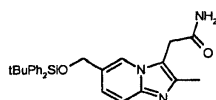
<207> 3-[6-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



<208>

<209> 칼륨 tert-부톡시드 (THF 중 1.0 M, 1.90 mL, 1.90 mmol, 3.0 당량)를 아르곤 분위기 하에 실온에서 무수 테트라히드로퓨란 (5.0 mL, 분자체 상에서 건조시킴) 중 (1H-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르 (192 mg, 0.93 mmol, 1.5 당량) 및 2-[6-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-아세트아미드 (300 mg, 0.62 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 30분간 0 °C에서, 30분간 실온에서, 그리고 1시간 동안 45 °C에서 교반하였다. 이후, EtOAc로 희석하고 NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액에 부었다. EtOAc로 3회 추출한 후, 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배: 헥산/EtOAc 50:50→20:80)로 정제하여 표제 화합물 (180 mg, 45%)을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>): 611 (M+H)<sup>+</sup>.

<210> 2-[6-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-아세트아미드

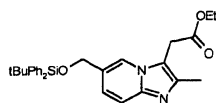


<211>

<212> -78 °C에서, 암모니아 (25 mL)를 유리 오토클레이브 중 [6-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조

[1,2-a]피리딘-3-일]-아세트산 에틸 에스테르 (950 mg, 1.85 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 휘발 성분을 제거한 후, 잔류물을 디에틸에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물 (800 mg, 90%)을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>): 458 (M+H)<sup>+</sup>.

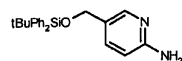
<213> [6-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-아세트산 에틸 에스테르



<214>

<215> 3-브로모-4-옥소-펜탄산 에틸 에스테르 (1.77 g, 7.86 mmol, 2.0 당량) 및 트리에틸아민 (1.10 mL, 7.86 mmol, 2.0 당량)을 이소-프로판올 (10 mL) 중 5-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-피리딘-2-일아민의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 환류 가열하였다. 냉각시킨 후, 휘발 성분을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 물 및 EtOAc에 흡수시켰다. 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/AcOEt 1:1→1:4)로 정제하여 표제 화합물 (1.10 g, 55%)을 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>): 487 (M+H)<sup>+</sup>.

<216> 5-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-피리딘-2-일아민



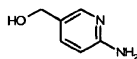
<217>

<218> 에틸-다이소프로필-아민 (1.47 mL, 8.4 mmol, 1.1 당량) 및 tert-부틸-디페닐실릴 클로라이드 (2.22 mL, 8.4 mmol, 1.1 당량)를 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 (6-아미노-피리딘-3-일)-메탄올 (1.0 g, 7.65 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 물로 희석하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:1)로 정제하여 표제 화합물 (2.10 g, 72%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 7.78 (s, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 4H), 7.49 – 7.41 (m, 6H), 7.30 (dd, J = 8.4 / 2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.87 (br s, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.00 (s, 9H). MS (ES<sup>+</sup>): 363 (M+H)<sup>+</sup>.

<219>

<220> (6-아미노-피리딘-3-일)-메탄올



<221>

<222> 진한 황산 (0.95 mL, 17.2 mmol, 0.5 당량)을 에탄올 (50 mL) 중 6-아미노니코틴산 (5.0 g, 34.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 16시간 동안 환류 가열한 후, 반응 혼합물을 진한 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액에 조심스럽게 부었다. 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 무수 THF (25 mL)에 용해시켰다. -60 °C에서, 리튬 알루미늄 하이드라이드 (2.68 g, 68.6 mmol, 3.0 당량)를 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 0 °C로 데운 후, 1 시간 동안 환류하였다. 냉각시킨 후, 물 (1.5 mL) 및 5 N의 NaOH 수용액 (1.5 mL)을 첨가하였다. 침전물을 여과하고, 여과액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH 95:5)로 정제하여 표제 화합물 (2.15 g, 72%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3 / 2.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 9.3 / 1.0 Hz, 1H), 5.77 (br s, 2H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.5 Hz, 2H). MS (ES<sup>+</sup>): 125 (M+H)<sup>+</sup>.

<223>

<224> 실시예 26 및 27의 절차에 따라, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 하기 표 4에 명시된 대로인 하기 화학식 D의 화합물을 수득할 수 있다.

화학식 D

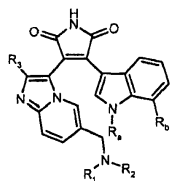
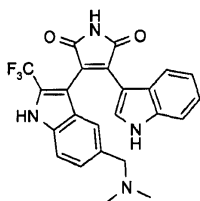


표 4

	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	MS
28.	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 400
29.	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 386
30.	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 400
31.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 386
32.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 400
33.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 414
34.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 400
35.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 414
36.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 400

실시예 37: 3-(5-디메틸아미노메틸-2-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온

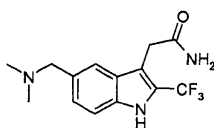


무수 THF (4.0 mL) 중 2-(5-디메틸아미노메틸-2-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-아세트아미드 (59.2 mg, 0.198 mmol) 및 (1H-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르 (60.3 mg, 0.297 mmol)의 용액에 THF 중 t-BuOK의 용액 (1 M, 0.989 mL)을 아르곤 분위기 하에 0 °C에서 적가한 후, DMF(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 암적색의 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액으로 세척하고, 염수로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 적색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 DMF (1.0 mL)에 용해시키고, DBU (300 µL)를 첨가하여 수득한 용액을 5분간 100 °C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 염수로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 적색 고체를 수득하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc/아세트산/물 8:1:1)로 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 고체 (11 mg, 0.024 mmol, 12%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,

298 K): δ = 12.54 (bs, 1H), 11.78 (bs, 1H), 11.06 (bs, 1H), 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.10 (AB-시스템: δA = 3.24 (d, J<sub>AB</sub> = -12.4 Hz, 1H), δB = 2.97 (d, J<sub>AB</sub> = -12.4 Hz, 1H), 1.70 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 453 (M(C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)+H)<sup>+</sup>.

2-(5-디메틸아미노메틸-2-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-아세트아미드



메탄올 (5 mL) 및 액체 암모니아 (30 mL)의 혼합물 중 (5-디메틸아미노메틸-2-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 (200 mg, 0.609 mmol)의 용액을 6일 동안 80 °C에서 오토클레이브에서 교반하였다. 조

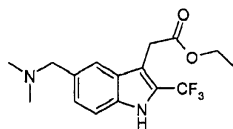
심스럽게 암모니아를 증발시킨 후, 남은 용매를 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 적색 고체 (182 mg, 0.609 mmol, 100%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K): δ = 12.18 (bs, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (bs, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.62 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 248 (M(C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>)+H)<sup>+</sup>. MS (ES<sup>+</sup>): 300 (M(C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O)+H)<sup>+</sup>.

<234>

<235>

(5-디메틸아미노메틸-2-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-아세트산 에틸 에스테르



<236>

<237>

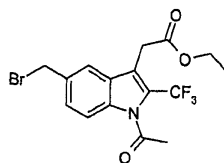
THF (16.0 mL) 중 (1-아세틸-5-브로모메틸-2-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 (378 mg, 0.93 mmol)의 용액에 에탄올 중 디메틸아민의 용액 (33%, 8.0 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, 휘발 성분을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (303 mg, 0.92 mmol, 99%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 12.31 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.64 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 329 (M(C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<238>

<239>

(1-아세틸-5-브로모메틸-2-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-아세트산 에틸 에스테르



<240>

<241>

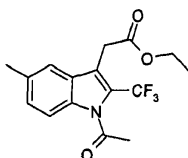
테트라클로로메탄 (50 mL) 중 (1-아세틸-5-메틸-2-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 (3.25 g, 9.94 mmol), AIBN (408 mg, 2.49 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (1.77 g, 9.94 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 80 °C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 시클로헥산/EtOAc 9:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (2.44 g, 6.02 mmol, 61%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 7.88 (s, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 423 (M(C<sub>16</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>BrF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>)+H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

<242>

<243>

(1-아세틸-5-메틸-2-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-아세트산 에틸 에스테르



<244>

<245>

DMF (25 mL) 중 (5-메틸-2-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 (4.90 g, 17.2 mmol)의 용액에 광유 중 NaH의 현탁액 (60%, 824 mg, 20.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 0 °C로 냉각시킨 후 아세틸클로라이드 (1.84 mL, 25.8 mmol)를 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액으로 반응을 중결시키고, 물과 EtOAc 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 시클로헥산/EtOAc 95:5)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (2.89 g, 8.83 mmol, 51%)로 수득하였다.

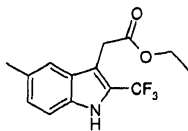


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 2.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 345 (M(C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>)+H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

<246>

(5-메틸-2-트리플루오로메틸-1H-인돌-3-일)-아세트산 에틸 에스테르

<247>



<248>

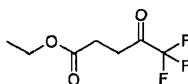
에탄올 (25 mL) 중 5,5,5-트리플루오로-4-옥소-펜탄산 에틸 에스테르 (6.00 g, 30.3 mmol) 및 p-톨릴히드라진 히드로클로라이드 (4.80 g, 30.3 mmol)의 혼합물을 0 °C로 냉각하였다. 용액을 HCl 가스로 포화시키고, 아르곤 분위기 하에 18시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 회전 증발로 농축하였다. 잔류물을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액과 EtOAc 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성상을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 구배: 시클로헥산/EtOAc 10:0→9:1)로 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 결정 (5.14 g, 18.0 mmol, 60%)으로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 12.17 (bs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 286 (M(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<250>

5,5,5-트리플루오로-4-옥소-펜탄산 에틸 에스테르

<251>



<252>

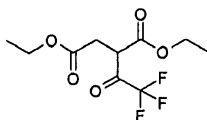
증류 헤드 및 냉각기를 갖춘 1-목 둥근-바닥 플라스크에, 2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-숙신산 디에틸 에스테르 (54.6 g, 202 mmol) 및 보론산 (12.5 g, 202 mmol)의 혼합물을 170 °C로 가열하였다. 가열을 4시간 동안 계속하면서, 그동안 에탄올이 형성되는 대로 단계적으로 증류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음에 붓고 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 감압 하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 증류 (60 °C, 10 mbar)로 정제하여 표제 화합물을 무색 액체 (17.3 g, 87.3 mmol, 43%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 199 (M(C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<254>

2-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-숙신산 디에틸 에스테르

<255>



<256>

아르곤 분위기하에, 트리플루오로아세트산 에틸 에스테르 (107 mL, 899 mmol)를 광유 중 NaH의 현탁액 (22.6 g, 940 mmol, 60%)에 30분간 적가하였다. 생성된 백색 현탁액을 60 °C로 가열하고, 숙신산 에틸 에스테르 (62.0 mL, 370 mmol)를 5시간 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 65 °C에서 18시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고 얼음 (130 mg) 및 6 M의 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 수용액 (200 mL)의 혼합물에 조심스럽게 첨가하였다. 암갈색 용액을 TBME로 2회 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 감압 하에 농축하여 갈색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 벌브-투-벌브 (bulb-to-bulb) 증류 (100-120 °C, 1 mbar)로 정제하여 표제 화합물을 미황색 액체 (77.9 g, 288 mmol, 78%)로 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>): 271 (M(C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<258>

실시예 37의 절차에 따라, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 하기 표 5에 명시된 대로인 하기 화학식 E의 화합물을

수득할 수 있다.

### 화학식 E

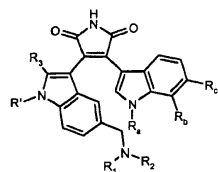
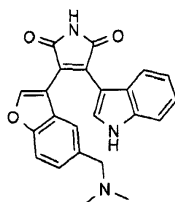


표 5

	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	MS
38.	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 371
39.	H	H	H	H	H	H	H	MH <sup>+</sup> 357
40.	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	MH <sup>+</sup> 385
41.	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 399
42.	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 467
43.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 413
44.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 413
45.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 413
46.	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 467
47.	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 467
48.	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 431
49.	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 431
50.	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 399
51.	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 399
52.	CF <sub>3</sub>	H	H	-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 479
53.	CF <sub>3</sub>	H	H	-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 479
54.	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 453
55.	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 453
56.	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> )	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 493
57.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 471
58.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 457
59.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 471
60.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 427
61.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 427

실시예 62: 3-(5-디메틸아미노메틸-벤조퓨란-3-일)-4-(1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



무수 THF (5.0 mL) 중 2-(5-디메틸아미노메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트아미드 (91 mg, 0.39 mmol) 및 (1H-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르 (119 mg, 0.59 mmol)의 용액에 THF 중 t-BuOK의 용액 (1 M, 1.6 mL)을 아르곤 분위기 하에 0 °C에서 적가하였다. 생성된 암적색의 반응 혼합물을 0 °C에서 5분간, 그리고 실온에서 30 분간 교반한 후, 염수와 EtOAc 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수성층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 오렌지색 고체를 수득하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc/아세트산/물 7:1:1)로 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 고체 (91.4 mg, 0.237 mmol, 63%)로 수득하였다.

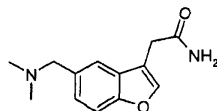


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K): δ = 11.90 (bs, 1H), 11.06 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.98 (s, 2H), 1.69 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 386 (M(C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<264>

2-(5-디메틸아미노메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트아미드

<265>



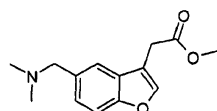
<266>

메탄올 (15 mL) 및 액체 암모니아 (15 mL)의 혼합물 중 (5-디메틸아미노메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 메틸 에스테르 (170 mg, 0.69 mmol)의 용액을 2일 동안 오토클레이브에서 60 °C에서 교반하였다. 암모니아를 조심스럽게 증발시킨 후, 남은 용매를 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 오일 (160 mg, 0.69 mmol, 100%)로 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>): 233 (M(C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<267>

(5-디메틸아미노메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 메틸 에스테르

<268>



<269>

THF (4.0 mL) 중 (5-브로모메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 메틸 에스테르 (198 mg, 0.70 mmol)의 용액에 에탄올 중 디메틸아민의 용액 (5.6 M, 1.0 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 마이크로필터 (25 μm)로 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일 (170 mg, 0.69 mmol, 98%)로 수득하였다.

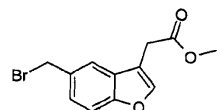
<270>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 248 (M(C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<271>

(5-브로모메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 메틸 에스테르

<272>



<273>

테트라클로로메탄 (200 mL) 중 (5-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 메틸 에스테르 (3.1 g, 15.0 mmol)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (2.80 g, 15.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 300 W UV 램프로 조사하는 동시에 1.5 시간 동안 45 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 시클로헥산/EtOAc 98:2)로 정제하여 표제 화합물을 황색 결정 (0.67 g, 2.37 mmol, 16%)으로 수득하였다.

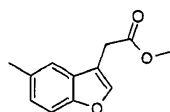
<274>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 2H).

<275>

(5-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 메틸 에스테르

<276>



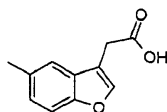
<277>

(5-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 (8.9 g, 47.0 mmol)을 메탄올 중 HCl의 용액 (1.25 M, 200 mL)에 현탁시키고, 생성된 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하였다. 휘발 성분을 회전 증발로 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 시클로헥산/EtOAc 98:2)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (8.80 g, 41.3 mmol, 92%)로 수득하였다.

<278>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 7.81 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

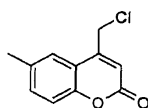
(5-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산



4-클로로메틸-6-메틸-크로멘-2-온 (10.4 g, 50.0 mmol)을 NaOH 수용액 (1.0 M, 400 mL)에 현탁시켰다. 투명한 용액이 얻어질 때까지, 반응 혼합물을 30분간 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각하고, HCl 수용액 (2 M, 200 mL)으로 조심스럽게 중성화하였다. 백색 침전물이 형성될 때까지 (pH < 5), 2 M의 HCl 수용액을 더 첨가하였다. 침전물을 석션 여과하여 수집하고, 소량의 1 M의 HCl 수용액으로 세척하고, 50 °C에서 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 분말 (9.94 g, 47 mmol, 94%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 7.63 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

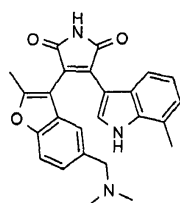
4-클로로메틸-6-메틸-크로멘-2-온



4-메틸페놀 (21.6 g, 200 mmol) 및 4-클로로-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르 (32.9 g, 200 mmol)의 혼합물에 진한 황산 (180 mL) 및 물 (60 mL)의 혼합물을 0 °C에서 30분간 적가하였다. 생성된 투명 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하는 동안, 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 파쇄한 얼음 (1 kg)에 붓고, 형성된 침전물을 수집하고, 물로 세척하고, 50 °C에서 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 분말 (35.8 g, 172 mmol, 86%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

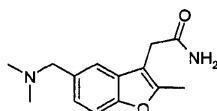
실시예 63: 3-(5-디메틸아미노메틸-2-메틸-벤조퓨란-3-일)-4-(7-메틸-1H-인돌-3-일)-피롤-2,5-디온



무수 THF (4.0 mL) 중 2-(5-디메틸아미노메틸-2-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트아미드 (111 mg, 0.406 mmol) 및 (7-메틸-1H-인돌-3-일)-옥소-아세트산 메틸 에스테르 (132 mg, 0.608 mmol)의 용액에 THF 중 t-BuOK의 용액 (1 M, 2.0 mL)을 아르곤 분위기 하에 0 °C에서 적가하였다. 생성된 암적색의 반응 혼합물을 1시간 동안 0 °C에서 교반하고, EtOAc로 희석하고, NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액으로 세척하고, 염수로 세척하였다. 합한 수성상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 오렌지색 고체를 수득하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc/아세트산/물 7:1:1)로 정제하여 표제 화합물을 오렌지색 고체 (122 mg, 0.295 mmol, 73%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K): δ = 11.88 (bs, 1H), 11.07 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.40-3.16 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.84 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 414 (M(C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<292> 2-(5-디메틸아미노메틸-2-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트아미드



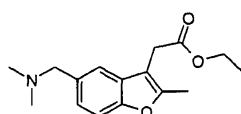
<293>

<294> 메탄올 (5 mL) 및 액체 암모니아 (40 mL)의 혼합물 중 (5-디메틸아미노메틸-2-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 (744 mg, 2.70 mmol)의 용액을 오토클레이브에서 70 °C에서 3일 동안 교반하였다. 암모니아를 조심스럽게 증발시킨 후, 남은 용매를 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 베이지색 고체 (662 mg, 2.42 mmol, 90 %)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K): δ = 7.48 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (bs, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). MS (ES<sup>+</sup>): 247 (M(C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<295>

<296> (5-디메틸아미노메틸-2-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 에틸 에스테르



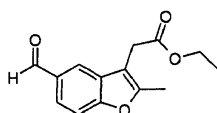
<297>

<298> 무수 에탄올 (25 mL) 중 (5-포르밀-2-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 (1.00 g, 4.06 mmol)의 용액에 에탄올 중 디메틸아민의 용액 (5 M, 4.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 아세트산 (1.4 mL) 및 NaBH<sub>3</sub>CN (279 mg, 4.22 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 4시간 동안 50 °C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 용매를 회전 증발로 제거하였다. 잔류물을 물에 흡수시키고, NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액으로 염기화하고 (pH = 8), EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 구배: 디클로로메탄/메탄올 10:0→9:1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (744 mg, 2.70 mmol, 67%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 276 (M(C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<299>

<300> (5-포르밀-2-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 에틸 에스테르



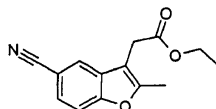
<301>

<302> 물 (50 mL), 아세트산 (50 mL) 및 피리딘 (100 mL)의 혼합물 중 (5-시아노-2-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 (4.31 g, 17.7 mmol), NaPH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (14.99 g, 141 mmol) 및 라니 니켈 (3.06 g, 35.4 mmol)의 혼합물을 아르곤 분위기 하에 2시간 동안 100 °C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 하이플로 (hyflo)로 여과하고, 여과액을 회전 증발로 농축하였다. 잔류물을 물과 TBME 사이에 분배하고, 층을 분리하고 수성상을 TBME로 추출하였다. 합한 유기층을 1 M의 HCl 수용액, NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공에서 용매를 증발시켜 조 생성물을 갈색 오일로 수득하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 구배: 시클로헥산/EtOAc 100:0→6:1)로 추가로 정제하여 표제 화합물을 무색 결정 (2.59 g, 10.5 mmol, 60%)으로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 10.08 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 247 (M(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<303>

<304> (5-시아노-2-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 에틸 에스테르

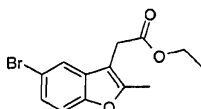


<305>

<306> 무수 DMF (20 mL) 중 (5-브로모-2-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 에틸 에스테르 (6.8 g, 22.9 mmol) 및 CuCN (3.1 g, 34.3 mmol)의 혼합물을 165 °C에서 아르곤 분위기 하에 16시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물 (30 mL) 중 NaCN (5.8 g, 114 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 물과 톨루엔 사이에 분배하고, 층을 분리하고, 수성상을 톨루엔으로 추출하였다. 합한 유기층을 10%의 NaCN 수용액 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 갈색 고체 (4.31 g, 17.7 mmol, 77%)로 수득하였다.

<307>

<308> (5-브로모-2-메틸-벤조퓨란-3-일)-아세트산 에틸 에스테르

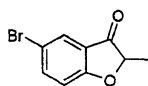


<309>

<310> 무수 톨루엔 중 5-브로모-2-메틸-벤조퓨란-3-온 (6.8 g, 29.9 mmol) 및 (트리페닐-포스파닐리덴)-아세트산 에틸 에스테르 (17.4 g, 44.9 mmol)의 혼합물을 120 °C에서 아르곤 분위기 하에 40시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 휘발 성분을 회전 증발로 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 구매: 시클로헥산/EtOAc 100:0→90:10)로 정제하여 두 위치이성질체의 혼합물을 생성물로 수득하였다. 혼합 생성물 (7.1 g, 31.3 mmol)을 1.25 M의 에탄올 중 HCl의 용액에 용해시키고, 1시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 용매를 회전 증발로 제거하여 표제 화합물을 미황색 오일 (6.9 g, 23.2 mmol, 78%)로 수득하였다.

<311>

<312> 5-브로모-2-메틸-벤조퓨란-3-온

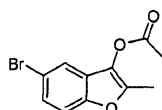


<313>

<314> 메탄올 (232 mL) 및 1 M의 HCl 수용액 (44 mL) 중 아세트산 5-브로모-2-메틸-벤조퓨란-3-일 에스테르 (18.9 g, 70.4 mmol)의 현탁액을 7시간 동안 환류 가열 (75 °C)하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 회전 증발로 농축하였다. 잔류물을 물로 희석하고, 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일 (14.7 g, 64.7 mmol, 92%)로 수득하였다.

<315>

<316> 아세트산 5-브로모-2-메틸-벤조퓨란-3-일 에스테르

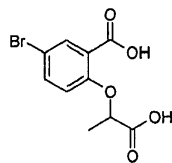


<317>

<318> 5-브로모-2-(1-카르복시-에톡시)-벤조산 (31.2 g, 108 mmol), 아세트산 무수물 (216 mL) 및 무수 아세트산 나트륨 (21.8 g, 266 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 환류 가열 (150 °C)하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 빙냉수 (500 mL)로 조심스럽게 찬침하였다. 형성된 백색 침전물을 석션 여과로 수집하고, 물로 철저히 세

척하고, 45 °C에서 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 분말 (19.0 g, 70.6 mmol, 65%)로 수득하였다. MS (ES<sup>+</sup>): 269 (M(C<sub>11</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>BrO<sub>3</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<319> 5-브로모-2-(1-카르복시-에톡시)-벤조산



<320>

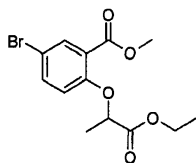
<321> THF (250 mL), MeOH (250 mL) 및 5 M의 NaOH 수용액 (300 mL)의 혼합물 중 5-브로모-2-(1-에톡시카르보닐-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르 (41.1 g, 124 mmol)의 용액을 16시간 동안 환류 가열 (85 °C)하였다. 실온으로 냉각시킨 후 생성된 현탁액을 회전 증발로 농축하였다. 잔류물을 물에 용해시키고, 얼음으로 냉각하면서 진한 HCl 수용액으로 산성화하였다. 수성상을 EtOAc로 2회 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 베이지색 고체 (31.5 g, 109 mmol, 88%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K):

δ = 13.04 (bs, 2H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.90 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 289 (M(C<sub>10</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>BrO<sub>5</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<322>

<323> 5-브로모-2-(1-에톡시카르보닐-에톡시)-벤조산 메틸 에스테르



<324>

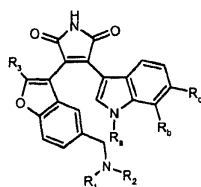
<325> 아세톤 (500 mL) 중 5-브로모-2-히드록시-벤조산 메틸 에스테르 (25.0 g, 103 mmol), 2-브로모-프로피온산 에틸 에스테르 (18.6 g, 103 mmol) 및 탄산칼륨 (50.2 g, 360 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 회전 증발로 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 물로 2회 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 무색 오일 (34.1 g, 103 mmol, 100%)로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES<sup>+</sup>): 331 (M(C<sub>13</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>BrO<sub>5</sub>)+H)<sup>+</sup>.

<326>

<327> 실시예 62 및 63의 절차에 따라, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 하기 표 6에 명시된 대로인 하기 화학식 F의 화합물을 수득할 수 있다.

### 화학식 F



<328>

표 6

	R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	MS
64.	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	MH <sup>+</sup> 386
65.	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 400
66.	H	H	-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 412
67.	H	H	-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 412
68.	H	H	-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	H	CH <sub>3</sub>	MH <sup>+</sup> 412
69.	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 386
70.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	MH <sup>+</sup> 414
71.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	MH <sup>+</sup> 414

<329>

<330>

본 발명의 화합물, 즉 유리 형태의 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 단백질 키나제 C (PKC) 활성, 예를 들어 PKC 이소형  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$  또는  $\theta$ 를, 특히 이소형  $\alpha$  및  $\beta$ 를 억제하는 가치있는 약리학적 특성을 나타낸다.

<331>

본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 즉 유리 형태의 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 시험관내 및 생체내 시험에 기술된 대로, 예를 들어, T-세포 또는 사이토카인, 예컨대 IL-2에 의한 생성을 억제함으로써, T-세포의 사이토카인에 대한, 예컨대 IL-2에 대한 증식성 반응을 억제함으로써 T-세포의 활성화 및 증식을 억제하고, 이에 따라 치료법으로 제안된다.

<332>

#### A. 시험관내

<333>

#### 1. 단백질 키나제 C 분석

<334>

하기 방법에 따라 상이한 PKC 이소형에 미치는 본 발명의 화합물의 활성에 대하여 시험한다. 분석은 비-결합 표면을 갖는 화이트 투명 바닥 384-웰 미량역가 플레이트에서 실시한다. 반응 혼합물 (25  $\mu$ L)은 20 mM의 트리스-HCl 버퍼 pH 7.4 + 0.1%의 BSA 중 Ala $\rightarrow$ Ser 대체된 PKC  $\alpha$ 의 유사 (pseudo) 기질 서열을 모사하는 1.5  $\mu$ M의 트리데카펩티드 수용체 기질, 10  $\mu$ M의 <sup>33</sup>P-ATP, 10 mM의 Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 0.2 mM의 CaCl<sub>2</sub>, 단백질 농도가 25 내지 400 ng/ml로 변화하는 PKC (사용된 이소타입에 따라), 최종 기질 농도가 0.5 mM인 기질 소포체 (30 mol%의 포스파티딜세린, 5 mol%의 DAG 및 65 mol%의 포스파티딜콜린을 포함함)를 포함한다. 인큐베이션은 실온에서 60분간 실시한다. 50  $\mu$ L의 스톱 믹스 (Ca, Mg가 없는, 포스페이트 완충처리된 식염수 중 100 mM의 EDTA, 200  $\mu$ M의 ATP, 0.1%의 트리톤 X-100, 0.375 mg/웰 스트렙타비딘-코팅된 SPA 비드)를 가하여 반응을 종결시킨다. 10분간 실온에서 인큐베이션한 후, 현탁액을 300g으로 10분간 회전시킨다. 혼입된 방사능을 트리룩스 (Trilux) 계수기로 1분간 측정한다. IC<sub>50</sub> 측정은 1 내지 1000  $\mu$ M의 농도에서 일련의 억제제 희석액을 인큐베이션하여 일반 원리에 기초하여 실시한다. IC<sub>50</sub> 값은 XL 피트<sup>®</sup> 소프트웨어로 곡선 피팅하여 그래프로부터 산출한다.

<335>

#### 2. 단백질 키나제 C $\theta$ 분석

<336>

인간 재조합 PKC $\theta$ 를 상기 기술된 분석 조건 하에 사용한다. 당해 분석에서, 본 발명의 화합물은 IC<sub>50</sub>  $\leq$  1  $\mu$ M으로 PKC $\theta$ 를 억제한다.

<337>

#### 3. 단백질 키나제 C $\alpha$ 분석

<338>

인간 재조합 PKC  $\alpha$ 는 옥스포드 바이오메디칼 리서치 (Oxford Biomedical Research)로부터 입수하고, 상기 섹션 A.1에 기술된 분석 조건 하에 사용한다. 당해 분석에서, 본 발명의 화합물은 IC<sub>50</sub>  $\leq$  1  $\mu$ M으로 PKC  $\alpha$ 를 억제한다. 예를 들어, 실시예 6의 화합물은 1.4 nM의 IC<sub>50</sub>으로 PKC  $\alpha$ 를 억제하고, 실시예 51의 화합물은 0.3 nM의 IC<sub>50</sub>으로 PKC  $\alpha$ 를 억제한다.

<339>

#### 4. 단백질 키나제 C $\beta$ 1 분석

<340>

인간 재조합 PKC  $\beta$ 1은 옥스포드 바이오메디칼 리서치로부터 입수하고, 상기 섹션 A.1에 기술된 분석 조건 하에 사용한다. 당해 분석에서, 본 발명의 화합물은 IC<sub>50</sub>  $\leq$  1  $\mu$ M으로 PKC  $\beta$ 1을 억제한다. 예를 들어, 실시예 24의 화합물은 18.2 nM의 IC<sub>50</sub>으로 PKC  $\beta$ 1을 억제하고, 실시예 47의 화합물은 0.9 nM의 IC<sub>50</sub>으로 PKC  $\beta$ 1을 억제한다.



- <341> 5. 단백질 키나제 C $\delta$  분석
- <342> 인간 재조합 PKC $\delta$ 는 옥스포드 바이오메디칼 리서치로부터 입수하고, 상기 섹션 A.1에 기술된 분석 조건 하에 사용한다. 당해 분석에서, 본 발명의 화합물은  $IC_{50} \leq 1 \mu M$ 으로 PKC $\delta$ 를 억제한다.
- <343> 6. 단백질 키나제 C $\epsilon$  분석
- <344> 인간 재조합 PKC $\epsilon$ 은 옥스포드 바이오메디칼 리서치로부터 입수하고, 상기 섹션 A.1에 기술된 분석 조건 하에 사용한다. 당해 분석에서, 화학식 I, II 및 III의 화합물은  $IC_{50} \leq 1 \mu M$ 으로 PKC $\epsilon$ 을 억제한다.
- <345> 7. 단백질 키나제 C $\eta$  분석
- <346> 인간 재조합 PKC $\eta$ 는 판베라 (PanVera)로부터 입수하고, 상기 섹션 A.1에 기술된 분석 조건 하에 사용한다. 당해 분석에서, 본 발명의 화합물은  $IC_{50} \leq 1 \mu M$ 으로 PKC $\eta$ 을 억제한다.
- <347> 8. CD28 공동자극 분석
- <348> 문헌 [Baumann G et al. in Transplant. Proc. 1992; 24: 43-8, the  $\beta$ -galactosidase reporter gene being replaced by the luciferase gene (de Wet J., et al., Mol. Cell Biol. 1987, 7(2), 725-737)]에 기술된 인간 인터루킨-2 프로모터/리포터 유전자 작제물로 형질감염된 저켓 (Jurkat) 세포를 사용하여 분석을 실시한다. 하기와 같이 고체상-커플링된 항체 또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA) 및  $Ca^{++}$  이오노포어 이오노마이신으로 세포를 자극시킨다. 항체-매개 자극을 위해 마이크로라이트 (Microlite) TM1 미량역가 플레이트 (다이 나테크 (Dynatech))를 실온에서 3시간 동안 웰당 55  $\mu L$ 의 포스페이트-완충처리된 식염수 (PBS) 중 3  $\mu g/mL$ 의 염소 항-마우스 IgG Fc 항체 (잭슨(Jackson))로 코팅한다. 실온에서 2시간 동안 PBS (웰당 300  $\mu L$ ) 중 2%의 소 혈청 알부민 (BSA)과 함께 인큐베이션하여 항체를 제거한 후, 플레이트를 차단한다. 웰당 300  $\mu L$ 의 PBS로 3회 세척한 후, 50  $\mu L$ 의 2%의 BSA/PBS 중 10 ng/mL의 항-T 세포 수용체 항체 (WT31, 벡톤 & 딕킨슨(Becton & Dickinson)) 및 300 ng/mL의 항-CD28 항체 (15E8)를 자극 항체로 첨가하고 4°C에서 밤새 인큐베이션한다. 마지막으로, 플레이트를 웰당 300  $\mu L$ 의 PBS로 3회 세척한다. 분석 매질 (RPMI 1640/ 10%의 태아 소 혈청 (FCS), 50  $\mu M$ 의 2-머캅토에탄올, 100 유닛/mL의 페니실린 및 100  $\mu g/mL$ 의 스트렙토마이신을 포함) 중 이중 으로서 시험 화합물 3배의 일련의 희석액 7개를 별개의 플레이트에 제조하고 형질감염된 저켓 세포 (클론 K22 290\_H23)와 혼합하고 5%의 CO<sub>2</sub> 중 37 °C에서 30분간 인큐베이션한다. 이어서,  $1 \times 10^5$  세포를 함유하는 100  $\mu L$ 의 상기 혼합물을 항체-코팅된 분석 플레이트에 이동시킨다. 동시에, 100  $\mu L$ 를 40 ng/mL의 PMA 및 2  $\mu M$ 의 이오노마이신과 함께 인큐베이션하였다. 5%의 CO<sub>2</sub> 중 37 °C에서 5.5시간 동안 인큐베이션한 후, 생물발광 측정법에 의해 루시페라제의 수준을 측정한다. 500g에서 10분간 플레이트를 원심분리하고, 플리킹 (flicking)에 의해 상청액을 제거한다. 25 mM의 트리스-포스페이트, pH 7.8, 2 mM의 DTT, 2 mM의 1,2-디아미노시클로헥산-N,N,N',N'-테트라아세트산, 10% (v/v)의 글리세롤 및 1% (v/v)의 트리톤 X-100을 함유하는 용해 버퍼를 첨가한다 (웰당 20  $\mu L$ ). 일정하게 진탕시키면서 플레이트를 실온에서 10분간 인큐베이션한다. 20 mM의 트리신, 1.07 mM의 (MgCO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Mg(OH)<sub>2</sub>×5H<sub>2</sub>O, 2.67 mM의 MgSO<sub>4</sub>, 0.1 mM의 EDTA, 33.3 mM의 DTT, 270  $\mu M$ 의 조효소 A, 470  $\mu M$ 의 루시페린 (케미 브룬스비크 아게 (Chemie Brunschwig AG)), 530  $\mu M$ 의 ATP (pH 7.8)를 포함하는 루시페라제 반응 버퍼를 웰당 50  $\mu L$ 로 자동 첨가한 후 생물 발광 판독기 (랩시스템 (Labsystem), 핀란드 헬싱키 소재)를 사용하여 루시페라제 활성을 평가한다. 지체 시간은 0.5초이며, 총 측정 시간은 1 또는 2초이다. 낮은 대조값은 항-T 세포 수용체- 또는 PMA-자극된 세포로부터의 광 유닛 (light unit)이며, 높은 대조값은 어떠한 시험 샘플도 없이 항-T 세포 수용체/항-CD28- 또는 PMA/이오노마이신-자극된 세포로부터 유래한다. 낮은 대조값은 모든 값들로부터 공제된다. 시험 화합물의 존재 하에 얻은 억제율은 높은 대조값의 억제 백분율로 계산된다. 50% 억제를 나타내는 시험 화합물의 농도 (IC<sub>50</sub>)는 용량-반응곡선으로부터 결정된다. 이 분석에서, 본 발명의 화합물은  $IC_{50} \leq 1 \mu M$ 로 항-T 세포 수용체/항-CD28 및 PMA/이오노마이신 자극된 저켓 세포를 억제한다.
- <349> 9. 동종이계 혼합 림프구 반응 (MLR)
- <350> 투-웨이 MLR은 표준방법 (문헌 [J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279] 및 [Meo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39])에 의해 실시된다. 요약해서, CBA 및 BALB/c 마우스로부터의 비장 세포 (편평 바닥 조직 배양 미량역가 플레이트 내의 웰당 각각의 균주로부터의  $1.6 \times 10^5$  세포, 총

$3.2 \times 10^5$ )를 10%의 FCS, 100 U/mL의 페니실린, 100  $\mu\text{g/mL}$ 의 스트렙토마이신 (기브코 BRL (Gibco BRL), 스위스 바젤 소재), 50  $\mu\text{M}$ 의 2-머캅토에탄올 (플루카 (Fluka), 스위스 부쉬 (Buchs) 소재) 및 일련의 희석된 화합물을 포함하는 RPMI 배지 내에서 인큐베이션한다. 시험 화합물당 이중으로 7개의 3-배 희석 단계를 수행한다. 인큐베이션 4일 후, 1  $\mu\text{Ci}$   $^3\text{H}$ -티미딘을 첨가한다. 추가 5시간의 인큐베이션 기간 후 세포를 수확하고, 혼입된  $^3\text{H}$ -티미딘을 표준 방법에 따라 측정한다. MLR의 배경값 (낮은 대조값)은 BALB/c 세포 단독의 증식이다. 낮은 대조값은 모든 값들로부터 공제된다. 어떠한 샘플도 없는 높은 대조값을 100% 증식으로 채택한다. 샘플에 의한 억제 백분율을 계산하고, 50% 억제에 필요한 농도 ( $\text{IC}_{50}$  값)를 결정한다.

<351>

결과

<352>

본 발명의 화합물은 1종 이상의 기타 PKC 이소형, 예를 들어  $\delta$ ,  $\epsilon$  및  $\eta$ 로부터 선택되는 1종 이상의 PKC 이소형에 비해, 전형적으로는 PKC 이소형  $\delta$ 에 비해, 또한 전형적으로는 PKC 이소형  $\epsilon$  및  $\eta$ 에 비해, 그리고 일반적으로는 PKC 이소형  $\delta$ ,  $\epsilon$  및  $\eta$ 에 비해 약 10배, 또한 전형적으로는 약 20배, 일반적으로는 약 100배의 PKC 이소형  $\alpha$  및  $\beta$ , 그리고 임의로  $\theta$ 에 대한 선택도를 전형적으로 보여준다.

<353>

1종 이상의 기타 PKC 이소형에 비해 PKC 이소형  $\alpha$ ,  $\beta$  또는  $\theta$ 에 대한 선택도는 PKC  $\alpha$ ,  $\beta$  또는  $\theta$ 에 대한 화합물의  $\text{IC}_{50}$ 을 기타 PKC 이소형, 예를 들어  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ 에 대한 화합물의  $\text{IC}_{50}$ 과 비교하여 결정할 수 있다. 상기 선택도는 PKC 이소형  $\delta$ ,  $\epsilon$  또는  $\eta$ 에 대한 화합물의  $\text{IC}_{50}$ 의 PKC  $\alpha$ ,  $\beta$  또는  $\theta$ 에 대한 화합물의  $\text{IC}_{50}$ 에 대한 비를 계산하여 측정할 수 있다.

<354>

$\text{IC}_{50}$  값은 예를 들어, 하기 기술된 PKC 분석에 따라 얻을 수 있다.

<355>

전형적으로 본 발명의 화합물은 상기 언급된 분석에서 PKC  $\alpha$  및  $\beta$ , 그리고 임의로  $\theta$ 에 대해  $\leq 1 \mu\text{M}$ , 바람직하게는  $\leq 100 \text{ nM}$ , 보다 바람직하게는  $\leq 50 \text{ nM}$ , 더욱 더 바람직하게는  $\leq 25 \text{ nM}$ 의  $\text{IC}_{50}$  값을 나타낼 수 있다.

<356>

B. 생체내

<357>

라트 심장 이식

<358>

사용된 군주 조합: 수컷 루이스 (Lewis) ( $\text{RT}^1$  일배체형) 및 BN ( $\text{RT}^1$  일배체형). 동물은 흡입용 이소플루오란을 사용하여 마취시킨다. 대동맥을 통해 동시 방혈시키면서 복부 하대정맥을 통해서 공여자 래트를 해파린 처리한 후에, 흉부를 열어 심장을 신속하게 냉각시킨다. 대동맥을 결찰하고, 첫번째 브랜치에 대해 원위부에서 분할하고, 완두동맥은 첫번째 분기점에서 분할한다. 좌폐동맥을 결찰하여 분할하고, 우측은 분할하지만 개방된 상태로 둔다. 모든 다른 혈관들은 자유롭게 절개하고, 결찰하고, 분할하고, 공여자 심장은 빙냉 식염수 내로 꺼낸다.

<359>

수용자는 신장하 복부 대동맥 및 대정맥의 절개, 및 크로스-클램핑 (cross-clamping)에 의해서 준비된다. 이식편은 10/0 모노 필라멘트 봉합사를 사용하여, 공여자의 완두동맥과 수용자의 대동맥 사이에서, 그리고 공여자의 우폐동맥은 수용자의 대정맥에 대해서 말단-대-측부 문합술에 의해 이식된다. 클램프를 제거하고, 이식편을 후 복부적으로 속박하고, 복부 내용물을 따뜻한 식염수로 세척하고, 동물은 봉합하여 가열 램프 아래에서 회복하도록 한다. 이식편 생존은 복부 벽을 통해서 박동하는 공여자의 심장을 매일 촉진함으로써 모니터링한다. 거부 반응은 심장 박동이 정지하는 순간에 완료된 것으로 간주한다. 이식편 생존의 증가는 본 발명의 화합물을 1 내지 30 mg/kg bid의 1일 용량으로 경구 투여하여 처리한 동물에서 얻어진다.

<360>

이식편 대 숙주 모델

<361>

위스타 (Wistar)/F 래트로부터의 비장 세포 ( $2 \times 10^7$ )를 (위스타/F×피셔 (Fischer) 344)  $F_1$  하이브리드 래트의 오른쪽 뒷발바닥 내에 피하로 주사한다. 왼쪽 발바닥은 처리하지 않고 그대로 둔다. 동물들을 연속하여 4일 동안 (0-3) 시험 화합물로 처리한다. 7일째에 슬와부 림프절을 꺼내고, 2개의 상응하는 림프절 사이의 중량 차이를 측정한다. 결과는 실험군에서의 림프절 중량 차이를 시험 화합물로 처리하지 않고 그대로 둔 동물군으로부터의 상응하는 림프절들 사이에서의 중량 차이와 비교하여 림프절 확대의 억제율 (%로 제시됨)로 표시된다.

<362>

따라서, 본 발명의 화합물은 또한 T 림프구 및/또는 PKC에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 예를 들어 급성 또는 만성 기관 또는 조직 동종- 또는 이종이식의 거부 반응, 이식편 대 숙주 질환, 아테롬성 동맥경화증, 혈관성



형과 같은 혈관 손상으로 인한 혈관 폐색, 재협착, 비만, 증후군 X, 손상된 글루코스 내성, 다낭성 난소 증후군, 고혈압증, 심부전증, 만성 폐쇄성 폐 질환, CNS 질환, 예컨대 알츠하이머 질환 또는 근위축성 측삭 경화증, 암, 감염성 질환, 예컨대 AIDS, 패혈성 쇼크 또는 성인 호흡 곤란 증후군, 허혈/재관류 손상, 예를 들어 심근경색증, 뇌졸중, 소화관 허혈, 신부전증 또는 출혈 쇼크, 또는 외상성 쇼크, 예를 들어 외상성 뇌 손상의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 본 발명의 화합물은 또한 T-세포 매개 급성 또는 만성 염증성 질환 또는 장애 또는 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스성 관절염, 골관절염, 전신 홍반 루푸스, 하시모토 갑상선염, 다발성 경화증, 중증 근육무력증, I 또는 II형 당뇨병 및 그와 관련된 장애, 호흡기 질환, 예를 들어, 천식 또는 염증성 폐 손상, 염증성 간 손상, 염증성 사구체 손상, 면역학적으로 매개된 장애 또는 질병의 피부 소견, 염증성 및 과다증식성 피부 질환 (예컨대, 건선, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉성 피부염, 자극 접촉성 피부염 및 추가로 습진피부염, 지루피부염), 염증성 눈 질환, 예를 들어, 쇼그렌 증후군, 각막결막염 또는 포도막염, 염증성 장 질환, 크론병 또는 궤양성 대장염의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 상기 용도를 위해 필요한 투여량은 물론 투여 방식, 치료하고자 하는 특정 상태 및 의도하는 효능에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 만족스러운 결과는 체중 kg당 약 0.1 내지 약 100 mg의 1일 투여량에서 전신적으로 수득되는 것으로 나타났다. 더 큰 포유 동물, 예를 들어, 인간에서 약 0.5 mg 내지 약 2000 mg로 표시된 1일 투여량은 예를 들어, 1일 4회까지의 분할 용량으로 또는 지연 형태로 알맞게 투여된다.

- <363> 본 발명의 화합물은 또한 심혈관 질환 및 장애, 예를 들어 고혈압증, 심혈관 허혈의 치료 및/또는 예방, 또는 허혈 후 심장 기능의 증진을 위해서 유용하다.
- <364> 본 발명의 화합물은 또한 예를 들어 염증 및 신혈관형성을 포함하는 안질환 및 장애의 치료 및/또는 예방에 유용하다.
- <365> 본 발명의 화합물은 임의의 통상의 경로로, 특히 경장적으로, 예를 들어 경구적으로, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태로, 또는 비경구적으로, 예를 들어 주사액 또는 현탁액의 형태로, 국부적으로, 예를 들어 로션, 젤, 연고 또는 크림의 형태로, 또는 비내 또는 좌제 형태로 투여할 수 있다. 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 본 발명의 화합물을 유리 형태로 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 포함하는 제약 조성물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합하는 통상의 방법으로 제조할 수 있다. 경구 투여를 위한 단위 제형은 예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 500 mg의 활성 물질을 포함한다.
- <366> 국소 투여는 예를 들어, 피부에 대한 것이다. 국소 투여의 추가 형태는 눈에 대한 것이다.
- <367> 본 발명의 화합물은 예를 들어, 상기 언급된 바와 같이 유리 형태로 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 투여할 수 있다. 이러한 염은 통상적인 방식으로 제조할 수 있으며, 유리 화합물과 동일한 수준의 활성을 나타낸다.
- <368> 상기에 따라, 본 발명은 추가로 아래 내용을 제공한다:
- <369> 1.1 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들어 PKC  $\alpha$  및  $\beta$ , 그리고 임의로  $\theta$ 의 선택적인 억제제, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 상기 언급한 바와 같은 T 림프구 및/또는 PKC에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 T 림프구 및/또는 PKC에 의해 매개되는 장애 또는 질환을 예방 또는 치료하는 방법;
- <370> 1.2 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들어 PKC  $\alpha$  및  $\beta$ , 그리고 임의로  $\theta$ 의 선택적인 억제제, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 상기 언급한 바와 같은 급성 또는 만성 장기이식 거부 반응 또는 T-세포에 의해 매개되는 염증성 또는 자가면역성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 급성 또는 만성 장기이식 거부 반응 또는 T-세포에 의해 매개되는 염증성 또는 자가면역성 질환을 예방 또는 치료하는 방법;
- <371> 1.3 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들어 PKC  $\alpha$  및  $\beta$ , 그리고 임의로  $\theta$ 의 선택적인 억제제, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 심혈관 질환 및 장애, 예를 들어 고혈압증, 심혈관 허혈의 치료 또는 허혈 후 심장 기능 증진을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 심혈관 질환 및 장애, 예를 들어 고혈압증, 심혈관 허혈을 예방 또는 치료하는 방법, 또는 허혈 후 심장 기능을 증진시키는 방법;
- <372> 1.4 유효량의 본 발명의 화합물, 예를 들어 PKC  $\alpha$  및  $\beta$ , 그리고 임의로  $\theta$ 의 선택적인 억제제, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 상기 언급한 바와 같은 예를 들어, 염증 및 신혈관형성을 포함하는 안질환 및 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 염증 및 신혈관형성을 포함하는 안질환 및 장애의 예방 또는 치료하는 방법;

- <373> 2. 예를 들어 상기 1.1 내지 1.4에서 언급한 바와 같은 임의의 방법에서 의약으로서 사용하기 위한 유리 형태의 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 화합물, 예를 들어 PKC  $\alpha$  및  $\beta$ , 그리고 임의로  $\theta$ 의 선택적인 억제제.
- <374> 3. 유리 형태의 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 화합물, 예를 들어 PKC  $\alpha$  및  $\beta$ , 그리고 임의로  $\theta$ 의 선택적인 억제제를 그의 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 예를 들어 상기 1.1 내지 1.4에서 언급한 바와 같은 임의의 방법에서 사용하기 위한 제약 조성물.
- <375> 4. 상기 1.1 내지 1.4에서 언급한 바와 같은 임의의 방법에서 사용하기 위한 제약 조성물의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 예를 들어 PKC  $\alpha$  및  $\beta$ , 그리고 임의로  $\theta$ 의 선택적인 억제제, 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- <376> 본 발명의 화합물은 유일한 활성 성분으로, 또는 예를 들어, 동종- 또는 이종이식 급성 또는 만성 거부 반응 또는 염증성 또는 자가면역성 장애의 치료 또는 예방을 위한 면역조절 요법 내의 기타 약물 또는 기타 항염증제와 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 이들은 시클로스포린, 또는 아스코마이신 또는 그들의 면역억제제 유사체 또는 유도체, 예를 들어, 시클로스포린 A, ISA T $\times$ 247, FK-506, ABT-281, ASM 981; mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, CCI779, ABT578 또는 라파로그 (rapalog), 예를 들어, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAF-93, 바이오리무스 7 또는 바이오리무스 9 등; 코르티코스테로이드; 시클로포스파미드; 아자티오프렌; 메토트렉세이트; 림프구 회귀 가속 특성을 갖는 EDG 수용체 작용제, 예를 들어, FTY 720 또는 그의 유사체; 레플루노미드 또는 그의 유사체; 미조리빈; 마이코페놀산 또는 그의 염, 예를 들어, 나트륨 염; 마이코페놀레이트 모페탈; 15-데옥시시판구알린 또는 그의 유사체; 면역억제성 모노클로날 항체, 예를 들어, 백혈구 수용체에 대한 모노클로날 항체, 예를 들어, MHC, CD2, CD3, CD4, CD11a/CD18, CD7, CD25, CD27, B7, CD40, CD45, CD58, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB 또는 그의 리간드, 예를 들어, CD154; 또는 기타 면역조절 화합물, 예를 들어, CTLA4의 적어도 세포의 영역의 일부분을 갖는 재조합 결합 분자 또는 그의 돌연변이체, 예를 들어, 비-CTLA4 단백질 서열에 결합된 CTLA4의 적어도 세포의 부분 또는 그의 돌연변이체, 예를 들어, CTLA4Ig (예를 들어, ATCC 68629로 지정됨) 또는 그의 돌연변이체, 예를 들어, LEA29Y, 또는 기타 유작분자 억제제, 예를 들어, mAb 또는 저분자량 억제제, 예를 들어 LFA-1 길항제, 셀렉틴 길항제 및 VLA-4 길항제와 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 이들로 제한되는 것은 아니지만, 아로마타제 억제제, 항에스트로겐, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 미소관 활성제, 알킬화제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, COX-2 억제제, MMP 억제제, mTOR 억제제, 항신생물성 항대사제, 플래틴 화합물, 단백질 키나제 활성을 저하시키는 화합물 및 추가로 항-혈관형성 화합물, 고나도렐린 작용제, 항-안드로겐, 벤가미드, 비스포스포네이트, 항증식성 항체 및 테모졸로미드를 포함하는 항증식성 약물, 예를 들어, 암의 치료에 사용되는 것과 같은 화학요법 약물과 함께, 또는 당뇨병 치료에 있어서 항-당뇨병 약물, 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 분비 증진제, 예를 들어, 설폰일 우레아, 예를 들어, 톨부타미드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 4-클로로-N-[(1-피롤리딘닐아미노)카르보닐]-벤젠설폰아미드 (글리코피라미드), 글리벤클라미드 (글리부리드), 글리클라지드, 1-부틸-3-메타닐릴우레아, 카부타미드, 글리보누리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리스옥세피드, 글리부티아졸, 글리부졸, 글리헥사미드, 글리미딘, 글리핀아미드, 펜부타미드 또는 톨릴시클라미드, 경구용 인슐린 지향제 유도체, 예를 들어, 단기 작용형 인슐린 증진제, 예를 들어, 메글리티니드, 레파글리니드, 페닐 아세트산 유도체, 예를 들어, 네이트글리니드, DPP IV 억제제, 예를 들어, 1-{2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸아미노}아세트-(2S)-시아노-피롤리딘 디히드로클로라이드, LAF237, GLP-1 또는 GLP-1 작용제 유사체, 또는 인슐린 감작제, 예를 들어, 피옥시존 증식제 활성화된 수용체  $\gamma$  작용제 (PPAR  $\gamma$ ), 예를 들어, 글리타존, 비-글리타존 유형, 예를 들어, N-(2-벤조일페닐)-L-티로신 유사체, 예를 들어, GI-262570, 또는 옥솔리딘디온, 예를 들어, JTT501, 이중 PPAR  $\gamma$ /PPAR  $\alpha$  작용제, 예를 들어, DRF-554158, NC-2100 또는 NN-622, 레티노이드 X 수용체 작용제 또는 렉시노이드, 예를 들어, 2-[1-(3,5,5,8,8-펜타메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2-나프틸)-시클로프로필]-피리딘-5-카복실산, 4-[(3,5,5,8,8-펜타메틸-5,6,7,8-테트라히드로-2-나프틸)-2-카르보닐]-벤조산, 9-시스 레티노산 또는 그의 유사체, 유도체 또는 제약상 허용되는 염과 함께 투여될 수 있다.
- <377> 전술한 바에 따르면, 본 발명은 추가 관점에서 다음을 제공한다:
- <378> 5. 치료적 유효량의 PKC 또는 T-세포 활성화 및 증식 억제제, 예를 들어, 유리 형태의 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 화합물 및 제2 약물 성분, 예를 들어, 상기 언급한 바와 같은 면역억제제, 면역조절제, 항염증제, 항증식제 또는 항당뇨병제인 제2 약물 성분을 공동-투여, 예를 들어, 동시에 또는 순차적으로 투여하는

것을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 방법.

- <379> 6. a) PKC 또는 T-세포 활성화 및 증식 억제제, 예를 들어, 유리 형태의 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 화합물, 및 b) 면역억제제, 면역조절제, 항염증제, 항증식제 및 항당뇨병제로부터 선택되는 하나 이상의 제2 제제를 포함하는 치료적 조합물, 예를 들어, 키트. 성분 a) 및 성분 b)는 동시에 또는 순차적으로 사용될 수 있다. 상기 키트는 그의 투여를 위한 설명서를 포함할 것이다.
- <380> PKC 또는 T-세포 활성화 및 증식 억제제, 예를 들어, 본 발명의 화합물, 예를 들어, PKC  $\alpha$  및  $\beta$ , 그리고 임의로  $\theta$ 의 선택적인 억제제를 예를 들어, 상기 본원에 명시된 바와 같은 급성 또는 만성 이식편 거부 반응, 또는 염증성 또는 자가면역성 장애를 예방 또는 치료하기 위한 기타 면역억제제/면역조절제, 항염증제, 항증식제 또는 항당뇨병제와 함께 투여하는 경우에, 공동-투여되는 면역 억제제, 면역조절제, 항염증제, 항증식제 또는 항당뇨병제 화합물의 투여량은 물론 사용되는 공동-약물의 유형에 따라서, 예를 들어, 이것이 스테로이드인지 또는 시클로스포린인지에 따라서, 사용되는 특정 약물, 치료될 상태 등에 따라서 변화할 것이다.
- <381> 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 화합물은, 흥미로운 약물동력학적 프로필, 및 흥미로운 시험관내 및 생체내 활성을 갖는다.