

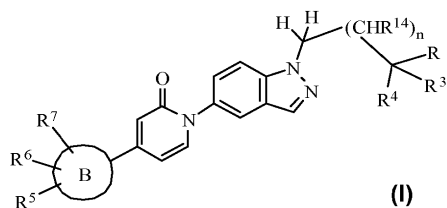
 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0044225 (43) 공개일자 2010년04월29일
(51) Int. Cl. <i>C07D 405/06</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/357</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-7003768 (22) 출원일자(국제출원일자) 2008년07월18일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2010년02월19일 (86) 국제출원번호 PCT/US2008/070535 (87) 국제공개번호 WO 2009/015037 국제공개일자 2009년01월29일 (30) 우선권주장 60/951,201 2007년07월21일 미국(US)	(71) 출원인 알바니 몰레쿨라 리써치, 인크. 미국 12203 뉴욕주 알바니 코포레이트 씨클 26 (72) 발명자 구조 피터 미국 12212 뉴욕주 알바니 코포레이트 우즈 블러바드 30 서먼 매튜 데이비드 미국 12203 뉴욕주 알바니 스프링 할로우 코트 488 (뒷면에 계속) (74) 대리인 김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 5-피리디논 치환된 인다졸

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식의 5-피리디논 치환된 인다졸 및 이의 사용 방법에 관한 것이다:



(72) 발명자

헨더슨 알란 존

미국 12208 뉴욕주 알바니 노어우드 애비뉴 51

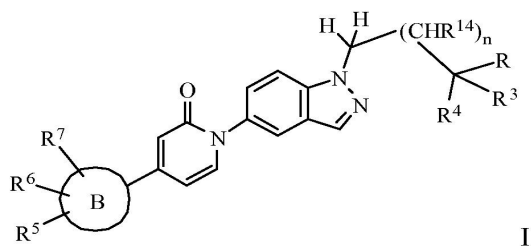
하덴 마크

미국 12205 뉴욕주 알바니 하이얼리어 드라이브 7

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물:



상기 식 중,

n 은 0 또는 1이고;

R 은 NR^1R^2 이며, 여기서 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 알킬이거나, R^1 및 R^2 는 이들이 결합되는 N 원자와 함께 상기 N 원자 이외에 1 또는 2개의 이종원자를 임의로 함유하는 4~7원의 임의로 치환된 비방향족 복소환 고리를 형성하고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이거나; 또는 R 은 R^3 또는 R^4 와 결합하여 임의로 치환된 피롤리딘-2-일을 형성할 수 있고;

B는 아릴, 헤테로아릴 및 시클로알킬로부터 선택되며;

R^5 , R^6 , R^7 은 각각 독립적으로 H, -OH, -O-알킬, 알킬, 할로, -CF₃ 및 -CN, -O-아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^{14} 은 H 또는 -OH이고;

단, n 이 0이고, R^3 및 R^4 가 H이며, R 이 피롤리딘-1-일인 경우에서,

(a) B가 5-7원 단일환 방향족 복소환인 경우, 상기 단일환 방향족 복소환 중 1 이상의 이종원자는 B가 피리디논 부분에 결합하는 위치에 인접하며,

(b) B가 메톡시에 의해 2번 위치에서 또는 메틸에 의해 3번 위치에서 치환되는 페닐인 경우, 상기 페닐 고리 상에 1 이상의 추가 치환기가 존재한다.

청구항 2

제1항에 있어서, n 이 0이고, R^3 및 R^4 가 H이며, R 이 피롤리딘-1-일이고, B가 이중환 방향족 복소환인 경우,

(i) 상기 이중환 방향족 복소환 중 1 이상의 이종원자는 B가 피리디논 부분에 결합하는 위치에 인접함, 또는

(ii) 상기 피리디논 부분에 결합하는 상기 이중환 방향족 복소환의 고리는 이종원자를 함유하지 않음

의 추가 조건을 갖는 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 R 은 피롤리딘-1-일, 3-히드록시피롤리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 3-히드록시메틸피롤리딘-1-일, 디메틸아미노, 피페라진-1-일, 아미노 및 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R 은 S-3-히드록시피롤리딘-1-일, R-3-히드록시피롤리딘-1-일,

S-3-히드록시메틸피롤리딘-1-일 및 R-3-히드록시메틸피롤리딘-1-일 및 (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^3 및 R^4 둘 모두는 H인 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 R은 R^3 또는 R^4 와 결합하여 임의로 치환된 피롤리딘-2-일을 형성하는 것이 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 4-트리플루오로메틸페닐이며, n은 1인 것인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 R^{14} 는 -OH인 것인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0인 것인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는 페닐인 것인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-페녹시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2,4-디클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-시아노페닐, 4-메톡시페닐, 2-시아노-4-플루오로페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-이소프로폭시페닐, 2,4-디-트리플루오로메틸페닐, 4-n-부톡시-2-메틸페닐, 2-메틸페닐, 4-벤질옥시-2-메틸페닐, 4-클로로-2-메톡시페닐, 벤조디옥솔-5-일, 4-메톡시-2-메틸페닐 및 2-클로로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-트리플루오로메틸-2-플루오로페닐, 4-메톡시-2-플루오로페닐, 4-메톡시-2-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-트리플루오로메톡시-2-플루오로페닐 및 4-트리플루오로메톡시-2-메틸페닐, 4-(피페리딘-1-일)페닐 및 4-(1H-피라졸-1-일)페닐로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 나프탈렌-1-일 및 나프탈렌-2-일로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 벤조티오펜 또는 벤조푸란인 것인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 벤조티오펜-2-일 및 벤조푸란-2-일로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는 인돌인 것인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 5-메톡시인돌-2-일인 것인 화합물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 B는 N-알킬 치환된 인돌인 것인 화합물.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 1-메틸인돌-2-일, 1-메틸인돌-5-일 및 1-메틸-5-메톡시인돌-2-일로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는 피리딘인 것인 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 5-메틸피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일 및 5-트리플루오로메틸피리딘-2-일로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 퀴놀린, 퀴나졸린 및 임의로 치환된 피리다진으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 퀴놀린-2-일, 퀴나졸린-2-일 및 6-트리플루오로메틸피리다진-3-일로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 1-메틸인다졸-5-일로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 5-메틸벤즈이속사졸-2-일로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 26

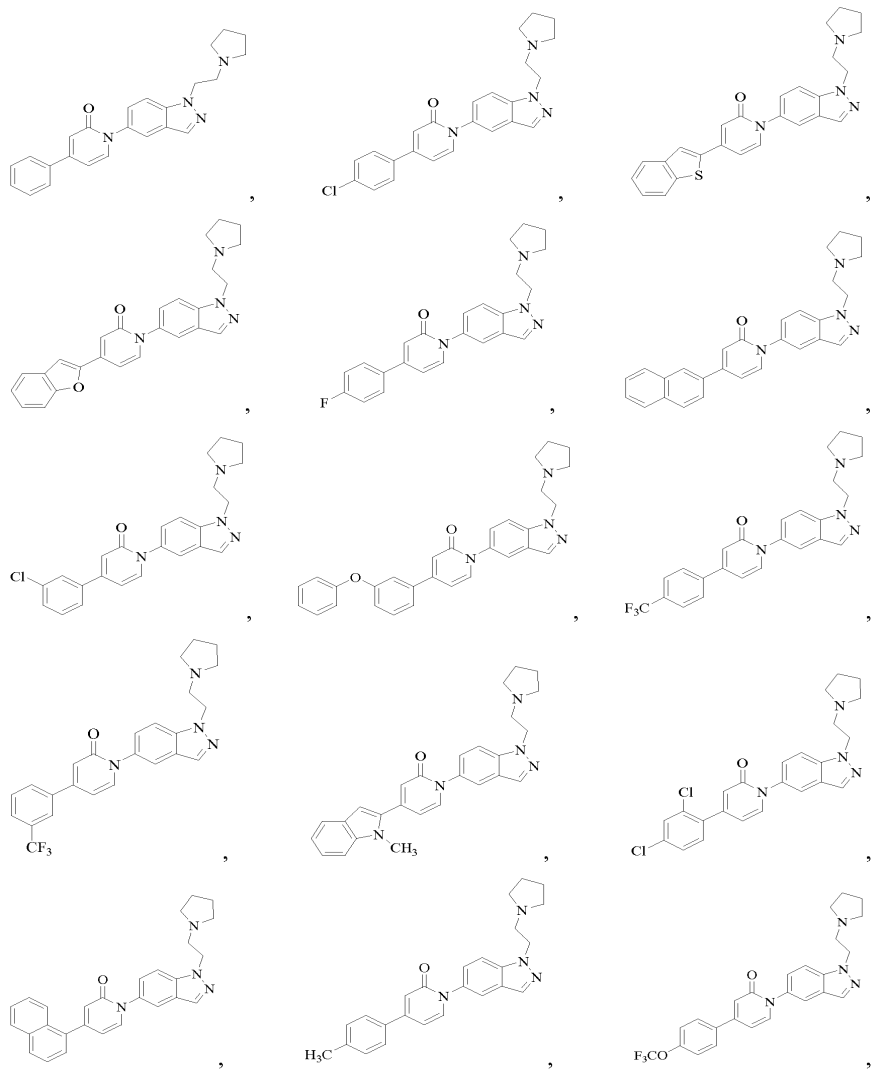
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 4-메틸시클로헥스-1-에닐로부터 선택되는 것인 화합물.

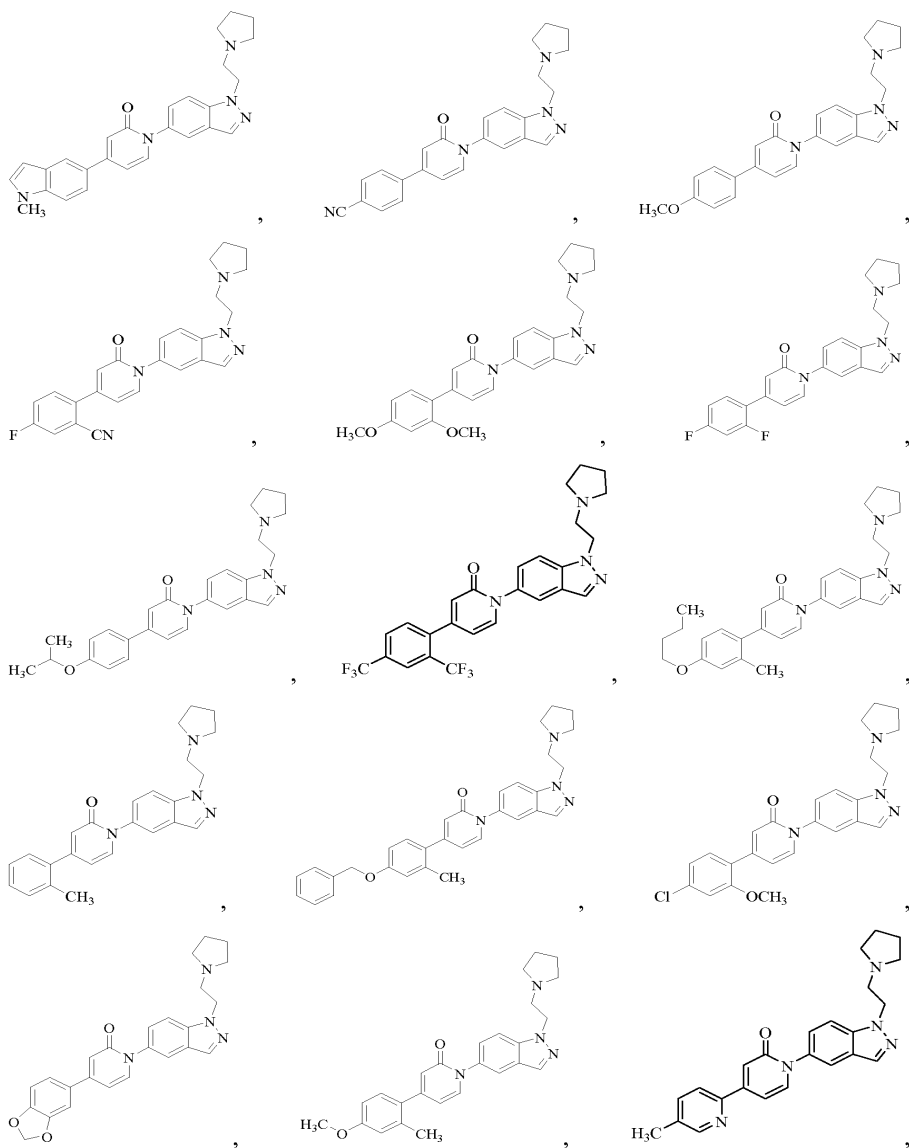
청구항 27

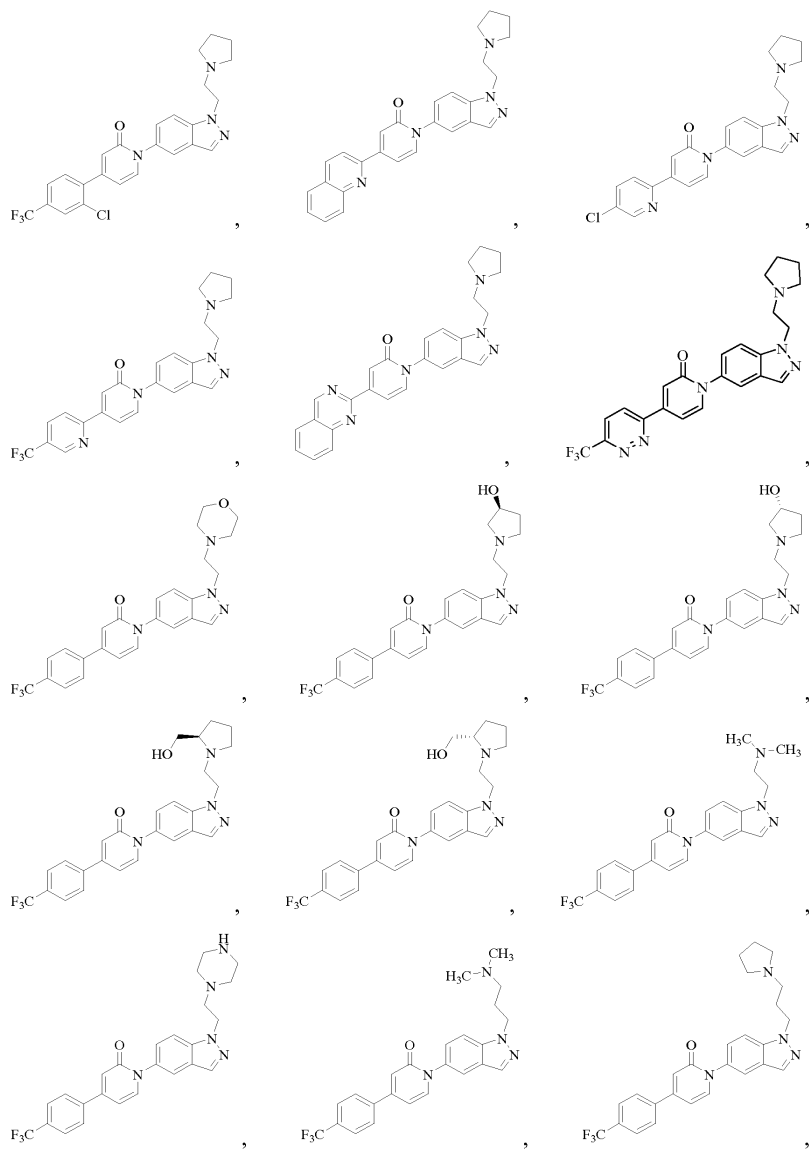
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B는 R^5 , R^6 및 R^7 과 함께 4-메틸시클로헥스-1-일로부터 선택되는 것인 화합물.

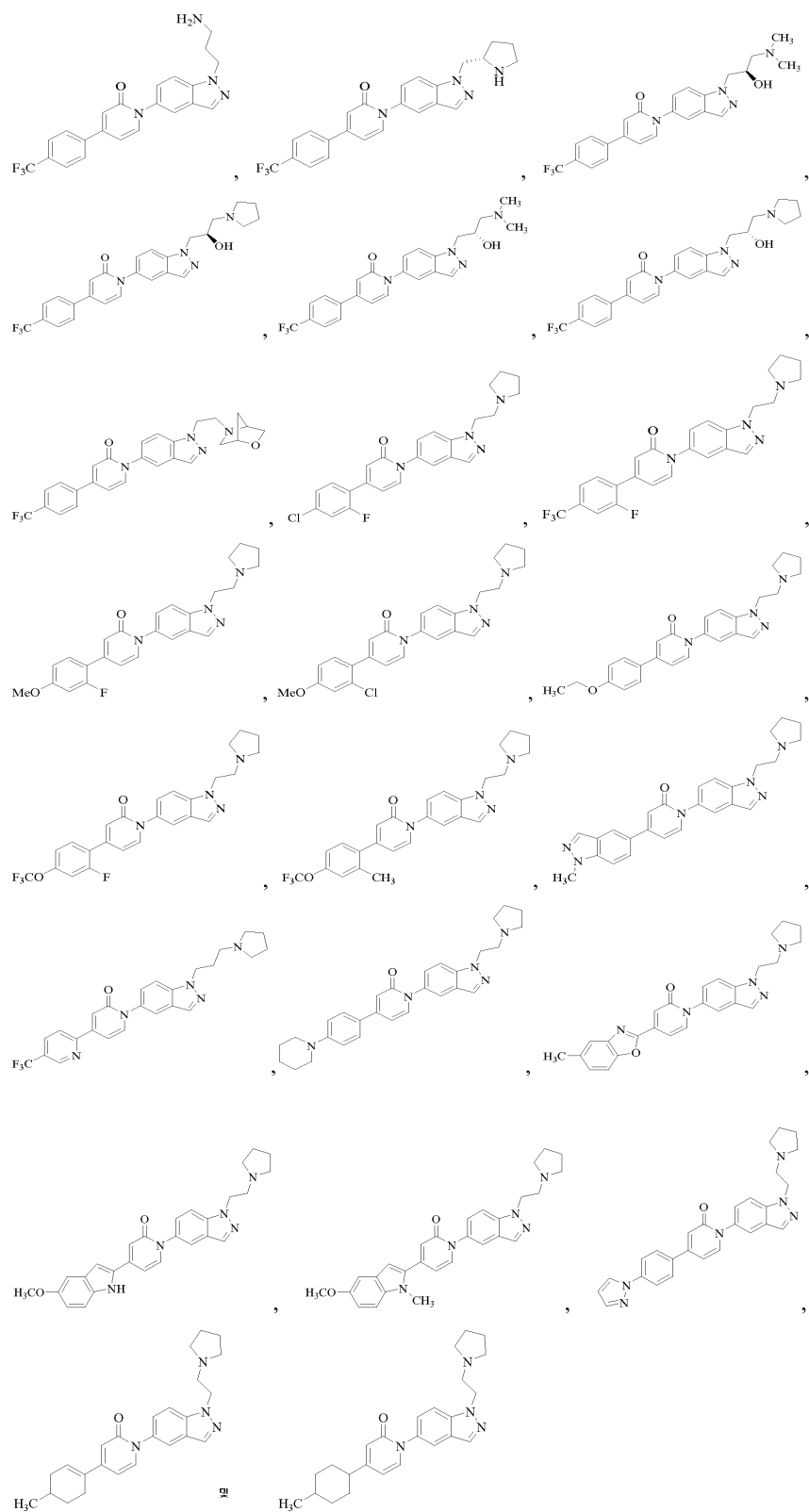
청구항 28

제1항에 있어서, 하기를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 화합물:



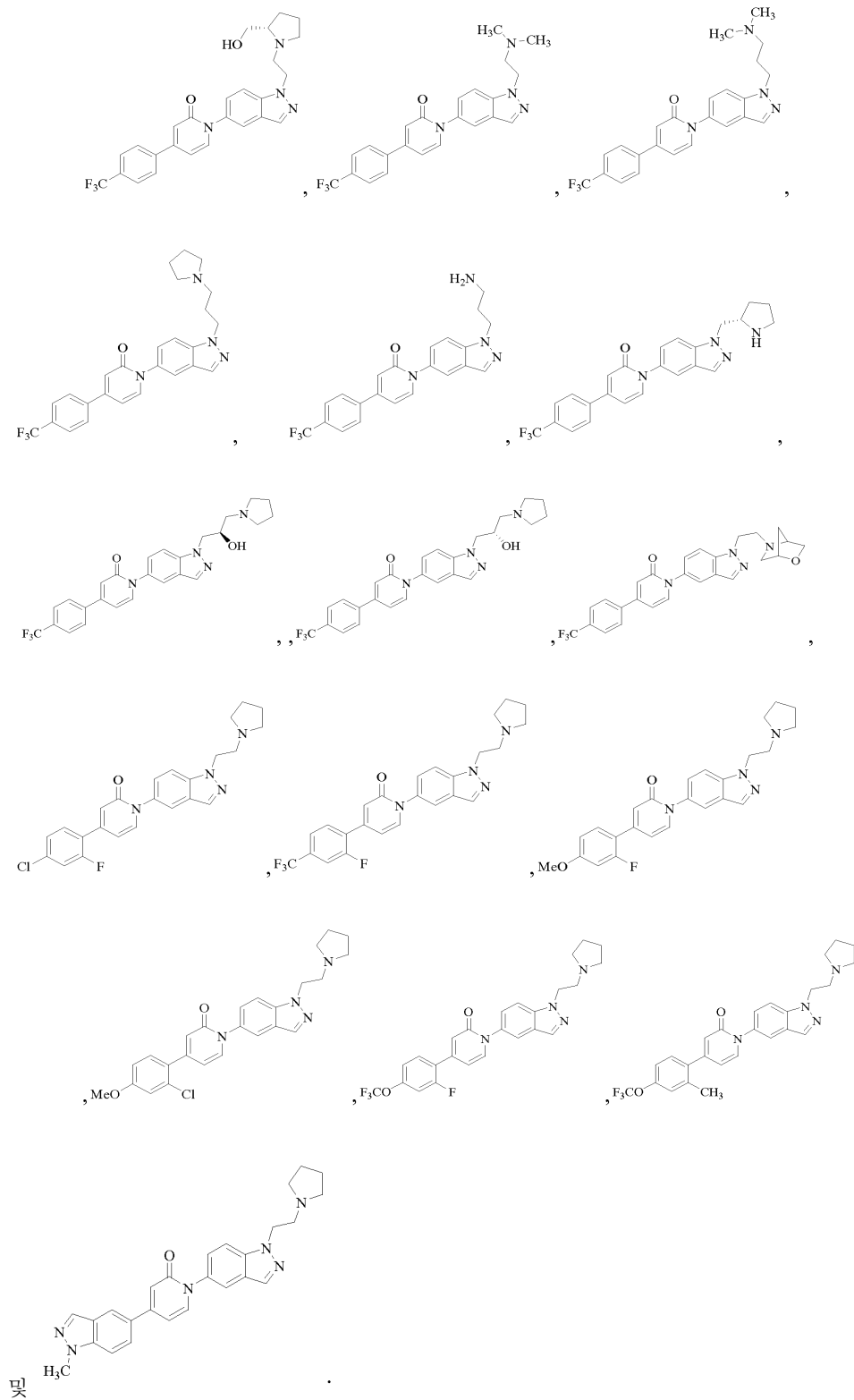






청구항 29

제28항에 있어서, 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 화합물.



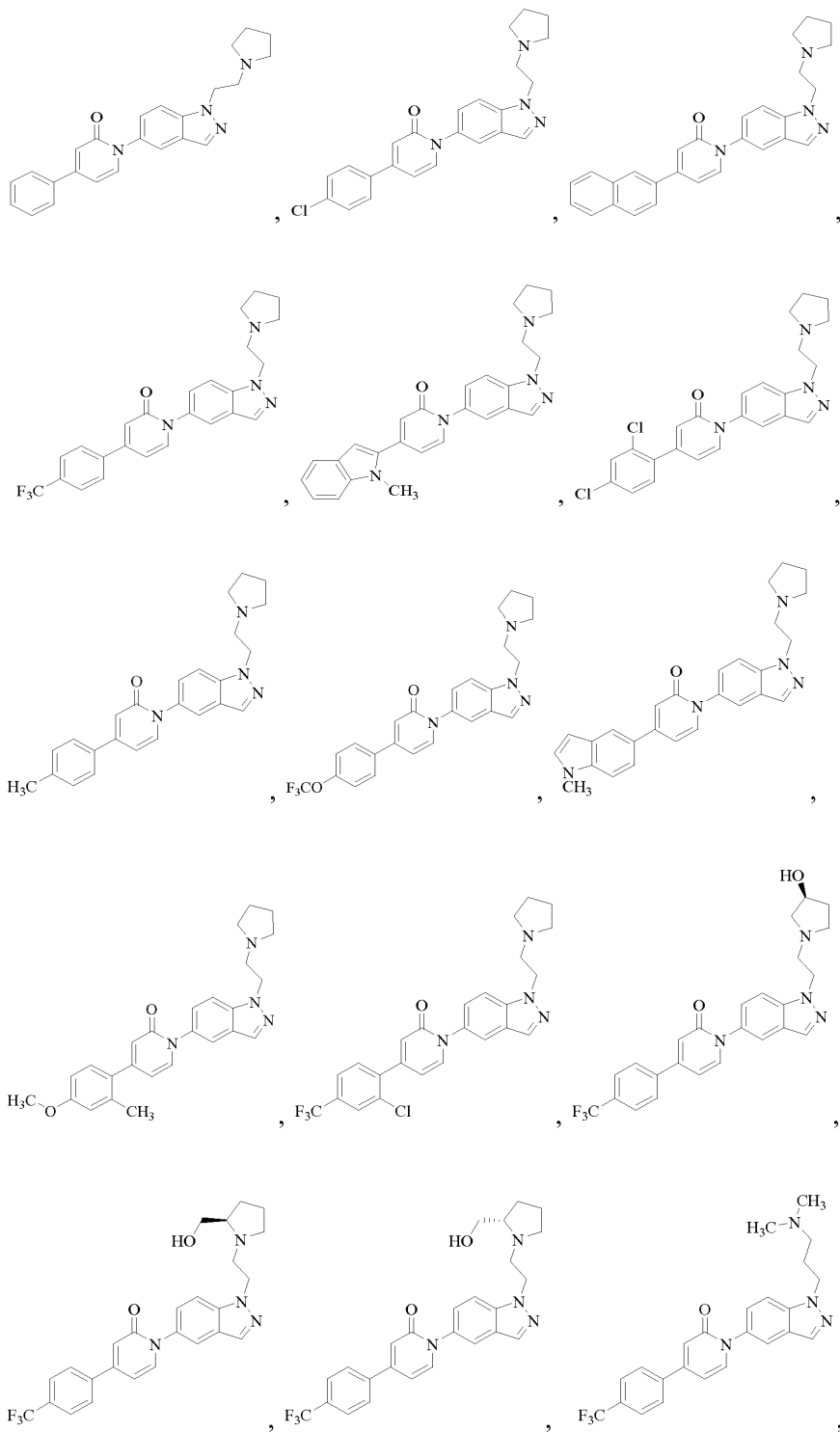
및

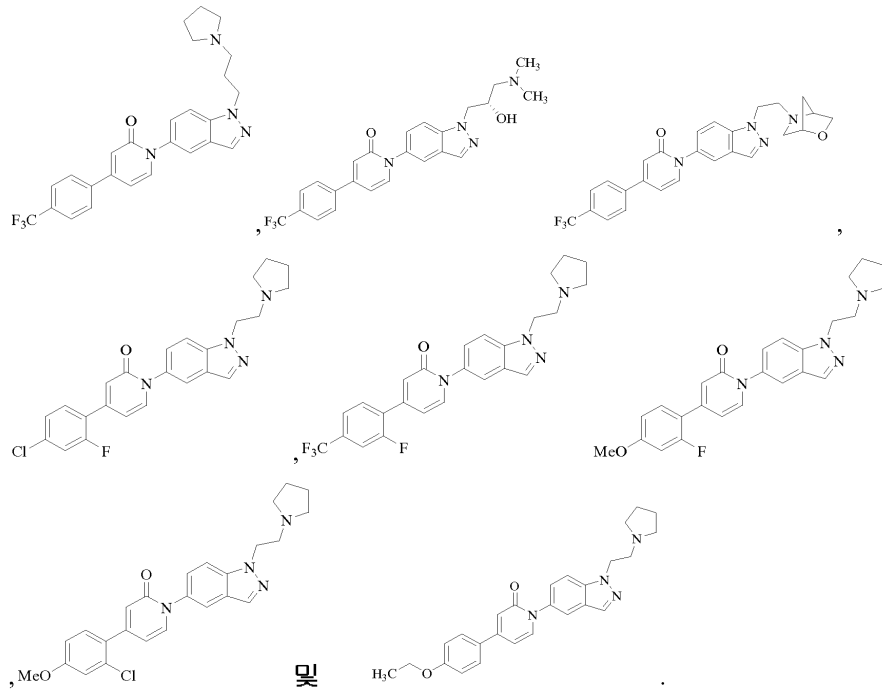
청구항 31

제30항에 있어서, 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 화합물.

청구항 32

제1항에 있어서, 하기를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 화합물:



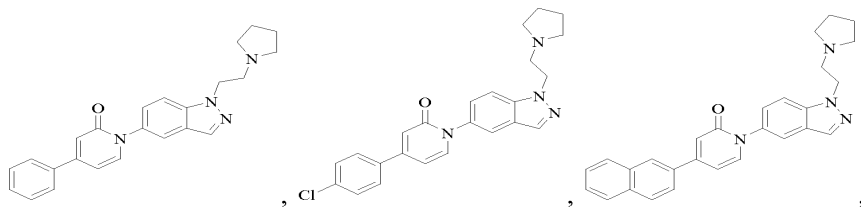


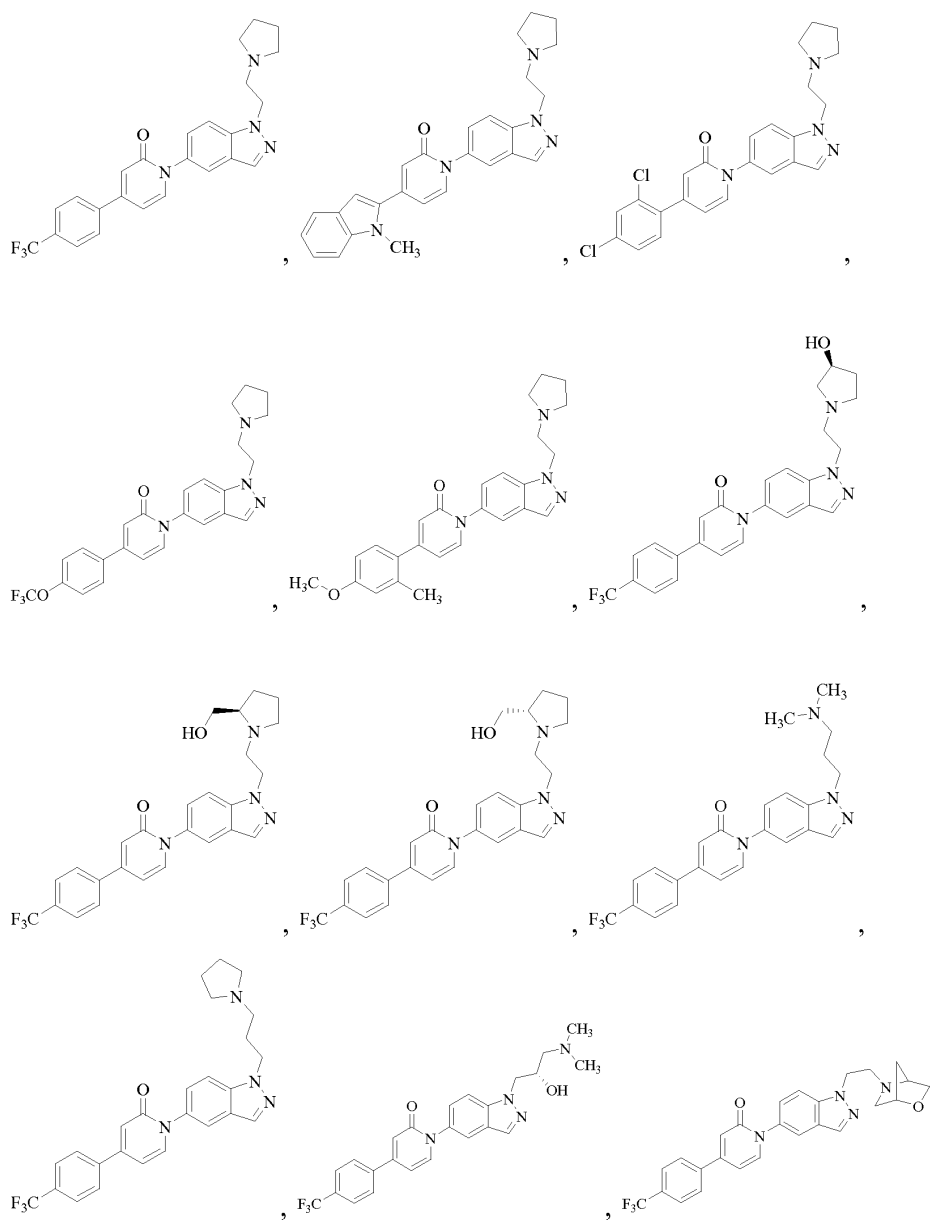
청구항 33

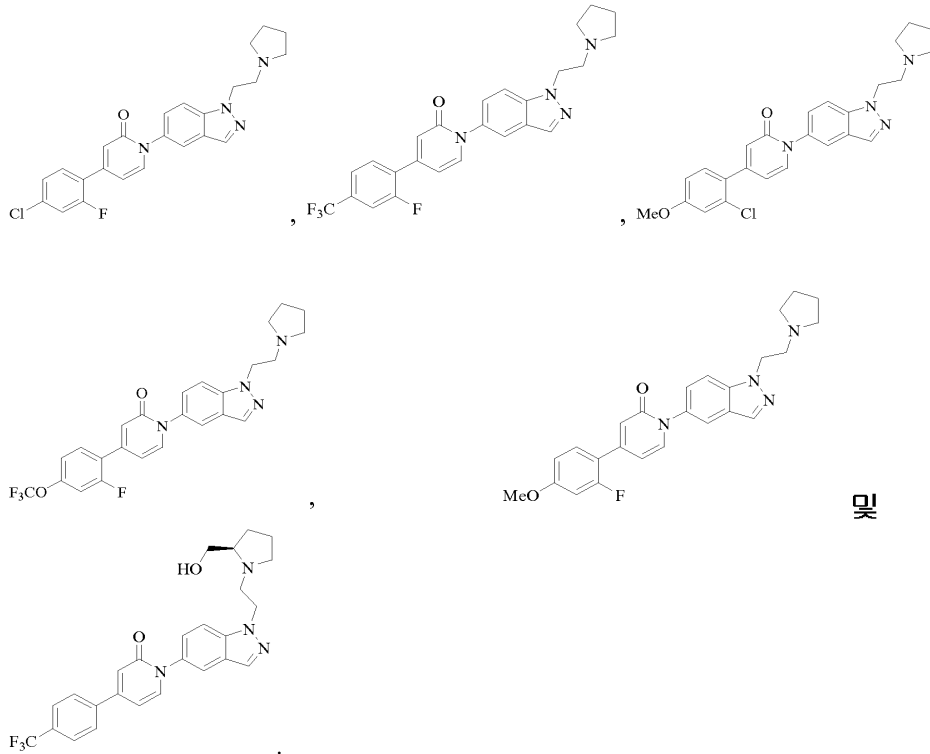
제32항에 있어서, 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 화합물.

청구항 34

제1항에 있어서, 하기를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 화합물:







및

청구항 35

제34항에 있어서, 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 37

비알콜성 지방간 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 비알콜성 지방간 질환의 치료 방법.

청구항 38

비만 감소를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 비만 감소 유효량을 투여하는 것을 포함하는 비만 치료 방법.

청구항 39

불안 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 불안 치료 방법.

청구항 40

우울증 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 우울증 치료 방법.

청구항 41

MCH₁ 수용체 조절제에 의한 치료에 민감한 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 상기 질환 또는 병태의 치료 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2007년 7월 21일자로 출원된 U.S. 가출원 일련 번호 60/951,201로부터 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 본 원에서 참조 인용된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 비만 치료에 유용한 인간 멜라닌 농축 호르몬(MCH₁) 수용체 선택적 길항제인 5-피리딘은 치환된 인다졸, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 포유류에서의 비만, 불안, 우울증 및 정신 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

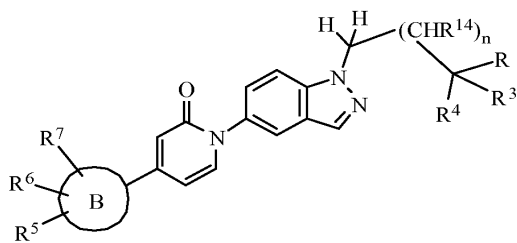
[0005] 비만, 및 비만과 연관된 다수의 복합 장애(co-morbidity), 예컨대 당뇨병, 이상지혈증, 관상동맥 질환 및 특정 암은 공중 보건에서의 주된 문제이다. 비만 치료에 대해 현재 이용가능한 약학 용법은 이의 용도를 제한하는 한정된 효과 및 부작용을 보유한다. 따라서, 비만에 대해 보다 우수한 약물 요법이 상당히 의학적으로 요구된다.

[0006] 멜라닌 농축 호르몬(MCH)은 섭생 및 체중 조절에 영향을 미치는 식욕유발 펩티드(orexigenic peptide)로서 확인되었다. MCH는 에너지 제한 및 렙틴 결핍 둘 모두에 반응하는 불확정 구역(zona incerta) 및 외측 시상하부에서 발현되는 환형 19 아미노산 신경펩티드이다. MCH은 래트의 외측 내실에 주입되는 경우 식욕(feeding)을 촉진하고, MCH에 대한 mRNA는 유전성 비만 마우스(ob/ob)의 시상하부 및 단식된 대조군 및 ob/ob 동물에서 상향조절된다. 또한, MCH으로 치료된 동물은 글루코스, 인슐린 및 렙틴 수준의 증가를 나타내며, 인간 대사 증후군과 유사하다(Gomori, A. Chronic infusion of MCH causes obesity in mice Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 284, E583, 2002). MCH가 부족한 마우스는 대사 속도의 증가와 함께 식섭취 감소(hypophagic) 및 체중 감소(lean)를 나타내는 반면, MCH를 과다 발현하는 동물은 표준 및 고지방 다이어트 상에서 과체중을 얻는다. MCH는 다른 신경계 작용에도 영향을 미치는 것으로 생각된다(Rocksz, L. L. Biological Examination of Melanin Concentrating Hormone 1: Multi-tasking from the hypothalamus Drug News Perspect 19(5), 273, 2006). 고아 G 단백질 결합 수용체(GPCR)는 현재 MCH에 대한 수용체로서 확인되어 있다. 따라서, MCH와 MCH 수용체의 결합의 방해, 즉, MCH 길항 작용을 이용하여 MCH 효과에 대응할 수 있다(McBriar, M. D. Recent advances in the discovery of melanin-concentrating hormone receptor antagonists Curr. Opin. Drug Disc. & Dev. 9(4), 496, 2006).

발명의 내용

[0007] 발명의 개요

[0008] 여기서, 본 발명의 실시양태에 따라 하기 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



[0009]

[0010] 상기 식 중,

[0011] n은 0 또는 1이고; R은 NR¹R²이며, 여기서 R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 알킬이거나, R¹ 및 R²는 이들이 결합되는 N 원자와 함께 상기 N 원자 이외에 1 또는 2개의 이중원자를 임의로 함유하는 4~7원의 임의로 치환된 비방향족 복소환 고리를 형성하고; R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이며; 또는 R은 R³ 또는 R⁴와 결합하여 임의로 치환된 피롤리딘-2-일을 형성할 수 있고; B는 아릴, 헤테로아릴 및 시클로알킬로부터 선택

되며; R^5 , R^6 , R^7 은 각각 독립적으로 H, -OH, -O-알킬, 알킬, 할로, -CF₃ 및 -CN, -O-아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되고; R^{14} 은 H 또는 -OH이고; 단, n이 0이고, R^3 및 R^4 는 H이며, R은 피롤리딘-1-일인 경우에서, (a) B가 5-7원 단일환 방향족 복소환인 경우, 상기 단일환 방향족 복소환 중 1 이상의 이중원자는 B가 피리디논 부분에 결합하는 위치에 인접하며, (b) B가 메톡시에 의해 2번 위치에서 또는 메틸에 의해 3번 위치에서 치환되는 페닐인 경우, 상기 페닐 고리 상에 1 이상의 추가 치환기가 존재한다. 일부 실시양태에서, n이 0이고, R^3 및 R^4 는 H이며, R은 피롤리딘-1-일이고, 이어서 B가 이중환 방향족 복소환인 경우, (i) 상기 이중환 방향족 복소환 중 1 이상의 이중원자는 B가 피리디논 부분에 결합하는 위치에 인접하거나, 또는 (ii) 상기 피리디논 부분에 결합하는 상기 이중환 방향족 복소환의 고리는 이중원자를 함유하지 않는다.

[0012]

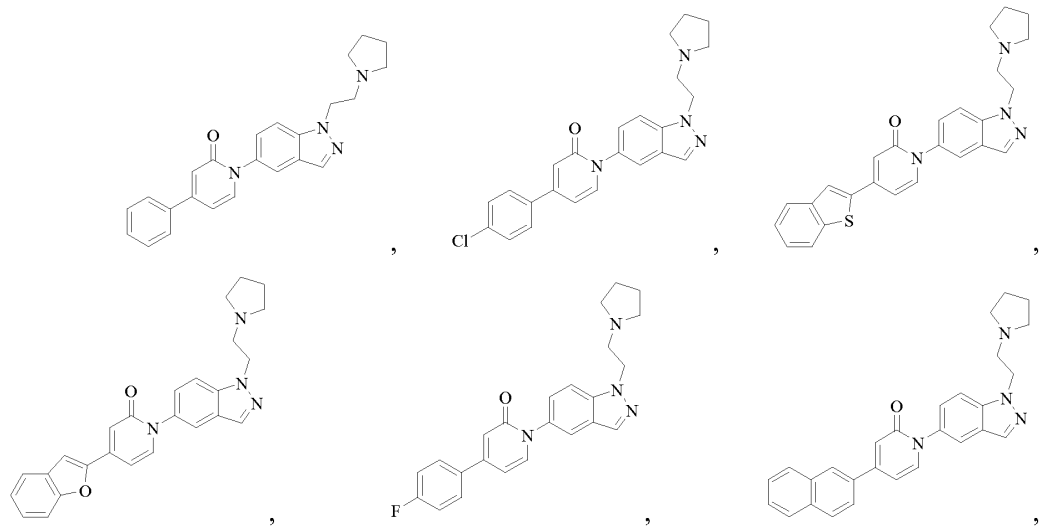
본 발명의 일부 실시양태에 따라, R은 피롤리딘-1-일, 3-히드록시피롤리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 3-히드록시메틸피롤리딘-1-일, 디메틸아미노, 피페라진-1-일, 아미노 및 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R은 S-3-히드록시피롤리딘-1-일, R-3-히드록시피롤리딘-1-일, S-3-히드록시메틸피롤리딘-1-일, R-3-히드록시메틸피롤리딘-1-일 및 (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R은 R^3 또는 R^4 와 결합하여 피롤리딘-2-일을 형성한다. 본 발명의 일부 실시양태에 따라, R^3 및 R^4 는 둘 모두 H이다. 일부 실시양태에서, n은 0이다. 또다른 실시양태에서, n은 1이다.

[0013]

본 발명의 일부 실시양태에서, B는 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-페녹시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2,4-디클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-시아노페닐, 4-메톡시페닐, 2-시아노-4-플루오로페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-이소프로폭시페닐, 2,4-디-트리플루오로메틸페닐, 4-n-부톡시-2-메틸페닐, 2-메틸페닐, 4-벤질옥시-2-메틸페닐, 4-클로로-2-메톡시페닐, 벤조디옥솔-5-일, 4-메톡시-2-메틸페닐, 2-클로로-4-트리플루오로메틸페닐, 및 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-트리플루오로메틸-2-플루오로페닐, 4-메톡시-2-플루오로페닐, 4-메톡시-2-클로로페닐, 4-에톡시페닐, 4-트리플루오로메톡시-2-플루오로페닐, 및 4-트리플루오로메톡시-2-메틸페닐, 4-(피페리딘-2-일)페닐, 및 4-(1H-피라졸-1-일)페닐로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 다른 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 나프탈렌-1-일 및 나프탈렌-2-일로부터 선택된다. 본 발명의 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 벤조티오펜 또는 벤조푸란이다. 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 벤조티오펜-2-일 및 벤조푸란-2-일로부터 선택된다. 본 발명의 일부 실시양태에서, B는 인돌이다. 일부 실시양태에서, B는 N-알킬 치환된 인돌이다. 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 1-메틸인돌-2-일, 1-메틸인돌-5-일, 5-메톡시인돌-2-일 및 1-메틸-5-메톡시인돌-2-일로부터 선택된다. 본 발명의 일부 실시양태에서, B는 피리딘이다. 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 5-메틸피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일 및 5-트리플루오로메틸피리딘-2-일로부터 선택된다. 본 발명의 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 퀴놀린, 퀴나졸린 및 임의로 치환된 피리다진으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 퀴놀린-2-일, 퀴나졸린-2-일, 6-트리플루오로메틸피리다진-3-일로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 1-메틸인다졸-5-일이다. 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 5-메틸벤즈이속사졸-2-일이다. 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 4-메틸시클로헥스-1-에닐이다. 일부 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 와 함께 B는 4-메틸시클로헥스-1-일이다.

[0014]

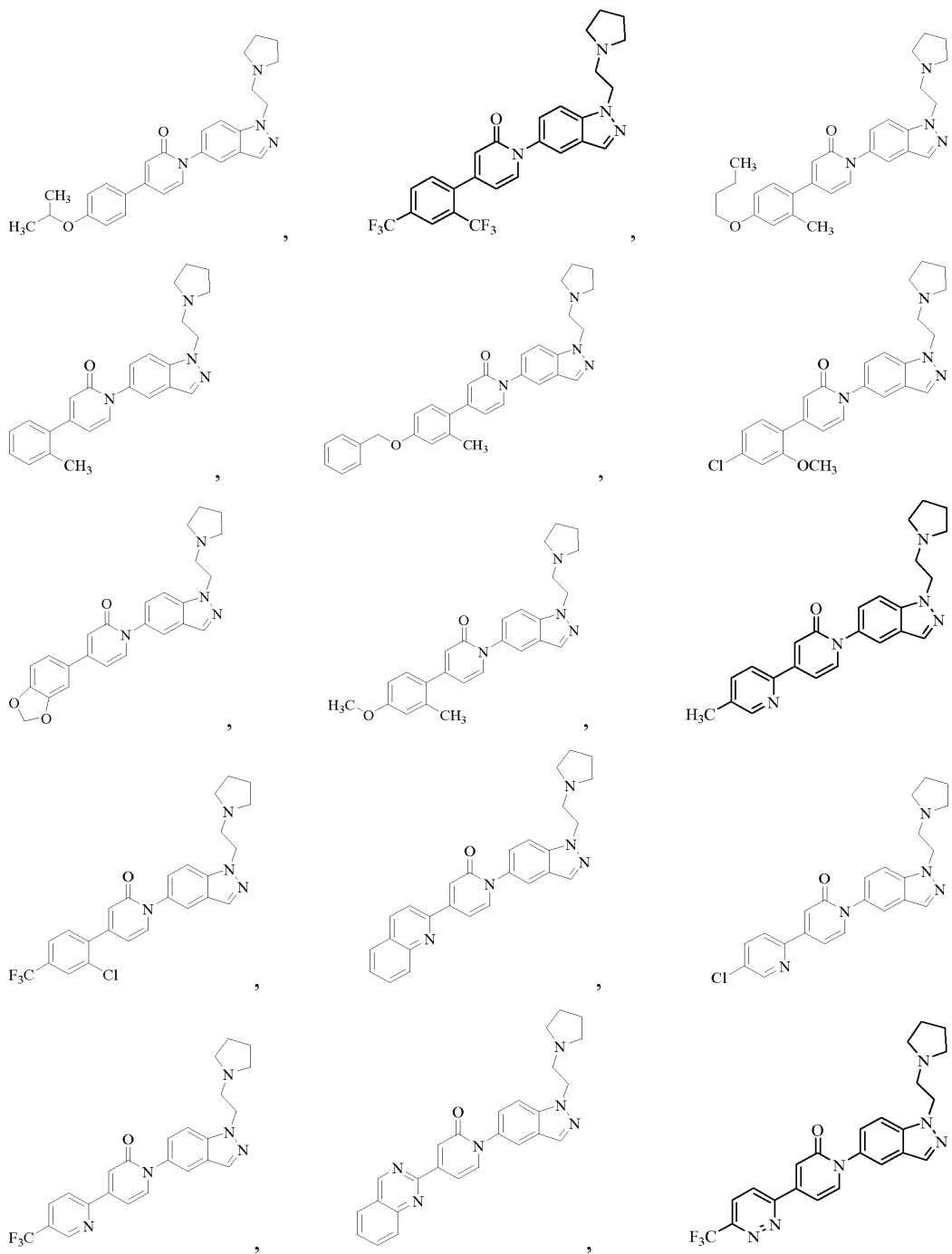
본 발명의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 중 하나로부터 선택된다:



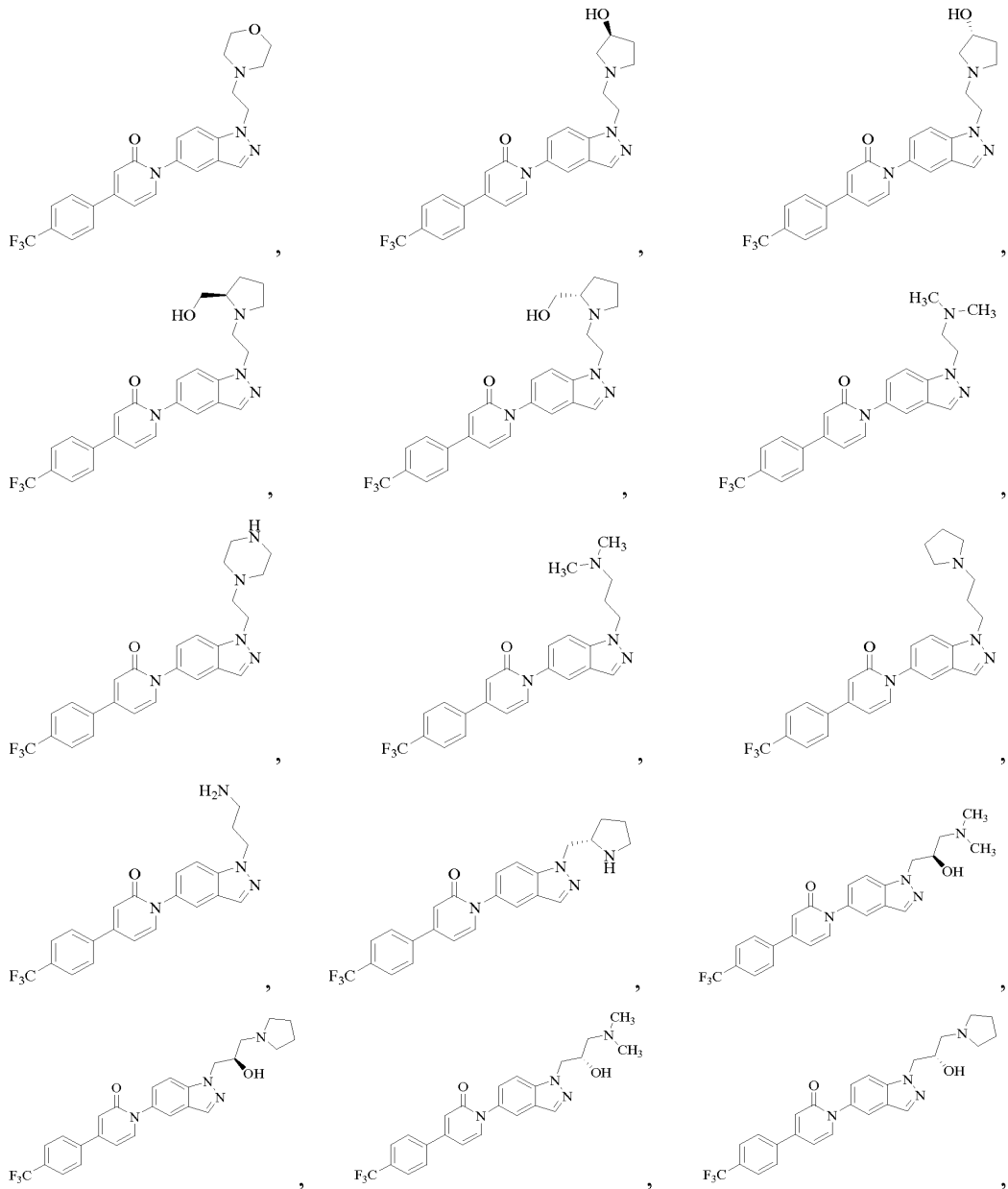
[0015]



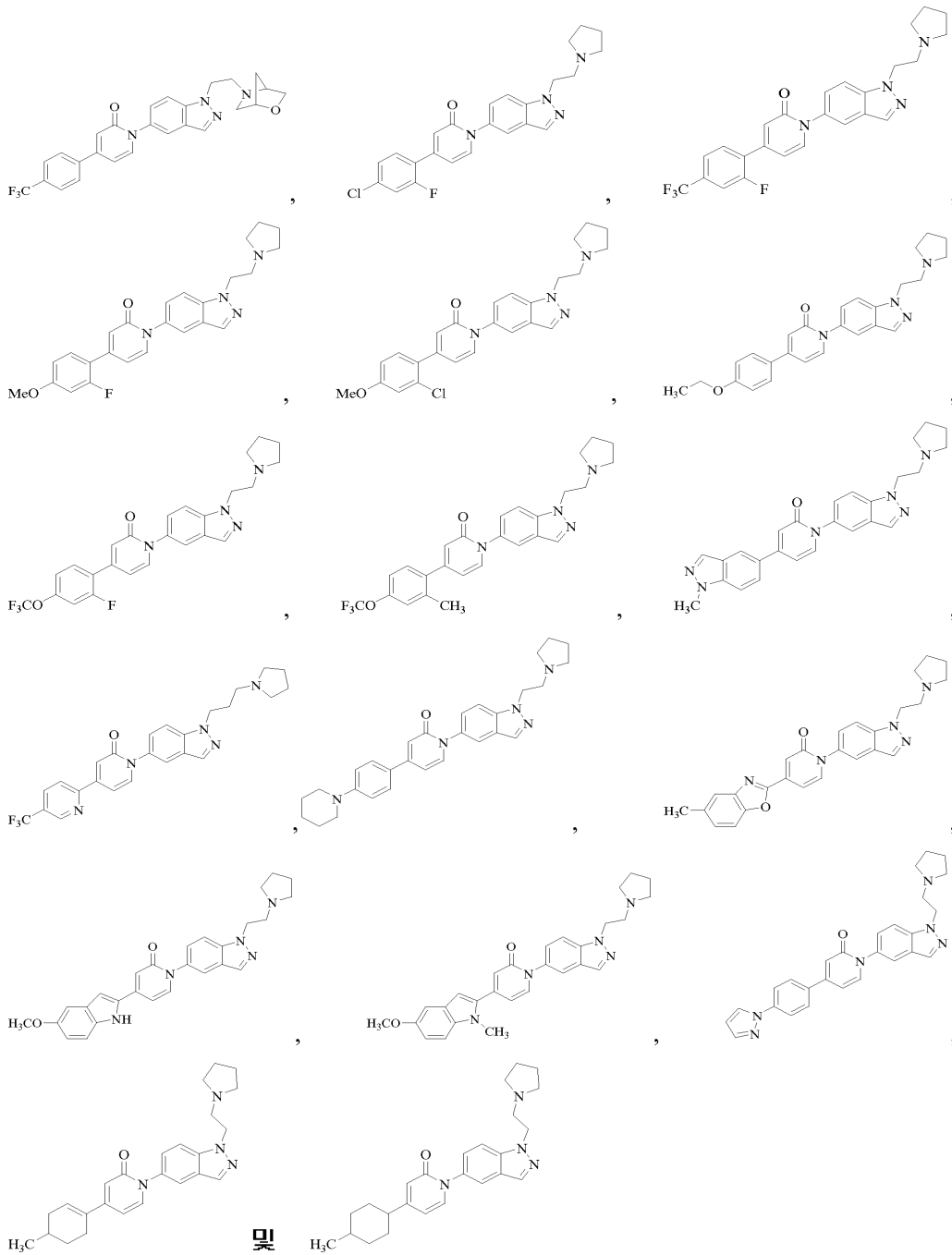
[0016]



[0017]



[0018]



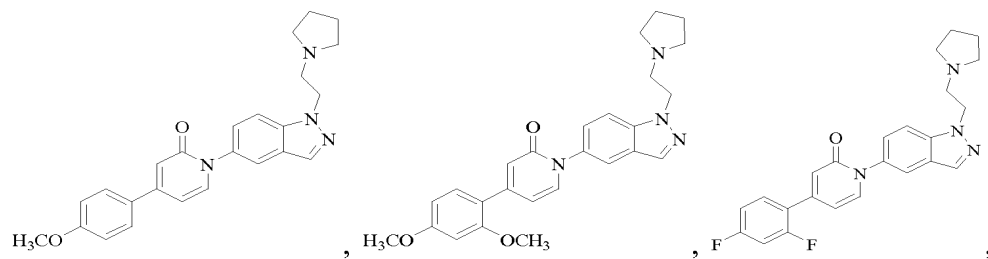
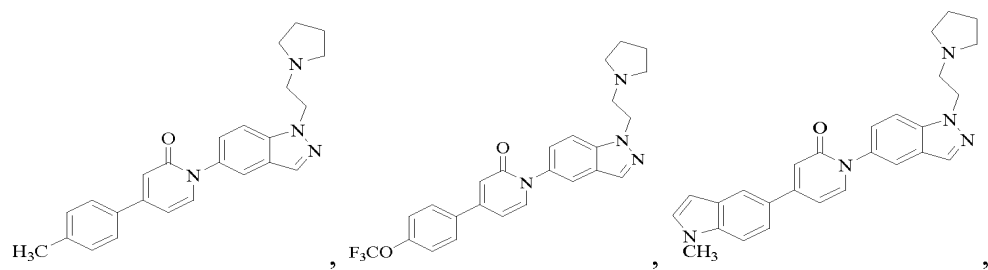
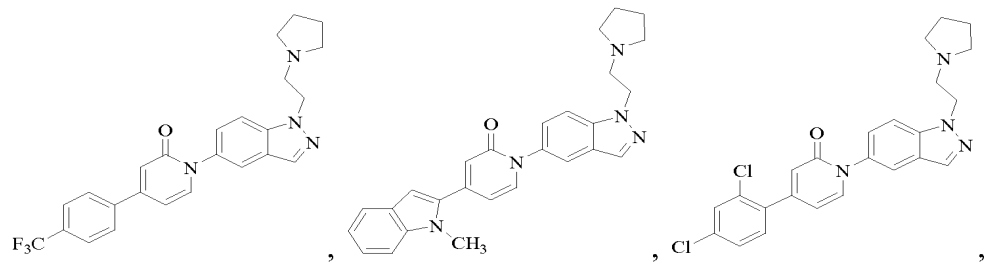
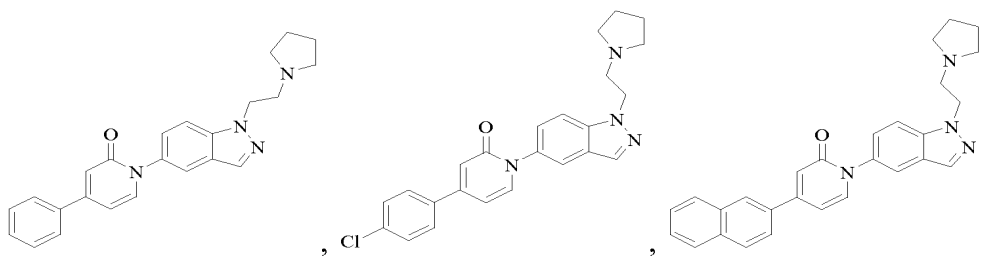
[0019]

[0020]

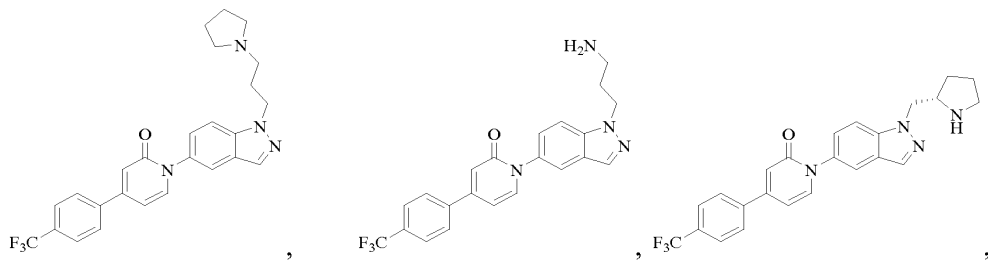
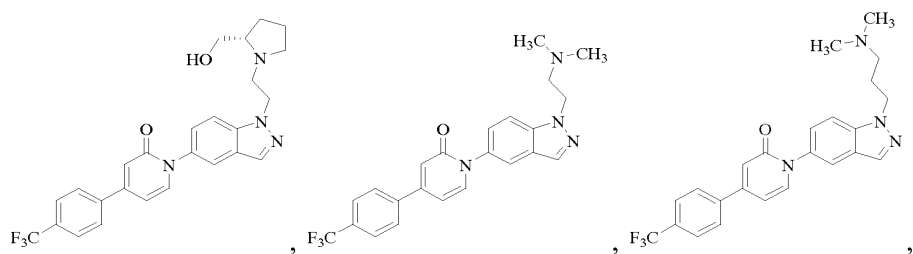
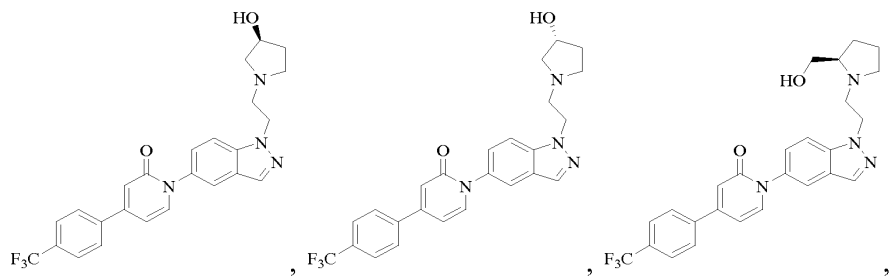
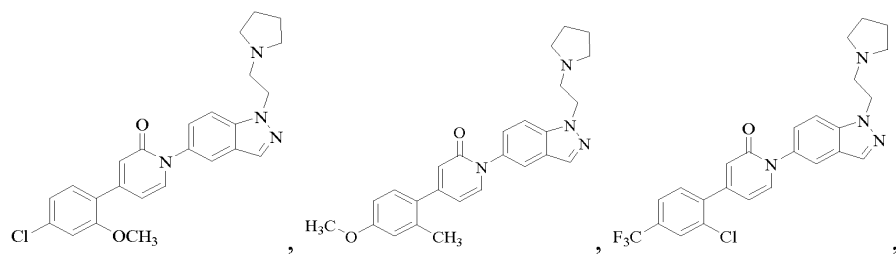
[0021]

본 발명의 실시양태에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염 형태는 HCl 염을 포함한다.

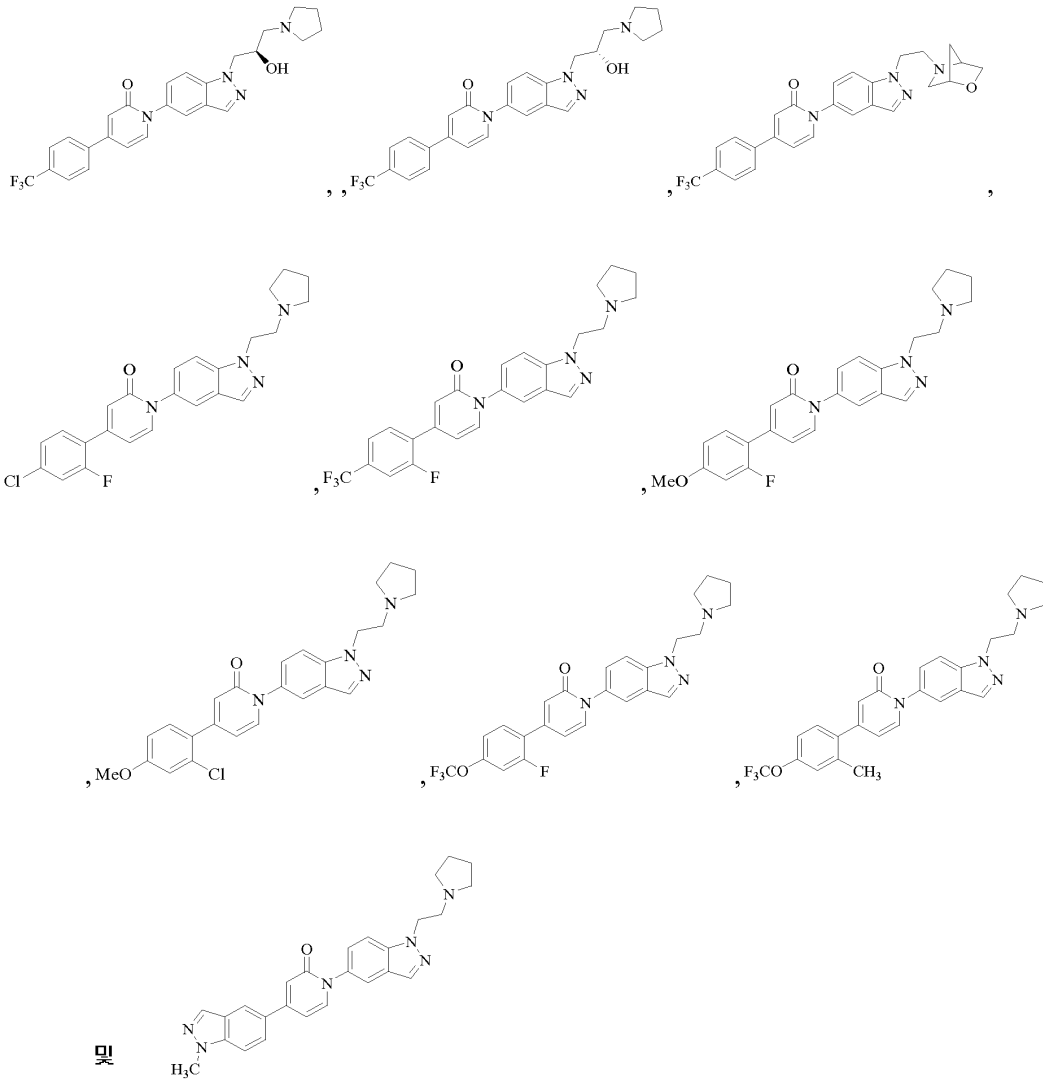
본 발명의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 군 으로부터 선택된다:



[0022]



[0023]



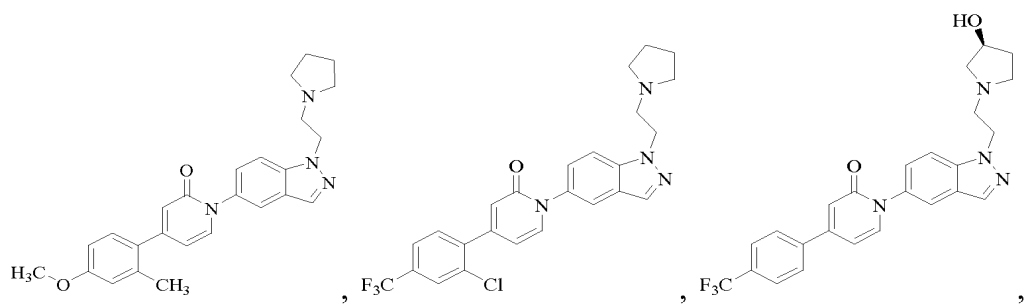
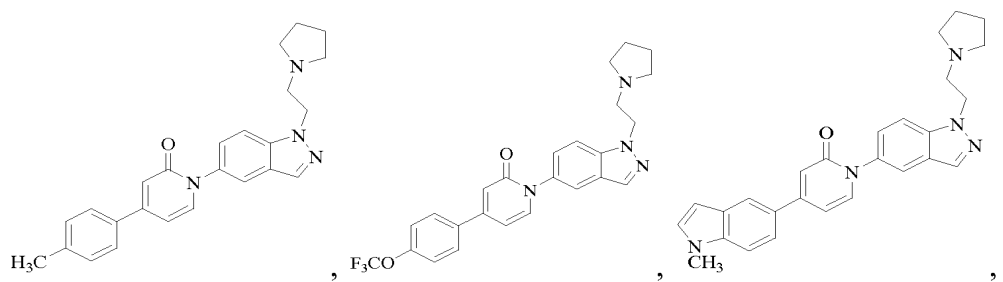
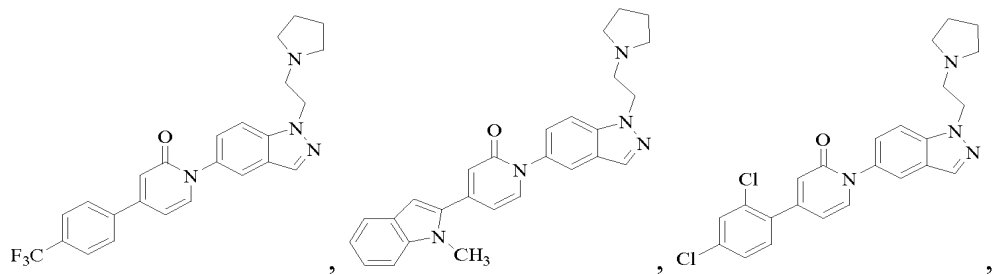
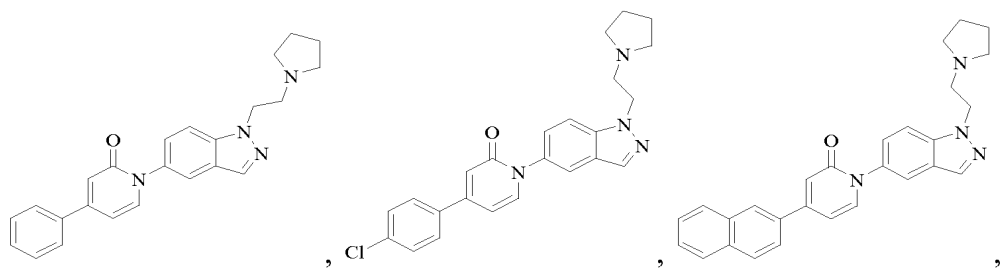
[0024]

[0025]

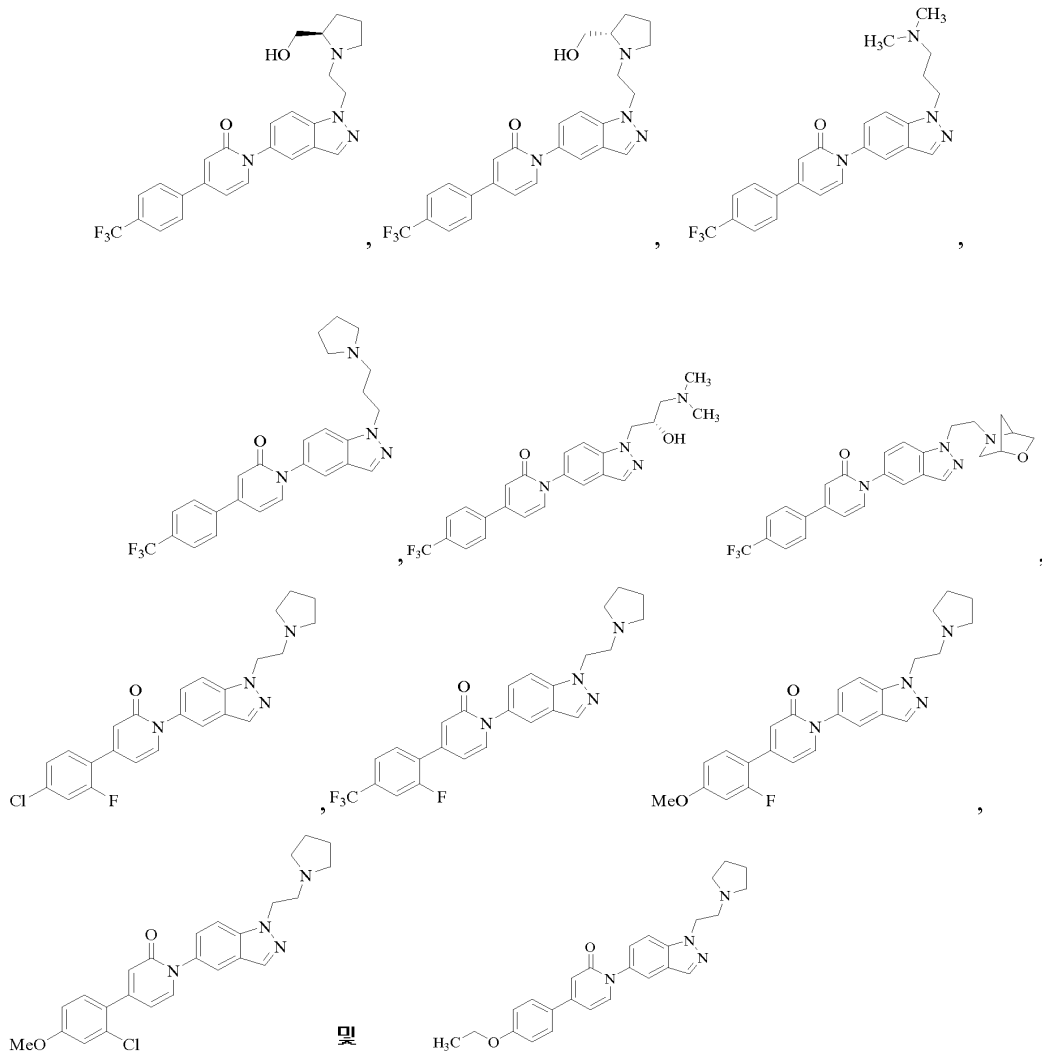
[0026]

본 발명의 실시양태에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염 형태는 HCl 염을 포함한다.

본 발명의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태를 포함하는 군으로부터 선택된다:



[0027]



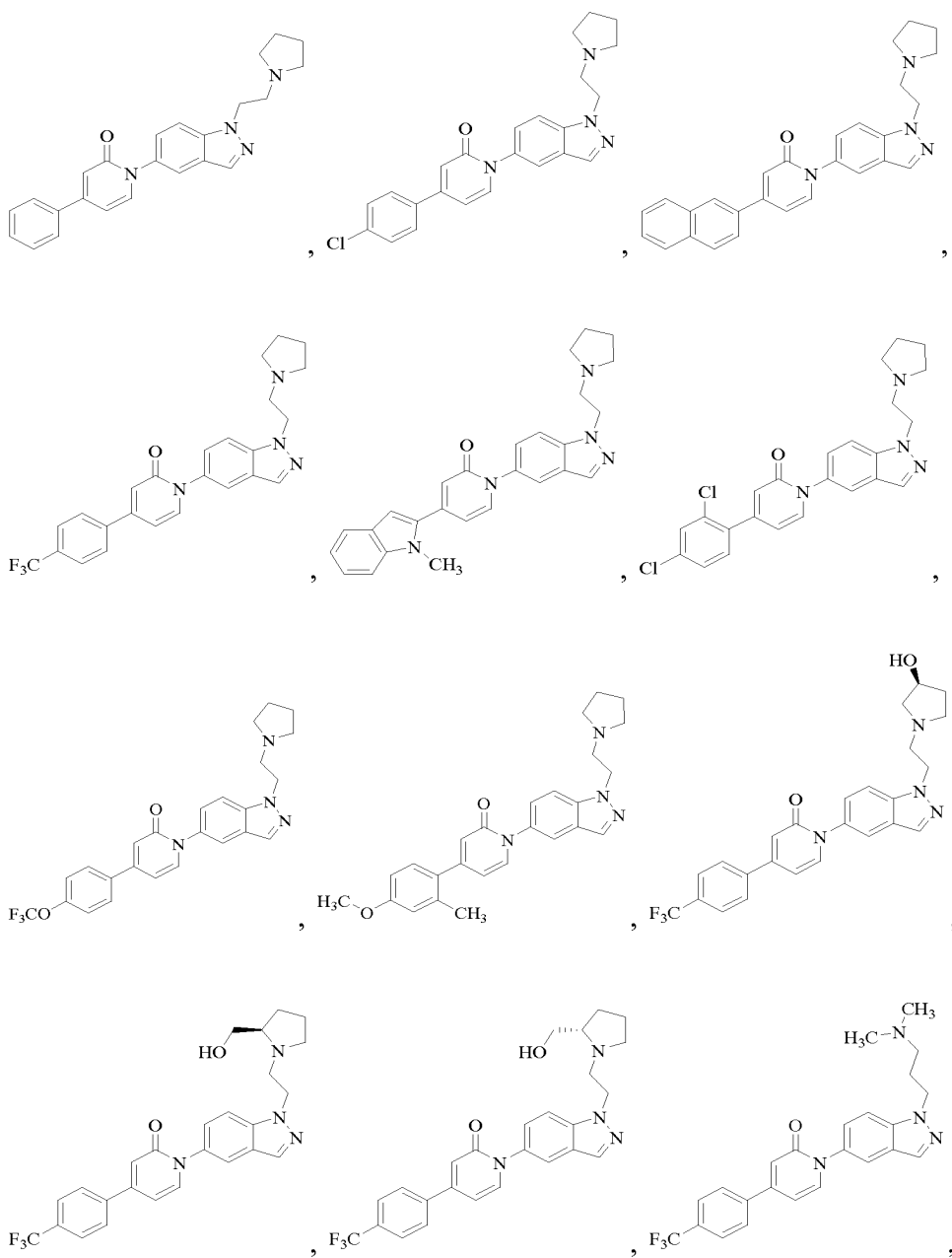
[0028]

[0029]

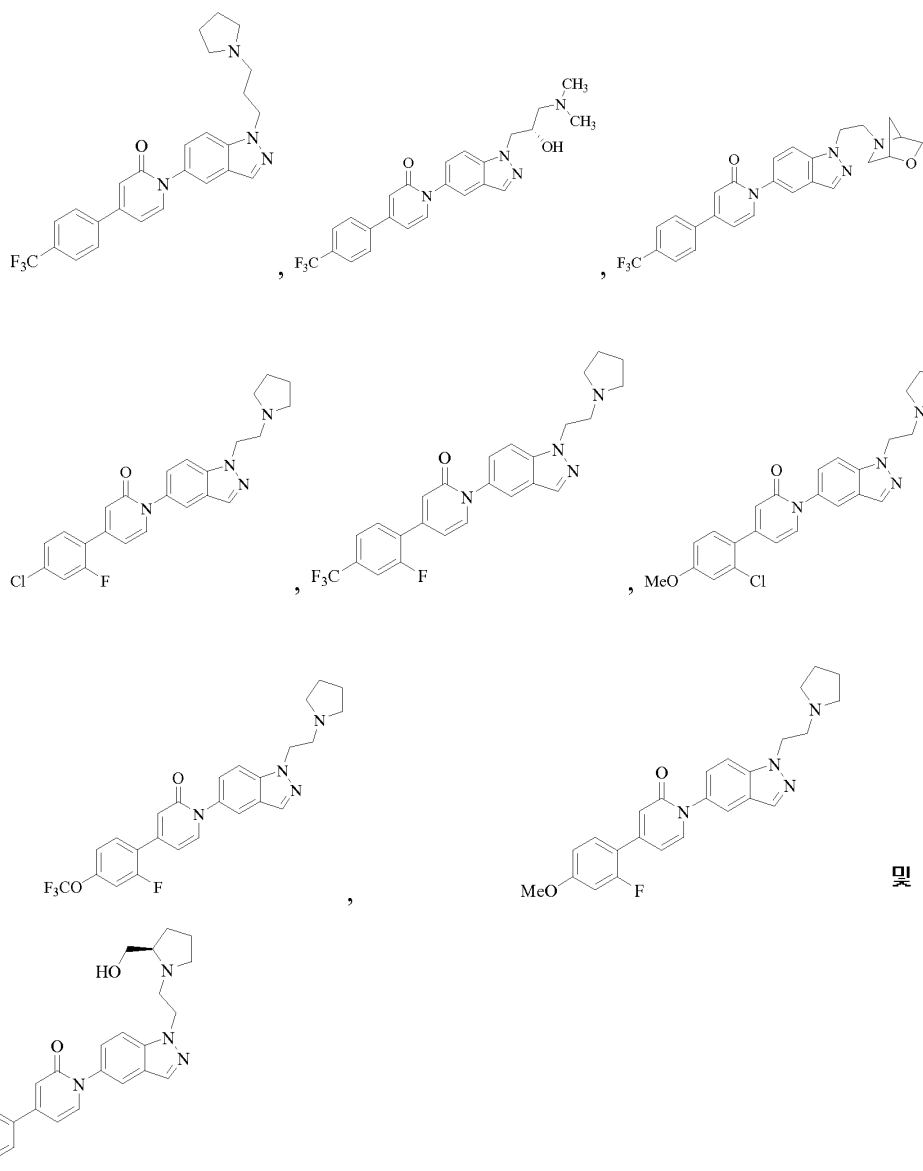
[0030]

본 발명의 실시양태에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염 형태는 HCl 염을 포함한다.

본 발명의 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 군 으로부터 선택된다:



[0031]



[0032]

[0033]

[0034]

[0035]

[0036]

[0037]

[0038]

[0039]

[0040]

[0041]

본 발명의 실시양태에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염 형태는 HCl 염을 포함한다.

본 발명의 실시양태에 따라, 본 원에서 기술되는 바와 같은 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제가 제공된다.

또한, 본 발명의 실시양태에 따라, 비만 감소를 필요로 하는 환자에게 본원에서 기술되는 바와 같은 화합물의 비만 감소 유효량을 투여하는 것을 포함하는 비만 치료 방법이 제공된다.

또한, 본 발명의 실시양태에 따라, 불안 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에서 기술되는 바와 같은 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 불안 치료 방법이 제공된다.

또한, 본 발명의 실시양태에 따라, 우울증 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에서 기술되는 바와 같은 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 우울증 치료 방법이 제공된다.

또한, 본 발명의 실시양태에 따라, MCH₁ 수용체 조절제에 의한 치료에 민감한 질환 또는 병태의 치료 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에서 기술된 바와 같은 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 제공된다.

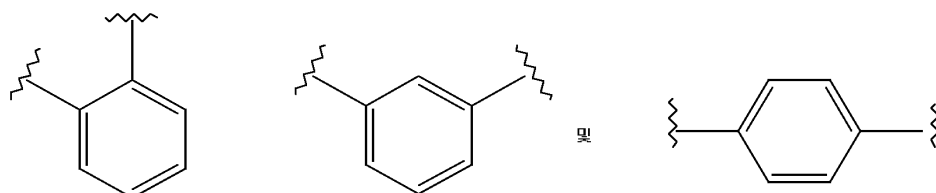
정의

상기 명세서 전반에 걸쳐, 용어 및 치환기는 이의 정의를 유지한다.

알킬은 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형 탄화수소 구조 및 이의 조합을 포함하는 것으로 의도된다. 달리 제한되지

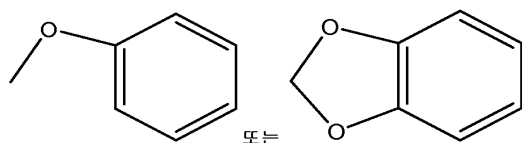
않는 경우, 상기 용어는 20개 이하의 탄소를 갖는 알킬을 의미한다. 저급 알킬은 1, 2, 3, 4, 5 및 6 개의 탄소 원자의 알킬기를 의미한다. 저급 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s- 및 t-부틸 등을 들 수 있다. 시클로알킬은 알킬기의 하위군이며 3, 4, 5, 6, 7 및 8 개의 탄소 원자의 환형 탄화수소기를 포함한다. 시클로알킬기의 예로는 c-프로필, c-부틸, c-펜틸, 노르보르닐, 아다만틸 등을 들 수 있다. 시클로알킬기의 다른 예로는 c-프로페닐, c-부테닐, c-펜테닐 및 c-헥세닐을 들 수 있다.

[0042] C₁-C₂₀ 탄화수소(예를 들어, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀)로는 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 이의 조합을 들 수 있다. 예로는 벤질, 펜에틸, 시클로헥실메틸, 캄포틸 및 나프틸에틸을 들 수 있다. 용어 '페닐렌'은 하기 화학식의 오르토, 메타 또는 파라 잔기이다:



[0043]

[0044] 알콕시 또는 알콕실은 산소를 통해 모구조(parent structure)에 결합된 직쇄형, 분지쇄형, 환형 배열의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 탄소 원자의 기 및 이의 조합을 의미한다. 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 시클로프로필옥시, 시클로헥실옥시 등을 들 수 있다. 저급 알콕시는 1~4개의 탄소를 함유하는 기를 의미한다. 본 특허 출원의 목적을 위해, 알콕시는 또한 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 기가 고리를 형성하도록 펜던트로 존재하는 원자, 사슬 또는 고리에 각각의 산소 원자가 결합된 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 기를 포함한다. 따라서, 알콕시에 의해 치환된 페닐은, 예를 들어 하기일 수 있다:



[0045]

[0046] 옥사알킬은 1 이상의 탄소(및 이의 관련 수소)가 산소에 의해 치환된 알킬 잔기를 의미한다. 예로는 메톡시프로폭시, 3,6,9-트리옥사데실 등을 들 수 있다. 용어 옥사알킬은 당업계에서 이해되는 바와 같이 의도되며[Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts 참조, the American Chemical Society 출판, ¶196, 그러나 ¶127(a)의 제약 없음], 즉, 이는 산소가 이의 인접하는 원소에 단일 결합에 의해 결합되는(에테르 결합 형성) 화합물을 의미한다. 유사하게는, 티아알킬 및 아자알킬은 1 이상의 탄소가 각각 황 또는 질소에 의해 치환되는 알킬 잔기를 의미한다. 예로는 에틸아미노에틸 및 메틸티오프로필을 들 수 있다.

[0047] 아실은 카르보닐 작용기를 통해 모분자에 결합된 포화, 불포화 및 방향족의 직쇄형, 분지쇄형, 환형 배열인 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 탄소 원자의 기 및 이의 조합을 의미한다. 상기 아실 잔기의 1 이상의 탄소는 모체로의 결합 지점이 카르보닐에 존재하는 한 질소, 산소 또는 황에 의해 치환될 수 있다. 예로는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, t-부톡시카르보닐, 벤조일, 벤질옥시카르보닐 등을 들 수 있다. 저급 아실은 1~4개의 탄소를 함유하는 기를 의미한다.

[0048] 아릴 및 헤테로아릴은 각각 치환기로서 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 의미한다. 헤테로아릴은 O, N 또는 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 이종원자를 함유한다. 둘 모두는 단일환의 5원 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리, 이중환의 9원 또는 10원 방향족 또는 헤테로방향족 고리 및 삼중환의 13원 또는 14원 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 의미한다. 방향족 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 및 14 원 탄소환 고리로는, 예를 들어 벤젠, 나프탈렌, 인단, 테트라린 및 플루오렌을 들 수 있으며, 5, 6, 7, 8, 9 및 10 원 방향족 복소환 고리로는, 예를 들어 이미다졸, 피리딘, 인돌, 티오펜, 벤조피라논, 티아졸, 푸란, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀살린, 피리미딘, 피라진, 테트라졸 및 피라졸을 들 수 있다.

[0049] 아릴알킬은 아릴 고리에 결합된 알킬 잔기를 의미한다. 예로는 벤질, 펜에틸 등이 있다.

[0050] 치환된 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 등은 각각의 잔기 중 3 이하의 H 원자가 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 카르복시, 카르보알콕시(또한 알콕시카르보닐이라 일컬어짐), 카르복사미

도(또한 알킬아미노카르보닐이라 일컬어짐), 시아노, 카르보닐, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 메르캅토, 알킬티오, 설펝사이드, 설펝, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 헤테로아릴, 페녹시, 벤질옥시 또는 헤테로아릴옥시에 의해 치환되는 알킬, 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴을 의미한다.

[0051] 용어 '할로겐'은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0052] 용어 '프로드러그'는 생체 내에서 더욱 활성이 되도록 제조된 화합물을 의미한다. 일반적으로, 프로드러그의 약물로의 전환은 포유류의 간 또는 혈액에서 효소 과정에 의해 발생한다. 본 발명의 많은 화합물이 체순환으로 흡수될 없이 화학적으로 변성될 수 있으며, 이러한 경우, 생체 내 활성은 화학 작용(위에서의 산 촉매된 분열)에 의해, 또는 위장관(GI tract)에서의 효소 및 미소식물(microflora)의 중개를 통해 발생할 수 있다.

[0053] 일부 치환기의 특성화에서, 특정 치환기들이 결합하여 고리를 형성할 수 있다는 것이 인용된다. 달리 언급되지 않는 경우, 이러한 고리는 다양한 정도의 불포화도(완전 포화 내지 완전 불포화)를 나타낼 수 있고, 이중원자를 포함할 수 있으며, 저급 알킬 또는 알콕시에 의해 치환될 수 있는 것으로 의도된다.

[0054] 본 발명의 화합물은 방사성 동위원소 식별된 형태로 존재할 수 있으며, 즉, 상기 화합물은 원자 질량, 또는 그 원자 질량과 상이한 질량수 또는 자연에서 일반적으로 확인되는 질량수를 함유하는 1 이상의 원자를 함유할 수 있다는 것이 인지되게 된다. 수소, 탄소, 인, 불소, 요오드 및 염소의 방사성 동위 원소로는 각각 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{18}F , ^{32}P , ^{33}P , ^{125}I 및 ^{36}Cl 을 들 수 있다. 상기 방사성 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 방사성 동위원소를 함유하는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 본원에서 기술되는 방사성 동위원소 식별된 화합물 및 이의 프로드러그는 일반적으로 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 통상적으로, 이러한 방사성 동위원소 식별된 화합물은 방사성 동위원소 식별되지 않은 시약을 용이하게 방사성 동위원소 식별되는 시약으로 대체하여 실시예 및 반응식에서 개시된 바와 같은 절차를 실시함으로써 제조할 수 있다.

[0055] 용어 "치료 또는 예방 방법"은 지질 장애와 관련된 증상 및/또는 영향으로부터의 개선, 예방 또는 경감을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 '예방'이란 사전에 약제를 투여하여 급성 에피소드를 미연에 방지하거나 완화시키거나, 만성 병태의 경우에는 상기 병태의 가능성 또는 심각성을 감소시키는 것을 의미한다. 의학 분야(본 발명의 방법 청구항과 관련된)에서의 당업자는 용어 '예방'은 절대적인 용어가 아님을 인정한다. 의학 분야에서, 이는 병태의 가능성 또는 심각성을 실질적으로 감소시키는 약물의 예방적 투여를 의미하는 것으로 이해되며, 이는 본원의 청구항에서 의도되는 의미이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 환자의 '치료'의 언급은 예방을 포함하는 것으로 의도된다.

[0056] 본 출원 전반에 걸쳐, 다양한 참조 문헌이 인용된다. 본원에서 언급되는 특허, 특허 출원, 특허 공개 및 참조 문헌 각각은 이의 전체로 본원에서 참조 인용된다.

[0057] 용어 '포유류'는 이의 사전적 의미로 사용된다. 용어 '포유류'로는, 예를 들어 마우스, 햄스터, 래트, 소, 양, 돼지, 염소 및 말, 원숭이, 개(예를 들어, 카니스 파밀리아리스(Canis familiaris)), 고양이, 토끼, 기니아 피그 및 영장류, 예컨대 인간을 들 수 있다.

[0058] 본원에서 기술되는 화합물은 1 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 발생시킬 수 있다. 각각의 키랄 중심은 절대 입체화학 용어에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 이성질체뿐만 아니라, 이의 혼합물, 예컨대 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 광학적 활성 (R)- 및 (S)-, (-)- 및 (+)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 신티온(synthon) 또는 키랄 시약을 이용하여 제조하거나, 통상의 기법을 이용하여 해결할 수 있다. 본원에서 기술되는 화합물은 올레핀계 이중 결합 또는 기하학적으로 비대칭인 다른 중심을 함유하며, 달리 명시되지 않는 경우, 상기 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체들 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것을 의도된다.

[0059] 본원에서 사용되는 바와 같이, 및 당업자에게 이해되게 되는 바와 같이, '화합물'의 언급은 그 화합물의 염, 용매화물 및 포접 화합물(inclusion complex)뿐만 아니라 임의의 입체이성질체 형태 또는 상기 화합물의 상기 형태들의 임의의 비율의 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 일부 실시양태에 따라, 약학 조성물, 치료 방법 및 자체 공지된 화합물의 내용에서 비롯한 본원에서 기술되는 바와 같은 화합물은 염의 형태로서 제공된다. 본 발명의 일부 실시양태에 따라, 상기 염은 염산염이다.

[0060] 용어 '거울상이성질체 잉여'는 당업계에 잘 알려져 있으며, ab의 a + b로의 인수분해를 위해 하기와 같이 정의된다:

$$ee_a = \left(\frac{a\text{의농도} - b\text{의농도}}{a\text{의농도} + b\text{의농도}} \right) \times 100$$

[0061]

[0062]

용어 '거울상이성질체 잉여'는 구용어 '광학적 순도'와 연관되며, 상기 둘 모두는 동일한 현상의 측정이다. ee의 수치는 0~100의 수가 되게 되며, 0은 라세미체이며 100은 순수한 단일 거울상이성질체이다. 과거 98%의 광학적으로 순수한 것으로 일컬어질 수 있었던 화합물은 현재 더욱 정확하게 96% ee로 기술되며; 즉, 90%는 하나의 거울상이성질체 95% 및 해당 물질의 그 이외의 것 5%의 존재를 의미한다.

[0063]

본 원에서 나타내는 임의의 탄소-탄소 이중 결합의 배열은 단지 편의를 위해 선택되고, 특정 배열을 지명하려는 의도는 아니며; 따라서 본 원에서 E로서 독단적으로 인용되는 탄소-탄소 이중 결합은 Z, E, 또는 이들 둘의 임의의 비율의 혼합물일 수 있다.

[0064]

'보호하는', '탈보호하는' 및 '보호된' 작용기와 관련한 용어는 본 원 전반에 걸쳐 발생한다. 이러한 용어는 당업자에게 잘 이해되어 있으며, 일련의 시약에 의한 순차적 치료를 포함하는 과정에서 사용된다. 이와 관련하여, 보호기는 달리 반응하여 반응이 바람직하지 않을 수 있는 공정 단계 중에 작용기를 마스크 처리하는 데 사용될 수 있는 기를 의미한다. 보호기는 그 단계에서의 반응을 방지하나, 순차적으로 제거되어 기존의 작용기를 노출시킬 수 있다. 상기 제거 또는 '탈보호'는 작용기가 개재할 수 있는 반응 또는 반응들의 완료 후에 발생한다. 따라서, 본 발명의 방법에서와 같이 시약의 순서가 명시된 경우, 당업자는 '보호기'로서 적합할 수 있는 상기 기들을 용이하게 고려할 수 있다. 이러한 목적의 적합한 기는 화학 분야의 표준 교과서, 예컨대 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis by T.W.Greene, John Wiley & Sons, New York, 1991]에서 논의되고 있으며, 이는 본 원에서 참조 인용된다. 특히 표제 'Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2-and 1,3-Diols'의 챕터(페이지 10~86)가 관심을 끈다.

[0065]

약어 Me, Et, Ph, Tf, Ts 및 Ms는 각각 메틸, 에틸, 페닐, 트리플루오로메탄설포닐, 톨루엔설포닐 및 메탄설포닐을 나타낸다. 유기 화학자(즉, 당업자)에 의해 이용되는 약어의 일반적인 목록은 문헌[Journal of Organic Chemistry]의 각 권에서 첫번째 주제에 있다. 표제 'Standard List of Abbreviations'의 표에 전형적으로 표시되어 있는 상기 목록은 본 원에서 참조 인용되어 있다.

[0066]

화학식 (I)의 화합물을 원료 화학 물질로서 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 흔히 이를 약학 조성물의 일부로서 존재하도록 하는 것이 바람직하게 된다. 본 발명의 실시양태에 따라서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 이의 1 이상의 약학적 담체 및 임의로 1 이상의 다른 치료 성분과 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 담체(들)은 상기 제형의 다른 성분들과 상용할 수 있다는 것과 관련하여 '허용가능하고', 이의 수령자에게 해롭지 않아야 한다. 더욱이, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 대해서 독립 청구항에 언급되는 경우, 이러한 화합물을 언급하는 상기 독립항을 인용하는 청구항은 또한 종속항에서 상기 염이 명백히 언급되지 않은 경우에도 상기 화합물의 화학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것으로 이해되게 된다.

[0067]

상기 제형은, 경구, 비경구(예컨대, 피하, 피내, 근육내, 정맥내 및 관절내), 직장 및 국부(예컨대, 피부, 협측, 설하 및 안구내) 투여에 적합한 제형을 포함한다. 가장 적합한 경로는 수령자의 병태 및 장애에 따라 다를 수 있다. 상기 제형은 단위 제형으로 용이하게 존재할 수 있고, 약학 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 이러한 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물('활성 성분')을 담체(이는 1 이상의 보조 성분으로 구성됨)와 연결시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형은 상기 활성 성분을 액체 담체 또는 미세분할된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 밀접하게 연결시키거나, 필요한 경우 상기 생성물을 소정의 제형으로 성형시켜 제조한다.

[0068]

경구 투여에 적합한 제형은 개별 유닛, 예컨대 각각 예정량의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카세이(cachet) 또는 정제로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션으로 존재할 수 있다. 상기 활성 성분은 또는 볼루스(bolus), 연약 또는 페이스트로서 존재할 수 있다.

[0069]

정제는 임의로 1 이상의 보조 성분과 압착 또는 몰딩에 의해 제조할 수 있다. 압착된 정제는 적합한 장치에서 자유 흐름 형태, 예컨대 분말 또는 과립의 활성 성분을, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활, 표면 활성 또는 분산 제제와 혼합하여 압착시킴으로써 제조할 수 있다. 몰딩된 정제는 적합한 장치에서 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 몰딩시켜 제조할 수 있다. 상기 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링할

수 있고, 이의 활성 성분의 지속, 지연 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화시킬 수 있다. 약학 조성물은 '약학적으로 허용가능한 불활성 담체'를 포함할 수 있으며, 이러한 표현은 전분, 폴리올, 과립화제, 미세겔결정질 셀룰로스, 희석제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함하는 1 이상의 비활성 부형제를 포함하는 것으로 의도된다. 요망되는 경우, 상기 개시된 조성물의 정제 투약량은 표준 수성 또는 비수성 기법에 의해 코팅될 수 있으며, '약학적으로 허용가능한 담체'는 또한 제어 방출 수단을 포괄한다.

- [0070] 약학 조성물은 또한 임의로 다른 치료 성분, 케이킹 방지제, 보존제, 감미제, 착색제, 향미제, 건조제, 가소제, 염료 등을 포함할 수 있다. 임의의 이러한 성분은 상기 제형의 안정성을 확보하도록 화학식 (I)의 화합물과 상용할 수 있어야 한다. 상기 조성물은 필요한 다른 첨가제, 예컨대 락토스, 글루코스, 프룩토스, 갈락토스, 트레할로스, 수크로스, 말토스, 라피노스, 말티톨, 멜레지토스, 스타키오스, 락티톨, 팔라티나이트, 전분, 크실리톨, 만니톨, 미오이노시톨 등 및 이의 수화물, 및 아미노산, 예컨대 알라닌, 글리신 및 베타인, 및 펩티드 및 단백질, 예컨대 알부민을 함유할 수 있다.
- [0071] 약학적으로 허용가능한 담체 및 약학적으로 허용가능한 불활성 담체 및 전술한 첨가 성분으로서 사용하기 위한 부형제의 예로는 비한정적으로 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 향미생물제 및 코팅제를 들 수 있다.
- [0072] 성인에 대한 투여량 범위는 경구로 0.005 mg~10 g/일인 것이 일반적이다. 개별 유닛으로 제공되는 방식의 정제 또는 기타 형태는 용이하게 이러한 투여량 또는 이의 복수의 투여량에서 유효한 화학식 (I)의 화합물의 양을 함유할 수 있으며, 예를 들어 단위는 5~500 mg, 일반적으로 약 10 mg ~ 200 mg을 함유한다. 환자에게 투여되는 화합물의 특정량은 담당 의사의 책임이게 된다. 그러나, 적용되는 투약량은 다수의 인자, 예컨대 환자의 나이, 성별, 치료하려는 특정 장애, 및 이의 중증도에 따라 다르게 된다.
- [0073] 투여량 단위(예를 들어, 경구 투여량 단위)는 예를 들어 본원에서 기술되는 화합물을 1~30 mg, 1~40 mg, 1~100 mg, 1~300 mg, 1~500 mg, 2~500 mg, 3~100 mg, 5~20 mg, 5~100 mg(예를 들어, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg) 포함할 수 있다.
- [0074] 약학 조성물 및 이의 제형에 대한 추가 정보를 위해, 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20판, 2000]을 참조할 수 있다.
- [0075] 상기 제제는, 예를 들어 정맥내 주사, 근육내 주사, 피하 주사, 복강내 주사, 국부, 설하, 관절내(관절), 피내, 협측, 안구(안구내 포함), 비내(예컨대, 카놀라 이용) 또는 기타 경로에 의해 투여할 수 있다. 상기 제제는 경구로, 예를 들어 상기 활성 성분의 예정량을 함유하는 정제, 카세이, 겔, 펠릿, 페이스트, 시럽, 볼루스, 연약, 슬러리, 캡슐, 분말, 과립으로서, 수성 액체 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서, 수중유 액체 에멀션 또는 유중수 액체 에멀션으로서, 미셀 제형을 통해(예를 들어, WO 97/11682참조), 리포솜 제형을 통해(예를 들어, EP 736299, WO 99/59550 및 WO 97/13500 참조), WO 03/094886에서 기술된 제형을 통해 또는 기타 형태로 투여할 수 있다. 상기 제제는 또한 경피(즉, 레저버 유형(reservoir-type) 또는 매트릭스 유형의 패치, 마이크로니들, 열전공법(thermal poration), 피하주사침, 이온영동법, 전기천공법, 초음파 또는 초음파영동법의 다른 형태, 제트 주사 또는 상기 방법의 임의의 조합(Prausnitz et al. 2004, Nature Reviews Drug Discovery 3:115))으로 투여될 수 있다. 상기 제제는 국부, 예를 들어 상처 부위에서 손상된 혈관에 투여할 수 있다. 상기 제제는 스텐트(stent) 상에서 코팅될 수 있다. 상기 제제는 U.S. 20020061336에서 기술된 히드로겔 입자 제형을 사용하는 고속 경피 입자 주입 기법을 이용하여 투여할 수 있다. 추가적인 입자 제형이 WO 00/45792, WO 00/53160 및 WO 02/19989에 기술되어 있다. 플라스터 및 흡수 촉진제 디메틸이소소르비드를 함유하는 경피 제형의 예를 WO 89/04179에서 확인할 수 있다. WO 96/11705는 경피 투여에 적합한 제형을 제공한다. 상기 제제는 좌약의 형태 또는 기타 질 또는 직장 수단으로 투여할 수 있다. 상기 제제는 WO 90/07923에서 기술된 바와 같이 경막 제형으로 투여할 수 있다. 상기 제제는 U.S. 6,485,706에서 기술된 탈수화 입자를 통해 비침투적으로 투여할 수 있다. 상기 제제는 WO 02/49621에서 기술된 바와 같이 장용 코팅된 약물 제형으로 투여할 수 있다. 상기 제제는 U.S. 5,179,079에서 기술된 제제를 이용하여 비내로 투여할 수 있다. 비경구 주사에 적합한 제형은 WO 00/62759에 기술되어 있다. 상기 제제는 U.S. 20030206939 및 WO 00/06108에서 기술된 카세인 제형을 이용하여 투여할 수 있다. 상기 제제는 U.S. 20020034536에서 기술된 미립자 제형을 이용하여 투여할 수 있다.
- [0076] 상기 제제는 단독으로 또는 기타 적합한 성분과의 조합으로 기관지내 점적주사(용액을 실린지에 의해 폐에 전달함), 리포솜의 기관지내 전달, 통기(insufflation)(실린지 또는 임의의 기타 유사한 장치에 의해 폐에 분말 제형을 투여) 및 에어로졸 흡입을 비한정적으로 포함하는 몇몇 기법을 이용하여 폐경로에 의해 투여할 수 있다.

에어로졸(예를 들어, 제트 또는 초음파 네블라이저, 정량식 흡입기(MDI: metered-dose inhaler) 및 건조 분말 흡입기(DPI)을 또한 비내 용도로 사용할 수 있다. 에어로졸 제형은 기상 매질 중 고체 물질 및 액적의 적합한 분산액 또는 현탁액이며, 적합한 가압 추진제, 예컨대 히드로플루오로알칸(HFAs, 즉, HFA-134a 및 HFA-227, 또는 이의 혼합물), 디클로로디플루오로메탄(또는 기타 클로로플루오로탄소 추진제, 예컨대 추진제 11, 12 및/또는 114의 혼합물), 프로판, 질소 등에 투입할 수 있다. 폐용 제형으로는 침투 증진제, 예컨대 지방산, 및 사카라이드, 킬레이트화제, 효소 억제제(예를 들어, 프로테아제 억제제), 어쥬반트(예를 들어, 글리코콜레이트, 서팩틴(surfactin), 스펜 85 및 나파모스타트(nafamostat), 보존제(예를 들어, 염화벤즈알코늄 또는 클로로부탄올), 및 에탄올(일반적으로 5 중량% 이하, 그러나 가능하게는 20 중량% 이하)을 들 수 있다. 에탄올은 에어로졸 조성물에 일반적으로 포함되어, 계량 밸브의 작용을 향상시키고 일부 경우에는 또한 분산액의 안정성을 향상시킬 수 있다. 폐용 제제는 또한 비한정적으로 담즙염 및 U.S. 6,524,557 및 이의 참조 문헌에 기술되어 있는 것을 포함하는 계면활성제를 포함할 수 있다. U.S. 6,524,557에 기술된 계면활성제, 예를 들어 C₈-C₁₆ 지방산 염, 담즙염, 포스폴리피드 또는 알킬 사카라이드가 이로우며, 이들 중 일부는 또한 상기 제형 중 화합물의 흡수를 증대시키는 것으로 알려져 있다. 적합한 담체와 배합된 활성 화합물의 치료적 유효량을 포함하고, 건조 분말 흡입기와의 조합으로 사용하도록 조절된 건조 분말 제형이 또한 본 발명에서 적합하다. 본 발명의 건조 분말 제형에 첨가될 수 있는 흡수 증대제는 U.S. 6,632,456에서 기술된 것을 포함한다. WO 02/080884에는 분말의 표면 개질을 위한 새로운 방법이 기술되어 있다. 에어로졸 제형은 U.S. 5,230,884, U.S. 5,292,499, WO 017/8694, WO 01/78696, U.S. 2003019437, U.S. 20030165436 및 WO 96/40089(이는 식물성 오일을 포함함)을 포함할 수 있다. 흡입에 적합한 지연 방출 제형은 U.S. 20010036481A1, 20030232019A1 및 U.S. 20040018243A1뿐만 아니라 WO 01/13891, WO 02/067902, WO 03/072080 및 WO 03/079885에 기술되어 있다. 미립자를 함유하는 폐용 제형은 WO 03/015750, U.S. 20030008013 및 WO 00/00176에 기술되어 있다. 안정한 유리 상태 분말을 함유하는 폐용 제형은 U.S. 20020141945 및 U.S. 6,309,671에 기술되어 있다. 다른 에어로졸 제형이 EP 1338272A1 WO 90/09781, U.S. 5,348,730, U.S. 6,436,367, WO 91/04011 및 U.S. 6,294,153에 기술되어 있으며, U.S. 6,290,987에는 에어로졸 또는 기타 수단을 통해 투여될 수 있는 리포솜 기반의 제형이 기술되어 있다. 흡입용 분말 제형이 U.S. 20030053960 및 WO 01/60341에 기술되어 있다. 상기 제제는 U.S. 20010038824에 기술되어 있는 바와 같이 비내로 투여할 수 있다.

[0077] 완충 식염수 또는 유사한 비히클 중 약제의 용액을 일반적으로 적용하여 네블라이저 중 에어로졸을 발생시킬 수 있다. 단순한 네블라이저는 베르누이(Bernoulli) 원리 상에서 작동하며 공기 또는 산소의 스트림을 적용하여 분무 입자를 발생시킨다. 더욱 복잡한 네블라이저는 초음파를 적용하여 분무 입자를 생성한다. 둘 모두의 유형이 당업계에 잘 알려져 있으며 약학 표준 교과서, 예컨대 문헌[Sprawls' American Pharmacy and Remington's The Science and Practice of Pharmacy]에 기술되어 있다. 에어로졸을 발생시키는 다른 장치는 가압된 기체, 일반적으로 히드로플루오로탄소 및 클로로플루오로탄소를 이용하며, 이는 가압 용기에서 약제 및 임의의 필요 부형제와 혼합되고, 상기 장치는 마찬가지로 표준 교과서, 예컨대 문헌[Sprawls and Remington]에 기술되어 있다.

[0078] 상기 제제를 리포솜에 투여하여 반감기를 향상시킬 수 있다. 상기 제제는 또한 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 사슬에 컨쥬게이팅될 수 있다. PEG-컨쥬게이트(즉, PEG계 히드로겔, PEG 변성된 리포솜)을 함유하는 페그화(pegylation) 및 추가적인 제형화 방법을 문헌[Harris and Chess, Nature Reviews Drug Discovery 2:214-221] 및 이의 참조 문헌에서 확인할 수 있다. 상기 제제를 나노코클리어트(nanocochleate) 또는 코클리어트 전달 비히클(BioDelivery Sciences International)을 통해 투여할 수 있다. 상기 제제를 경점막으로(즉, 점막 표면, 예컨대 질, 눈 또는 코를 거침) U.S. 5,204,108에서 기술된 것과 같은 제형을 이용하여 전달할 수 있다. 상기 제제는 WO 88/01165에서 기술된 바와 같이 마이크로캡슐로 제형화시킬 수 있다. 상기 제제는 U.S. 20020055496, WO 00/47203 및 U.S. 6,495,120에 기술된 제제를 이용하여 경구내 투여할 수 있다. 상기 제제는 WO 01/91728A2에서 기술된 나노에멀션 제형을 이용하여 전달할 수 있다.

[0079] 표 1은 본 발명의 실시양태를 대표하는 화합물을 나타낸다.

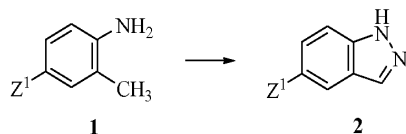
[0080] 일반적으로, 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어 하기 설명되는 반응식에서 예시되는 방법에 의해 또는 이의 변경예에 의해 용이하게 이용가능한 출발 물질, 시약 및 통상의 합성 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 이들 반응에서, 또한 본원에서 언급되지 않으나 자체 공지된 변경예를 이용하는 것이 가능하다.

[0081] 화학식 (I)의 화합물은 얻은 방법을 하기 나타내었다. 화학식 (I)의 다른 화합물을 본원에서 예시된 합성과 유사한 방식으로 제조할 수 있다. 하기 절차는 상기 방법을 예시한다. 더욱이, 본원에서 도시되는 합성이 특성 입체화학을 갖는 거울상이성질체의 제조를 유도할 수 있지만, 임의의 입체이성질체 형태의 화학식 (I)의 화합물

이 본 발명의 범위 내에 포함되며, 본 원에서 도시되는 것 이외의 입체이성질체 형태의 화학식 (I)의 화합물의 제조가 본 원에서 나타내는 절차를 기반으로 화학 업계의 당업자에게 명백하게 된다.

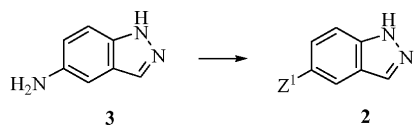
합성 방법

반응식 1



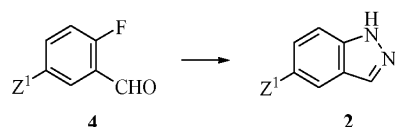
화학식 (2)의 화합물(여기서, Z^1 는 염소, 브롬 또는 요오드임)은 화학식 (1)의 화합물을 실온에서 아세트산 중 NaNO_2 로 처리하여 제조할 수 있다.

반응식 2



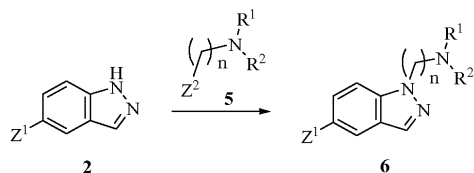
대안적으로, 화학식 (2)의 화합물은 아미노 인다졸(3)을 NaNO_2 및 구리 할라이드로 처리하여 제조할 수 있다.

반응식 3



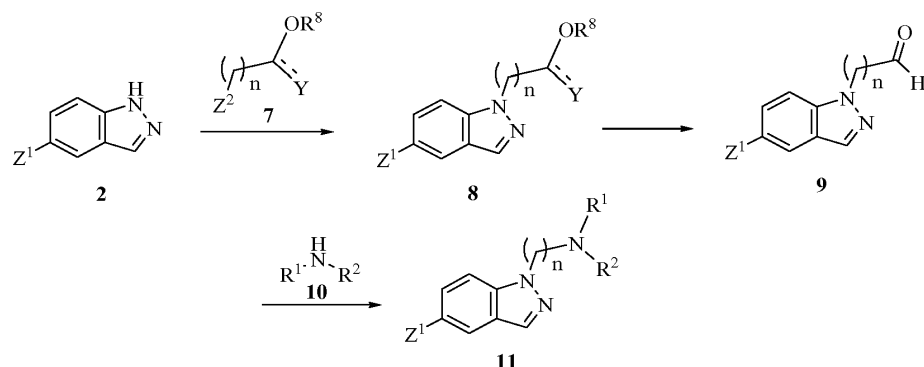
대안적으로, 화학식 (2)의 화합물은 알데히드(4)를 가열된 조건 하에서 히드라진으로 처리하여 제조할 수 있다.

반응식 4



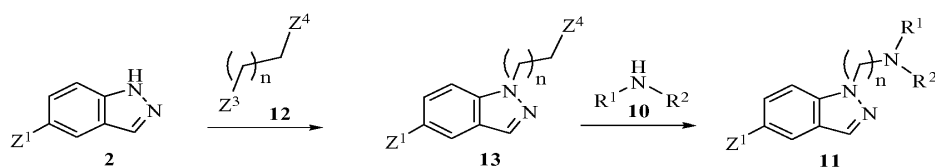
화학식 (2)의 화합물은 염기 및 화학식 (5)의 화합물(여기서, Z^2 = 할로젠, 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트 등; $n = 2$ 또는 3)로 상온 또는 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (6)의 화합물을 산출할 수 있다. 전형적인 염기로는 비한정적으로 탄산세슘, 탄산칼륨 및 수소화나트륨을 들 수 있다. 전형적인 용매로는 비한정적으로 N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭시드(DMSO), 아세토니트릴 및 테트라히드로푸란(THF)을 들 수 있다.

반응식 5



[0097] 대안적으로, 화학식 (2)의 화합물은 염기 또는 화학식 (7)의 화합물(여기서, Z^2 = 할로젠, 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트 등; $Y = O$, OR^9 또는 H ; R^8 = 알킬기, H 또는 보호기, 예컨대 tert-부틸디메틸실릴; R^9 = 알킬; $n = 1$ 또는 2)로 상온 또는 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (8)의 화합물을 산출할 수 있다. 전형적인 염기로는 비한정적으로 탄산세슘, 탄산칼륨 및 수소화나트륨을 들 수 있다. 전형적인 용매로는 비한정적으로 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 아세토니트릴 및 테트라히드로푸란을 들 수 있다. $Y = OR^9$ 인 경우에, 화학식 (8)의 화합물은 산성 반응 조건 하에서 처리하여 화학식 (9)의 화합물을 산출할 수 있다. $Y = H$ 및 $R^8 =$ 보호기인 경우에, 화학식 (8)의 화합물을 적절한 탈보호 조건 하에서 처리하여 화학식 (8)의 화합물(여기서, $R^8 = H$)을 산출할 수 있다. $Y = H$ 및 $R^8 = H$ 인 경우에, 화학식 (8)의 화합물은 산화제, 예컨대 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오단 또는 염화옥살릴 및 DMSO로 처리하여 화학식 (9)의 화합물을 산출할 수 있다. 화합물(9)을 아민(10) 및 환원제, 예컨대 나트륨 보로히드라이드, 나트륨 시아노보로히드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 또는 피콜린-보란 착물로 처리하여 화학식 (11)의 화합물을 제공할 수 있다.

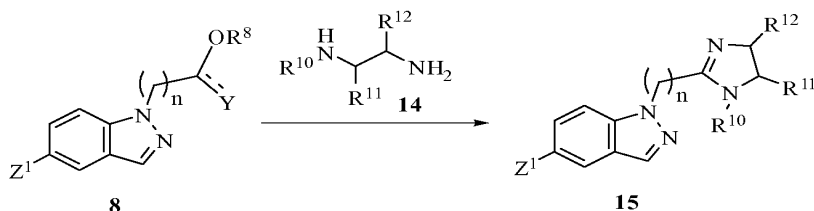
[0098] 반응식 6



[0099]

[0100] 대안적으로, 화합물(2)를 염기 및 화학식 (12)의 화합물(여기서, $n = 1$ 또는 2이고, Z^3 및 Z^4 = 할로젠, 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트 등)로 상온 및 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (13)의 화합물을 산출할 수 있다. 전형적인 염기로는 비한정적으로 탄산세슘, 탄산칼륨 및 수소화나트륨을 들 수 있다. 전형적인 용매로는 비한정적으로 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 아세토니트릴 및 테트라히드로푸란을 들 수 있다. 화학식 (13)의 화합물을 상온 또는 가열된 조건 하에서 아민(10)으로 처리하여 화학식 (11)의 화합물(여기서, $n = 2$ 또는 3)을 산출할 수 있다.

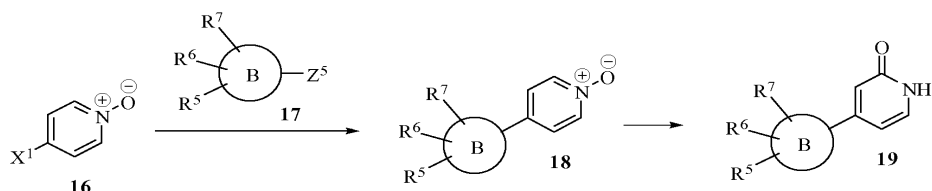
[0101] 반응식 7



[0102]

[0103] 대안적으로, $Y = O$ 및 R^8 = 알킬인 경우에, 화학식 (8)의 화합물을 디아민(14)(여기서, R^{10} , R^{11} , R^{12} 은 각각 독립적으로 H 또는 알킬임) 및 트리메틸알루미늄으로 처리하여 화학식 (15)의 화합물을 산출할 수 있다.

[0104] 반응식 8

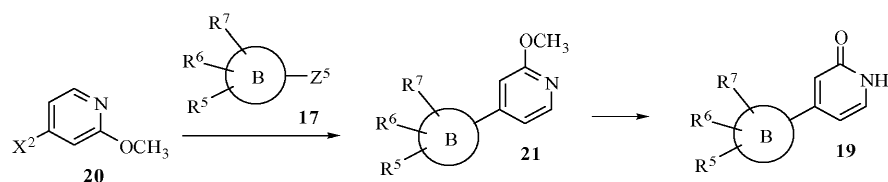


[0105]

[0106] 화학식 (19)의 화합물은 화학식 (16)의 화합물(여기서, X^1 은 염소, 브롬 또는 요오드임)을 화학식 (17)의 화합물(여기서, $Z^5 = B(OH)_2$, $B(OR^{13})_2$, SnR^{13}_3 등, 및 R^{13} = 알킬), 촉매, 예컨대 팔라듐(0), 및 염기, 예컨대 탄산칼륨으로 처리하여 화학식 (18)의 화합물을 산출함으로써 제조할 수 있다. 결과적으로, 화학식 (18)의 화합물은 가열된 조건 하에서 아세트산 무수물로 처리한 후, 상온 내지 가열된 조건에서 메탄올과 물, 또는 메탄올과 수

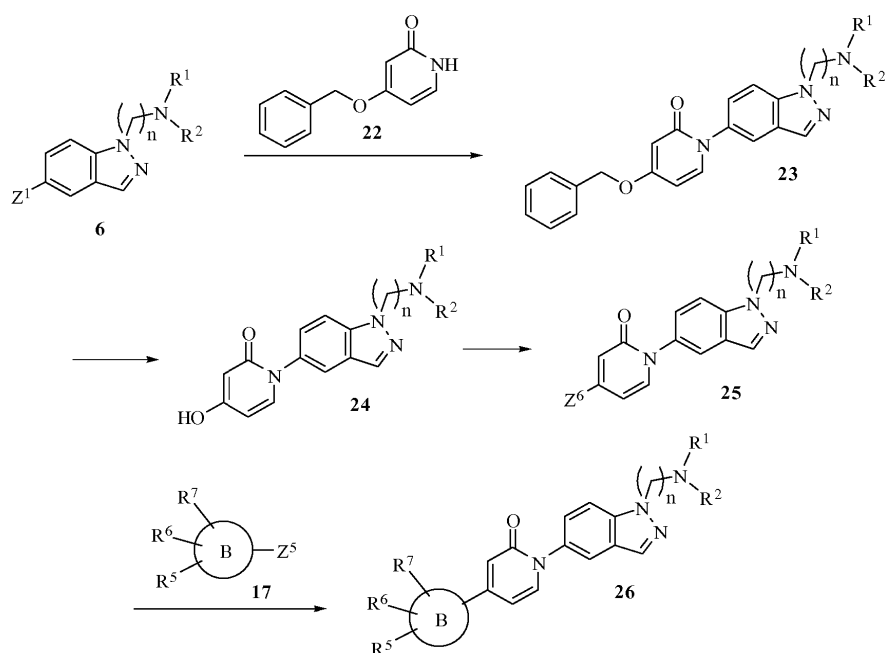
산화나트륨으로 처리하여 화학식 (19)의 화합물을 산출할 수 있다.

반응식 9



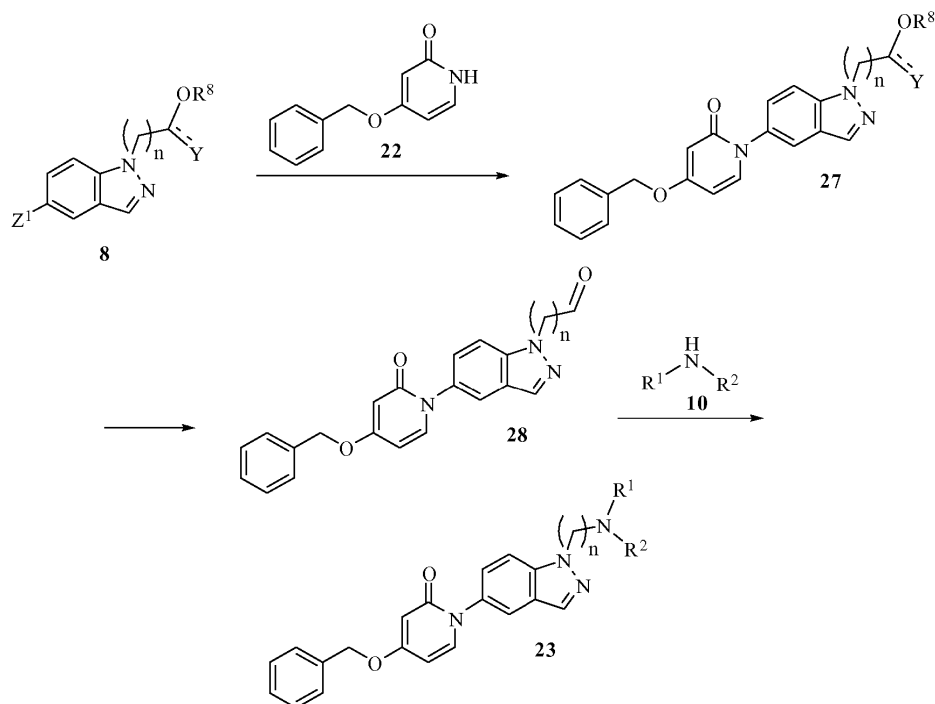
대안적으로, 화학식 (19)의 화합물을 화학식 (20)의 화합물(여기서, X^2 는 염소, 브롬 또는 요오드임)을 화학식 (17)의 화합물(여기서, Z^5 는 $B(OH)_2$, $B(OR^{13})_2$, SnR^{13}_3 등이고 R^{13} = 알킬임), 촉매, 예컨대 팔라듐(0), 및 염기, 예컨대 탄산칼륨으로 처리하여 화학식 (21)의 화합물을 산출함으로써 제조할 수 있다. 결과적으로, 화학식 (21)의 화합물을 산성 조건 하에서 가열하여 화학식 (19)의 화합물을 산출할 수 있다.

반응식 10



화학식 (6)의 화합물을 가열된 조건 하에서 촉매, 예컨대 요오드화구리, 리간드, 예컨대 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산 또는 8-히드록시퀴놀린, 염기, 예컨대 탄산칼륨, 탄산세슘 또는 인산칼륨 및 4-(벤질옥시)피리딘-2(1H)-온으로 처리하여 화학식 (23)의 화합물을 산출할 수 있다. 결과적으로, 화학식 (23)의 화합물을 수소 및 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐으로 처리하여 화학식 (24)의 화합물을 산출할 수 있다. 화학식 (24)의 화합물 상의 히드록실기를 적절한 활성화기로 전환시켜 화학식 (25)의 화합물을 산출할 수 있다. Z^6 가 트리플레이트인 경우에, 화학식 (24)의 화합물은 트리플루오로메틸설포산 무수물 또는 N-페닐 트리플루오로메탄설포아미드 및 염기, 예컨대 피리딘 또는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드로 냉각된 조건 하에서 처리하여 화학식 (25)의 화합물을 산출할 수 있다. Z^6 가 트리알킬스탄난인 경우에, 화학식 (25)의 화합물(여기서, Z^6 는 트리플레이트임)을 헥사알킬디틴 및 팔라듐(0)으로 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (25)의 화합물(여기서, Z^6 는 트리알킬스탄난임)을 산출할 수 있다. 화학식 (25)의 화합물을 화학식 (17)의 화합물(여기서, Z^5 = 적절히 매칭된 활성화기, 예컨대 $B(OH)_2$, $B(OR^{13})_2$, SnR^{13}_3 , 할로젠 등, 및 R^{13} = 알킬), 촉매, 예컨대 팔라듐(0), 및 염기, 예컨대 탄산칼륨으로 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (26)의 화합물을 제공할 수 있다.

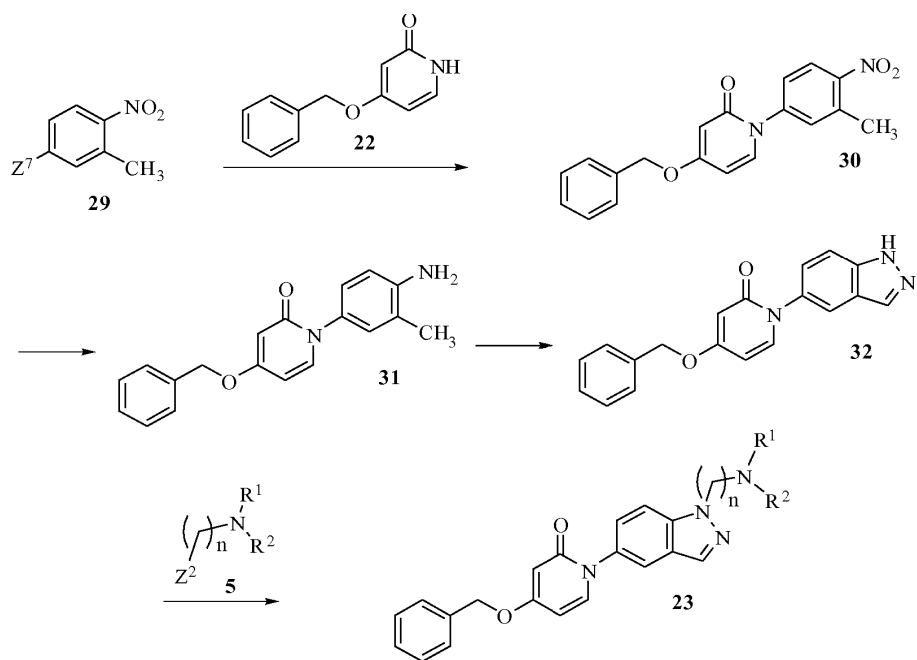
[0113] 반응식 11



[0114]

[0115] 대안적으로, 화학식 (8)의 화합물을 촉매, 예컨대 요오드화구리, 리간드, 예컨대 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산 또는 8-히드록시퀴놀린, 염기, 예컨대 탄산칼륨, 탄산세슘 또는 인산칼륨 및 4-(벤질옥시)피리딘-2(1H)-온으로 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (27)의 화합물을 산출할 수 있다. $Y = OR^9$ 인 경우에, 화학식 (27)의 화합물을 산성 반응 조건 하에서 처리하여 화학식 (28)의 화합물을 제공할 수 있다. $Y = H$ 및 $R^8 =$ 보호기인 경우에, 화학식 (27)의 화합물을 적절한 탈보호 조건 하에서 처리하여 화학식 (27)의 화합물(여기서, $R^8 = H$)을 제공할 수 있다. $Y = H$ 및 $R^8 = H$ 인 경우에, 화학식 (27)의 화합물을 산성화제, 예컨대 데스-마틴 페리오단 또는 염화올살릴 및 DMSO로 처리하여 화학식 (28)의 화합물을 산출할 수 있다. 화합물(28)을 아민(10) 및 환원제, 예컨대 나트륨 보로히드라이드, 나트륨 시아노보로히드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 또는 피콜린-보란 착물로 처리하여 화학식 (23)의 화합물을 제공할 수 있으며, 이는 상기 기술된 바와 같은 화학식 (26)의 화합물로 전환될 수 있다.

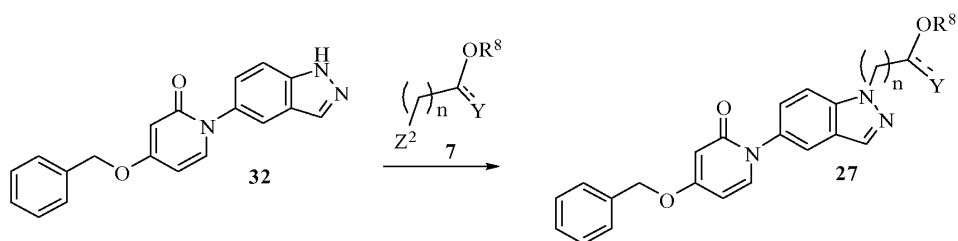
[0116] 반응식 12



[0117]

[0118] 대안적으로, 화학식 (32)의 화합물을 화학식 (29)의 화합물로부터 출발하여 제조할 수 있다. 화학식 (29)의 화합물(여기서, Z^7 는 활성화기, 예컨대 불소, 염소, 브롬 또는 요오드임)을 가열된 조건 하 용매, 예컨대 DMF에서 염기, 예컨대 탄산나트륨 또는 탄산세슘 및 4-(벤질옥시)피리딘-2(1H)-온으로 처리하여 화학식 (30)의 화합물을 산출할 수 있다. 결과적으로, 화합물(30)을 환원 조건, 예컨대 SnCl_2 , 철 분말, 및 NH_4Cl , 또는 수소 분위기 하 탄소 상의 팔라듐으로 처리하여 화학식 (31)의 화합물을 제공할 수 있다. 화합물(31)을 실온에서 아세트산 중 NaNO_2 로 처리하여 화학식 (32)의 화합물을 제공할 수 있다. 화합물(32)은 염기 및 화학식 (5)의 화합물(여기서, Z^2 = 할로젠, 메탄설폰에이트, 톨루엔설폰에이트 등; $n = 2$ 또는 3)로 상온 또는 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (23)의 화합물을 산출할 수 있다. 전형적인 염기로는 비한정적으로 탄산세슘, 탄산칼륨 및 수소화나트륨을 들 수 있다. 전형적인 용매로는 비한정적으로 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 아세트니트릴 및 테트라히드로푸란을 들 수 있다. 화학식 (23)의 화합물을 상기 전술된 바와 같은 화학식 (26)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

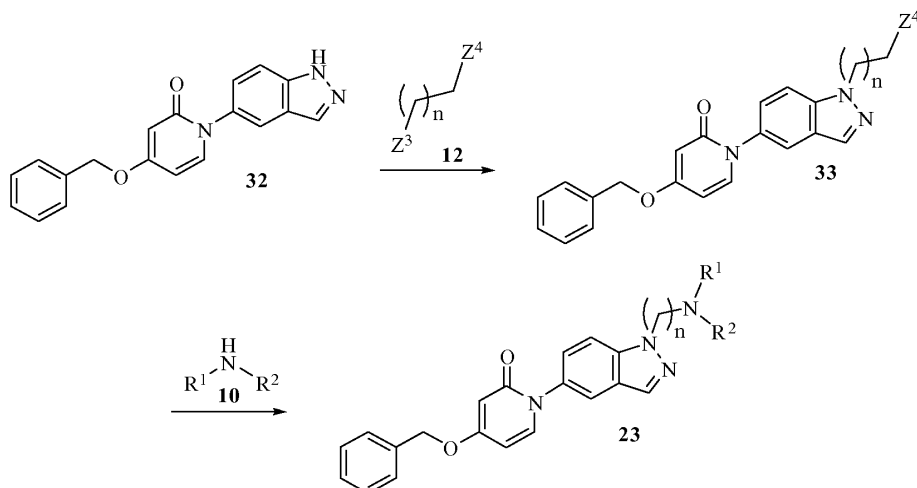
[0119] 반응식 13



[0120]

[0121] 대안적으로, 화합물(32)을 염기 및 화학식 (7)의 화합물(여기서, Z^2 = 할로젠, 메탄설폰에이트, 톨루엔설폰에이트 등; $Y = \text{O}$, OR^8 또는 H ; R^8 = 알킬기, H 또는 보호기, 예컨대 tert-부틸디메틸실릴; R^9 = 알킬; $n = 1$ 또는 2)로 상온 또는 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (27)의 화합물을 산출할 수 있다. 전형적인 염기로는 비한정적으로 탄산세슘, 탄산칼륨 및 수소화나트륨을 들 수 있다. 전형적인 용매로는 비한정적으로 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 아세트니트릴 및 테트라히드로푸란을 들 수 있다. 화학식 (27)의 화합물을 상기 전술한 바와 같은 화학식 (26)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

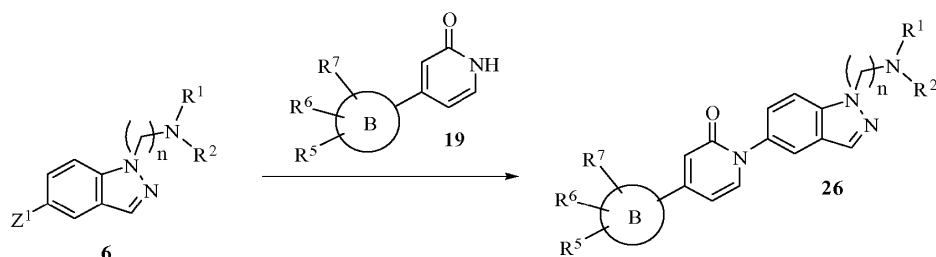
[0122] 반응식 14



[0123]

[0124] 대안적으로, 화합물(32)을 염기 및 화학식 (12)의 화합물(여기서, $n = 1$ 또는 2 , 및 Z^3 및 $Z^4 =$ 할로젠, 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트 등)로 상온 또는 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (33)의 화합물을 산출할 수 있다. 전형적인 염기로는 비한정적으로 탄산세슘, 탄산칼륨 및 수소화나트륨을 들 수 있다. 전형적인 용매로는 비한정적으로 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 아세토니트릴 및 테트라히드로푸란을 들 수 있다. 화학식 (33)의 화합물을 아민(10)으로 상온 또는 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (23)의 화합물(여기서, $n = 2$ 또는 3)을 제공할 수 있으며, 이는 상기 기술한 바와 같은 화학식 (26)의 화합물로 전환될 수 있다.

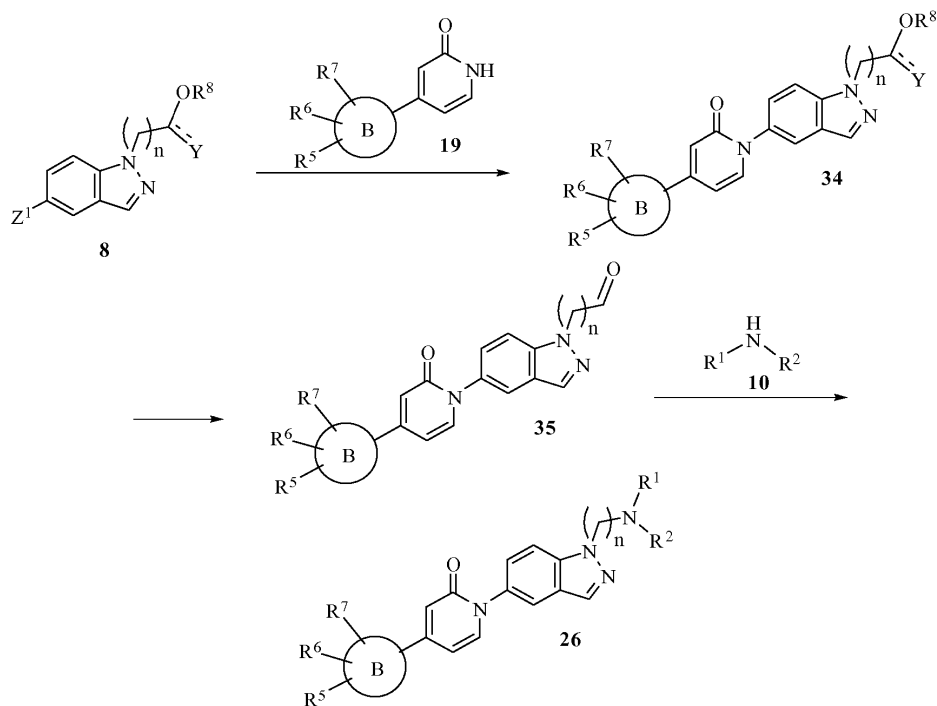
[0125] 반응식 15



[0126]

[0127] 대안적으로, 화학식 (6)의 화합물을 촉매, 예컨대 요오드화구리, 리간드, 예컨대 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산 또는 8-히드록시퀴놀린, 염기, 예컨대 탄산칼륨, 탄산세슘 또는 인산칼륨 및 화학식 (19)의 화합물로 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (26)의 화합물을 산출할 수 있다.

[0128] 반응식 16



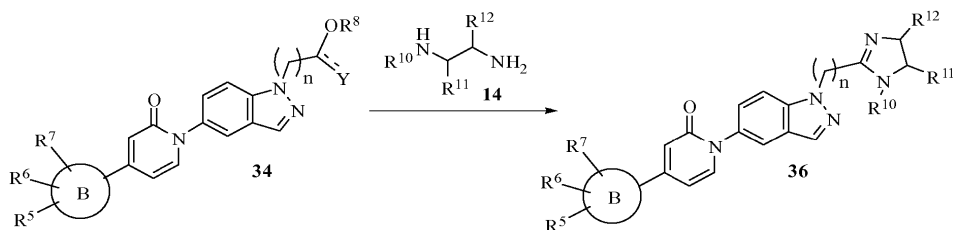
[0129]

[0130]

대안적으로, 화학식 (8)의 화합물을 가열된 조건 하에서 촉매, 예컨대 요오드화구리, 리간드, 예컨대 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산 또는 8-히드록시퀴놀린, 염기, 예컨대 탄산칼륨, 탄산세슘 또는 인산칼륨 및 화학식 (19)의 화합물로 처리하여 화학식 (34)의 화합물을 산출할 수 있다. Y = OR⁹인 경우에, 화학식 (34)의 화합물을 산성 반응 조건 하에서 처리하여 화학식 (35)의 화합물을 제공할 수 있다. Y = H 및 R⁸ = 보호기인 경우에, 화학식 (34)의 화합물을 적절한 탈보호 조건 하에서 처리하여 화학식 (34)의 화합물(여기서, R⁸ = H)을 제공할 수 있다. Y = H 및 R⁸ = H인 경우에, 화학식 (34)의 화합물을 산화제, 예컨대 데스-마틴 페리오단 또는 염화옥살릴 및 DMSO로 처리하여 화학식 (35)의 화합물을 산출할 수 있다. 화합물(35)을 아민(10) 및 환원제, 예컨대 나트륨 보로히드라이드, 나트륨 시아노보로히드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 또는 피콜린-보란 착물로 처리하여 화학식 (26)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0131]

반응식 17

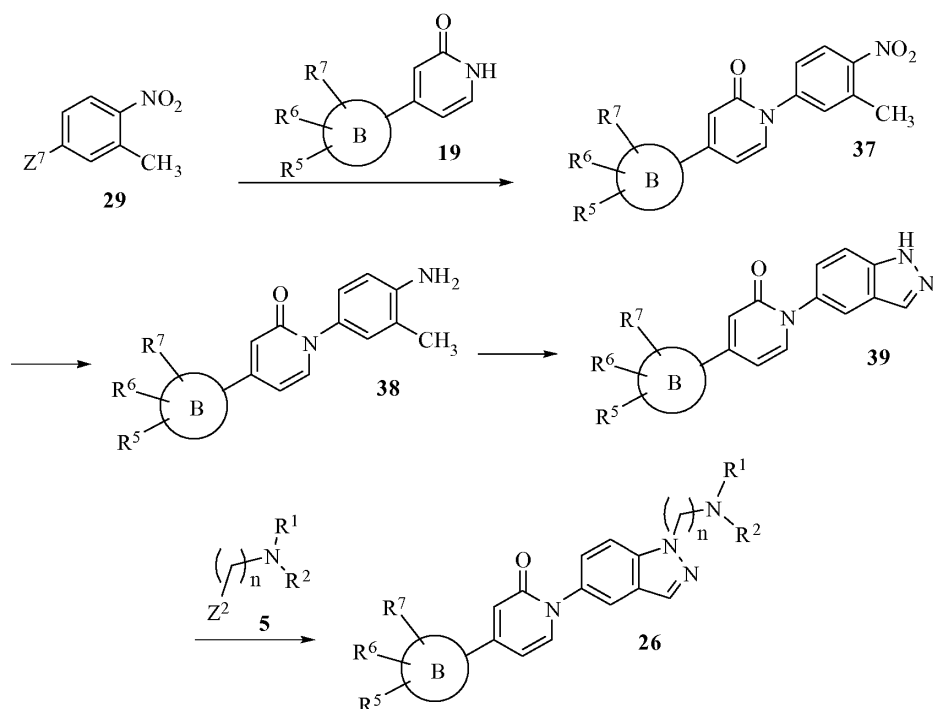


[0132]

[0133]

대안적으로, Y = O 및 R⁸ = 알킬인 경우에, 화학식 (34)의 화합물을 디아민(14)(여기서, R¹⁰, R¹¹, R¹²은 각각 독립적으로 H 또는 알킬임) 및 트리메틸알루미늄으로 처리하여 화학식 (36)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0134] 반응식 18

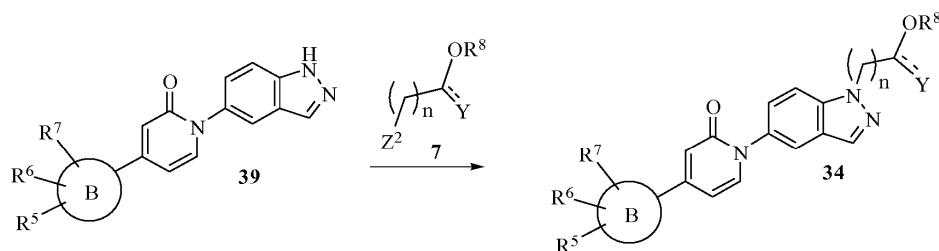


[0135]

[0136]

대안적으로, 화학식 (39)의 화합물을 화학식 (39)의 화합물로부터 출발하여 제조할 수 있다. 화학식 (29)의 화합물(여기서, Z^7 은 활성화제, 예컨대 불소, 염소, 브롬 또는 요오드임)을 가열된 조건 하 용매, 예컨대 DMF에서 염기, 예컨대 탄산나트륨 및 화학식 (19)의 화합물로 처리하여 화학식 (37)의 화합물을 산출할 수 있다. 결과적으로, 화학식 (37)의 화합물을 환원 조건, 예컨대 SnCl_2 , 철 분말 및 NH_4Cl , 또는 수소 분위기 하 탄소 상의 팔라듐으로 처리하여 화학식 (38)의 화합물제공할 수 있다. 화학식 (38)의 화합물을 실온에서 아세트산 중 NaNO_2 로 처리하여 화학식 (39)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (39)의 화합물을 염기 및 화학식 (5)의 화합물(여기서, Z^2 = 할로젠, 메탄설폰에이트, 톨루엔설폰에이트 등; n = 2 또는 3)로 상온 또는 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (26)의 화합물을 산출할 수 있다. 전형적인 염기로는 비한정적으로 탄산세슘, 탄산칼륨 및 수소화나트륨을 들 수 있다. 전형적인 용매로는 비한정적으로 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 아세트니트릴 및 테트라히드로푸란을 들 수 있다.

[0137] 반응식 19

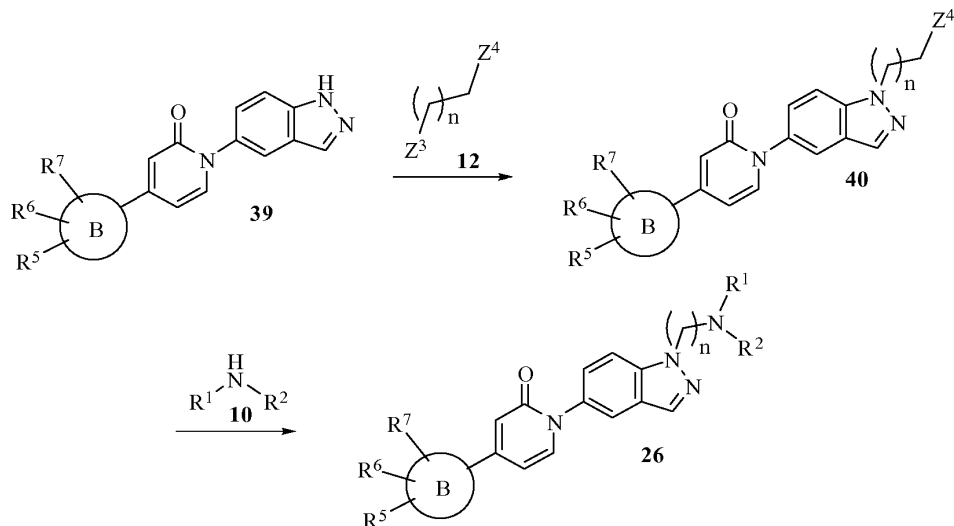


[0138]

[0139]

대안적으로, 화학식 (39)의 화합물을 염기 및 화학식 (7)의 화합물(여기서, Z^2 = 할로젠, 메탄설폰에이트, 톨루엔설폰에이트 등; Y = O, OR^9 또는 H; R^8 = 알킬기, H 또는 보호기, 예컨대 tert-부틸디메틸실릴; R^9 = 알킬; n = 1 또는 2)로 상온 또는 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (34)의 화합물을 산출할 수 있다. 전형적인 염기로는 비한정적으로 탄산세슘, 탄산칼륨 및 수소화나트륨을 들 수 있다. 전형적인 용매로는 비한정적으로 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 아세트니트릴 및 테트라히드로푸란을 들 수 있다. 화학식 (34)의 화합물을 상기 기술한 바와 같은 화학식 (26)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

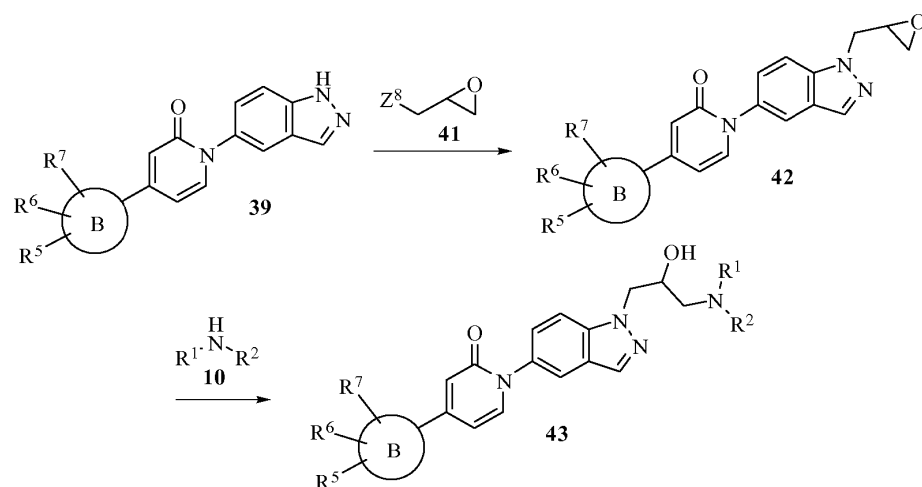
[0140] 반응식 20



[0141]

[0142] 대안적으로, 화합물(39)을 염기 및 화학식 (12)의 화합물(여기서, $n = 1$ 또는 2 , 및 Z^3 및 $Z^4 =$ 할로젠, 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트 등)로 상온 또는 가온된 조건 하에서 처리하여 화학식 (40)의 화합물을 산출할 수 있다. 전형적인 염기로는 비한정적으로 탄산세슘, 탄산칼륨 및 수소화나트륨을 들 수 있다. 전형적인 용매로는 비한정적으로 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 아세트니트릴 및 테트라히드로푸란을 들 수 있다. 화학식 (40)의 화합물을 아민(10)으로 상온 또는 가온된 조건 하에서 처리하여 화학식 (26)의 화합물(여기서, $n = 2$ 또는 3)을 제공할 수 있다.

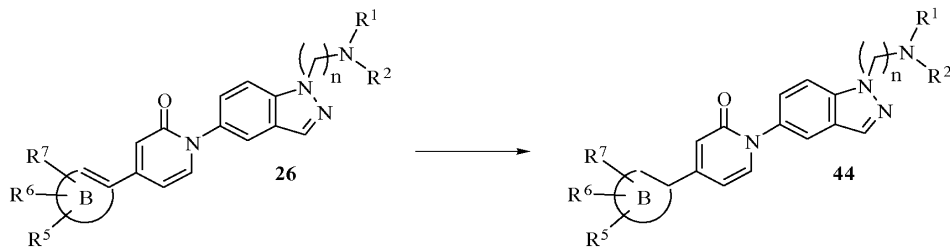
[0143] 반응식 21



[0144]

[0145] 화학식 (39)의 화합물(여기서, B는 아릴 또는 헤테로아릴이고, R^5 , R^6 , R^7 은 각각 독립적으로 H, -OH, -O-알킬, 알킬, 할로, $-CF_3$ 및 $-CN$ 로부터 선택됨)을 염기 및 화학식 (41)의 화합물(여기서, $Z^8 =$ 할로젠, 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트, 3-니트로벤젠설포네이트 등)로 상온 또는 가열된 조건 하에서 처리하여 화학식 (42)의 화합물을 산출할 수 있다. 전형적인 염기로는 비한정적으로 탄산세슘, 탄산칼륨 및 수소화나트륨을 들 수 있다. 전형적인 용매로는 비한정적으로 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 아세트니트릴 및 테트라히드로푸란을 들 수 있다. 화합물(42)을 아민(10) 및 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중 루이스산, 예컨대 과염소산리튬으로 처리하여 화학식 (43)의 화합물을 제공할 수 있다.

반응식 22



B가 불포화의 단일 분위를 함유하는 경우에, 화학식 (26)의 화합물을 수소 기체 및 촉매, 예컨대 탄소 상의 팔라듐으로 처리하여 화학식 (44)의 화합물(여기서, B는 완전히 포화된 시클로알킬임)을 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

달리 주지되지 않는 경우, 시약 및 용매는 상업적 공급자로부터 받은 바와 같이 사용하였다. 양성자 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼을 300, 400 또는 500 MHz에서의 Bruker 분광계 상에서 얻었다. 스펙트럼은 ppm(δ)로 제시하였고, 커플링 상수 J는 헤르츠로 나타내었다. 테트라메틸실란(TMS)을 내부 표준으로서 사용하였다. 질량 스펙트럼을 Finnigan LCQ Duo LCMS 이온 포집 전기분무 이온화(ESI) 또는 질량 Varian 1200L 단일 4중극 질량 분석계(ESI)를 사용하여 수집하였다. 고성능 액체 크로마토그래프(HPLC) 분석을 표준 용매 구배 프로그램(방법 A, 방법 B, 방법 C, 방법 D 또는 방법 E)을 적용하여 254 nm에서의 UV 탐지로 Luna C 18(2) 칼럼(5 μ , 250 x 4.6 mm, Phenomenex) 또는 Gemini C1 8 칼럼(5 μ , 250 x 4.5 mm, Phenomenex)을 이용하여 수득하였다.

방법 A:

시 간 (분)	흐름 (mL/ 분)	%A	%B
0.0	1.0	90.0	10.0
20	1.0	10.0	90.0
25	1.0	10.0	90.0

A = 0.025% 트리플루오로아세트산과의 물

B = 0.025% 트리플루오로아세트산과의 아세토니트릴

방법 B:

시 간 (분)	흐름 (mL/ 분)	%A	%B
0.0	1.0	90.0	10.0
20.0	1.0	10.0	90.0
30.0	1.0	10.0	90.0
31.0	1.0	90.0	10.0

A = 0.05% 트리플루오로아세트산과의 물

B = 0.05% 트리플루오로아세트산과의 아세토니트릴

방법 C:

시 간 (분)	흐름 (mL/ 분)	%A	%B
0.0	1.0	98.0	2.0
20.0	1.0	10.0	90.0
25.0	1.0	10.0	90.0

[0161] A = 0.025% 트리플루오로아세트산과의 물

[0162] B = 0.025% 트리플루오로아세트산과의 아세토니트릴

[0163] 방법 D:

시 간 (분)	흐 름 (mL/ 분)	%A	%B
0.0	1.0	98.0	2.0
20.0	1.0	10.0	90.0
25.0	1.0	10.0	90.0

[0164]

[0165] A = 0.05% 트리플루오로아세트산과의 물

[0166] B = 0.05% 트리플루오로아세트산과의 아세토니트릴

[0167] 방법 E:

시 간 (분)	흐 름 (mL/ 분)	%A	%B
0.0	1.0	98.0	2.0
25.0	1.0	10.0	90.0
30.0	1.0	10.0	90.0

[0168]

[0169] A = 0.025% 트리플루오로아세트산과의 물

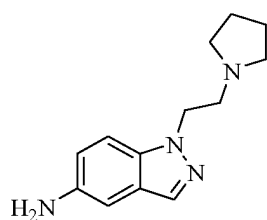
[0170] B = 0.025% 트리플루오로아세트산과의 아세토니트릴

[0171] 실시예 1

[0172] 4-(페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

[0173] (a) 1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-아민

[0174] Beilstein 등록 번호 10008406



[0175]

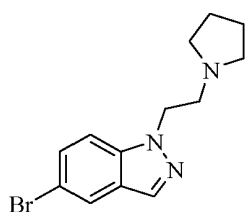
[0176] 화학식: C₁₃H₁₈N₄

[0177] 정밀 질량: 230.15

[0178] 분자량: 230.31

[0179] 상기 화합물을 문헌[Souers et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2752-2757]의 절차에 따라 제조하였다.

[0180] (b) 5-브로모-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸



[0181]

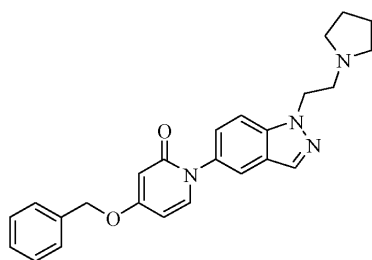
[0182] 화학식: $C_{13}H_{16}BrN_3$

[0183] 정밀 질량: 293.05

[0184] 분자량: 294.19

[0185] H^2O (5 mL) 중 $NaNO_2$ (0.20 g, 2.8 mmol)의 용액을 습윤 얼음조에서 냉각시키고, 48% 수성 HBr(2 mL) 중 1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-아민(0.65 g, 2.8 mmol)의 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 100℃의 48% 수성 HBr(2 mL) 중 CuBr(0.49 g, 3.4 mmol)의 예비가열된 용액에 첨가하였다. 100℃에서 15분 동안 교반한 후, 암색의 생성물을 냉각되도록 하였다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, 1N NaOH로 세척하며, 진공 건조시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5~90:10)에 의한 정제로 갈색 고체의 표제 화합물(0.21 g, 25%)을 산출하였다: ESI MS m/z 294 $[M + H]^+$.

[0186] (c) 4-(벤질옥시)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온



[0187]

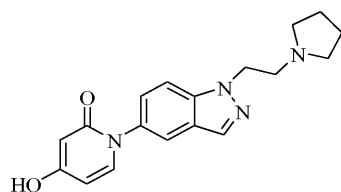
[0188] 화학식: $C_{25}H_{26}N_4O_2$

[0189] 정밀 질량: 414.21

[0190] 분자량: 414.5

[0191] 질소 하에 교반된 1,4-디옥산(10 mL) 중 5-브로모-1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸(0.21 g, 0.70 mmol)의 현탁액을 순차적으로 4-(벤질옥시)피리딘-2(1H)-온(0.14 g, 0.70 mmol), 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산(0.03 mL, 0.2 mmol), CuI(28 mg, 0.15 mmol) 및 K_2CO_3 (0.19 g, 1.4 mmol)로 처리하였다. 110℃에서 밤새 교반시킨 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, CH_2Cl_2 로 희석시키며, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키며, 여과시키고 농축 건조시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5~90:10)에 의한 정제로 회백색 분말의 표제 화합물(21 mg, 7%)을 산출하였다: 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 6H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.09-6.06 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.58-4.55 (m, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.61 (br s, 4H), 1.81 (br s, 4H); ESI MS m/z 415 $[M + H]^+$.

[0192] (d) 4-히드록시-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온



[0193]

[0194] 화학식: $C_{18}H_{20}N_4O_2$

[0195] 정밀 질량: 324.1586

[0196] 분자량: 324.377

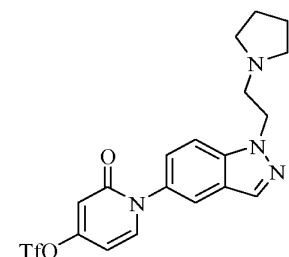
[0197] CH_3OH 중 4-(벤질옥시)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)피리딘-2(1H)-온(240 mg, 0.58 mmol)의

용액에 Ar 분위기 하에서 Pd/C(200 mg)을 첨가하였다. Ar 벌룬(balloon)을 H₂ 벌룬으로 대체하였다. 상기 반응을 55℃로 밤새 가열한 후, 냉각되도록 하였다. 상기 혼합물을 Celite 층을 통해 여과시키고 여과물을 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂/MeOH, 80:20)에 의한 정제로 백색 고체의 표제 화합물을 65%의 수율로 산출하였다: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.72-2.71 (m, 4H), 1.84-1.80 (m, 4H); ESI MS m/z 325 [M + H]⁺.

[0198] (e) 1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온-4-트리플루오로메탄설포네이트

[0199]

[0200]

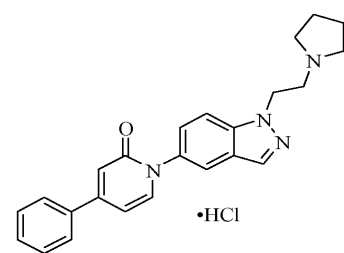


4-히드록시-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온(900 mg, 2.7 mmol)을 질소 분위기 하에서 THF(20 mL)에 현탁시키고 LiN(SiMe₃)₂(THF 중 1M)(4.2 mL, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 1 분 동안 교반시킨 후, PhNTf₂(1.48 g, 4.16 mmol)을 한 부분으로 첨가하고 상기 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 염화메틸렌(50 mL)으로 희석시키며, 연속하여 포화 NH₄Cl 및 포화 Na₂CO₃로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키며, 농축시켰다. 상기 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(염화메틸렌 및 메탄올/암모니아 혼합물(10:1)로 용리시키는 40 g ISCO 칼럼; 40 mL/분에서 30분에 걸친 100% 염화메틸렌~80% 염화메틸렌의 구배)에 의해 정제하여 백색 고체의 표제 화합물(780 mg, 60%)을 산출하였다; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37-7.35 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.30-6.28 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60-2.57 (m, 4H), 1.80-1.76 (m, 4H); ESI MS m/z 457 [M + H]⁺.

[0201] (f) 4-(페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염

[0202]

[0203]

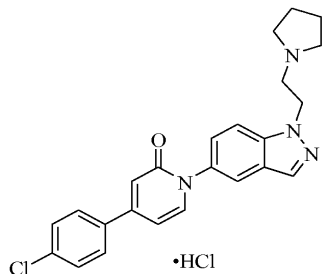


1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온-4-트리플루오로메탄설포네이트(100 mg, 0.22 mmol), 페닐보론산(67 mg, 0.55 mmol), K₂CO₃(75 mg, 0.55 mmol) 및 [1,1'-비스-(디포스페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(PdCl₂dppf)(18 mg, 0.022 mmol)을 진공 하 DMSO(2 mL)에서 30 분 동안 교반시켰다. 상기 플라스크를 질소에 의해 플러쉬 처리하고 혼합물을 800℃에서 10 분 동안 가열시켰다. 냉각 시, 상기 혼합물을 염화메틸렌으로 희석시키고, 5% 염화리튬 용액으로 세척하며(5x), 건조시키고, 농축시키며, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(염화메틸렌 및 메탄올/암모니아 혼합물(10:1)로 용리시키는 12 g ISCO 칼럼; 25 mL/분에서 30분에 걸친 100% 염화메틸렌~80% 염화메틸렌의 구배)로 정제하여 유리 염기를 제공하였다. 이를 염화메틸렌(2 mL)에 용해시키고, Et₂O 중 1 당량 2 M HCl으로 처리하며, 상기 혼합물을 농축시켜 황색 고체의 표제 화합물(20 mg, 21%)을 제공하였다: 융점 (mp) 192-196℃; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 4H), 6.97-6.96 (m, 2H), 4.90 (t, J = 5.7 Hz, 2H),

3.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 385 [M + H]⁺; HPLC (방법 D) >99% (AUC), t_R = 13.0 분.

[0204] 실시예 2

[0205] 4-(4-클로로페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

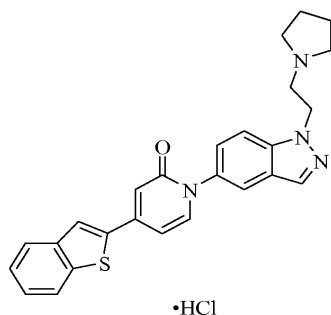


[0206]

[0207] 실시예 1의 절차에 따르나 페닐보론산을 p-클로로페닐보론산으로 대체하여, 황색 고체의 표제 화합물(26 mg, 24%)을 제조하였다: mp 255-260°C(분해); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56-7.53 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 2H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 419 [M + H]⁺; HPLC (방법 D) >99% (AUC), t_R = 13.9 분.

[0208] 실시예 3

[0209] 4-(벤조[b]티오펜-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

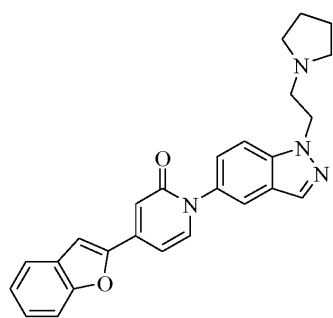


[0210]

[0211] 실시예 1의 절차에 따르나 페닐보론산을 벤조티오펜-2-보론산으로 대체하여, 황색 고체의 표제 화합물(23 mg, 22%)을 제조하였다: mp 260-264°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.56-7.54 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.06-7.02 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 441 [M + H]⁺; HPLC (방법 D) >99% (AUC), t_R = 14.5 분.

[0212] 실시예 4

[0213] 4-(벤조푸란-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0214]

•HCl

[0215]

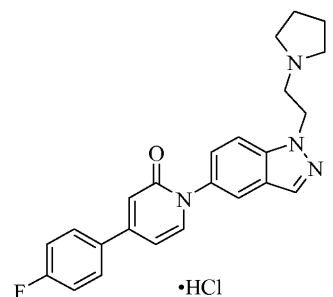
실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 벤조푸란-2-보론산으로 대체하여, 갈색 고체의 표제 화합물(21 mg, 21%)을 제조하였다: mp 256-260°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.53 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.45-7.41 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05-7.03 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H) 4.91 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H); ESI MS m/z 425 [M + H]⁺; HPLC (방법 E) 99% (AUC), t_R = 15.4 분.

[0216]

실시예 5

[0217]

4-(4-플루오로페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0218]

•HCl

[0219]

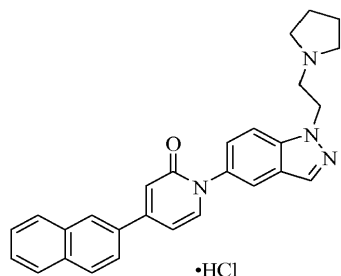
실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 p-플루오로페닐보론산으로 대체하여, 황색 고체의 표제 화합물(18 mg, 19%)을 제조하였다: mp 115-120°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 3H), 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.55-7.53 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.26-7.25 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87-6.85 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 403 [M + H]⁺; HPLC (방법 D) >99% (AUC), t_R = 13.2 분.

[0220]

실시예 6

[0221]

4-(나프탈렌-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0222]

•HCl

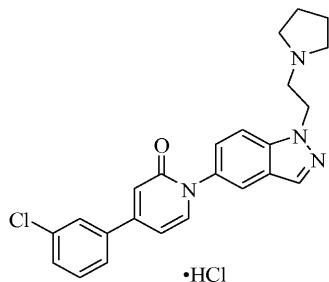
[0223]

실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 나프틸-2-보론산으로 대체하여, 황색 고체의 표제 화합물(24 mg, 24%)

을 제조하였다: mp 128-134°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 2H), 4.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H); ESI MS m/z 435 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 D) >99% (AUC), t_R = 14.4 분.

[0224] 실시예 7

[0225] 4-(3-클로로페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

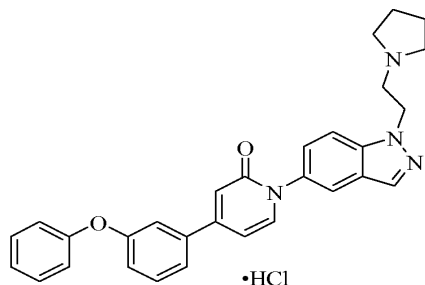


[0226]

[0227] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 m-클로로페닐보론산으로 대체하여, 오렌지색 고체의 표제 화합물(20 mg, 21%)을 제조하였다: mp 118-125°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79-7.78 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 3H), 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.86-6.84 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 419 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 D) 98.5% (AUC), t_R = 13.9 분.

[0228] 실시예 8

[0229] 4-(3-페녹시페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

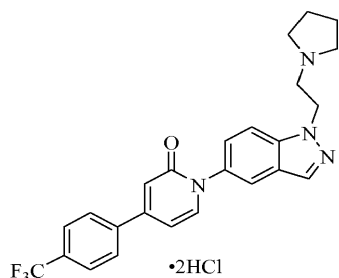


[0230]

[0231] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 3-페녹시페닐보론산으로 대체하여, 황갈색 고체의 표제 화합물(18 mg, 16%)을 제조하였다: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12-7.10 (dt, J = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.83-6.81 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 477 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 D) >99% (AUC), t_R = 15.3 분.

[0232] 실시예 9

[0233] 1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

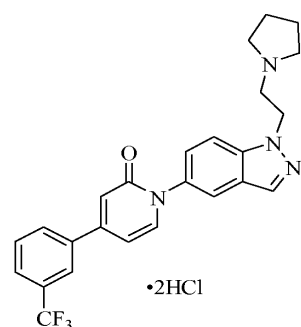


[0234]

[0235] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 p-트리플루오로메틸페닐보론산으로 대체하여, 백색 고체의 표제 화합물 (35 mg, 31%)을 제조하였다: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 3H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56-7.54 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89-6.87 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H); 2.19-2.16 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 453 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 E) >99% (AUC), t_R = 13.4 분.

[0236] 실시예 10

[0237] 1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 이염산염의 제조

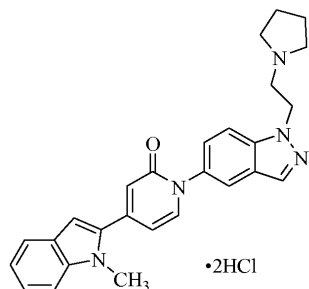


[0238]

[0239] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 m- 트리플루오로메틸페닐보론산으로 대체하여, 갈색 고체의 표제 화합물 (46 mg, 40%)을 제조하였다: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.08-7.99 (br m, 2H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.44 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.90-6.89 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 453 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) 96.9% (AUC), t_R = 13.3 분.

[0240] 실시예 11

[0241] 4-(1-메틸-1H-인돌-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 이염산염의 제조



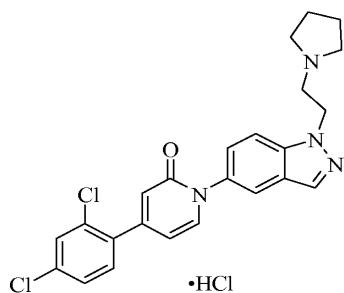
[0242]

[0243] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 N-메틸인돌-2-보론산으로 대체하여, 갈색 고체의 표제 화합물 (27 mg,

24%)을 제조하였다: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71-10.48 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.66-6.63 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 2H) 1.99-1.83 (m, 4H); ESI MS m/z 438 [M + H] $^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 13.2 분.

[0244] 실시예 12

[0245] 4-(2,4-디클로로페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

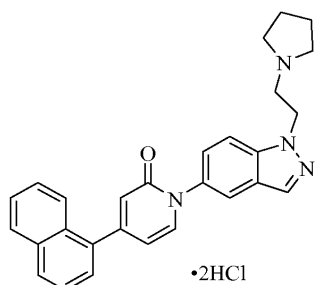


[0246]

[0247] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 2,4-디클로로페닐보론산으로 대체하여, 백색 고체의 표제 화합물(29 mg, 27%)을 제조하였다: mp 110-115°C 용해; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56-7.54 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.22-6.20 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73-3.69 (br m, 2H), 3.20-3.15 (br m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 453 [M + H] $^+$; HPLC (방법 D) >99% (AUC), t_R = 14.5 분.

[0248] 실시예 13

[0249] 4-(나프탈렌-1-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 이염산염의 제조:



[0250]

[0251] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 나프틸-1-보론산으로 대체하여, 오렌지색 결정의 표제 화합물(30.5 mg, 22%)을 제조하였다: mp 128-133°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 + CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 6.70-6.68 (dd, J = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 4.97-4.96 (br m, 2H), 3.86 (br m, 2H), 3.67-3.66 (br m, 2H), 3.06-2.96 (br m, 2H), 2.13-2.08 (br m, 4H); ESI MS m/z 435 [M + H] $^+$. HPLC (방법 C) 98.7% (AUC), t_R = 13.3 분.

[0252] 실시예 14

[0253] 1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-p-톨릴피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0256]

[0257]

[0258]



[0260]

[0261]

[0262]

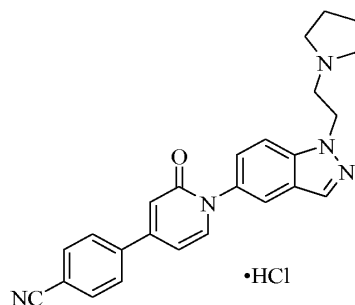


– 53 –

1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60-7.58 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56-7.54 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87-3.85 (m과 중첩하는 s, 5H), 3.80-3.10 (br m, 4H), 2.09 (br m, 4H), ESI MS m/z 438 [M + H]⁺; HPLC (방법 C) 98.4% (AUC), t_R = 12.6 분.

[0264] 실시예 17

[0265] 4-(4-시아노페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

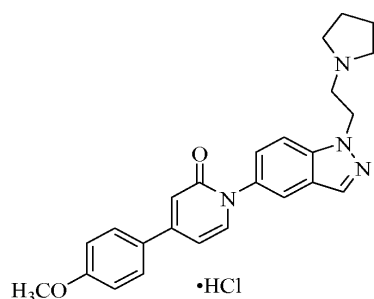


[0266]

[0267] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 p-시아노페닐보론산으로 대체하여, 황색 고체의 표제 화합물(23 mg, 23%)을 제조하였다: mp 92-96°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.90-7.88 (m, 3H), 7.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53-7.51 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.86-6.84 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 4.82 (m, 2H), 3.66 (br m, 2H), 3.26 (br m, 4H), 2.01 (br m, 4H); ESI MS m/z 410 [M + H]⁺; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 11.6 분.

[0268] 실시예 18

[0269] 4-(4-메톡시페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

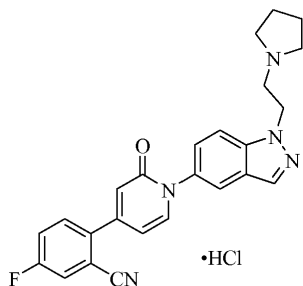


[0270]

[0271] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 p-메톡시페닐보론산으로 대체하여, 오렌지색 고체의 표제 화합물(45 mg, 46%)을 제조하였다: mp 105-110°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.78-7.43 (m, 3H), 7.56-7.53 (dd, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.96-6.94 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.88-3.86 (m과 중첩하는 s, 5H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H); ESI MS m/z 415 [M + H]⁺; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 12.0 분.

[0272] 실시예 19

[0273] 4-(4-플루오로-2-시아노페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

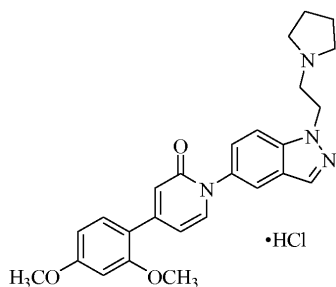


[0274]

[0275] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 2-시아노-4-플루오로페닐보론산 피나콜 에스테르로 대체하여, 갈색 고체의 표제 화합물(45 mg, 44%)을 제조하였다: mp 81-86°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.63-7.59 (dt, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 7.57-7.53 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.73-6.70 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89-3.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.72-3.61 (br m, 2H), 3.26-3.15 (br m, 2H), 2.11-2.05 (m, 4H); ESI MS m/z 428 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) 98.5% (AUC), t_R = 11.7 분.

[0276] 실시예 20

[0277] 4-(2,4-디메톡시페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조:

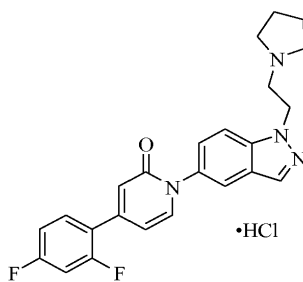


[0278]

[0279] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 2,4-디메톡시페닐보론산으로 대체하여, 오렌지색 결정의 표제 화합물(29.7 mg, 61%)을 제조하였다: mp 95-115°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56-7.54 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.70-6.67 (m, 2H), 4.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89-3.87 (m, 8H), 3.73-3.69 (br m, 2H), 3.19-3.16 (br m, 2H), 2.17-2.16 (br m, 2H), 2.03-2.01 (br m, 2H); ESI MS m/z 445 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 12.2 분.

[0280] 실시예 21

[0281] 4-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조:



[0282]

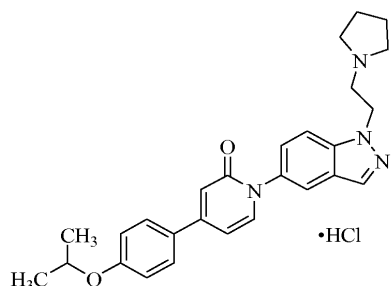
[0283] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 2,4-디플루오로페닐보론산으로 대체하여, 갈색 고체의 표제 화합물(20.4 mg, 45%)을 제조하였다: mp 235-255°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.4 Hz,

1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.55-7.53 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.74-6.71 (dt, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.8, 2H), 3.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.56-3.32 (br m, 4H), 2.20-1.91 (br m, 4H); ESI MS m/z 421 [M + H]⁺; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 12.3 분.

[0284] 실시예 22

[0285] 4-(4-이소프로폭시페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조:

[0286]

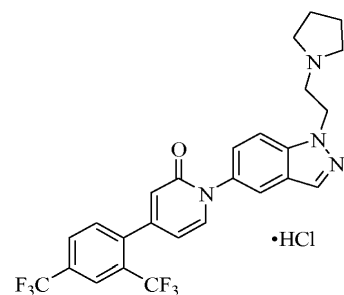


[0287] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 4-이소프로폭시페닐보론산으로 대체하여, 회색 결정의 표제 화합물(63 mg, 65%)을 제조하였다: mp 235-250°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 3H), 7.54-7.51 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.05-7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86-6.84 (m, 2H), 4.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.72-4.67 (m, 1H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.50-3.32 (br m, 4H), 2.15-2.01 (br m, 4H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H); ESI MS m/z 443 [M + H]⁺; HPLC (방법 C) 98.3% (AUC), t_R = 13.2 분.

[0288] 실시예 23

[0289] 4-(2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조:

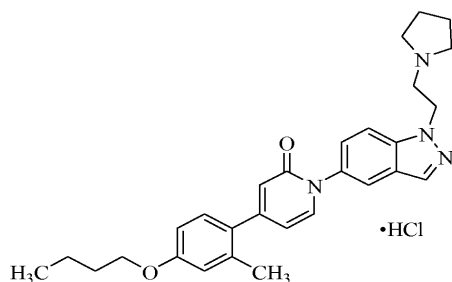
[0290]



[0291] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐보론산으로 대체하여, 회색 결정의 표제 화합물(24.9 mg, 5%)을 제조하였다: mp 235-245°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H) 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.7, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56-7.54 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.53-6.51 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.87-4.84 (br m, 2H), 3.81-3.68 (br m, 2H), 3.44-3.34 (br m, 4H), 2.12-1.94 (br m, 4H); ESI MS m/z 521 [M + H]⁺; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 14.2 분.

[0292] 실시예 24

[0293] 4-(4-부톡시-2-메틸페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조:

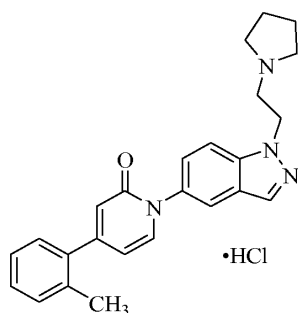


[0294]

[0295] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 4-(부틸옥시)-2-메틸페닐보론산으로 대체하여, 갈색 결정의 표제 화합물(82.3 mg, 24%)을 제조하였다: mp 80-95°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56-7.54 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86-6.84 (dd, J = 8.4, 2.6, 1H), 6.58-6.56 (m, 2H), 4.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74-3.69 (br m, 2H), 3.20-3.15 (br m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.19-2.16 (br m, 2H), 2.04-2.00 (br m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ESI MS m/z 471 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) 94.6% (AUC), t_R = 14.8 분.

[0296] 실시예 25

[0297] 1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-o-톨릴피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조:

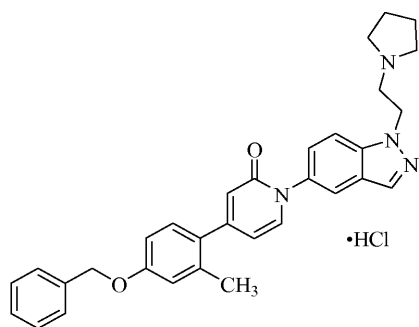


[0298]

[0299] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 o-톨릴보론산으로 대체하여, 오렌지색 결정의 표제 화합물(34.3 mg, 79%)을 제조하였다: mp 80-95°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 2H), 6.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.55-6.53 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76-3.67 (br m, 2H), 3.19-3.15 (br m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.22-2.11 (br m, 2H), 2.03-2.01 (br m, 2H); ESI MS m/z 399 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 12.4 분.

[0300] 실시예 26

[0301] 4-(4-(벤질옥시)-2-메틸페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조:



[0302]

[0303]

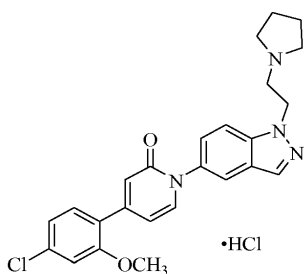
실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 4-(벤질옥시)-2-메틸페닐보론산으로 대체하여, 오렌지색 결정의 표제 화합물(45.5 mg, 51%)을 제조하였다: mp 75-85°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.55-7.53 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 5.3, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95-6.93 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.55-6.53 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.88-3.79 (br m, 2H), 3.34-3.32 (br m, 4H), 2.38 (s, 3H) 2.16-2.00 (br m, 4H); ESI MS m/z 505 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 14.7 분.

[0304]

실시예 27

[0305]

4-(4-클로로-2-메톡시페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조:



[0306]

[0307]

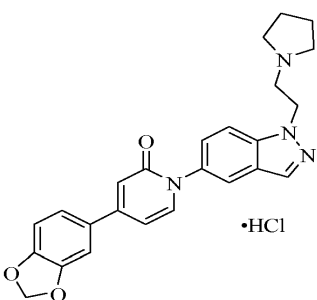
실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 4-클로로-2-메톡시페닐보론산으로 대체하여, 백색 분말의 표제 화합물 (22.1 mg, 30%)을 제조하였다: mp 248-256°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54-7.52 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H) 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11-7.09 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.7, 2H), 3.80-3.33 (br m, 4H), 2.17-2.00 (br m, 4H); ESI MS m/z 449 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) 99.9% (AUC), t_R = 13.1 분.

[0308]

실시예 28

[0309]

4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0310]

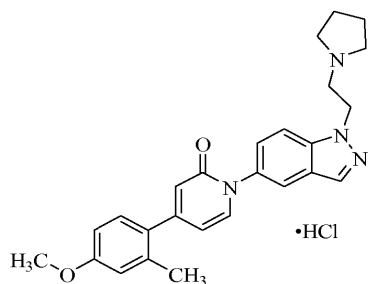
[0311]

실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 3,4-메틸렌디옥시페닐보론산으로 대체하여, 오렌지-갈색 결정의 표제

화합물(24.1 mg, 52%)을 제조하였다: mp 75-85°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H) 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73-7.71 (dd, J = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, J = 7.9, 1H), 7.32-7.30 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74-3.69 (br m, 2H), 3.20-3.15 (br m, 2H) 2.19-2.16 (br m, 2H), 2.03-2.00 (br m, 2H); ESI MS m/z 429 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) 97.7% (AUC), t_R = 11.7 분.

[0312] 실시예 29

[0313] 4-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



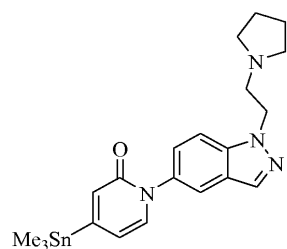
[0314]

[0315] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 4-메톡시-2-메틸페닐보론산으로 대체하여, 오렌지-갈색 결정의 표제 화합물(10.3 mg, 20%)을 제조하였다: mp 205-215°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.56-6.53 (m, 2H), 4.92-4.85 (br m, 2H), 3.90-3.79 (br m, 5H), 3.75-3.32 (br m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.16-2.01 (br m, 4H); ESI MS m/z 429 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 D) 98.6% (AUC), t_R = 14.2 분.

[0316] 실시예 30

[0317] 4-(5-메틸피리딘-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

[0318] (a) 1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(트리메틸스탄닐)피리딘-2(1H)-온

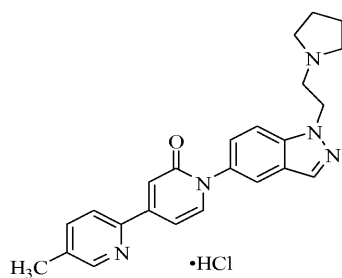


[0319]

[0320] 1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온-4-트리플루오로메탄설포네이트 (250 mg, 0.54 mmol) 및 헥사메틸디틴(360 mg, 1.1 mmol)을 건조 톨루엔(5 mL)/DMSO(1 mL)에서 교반하고, 온도를 100°C로 상승시키면서 질소 스트림으로 탈기시켰다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(62 mg, 0.054 mmol)을 첨가하고 반응을 질소 분위기 하에 100°C에서 2 시간 동안 유지시켰다. 냉각 시, 상기 혼합물을 Combiflash 크로마토그래피 (염화메틸렌 및 메탄올/암모니아(10:1)으로 용리시키는 12 g ISCO 칼럼; 25 mL/분에서 30 분에 걸쳐 100% 염화메틸렌~20% 메탄올/암모니아)에 의해 정제하였다. 상기 적절한 분획을 농축시켜 무색 오일의 소정의 스타난 (143 mg, 56%)을 산출하였다; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41-7.39 (dd, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.32-6.30 (dd, J = 6.6, 0.9 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.60-2.57 (m, 4H), 1.80-1.77 (m, 4H), 0.34 (s, 9H).

[0321] (b) 4-(5-메틸피리딘-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염

[0322]



[0323]

1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(트리메틸스탄닐)피리딘-2(1H)-온(47 mg, 0.11 mmol) 및 2-브로모-5-메틸피리딘(94 mg, 0.55 mmol)을 건조 톨루엔(3 mL)/DMSO(1 mL)에서 교반시키고 온도를 100℃로 상승시키면서 질소 스트림에 의해 탈기시켰다. 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(13 mg, 0.011 mmol)을 첨가하고 반응을 질소 분위기 하 100℃에서 16 시간 동안 유지시켰다. 냉각 시, 상기 혼합물을 Combiflash 크로마토그래피(염화메틸렌 및 메탄올/암모니아(10:1)로 용리시키는 12 g ISCO 칼럼; 40 mL/분에서 30 분에 걸쳐 100% 염화메틸렌~20% 메탄올/암모니아)에 의해 정제시켰다. 적절한 분획을 농축시켜 유리 염기를 제공하였다. 실시예 1에 서와 같은 염산염으로 전환시켜 백색 고체의 표제 화합물(48 mg, 51%)을 산출하였다: mp 230-234℃; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.54-7.51 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H) 7.17-7.15 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 4.92-4.84 (br m, 2 H), 3.74-3.55 (br m, 2H), 3.25-3.06 (br m, 4 H), 2.43 (s, 3H), 2.09-1.88 (br m, 4H); ESI MS m/z 400 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 10.3 분.

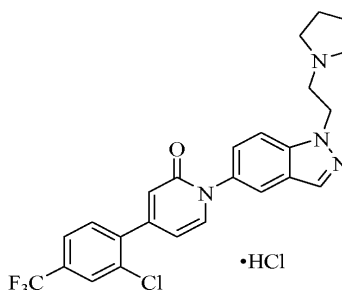
[0324]

실시예 31

[0325]

4-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

[0326]



[0327]

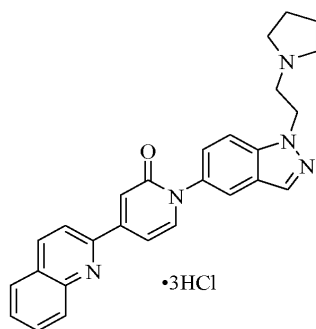
실시예 30의 절차를 따르나 2-브로모-5-메틸피리딘을 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)요오도벤젠으로 대체하여, 백색 고체의 표제 화합물(21 mg, 38%)을 제조하였다: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.55 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.63-6.62 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.6, 2H), 3.87 (t, J = 5.6, 2H), 3.80-3.57 (br m, 2 H), 3.20-3.02 (br m, 2H), 2.23-1.94 (br m, 4H); ESI MS m/z 487 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) 98.4% (AUC), t_R = 13.9 분.

[0328]

실시예 32

[0329]

1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(퀴놀린-2-일)피리딘-2(1H)-온 삼염산염의 제조



[0330]

[0331]

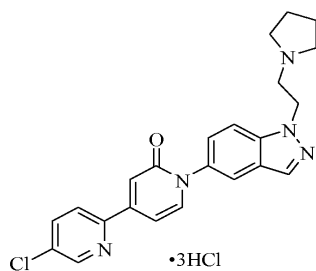
실시예 30의 절차를 따르나 2-브로모-5-메틸피리딘을 2-클로로퀴놀린으로 대체하여, 황색 고체의 표제 화합물 (12 mg, 21%)을 제조하였다: mp 220-225°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.60-7.58 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25-7.23 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.9, 2H), 3.88 (t, J = 5.9, 2H), 3.75-3.70 (m, 2 H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H); ESI MS m/z 436 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 12.1 분.

[0332]

실시예 33

[0333]

4-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 삼염산염의 제조



[0334]

[0335]

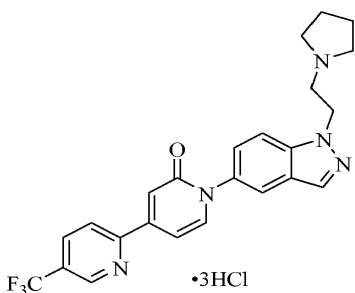
실시예 30의 절차를 따르나 2-브로모-5-메틸피리딘을 2-브로모-5-클로로피리딘으로 대체하여, 황색 고체로서 표제 화합물(14 mg, 26%)을 제조하였다: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.77-8.69 (m, 1H), 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03-8.01 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.57-7.55 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.22 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.8, 2 H), 3.89 (t, J = 5.8, 2H), 3.75-3.71 (m, 2 H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H); ESI MS m/z 420 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 11.6 분.

[0336]

실시예 34

[0337]

1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리딘-2(1H)-온 삼염산염의 제조

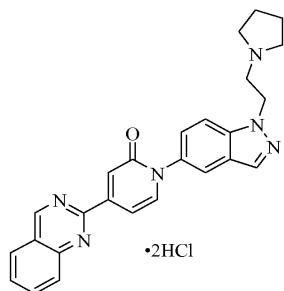


[0338]

[0339] 실시예 30의 절차를 따르나 2-브로모-5-메틸피리딘을 2-브로모-5-트리플루오로메틸피리딘으로 대체하여, 황색 고체의 표제 화합물(10 mg, 16%)을 제조하였다: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.29-8.27 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84-7.82 (d와 중첩하는 2, J = 8.9, 7.0 Hz, 2H) 7.57-7.55 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.25 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.8, 2H), 3.87 (t, J = 5.8, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 454 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 12.4 분.

[0340] 실시예 35

[0341] 1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(퀴나졸린-2-일)피리딘-2(1H)-온 이염산염의 제조

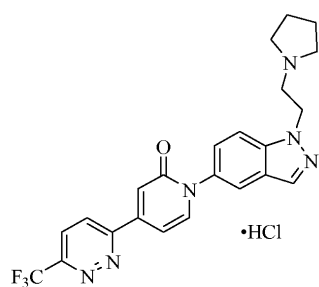


[0342]

[0343] 실시예 30의 절차를 따르나 2-브로모-5-메틸피리딘을 2-클로로퀴나졸린으로 대체하여, 녹색 고체의 표제 화합물 (12 mg, 23%)을 제조하였다: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.66 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 7.86-7.81 (m, 3H), 7.69-7.67 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.57 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.8, 2H), 3.88 (t, J = 5.9, 2H), 3.75-3.70 (m, 2 H), 3.21-3.16 (br m, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 11.6 분.

[0344] 실시예 36

[0345] 1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



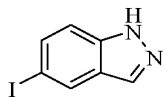
[0346]

[0347] 실시예 30의 절차를 따르나 2-브로모-5-메틸피리딘을 3-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리다진으로 대체하여, 황색 고체의 표제 화합물(14 mg, 26%)을 제조하였다: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.28-8.26 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.58-7.56 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H) 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36-7.34 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.9, 2H), 3.88 (t, J = 5.9, 2H), 3.72-3.70 (br m, 2 H), 3.21-3.15 (br m, 2H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 2H); ESI MS m/z 455 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) 97.7% (AUC), t_R = 11.6 분.

[0348] 실시예 37

[0349] 1-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

[0350] (a) 5-요오도-1H-인다졸



[0351]

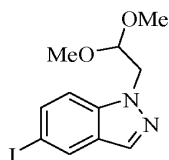
[0352] 화학식: $C_7H_5IN_2$

[0353] 정밀 질량: 243.95

[0354] 분자량: 244.03

[0355] 빙초산(400 mL) 중 4-요오도-2-메틸아닐린(10.0 g, 42.9 mmol)의 용액을 물(10 mL) 중 $NaNO_2$ (2.96 g, 42.9 mmol)의 용액으로 처리하였다. 6 시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 건조 농축시키고, 아세트산에틸(EtOAc)에 용해시켰다. 실리카 겔 패드를 통한 여과로(EtOAc) 짙은 자주색 고체의 표제 화합물(10.4 g, 99%)을 산출하였다: ESI MS m/z 245 $[M+H]^+$.

[0356] (b) 1-(2,2-디메톡시에틸)-5-요오도-1H-인다졸



[0357]

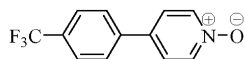
[0358] 화학식: $C_{11}H_{13}IN_2O_2$

[0359] 정밀 질량: 332

[0360] 분자량: 332.14

[0361] DMSO(104 mL) 중 5-요오도-1H-인다졸(8.28 g, 33.9 mmol)의 용액에 2-브로모아세트알데히드 디메틸 아세탈(7.9 mL, 68 mmol) 및 Cs_2CO_3 (44.1 g, 136 mmol)을 첨가하였다. 반응을 40°C에서 18 시간 동안 교반하고; 이어서, 상기 반응물을 H_2O (100 mL) 및 EtOAc(175mL)로 희석하였다. 분할된 물질을 EtOAc(4 x 175 mL)로 추출하였다. 유기물을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 0.1% Et_3N 과의 헥산/0.1% Et_3N 과의 EtOAc, 100:0~90:10)에 의한 정제로 옅은 오렌지색 분말의 표제 화합물(4.49 g, 46%)을 산출하였다: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 6H).

[0362] (c) 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘 1-옥시드



[0363]

[0364] 화학식: $C_{12}H_8F_3NO$

[0365] 정밀 질량: 239.06

[0366] 분자량: 239.19

[0367] DME(10 mL) 및 수성 K_2CO_3 (12 mL, 1.8 M) 중 4-(트리플루오로메틸)페닐보론산(1.78 g, 9.37 mmol)의 용액을 아르곤에 의해 20 분 동안 탈기시켰다. 트리페닐포스핀(797 mg, 3.04 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(174 mg, 0.775 mmol) 및 4-클로로피리딘 1-옥시드(1.00 g, 7.72 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 상기 혼합물을 아르곤 분위기 하에 환류로 가열하였다. 환류에서 14 시간 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물을 냉각되도록 한 후, 여과시켰다. 여과물을 H_2O (25 mL)로 희석시키고 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여

과시키며, 농축 건조시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)에 의한 정제로 백색 결정의 표제 화합물(465 mg, 25%)을 산출하였다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J= 7.2 Hz, 2H); ESI MS m/z 240 [M + H]⁺.

[0368] (d) 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온

[0369]

[0370]

화학식: C₁₂H₈F₃NO

[0371]

정밀 질량: 239.06

[0372]

분자량: 239.19

[0373]

질소 분위기 하 Ac₂O(10 mL) 중 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘 1-옥사이드(465 mg, 1.94 mmol)의 교반된 용액을 4.5 시간에 걸쳐 110℃에서 130℃로 가열하였다. 이어서, 상기 혼합물을 환류에서 2 시간 동안 가열한 후, 냉각되도록 하였다. 상기 혼합물을 농축 건조시킨 후, MeOH 및 물(10 mL, 1:1)로 처리하였다. 실온에서 6 시간 동안 교반시킨 후, 상기 혼합물 환류에서 2.5 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각되도록 하고, 농축 건조시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)에 의해 정제시켜 얻은 갈색 분말의 표제 화합물(336 mg, 72%)을 산출하였다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.67 (br s, 1H), 7.76 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H); ESI MS m/z 240 [M + H]⁺.

[0374]

(e) 1-(1-(2,2-디메톡시에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온

[0375]

[0376]

화학식: C₂₃H₂₀F₃N₃O₃

[0377]

정밀 질량: 443.15

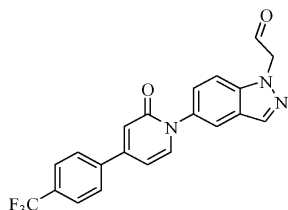
[0378]

분자량: 443.42

[0379]

DMSO(5 mL) 중 1-(2,2-디메톡시에틸)-5-요오도-1H-인다졸(458 mg, 1.38 mmol), 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(330 mg, 1.38 mmol), Cs₂CO₃(997 mg, 3.06 mmol), 8-히드록시퀴놀린(42 mg, 0.29 mmol) 및 CuI(311 g, 163 mmol)의 현탁액을 고진공 하에서 30 분 동안 배출시킨 후 아르곤으로 재충전시켰다. 상기 혼합물을 115℃의 아르곤 하에서 15 분 동안 교반시킨 후, 냉각되도록 하였다. 상기 혼합물을 H₂O(40 mL) 중 10% NH₄OH로 희석시키고, EtOAc(4 x 50 mL)로 추출하였다. 유기물을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키며, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂/MeOH, 95:5)에 의해 정제한 후, 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂/MeOH, 97.5:2.5)에 의해 2차 정제하여 얻은 갈색 고체의 표제 화합물(482 mg, 79%)을 산출하였다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 5H), 7.61 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H); ESI MS m/z 444 [M + H]⁺.

[0380] (f) 2-(5-(2-옥소-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-1(2H)-일)-1H-인다졸-1-일)아세트알데히드



[0381]

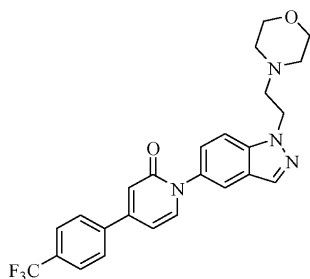
[0382] 화학식: $C_{21}H_{14}F_3N_3O_2$

[0383] 정밀 질량: 397.1

[0384] 분자량: 397.35

[0385] THF(10 mL) 중 1-(1-(2,2-디메톡시에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(480 mg, 1.08 mmol)의 용액을 수성 HCl(9 mL, 2.0 M)로 처리하였다. 상기 용액을 환류로 1 시간 동안 가열하고 냉각 되도록 한 후, H₂O(100 mL)로 처리하였다. 생성된 고체를 여과로 분리시키고, H₂O로 세척하며 고진공 하에서 16 시간 동안 건조시켜 얻은 갈색 고체의 표제 화합물(1.00 g, 64%)을 산출하였다: ESI MS m/z 398 [M + H]⁺.

[0386] (g) 1-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온



[0387]

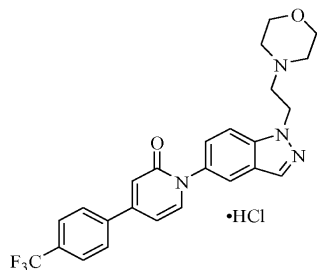
[0388] 화학식: $C_{25}H_{23}F_3N_4O_2$

[0389] 정밀 질량: 468.18

[0390] 분자량: 468.47

[0391] CH₂Cl₂(4.0 mL), MeOH(1.0 mL) 및 AcOH(0.50 mL) 중 2-(5-(2-옥소-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-1(2H)-일)-1H-인다졸-1-일)아세트알데히드(84 mg, 0.21 mmol)의 용액에 모르폴린(0.06 mL, 0.7 mmol) 및 피콜린-보란 착물(25 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 질소 분위기 하 상온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 상기 용액을 1 N HCl(10.0 mL)로 처리하고 30 분 동안 격하게 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(25 mL)에 의해 염기성으로 만들고 CH₂Cl₂(3 x 25 mL)에 의해 추출하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키며 농축 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂/MeOH, 97:3)에 의해 정제시켜 회백색 고체의 표제 화합물(33 mg, 33%)을 산출하였다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85-7.77 (m, 5H), 7.48 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64-3.62 (m, 4H), 2.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.54-2.52 (m, 4H); ESI MS m/z 469 [M + H]⁺.

[0392] (h) 1-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염



[0393]

[0394] 화학식: $C_{25}H_{23}F_3N_4O_2$

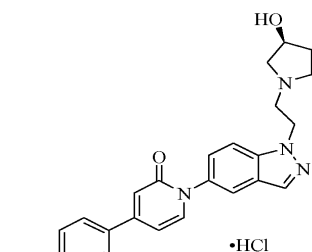
[0395] 정밀 질량: 468.18

[0396] 분자량: 468.47

[0397] CH_2Cl_2 (2 mL) 중 1-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로-메틸)-페닐)피리딘-2(1H)-온 (32 mg, 0.068 mmol)의 용액을 디에틸 에테르 (0.07 mL, 0.07 mmol, 1.0 M) 중 무수 HCl로 처리하였다. 상온에서 15 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 Et_2O (20 mL)로 희석시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 진공 오븐에서 건조시켜 회백색 분말의 표제 화합물 (24 mg, 69%)을 산출하였다: mp 248-250°C (분해); 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.58 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92-7.84 (m, 5H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.95 (br, 2H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 4H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.20 (br, 2H); ESI MS m/z 469 $[M+H]^+$; HPLC (방법 B) 98.9% (AUC), t_R = 14.8 분.

[0398] 실시예 38

[0399] (S)-1-(1-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0400]

[0401] 화학식: $C_{25}H_{23}F_3N_4O_2$

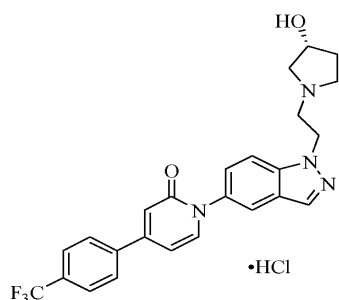
[0402] 정밀 질량: 468.18

[0403] 분자량: 468.47

[0404] 실시예 37의 절차를 따르나 모르폴린을 (5)-피롤리딘-3-올로 대체하여, 회백색 분말의 표제 화합물 (10 mg, 10%)을 제조하였다: 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.65 (br s, 0.4H), 10.41 (br s, 0.6H), 8.28 (br s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.94-7.85 (m, 5H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.90-4.88 (m, 2H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.60 (br, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H); ESI MS m/z 469 $[M+H]^+$; HPLC (방법 B) 98.2% (AUC), t_R = 15.7 분; 선광도 $[\alpha]^{23.5}_D$ -4.3° (c 1.00, 메탄올).

[0405] 실시예 39

[0406] (R)-1-(1-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0407]

[0408] 화학식: $C_{25}H_{23}F_3N_4O_2$

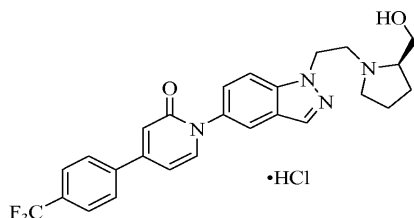
[0409] 정밀 질량: 468.18

[0410] 분자량: 468.47

[0411] 실시예 37의 절차를 따르나 모르폴린을 (R)-피롤리딘-3-올로 대체하여, 회백색 분말의 표제 화합물(23 mg, 22 %)을 제조하였다: 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (br s, 0.3H), 10.31 (br s, 0.5H), 8.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.93-7.84 (m, 5H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 4.90-4.88 (m, 2H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.61-3.60 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.14-3.13 (m, 1H), 3.01-2.99 (m, 1H), 2.25-2.24 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H); ESI MS m/z 469 [M + H] $^+$; HPLC (방법 B) 96.7% (AUC), t_R = 13.9 분; 선광도 [α] $^{23.5}_D$ +3.7° (c 1.00, 메탄올).

[0412] 실시예 40

[0413] (R)-1-(1-(2-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0414]

[0415] 화학식: $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O_2$

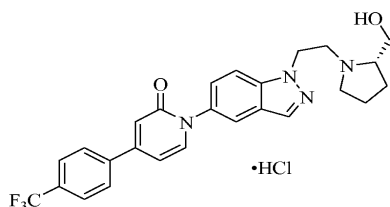
[0416] 정밀 질량: 518.17

[0417] 분자량: 518.96

[0418] 실시예 37의 절차를 따르나 모르폴린을 (R)-피롤리딘-2-일메탄올로 대체하여, 황색 분말의 표제 화합물(88 mg, 58%)을 제조하였다: 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.93-7.85 (m, 5H), 7.54 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H); ESI MS m/z 483 [M + H] $^+$; HPLC (방법 B) 96.4% (AUC), t_R = 15.0 분.

[0419] 실시예 41

[0420] (S)-1-(1-(2-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0421]

[0422]

화학식: $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O_2$

[0423]

정밀 질량: 518.17

[0424]

분자량: 518.96

[0425]

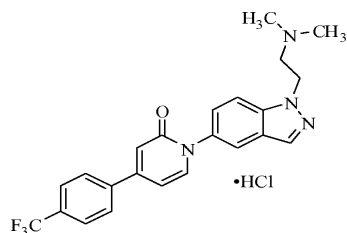
실시예 37의 절차를 따르나 모르폴린을 (S)-피롤리딘-2-일메탄올로 대체하여, 황색 분말의 표제 화합물(76 mg, 50%)을 제조하였다: 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.92-7.83 (m, 5H), 7.54 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H); ESI MS m/z 483 [M + H] $^+$; HPLC (방법 B) 96.4% (AUC), t_R = 16.0 분.

[0426]

실시예 42

[0427]

1-(1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0428]

[0429]

화학식: $C_{23}H_{22}ClF_3N_4O$

[0430]

정밀 질량: 462.14

[0431]

분자량: 462.90

[0432]

실시예 37의 절차를 따르나 모르폴린을 디메틸아민으로 대체하여, 백색 분말의 표제 화합물(45 mg, 100%)을 제조하였다: mp 222-224°C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 2H), 7.92-7.84 (m, 5H), 7.55-7.53 (m, 1H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 4.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65-3.64 (m, 2H), 2.86 (s, 6H); ESI MS m/z A11 [M + H] $^+$; HPLC (방법 B) >99% (AUC), t_R = 14.8 분.

[0433]

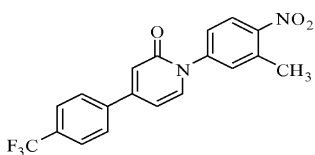
실시예 43

[0434]

1-(1-(2-(피페라진-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염

[0435]

(a) 1-(3-메틸-4-니트로페닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온의 제조



[0436]

[0437]

화학식: $C_{19}H_{13}F_3N_3O_3$

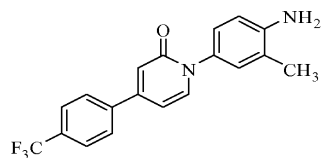
[0438]

정밀 질량: 374.09

[0439] 분자량: 374.31

[0440] DMF(4.0 mL) 중 5-플루오로-2-니트로톨루엔(0.27 g, 2.25 mmol)의 용액에 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)페닐-피리딘-2(1H)-온(0.45 g, 1.87 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.67 g, 2.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 85°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, H_2O (20 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 H_2O (10mL)로 세척하였다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산/EtOAc, 10:1~3:1)에 의해 황색 고체의 표제 화합물(0.45 g, 65%)을 산출하였다: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, J =5.4 Hz, 1H), 8.12-7.89 (m, 5H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

[0441] (b) 1-(4-아미노-3-메틸페닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온



[0442]

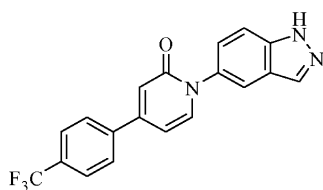
[0443] 화학식: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$

[0444] 정밀 질량: 344.11

[0445] 분자량: 344.33

[0446] 9:1 EtOH/ H_2O (20 mL) 중 1-(3-메틸-4-니트로페닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(0.46 g, 1.2 mmol)의 용액을 철 분말(0.62 g, 11.1 mmol) 및 NH_4Cl (33 mg, 0.61 mmol)에 의해 처리하고, 생성된 현탁액을 환류에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 상기 혼합물이 고온인 동안 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL) 및 MeOH(2 x 25 mL)의 부분에 의해 Celite®를 통해 여과시켰다. 여과물을 1 N NaOH(10mL)와 배합하고 염기성으로 만들었다. 용액을 CH_2Cl_2 (2 x 40 mL)로 추출하고 배합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키며, 여과시키고 농축시켜 황색 고체의 표제 화합물(0.409 g, 100%)을 산출하였다: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J =7.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (dd, J =8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J =1.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J =8.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J =7.0, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.09 (s, 3H).

[0447] (c) 1-(1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온



[0448]

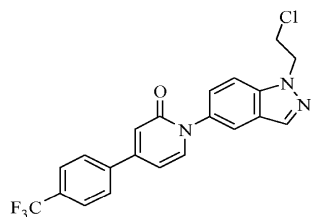
[0449] 화학식: $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$

[0450] 정밀 질량: 355.09

[0451] 분자량: 355.31

[0452] AcOH(12.5 mL) 중 1-(4-아미노-3-메틸페닐)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(0.405 g, 1.22 mmol)의 용액을 H_2O (0.4 mL) 중 NaNO_2 (84.0 mg, 1.22 mmol)의 용액으로 처리하고 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH , 90:9:1)에 의해 황색 고체의 표제 화합물(0.330 g, 76%)을 산출하였다: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.88-7.85 (m, 4H), 7.64 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J =8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J =2.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J =7.0, 2.0 Hz, 1H).

[0453] (d) 1-(1-(2-클로로에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온



[0454]

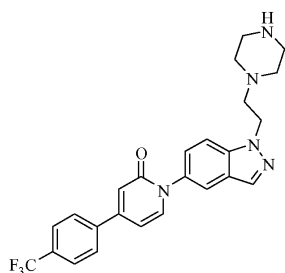
[0455] 화학식: $C_{21}H_{15}ClF_3N_3O$

[0456] 정밀 질량: 417.09

[0457] 분자량: 417.81

[0458] DMSO(2.0 mL) 중 1-(1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(120 mg, 0.338 mmol)의 용액에 2-브로모-1-클로로에탄(485 mg, 3.38 mmol) 및 Cs_2CO_3 (330 mg, 1.01 mmol)를 첨가하고, 반응을 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (25 mL)로 희석시키고 EtOAc(3 x 25 mL)에 의해 추출하였다. 추출물을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키며, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(Biotage 25+M 칼럼, $CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1~98:2)에 의해 표제 화합물(72 mg, 51%)을 산출하였다: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.76- 7.73 (m, 5H), 7.59-7.47 (m, 3H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.53-6.51 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H).

[0459] (e) 1-(1-(2-(피페라진-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온



[0460]

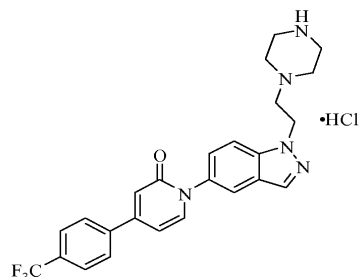
[0461] 화학식: $C_{25}H_{24}F_3N_5O$

[0462] 정밀 질량: 467.19

[0463] 분자량: 467.49

[0464] DMF(2.0 mL) 중 1-(1-(2-클로로에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(72 mg, 0.17 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.12 g, 0.86 mmol), 피페라진(0.29 g, 3.4 mmol) 및 KI(29 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 반응물을 50℃로 3 시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고 H_2O (25 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 25 mL)에 의해 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키며, 여과시키고 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$, 30:1:0~10:1:0.2)에 의해 표제 화합물(65 mg, 80%)을 산출하였다: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.75-7.74 (m, 5H), 7.57-7.76 (m, 3H), 6.92 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 2.89-2.87 (m, 6H), 2.51-2.50 (m, 4H).

[0465] (f) 1-(1-(2-(피페라진-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염



[0466]

[0467] 화학식: $C_{25}H_{25}ClF_3N_5O$

[0468] 정밀 질량: 503.17

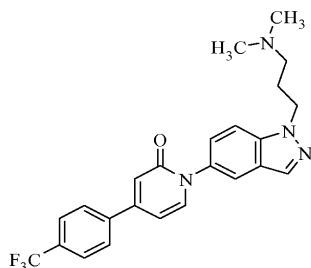
[0469] 분자량: 503.95

[0470] 실시예 37의 단계 (h)의 절차를 따르나 1-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온을 1-(1-(2-(피페라진-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온으로 대체하여, 백색 고체의 표제 화합물(32 mg, 83%)을 제조하였다: mp 222-224°C (분해); 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 2H), 7.92-7.85 (m, 5H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.87-4.85 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 6H), 3.38-3.31 (m, 4H); ESI MS m/z 468 [M + H] $^+$; HPLC (방법 B) 96.2% (AUC), t_R = 13.9 분.

[0471] 실시예 44

[0472] 1-(1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

[0473] (a) 1-(1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온



[0474]

[0475] 화학식: $C_{24}H_{23}F_3N_4O$

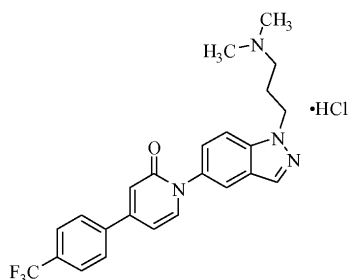
[0476] 정밀 질량: 440.18

[0477] 분자량: 440.46

[0478] DMSO(4.0 mL) 중 1-(1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(278 mg, 0.783 mmol)의 용액에 3-브로모-1-클로로프로판(1.23 g, 7.83 mmol) 및 Cs_2CO_3 (765 mg, 2.35 mmol)를 첨가하고, 반응물을 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (25 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 25 mL)에 의해 추출하였다. 추출물을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키며 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, $CH_2Cl_2/MeOH$, 100:1)로 1-(1-(3-클로로프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온을 산출하였다. DMF(1.0 mL) 중 1-(1-(3-클로로프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(84 mg, 0.19 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.13 g, 0.97 mmol), 디메틸아민(1.94 mL, 3.88 mmol, THF 중 2.0 M) 및 KI(32 mg, 0.19 mmol)를 첨가하고, 반응물을 18 시간 동안 45°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 H_2O (25 mL)로 희석시키며 EtOAc(3 x 25 mL)에 의해 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키며, 여과시키며 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(Biotage 25+ M 칼럼,

CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 50:1:0~20:1:0.1)에 의해 표제 화합물(54 mg, 63%)을 산출하였다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 5H), 7.60-7.43 (m, 3H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.53-6.51 (m, 1H), 4.49 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.13-2.08 (m, 2H).

[0479] (b) 1-(1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염



[0480]

[0481] 화학식: C₂₄H₂₄ClF₃N₄O

[0482] 정밀 질량: 476.16

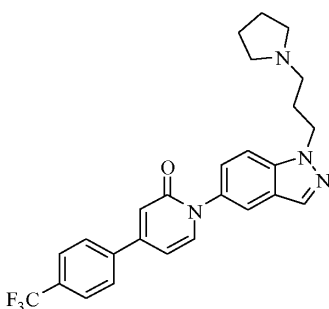
[0483] 분자량: 476.92

[0484] 실시예 37의 단계 (h)의 절차를 따르나 1-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온을 1-(1-(3-(디메틸아미노)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온으로 대체하여, 백색 고체의 표제 화합물(48 mg, 79%)을 제조하였다: mp 209-211°C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88- 7.84 (m, 5H), 7.50-7.48 (m, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.26-2.22 (m, 2H); ESI MS m/z 441 [M + H]⁺; HPLC (방법 B) 98.9% (AUC), t_R = 15.4 분.

[0485] 실시예 45

[0486] 1-(1-(2-(피페라진-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

[0487] (a) 1-(1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온



[0488]

[0489] 화학식: C₂₆H₂₅F₃N₄O

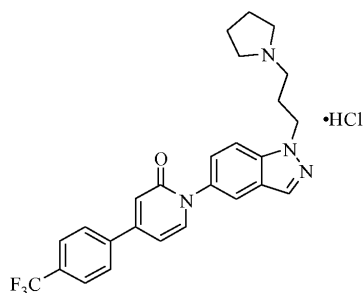
[0490] 정밀 질량: 466.20

[0491] 분자량: 466.50

[0492] DMSO(4.0 mL) 중 1-(1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(278 mg, 0.783 mmol)의 용액에 3-브로모-1-클로로프로판 (1.23 g, 7.83 mmol) 및 Cs₂CO₃(765 mg, 2.35 mmol)를 첨가하고, 반응물을 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(25 mL)로 희석시키고 EtOAc(3 x 25 mL)에 의해 추출하였다. 추출물을 염수(25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키며, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1)에 의해 중간생성물 1-(1-(3-클로로프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온을 산출하였다. DMF(1.0 mL) 중 1-(1-(3-클로로프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오

로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(78 mg, 0.18 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.12 g, 0.90 mmol), 피롤리딘(130 mg, 1.8 mmol) 및 KI (30 mg, 0.18 mmol)을 첨가하고, 반응물을 18 시간 동안 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 H_2O (25 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 H_2O (10 mL)에 의해 세척하였다. 수집된 고체를 EtOAc(20 mL)에 용해시키고 염수(10 mL)로 세척하였다. 세척된 유기 용매를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키며, 농축시켜 표제 화합물(77 mg, 91%)을 산출하였다: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 5H), 7.60-7.42 (m, 3H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.53-6.51 (m, 1H), 4.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.48-2.44 (m, 6H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 4H).

(b) 1-(1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염



화학식: $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O$

정밀 질량: 502.17

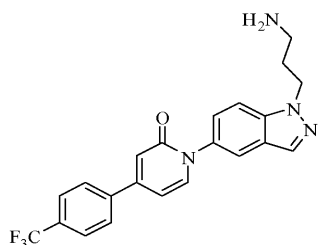
분자량: 502.96

실시예 37의 단계 (h)의 절차를 따르나 1-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온을 1-(1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온으로 대체하여, 황색 고체의 표제 화합물(54 mg, 67%)을 제조하였다: 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d^6$) δ 10.26 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.88-7.84 (m, 5H), 7.49 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H); ESI MS m/z 467 $[M + H]^+$; HPLC (방법 B) 96.8% (AUC), t_R = 15.9 분.

실시예 46

1-(1-(3-(아미노)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

(a) 1-(1-(3-아미노프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온



화학식: $C_{22}H_{19}F_3N_4O$

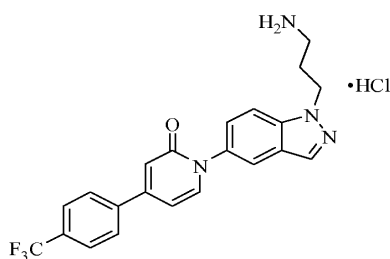
정밀 질량: 412.15

분자량: 412.41

$DMSO$ (4.0 mL) 중 1-(1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(278 mg, 0.783 mmol)의 용액에 3-브로모-1-클로로프로판 (1.23 g, 7.83 mmol) 및 Cs_2CO_3 (765 mg, 2.35 mmol)를 첨가하고, 반응물을 상온

에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O(25 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 25 mL)로 추출하였다. 추출물을 염수(25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키며, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂/MeOH, 100:1)에 의해 1-(1-(3-클로로프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온을 산출하였다. DMF(1.5 mL) 중 1-(1-(3-클로로프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(84 g, 0.20 mmol)의 용액에 칼륨 프탈이미드(41 mg, 0.22 mmol)를 첨가하고 반응물을 4 시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응물을 냉각되도록 하고 H₂O(20 mL)로 희석하고 CH₂Cl₂(3 x 25 mL)에 의해 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 염수(25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키며, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(Biotage 25 + M 칼럼, CH₂Cl₂/MeOH, 50:1~40:1)에 의해 2-(3-(5-(2-옥소-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-1(2H)-일)-1H-인다졸-1-일)프로필)이소인돌린-1,3-디온을 산출하였다. 2-(3-(5-(2-옥소-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-1(2H)-일)-1H-인다졸-1-일)프로필)이소인돌린-1,3-디온(73 mg, 0.13 mmol)을 에탄올아민(1.0 mL)에 용해시키고 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(Biotage 25+ M 칼럼, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 30:1:0.1~10:1:0.2)에 의해 1-(1-(3-아미노프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온을 산출하였다. 1-(1-(3-아미노프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온을 CH₂Cl₂(1.0 mL) 및 Et₃N(30 μL, 0.22 mmol)에 용해시키고, 디-tert-부틸 디카르보네이트(26 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂/MeOH, 40:1)에 의해 tert-부틸-3-(5-(2-옥소-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-1(2H)-일)-1H-인다졸-1-일)프로필카르바메이트를 산출하였다. Tert-부틸-3-(5-(2-옥소-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-1(2H)-일)-1H-인다졸-1-일)프로필카르바메이트를 CH₂Cl₂(1.0 mL) 및 TFA(25 μL, 0.33 mmol)에 용해시켰다. 생성된 용액을 상온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂(10mL)로 희석하고 포화 NaHCO₃로 세척하였다. 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시키며 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 30:1:0.1~20:1:0.1)에 의해 표제 화합물(16 mg, 29%)을 산출하였다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 5H), 7.58-7.44 (m, 3H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H).

[0507] (b) 1-(1-(3-아미노프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염



[0508]

[0509] 화학식: C₂₂H₂₀ClF₃N₄O

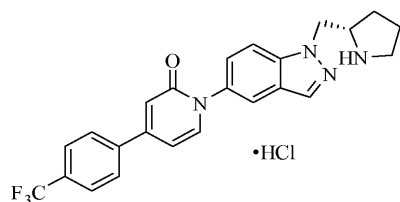
[0510] 정밀 질량: 448.13

[0511] 분자량: 448.87

[0512] 실시예 37의 단계 (h)의 절차를 따르나 1-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온을 1-(1-(3-아미노프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온으로 대체하여, 황색 분말의 표제 화합물(8.4 mg, 52%)을 제조하였다: mp 222-224℃(분해); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89-7.80 (m, 8H), 7.50-7.48 (m, 1H), 6.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H); ESI MS m/z 413 [M + H]⁺; HPLC (방법 B) 97.0% (AUC), t_R = 14.9 분.

[0513] 실시예 47

[0514] (S)-1-(1-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0515]

[0516] 화학식: $C_{24}H_{22}ClF_3N_4O$

[0517] 정밀 질량: 474.14

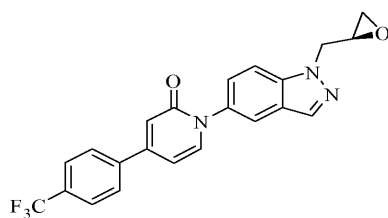
[0518] 분자량: 474.91

[0519] 황산화메틸(5 mL) 중 1-(1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(200 mg, 0.56 mmol), (S)-tert-부틸 2-(브로모메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(GRA-B-188)(298 mg, 1.12 mmol) 및 탄산세슘(732 mg, 2.25 mmol)의 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(2 x 30 mL)에 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 감압 농축시켰다. 소정의 위치이성질체의 단리를 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, Et_2O 내지 9:1 Et_2O /90:1 Et_2O /MeOH /농축 NH_4OH)에 의해 실시하였다. 상기 소정의 위치이성질체(100 mg, 0.18 mmol)에 디클로로메탄(10 mL) 및 트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 상온에서 2 시간 동안 교반시킨 후, 1 N NaOH에 의해 반응물을 pH = 9로 유도하였다. 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 감압 하에 농축시켰다. 건조된 잔류물(87 mg, 0.20 mmol)을 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고 HCl(메탄올 중 1.25 M 용액, 0.22 mL, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 감압 농축시킨 후, 디클로로메탄/헥산에 의해 분쇄시키고, 얻어지는 고체를 디에틸 에테르에 의해 분쇄하였다. 상기 고체를 건조시켜 회백색 고체의 표제 화합물(43 mg, 16%)을 산출하였다: mp 241-245°C; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.05 (br s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.03-7.85 (m, 7H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H); ESI MS m/z 439 $[M + H]^+$; HPLC (방법 B) 98.7% (AUC), t_R = 15.5 분; $[\alpha]_D^{23} +20.5^\circ$ (c 0.13, 메탄올).

[0520] 실시예 48

[0521] (R)-1-(1-(3-(디메틸아미노)-2-히드록시프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

[0522] (a) (S)-1-(1-(옥시란-2-일메틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온



[0523]

[0524] 화학식: $C_{22}H_{16}F_3N_3O_2$

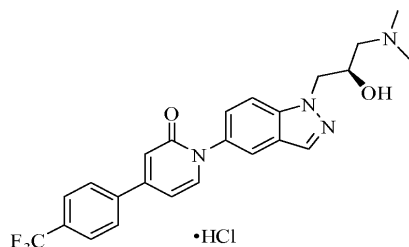
[0525] 정밀 질량: 411.12

[0526] 분자량: 411.38

[0527] 황산화메틸(6 mL) 중 1-(1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(750 mg, 2.11 mmol), (R)-(-)-글리시딜 노실레이트(657 mg, 2.53 mmol) 및 탄산세슘(1.03 g, 3.17 mmol)의 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산에틸(2 x 50 mL)에 의해 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 염수(20 mL)로 추출하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 감압 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 아세트

산에틸)로 정제하여 황색 고체의 표제 화합물(480 mg, 55%)을 산출하였다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 5H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 15, 3.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.88 (app t, J = 4.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 4.5, 2.4 Hz, 1H).

(b) (R)-1-(1-(3-(디메틸아미노)-2-히드록시프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염



화학식: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$

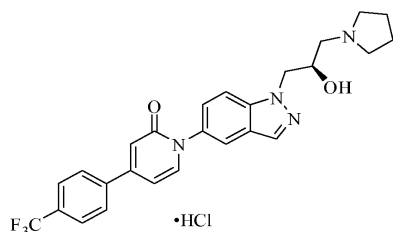
정밀 질량: 492.15

분자량: 492.92

테트라히드로푸란(5 mL) 중 (S)-1-(1-(옥시란-2-일메틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-피리딘-2(1H)-온(200 mg, 0.48 mmol)에 LiClO_4 (775 mg, 7.3 mmol)를 첨가한 후, 디메틸아민(테트라히드로푸란 중 2 M 용액 2.4 mL, 4.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45°C의 오일 베스에서 4.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하고, 물(25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척하며, 건조시키고(Na_2SO_4), 감압 농축시켰다. 상기 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 내지 90:9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /농축 NH_4OH)에 의해 정제하였다. 건조된 잔류물(160 mg, 0.35 mmol)을 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, HCl(메탄올 중 1.25 M 용액, 0.31 mL, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 감압 하에 농축시키고 건조시켜 황색 고체의 표제 화합물(190 mg, 80%)을 산출하였다: mp 210-213°C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.89-7.84 (m, 5H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.01 (br s, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.40 (br s, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.78 (d, J = 4.5 Hz, 3H); ESI MS m/z 457 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 B) 96.5% (AUC), t_R = 14.4 분; $[\alpha]_D^{23} +10.4^\circ$ (c 0.11, 메탄올).

실시예 49

(R)-1-(1-(2-히드록시-3-(피롤리딘-1-일)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



화학식: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$

정밀 질량: 518.17

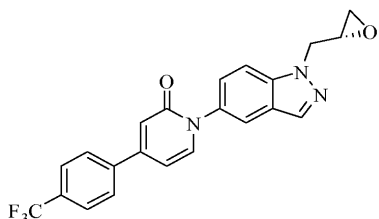
분자량: 518.96

[0540] 테트라히드로푸란(5 mL) 중 (S)-1-(1-(옥시란-2-일메틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-피리딘-2(1H)-온(200 mg, 0.48 mmol)에 LiClO₄(775 mg, 7.28 mmol)를 첨가한 후, 피롤리딘(0.41 mL, 4.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃의 오일 베스에서 4.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하고, 물(25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척하며, 건조시키고(Na₂SO₄), 감압 농축시켰다. 상기 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH 내지 90:9:1 CH₂Cl₂/MeOH/농축 NH₄OH)에 의해 정제하였다. 건조된 잔류물(197 mg, 0.41 mmol)을 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, HCl(메탄올 중 1.25 M 용액, 0.36 mL, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 감압 농축시키고 건조시켜 황색 고체의 표제 화합물(194 mg, 78%)을 산출하였다: mp 116-119℃; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.89-7.82 (m, 5H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 4.33 (br s, 1H), 3.56-2.90 (br m, 6H), 1.89 (br s, 4H); ESI MS m/z 483 [M + H]⁺; HPLC (방법 B) >99% (AUC), t_R = 14.5 분; [α]_D²³ +10.8° (c 0.11, 메탄올).

[0541] 실시예 50

[0542] (S)-1-(1-(3-(디메틸아미노)-2-히드록시프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

[0543] (a) (R)-1-(1-(옥시란-2-일메틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온



[0544]

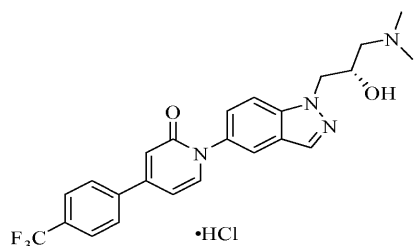
[0545] 화학식: C₂₂H₁₆F₃N₃O₂

[0546] 정밀 질량: 411.12

[0547] 분자량: 411.38

[0548] 황산화메틸(10 mL) 중 1-(1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(1.1 g, 3.1 mmol), (S)-(+)-글리시딜 노실레이트(0.96 g, 3.7 mmol) 및 탄산세슘(1.5 g, 4.6 mmol)의 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산에틸(2 x 50 mL)에 의해 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키며(Na₂SO₄), 감압 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 아세트산에틸)에 의해 정제하여 황색 고체의 표제 화합물(510 mg, 40%)을 산출하였다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 5H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 15.5, 3.5 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 15.0, 5.5 Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.88 (app t, J = 4.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H).

[0549] (b) (S)-1-(1-(3-(디메틸아미노)-2-히드록시프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염



[0550]

[0551]

화학식: $C_{24}H_{24}ClF_3N_4O_2$

[0552]

정밀 질량: 492.15

[0553]

분자량: 492.92

[0554]

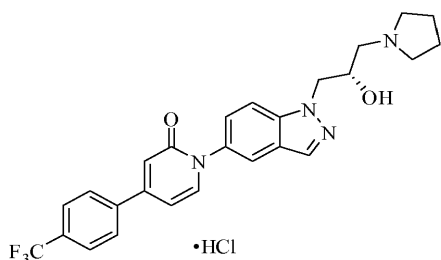
테트라히드로푸란(5 mL) 중 (R)-1-(1-(옥시란-2-일메틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)피리딘-2(1H)-온(230 mg, 0.56 mmol)에 $LiClO_4$ (892 mg, 8.38 mmol)를 첨가한 후, 디메틸아민(테트라히드로푸란 중 2 M 용액 2.8 mL, 5.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45°C의 오일 배스에서 3.75 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄(50 mL)으로 희석시키며, 물(25 mL) 및 염수(25 mL)로 세척하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 감압 농축시켰다. 상기 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 9:1 CH_2Cl_2 /MeOH 내지 90:9:1 CH_2Cl_2 /MeOH/농축 NH_4OH)에 의해 정제하였다. 건조된 잔류물(198 mg, 0.43 mmol)을 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, HCl(메탄올 중 1.25 M 용액, 0.38 mL, 0.47 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고 건조시켜 황색 고체의 표제 화합물(198 mg, 71%)을 산출하였다: 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.42 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.88-7.80 (m, 5H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 2.92-2.88 (br m, 2H), 2.58 (br s, 6H); ESI MS m/z 457 $[M + H]^+$; HPLC (방법 B) >99% (AUC), t_R = 14.5 분; $[\alpha]_D^{23}$ - 9.5° (c 0.14, 메탄올).

[0555]

실시예 51

[0556]

(S)-1-(1-(2-히드록시-3-(피롤리딘-1-일)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0557]

[0558]

화학식: $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O_2$

[0559]

정밀 질량: 518.17

[0560]

분자량: 518.96

[0561]

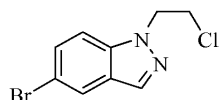
테트라히드로푸란(5 mL) 중 (R)-1-(1-(옥시란-2-일메틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(250 mg, 0.61 mmol)에 $LiClO_4$ (969 mg, 9.11 mmol)를 첨가한 후, 피롤리딘(0.51 mL, 6.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45°C의 오일 배스에서 3.75 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하며, 물(25 mL), 염수(25 mL)로 세척하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 감압 농축시켰다. 상기 물질을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 9:1 CH_2Cl_2 /MeOH 내지 90:9:1 CH_2Cl_2 /MeOH/농축 NH_4OH)에 의해 정제하였다. 건조된 잔류물(233 mg, 0.48 mmol)을 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, HCl(메탄올 중 1.25 M 용액, 0.42 mL, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물 감압 농축시키고 건조시켜 황색 고체로서 표제 화합물

(240 mg, 76%)을 산출하였다: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.89-7.80 (m, 5H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.25-2.75 (br m, 6H), 1.85 (br s, 4H); ESI MS m/z 483 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 B) >99% (AUC), t_R = 15.1 분; $[\alpha]_D^{23}$ -11.3° (c 0.11, 메탄올).

[0562] 실시예 52

[0563] (+)-1-(1-(2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

[0564] (a) 5-브로모-1-(2-클로로에틸)-1H-인다졸



[0565]

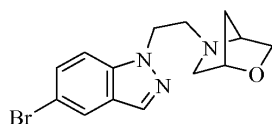
[0566] 화학식: $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrClN}_2$

[0567] 정밀 질량: 257.96

[0568] 분자량: 259.53

[0569] 1-브로모-2-클로로에탄(2.9 mL, 35 mmol)을 N_2 하에 DMSO (50 mL) 중 5-브로모-1H-인다졸(4.302 g, 21.95 mmol) 및 Cs_2CO_3 (28.56 g, 87.81 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 25°C에서 6 시간 동안 교반하였다. H_2O (50 mL)를 첨가하고 생성된 현탁액을 얼음조에서 냉각시켰다. 상기 현탁액을 여과시키고, 고체를 감압 하에 건조시켜 분홍색 분말을 산출하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(19:1~5:2 헥산/ EtOAc)에 의해 백색 고체의 표제 화합물(3.094 g, 54%)을 산출하였다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H).

[0570] (b) 5-(2-(5-브로모-1H-인다졸-1-일)에틸)-(1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄



[0571]

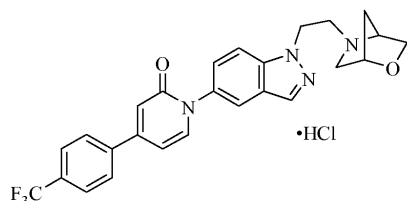
[0572] 화학식: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}$

[0573] 정밀 질량: 321.05

[0574] 분자량: 322.20

[0575] 5-브로모-1-(2-클로로에틸)-1H-인다졸(183 mg, 0.703 mmol)을 N_2 하에 DMF (10 mL) 중 (1S,4S)-(+)-5-아자-2-옥사비시클로[2.2.1]헵탄 염산염(286 mg, 2.11 mmol), K_2CO_3 (485 mg, 3.52 mmol) 및 KI (117 mg, 0.703 mmol)에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 90°C에서 19 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 냉각시키고, H_2O (10 mL)를 첨가하였다. 상기 수용액을 EtOAc 에 의해 추출하고, 배합된 유기 추출물을 염수로 세척하였다. 유기 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 맑은 점성 오일을 산출하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(100:0~0:100 헥산/(9:0.9:0.1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$))에 의해 맑은 오일의 표제 화합물(88 mg, 39%)을 산출하였다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.92 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 3.34 (br s, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.92 (d, J = 21.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 9.9, 1.5 Hz, 1H), 2.47 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.79-1.60 (m, 1H).

[0576] (c) (+)-1-(1-(2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온 염산염



[0577]

[0578] 화학식: $C_{26}H_{24}ClF_3N_4O_2$

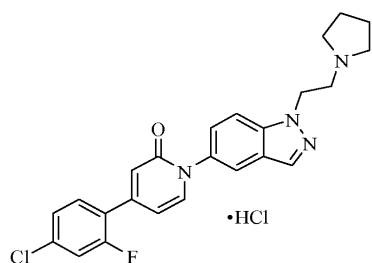
[0579] 정밀 질량: 516.15

[0580] 분자량: 516.94

[0581] DMSO(5 mL) 중 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2(1H)-온(54 mg, 0.23 mmol), 5-(2-(5-브로모-1H-인다졸-1-일)에틸)-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄(88 mg, 0.27 mmol), CuI(52 mg, 0.27 mmol), 8-히드록시퀴놀린 (7.0 mg, 0.045 mmol) 및 CS_2SO_4 (81 mg, 0.25 mmol)의 현탁액을 감압 하에 45 분 동안 탈기시켰다. 상기 현탁액을 Ar 하에 투입하고 교반과 함께 130℃에서 22 시간 동안 가열하였다. 상기 현탁액을 냉각시키고, NH_4OH 를 첨가하고 생성된 현탁액을 25℃에서 30 분 동안 교반하였다. 상기 현탁액을 4:1 CH_2Cl_2 /(9:1 $MeOH/NH_4OH$)의 실리카 겔의 플러그에 통과시켰다. 여과물의 상을 분리하고 수성상을 CH_2Cl_2 에 의해 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키며, 감압 농축시켜 점성 오일을 산출하였다. 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(헥산/(9:0.9:0.1 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$) 100:0~9:1)에 의해 점성 오일 13 mg을 산출하였다. Et_2O (0.03 mL, 0.03 mmol) 중 1.0 M HCl을 N_2 하에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 상기 점성 오일의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 농축시켜 회백색 분말의 표제 화합물(14 mg, 12%)을 산출하였다: mp 148-150℃; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.62-10.50 (m, 0.4H), 10.21-10.09 (m, 0.6H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.96-7.80 (m, 5H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.93-4.86 (m, 2H), 4.70 (s, 0.6H), 4.61-4.52 (m, 1.4H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 0.4H), 4.07-4.01 (m, 0.6H), 3.92-3.79 (m, 1.2H), 3.77 (d, J = 8.5 Hz, 0.6H), 3.71-3.60 (m, 0.8H), 3.59-3.54 (m, 0.6H), 3.51-3.43 (m, 0.4H), 3.22 (d, J = 12.0 Hz, 0.6 H), 2.64 (s, 0.4H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.12 (d, J = 11.5 Hz, 0.4H), 2.05-1.99 (m, 1H); ESI MS m/z 481 $[M + H]^+$; $[\alpha]_D^{24} + 15.0^\circ$ (c 1.00, MeOH).

[0582] 실시예 53

[0583] 4-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1-(1-(2-(피리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0584]

[0585] 화학식: $C_{24}H_{23}ClF_2N_4O$

[0586] 정밀 질량: 472.12

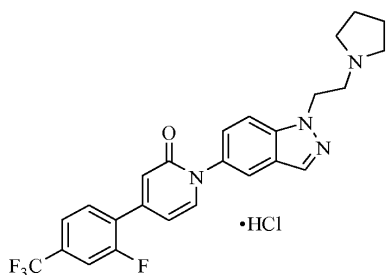
[0587] 분자량: 473.37

[0588] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 2-플루오로-4-클로로페닐보론산으로 대체하여, 오렌지색 고체의 표제

화합물(26.7 mg, 28%)을 제조하였다: mp 215-230°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56-7.53 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.76-6.73 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H); ESI MS m/z 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 13.1 분.

[0589] 실시예 54

[0590] 4-(4-(트리플루오로메틸)-2-플루오로페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0591]

[0592] 화학식: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}$

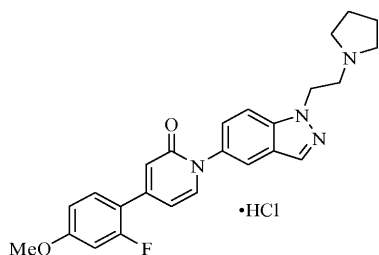
[0593] 정밀 질량: 506.15

[0594] 분자량: 506.92

[0595] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 2-플루오로-4-메톡시페닐보론산으로 대체하여, 갈색 고체의 표제 화합물(40.8 mg, 40%)을 제조하였다: mp 80-95°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 3H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.57-7.54 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 4.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 471 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (방법 C) 96.1% (AUC), t_R = 13.6 분.

[0596] 실시예 55

[0597] 4-(4-메톡시-2-플루오로페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0598]

[0599] 화학식: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2$

[0600] 정밀 질량: 468.17

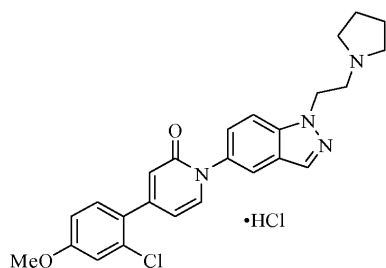
[0601] 분자량: 468.95

[0602] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 2-플루오로-4-메톡시페닐보론산으로 대체하여, 갈색-오렌지색 고체의 표제 화합물(82.4 mg, 86%)을 제조하였다: mp 230-240°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55-7.53 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.93-6.91 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.88-6.86 (dd, J = 13.2,

2.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 4.89 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H); ESI MS m/z 433 [M + H]⁺; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 12.6 분.

[0603] 실시예 56

[0604] 4-(4-메톡시-2-클로로페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0605]

[0606] 화학식: C₂₅H₂₆Cl₂N₄O₂

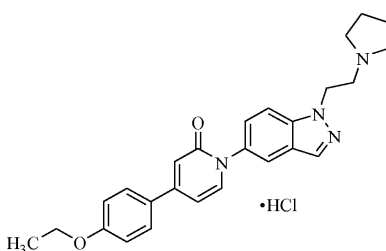
[0607] 정밀 질량: 484.14

[0608] 분자량: 485.41

[0609] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 2-클로로-4-메톡시페닐보론산으로 대체하여, 갈색-오렌지색 고체의 표제 화합물(67.3 mg, 37%)을 제조하였다: mp 225-235°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.56-7.54 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04-7.02 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.65-6.63 (dd, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88-3.87 (m, 5H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H); ESI MS m/z 449 [M + H]⁺; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 12.9 분.

[0610] 실시예 57

[0611] 4-(4-에톡시페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0612]

[0613] 화학식: C₂₆H₂₉ClN₄O₂

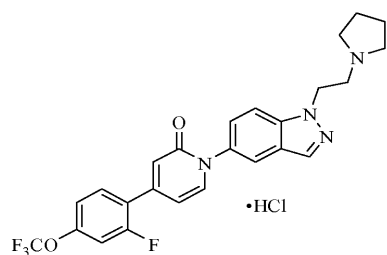
[0614] 정밀 질량: 464.20

[0615] 분자량: 464.99

[0616] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 4-에톡시페닐보론산으로 대체하여, 오렌지색 고체의 표제 화합물(54.5 mg, 23%)을 제조하였다: mp 255-265°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 3H), 7.55-7.52 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.07- 7.04 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 2H), 4.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI MS m/z 429 [M + H]⁺; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 13.1 분.

[0617] 실시예 58

[0618] 4-(4-(트리플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0619]

[0620] 화학식: $C_{25}H_{23}ClF_4N_4O_2$

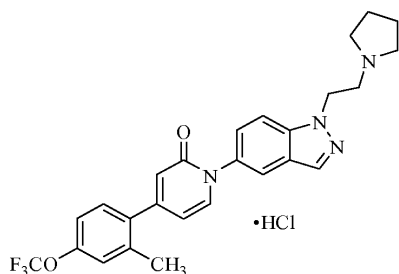
[0621] 정밀 질량: 522.14

[0622] 분자량: 522.92

[0623] 실시예 30의 절차에 따라, 2-브로모-5-메틸피리딘을 1-브로모-2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤젠으로 대체하여, 황색 고체의 표제 화합물(24.1 mg, 19%)을 제조하였다: mp 215-225°C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.56-7.54 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 4.89 (t, J = 5.8, 2H), 3.87 (t, J = 5.8, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 4H); ESI MS m/z 487 $[M + H]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 14.3 분.

[0624] 실시예 59

[0625] 4-(4-(트리플루오로메톡시)-2-메틸페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0626]

[0627] 화학식: $C_{26}H_{26}ClF_3N_4O_2$

[0628] 정밀 질량: 518.17

[0629] 분자량: 518.96

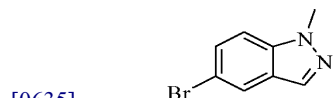
[0630] 실시예 30의 절차를 따라, 2-브로모-5-메틸피리딘을 1-브로모-2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤젠으로 대체하여, 오렌지색 고체의 표제 화합물(49.0 mg, 21%)을 제조하였다: mp 185-195°C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57-7.55 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.56-6.54 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.7, 2H), 3.88 (t, J = 5.7, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 2H); ESI MS m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 14.7 분.

[0631] 실시예 60

[0632] 4-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘 2(1H)-온 염산염의 제조:

[0633] (a) 5-브로모-1-메틸-1H-인다졸

[0634] Beilstein 등록 번호 127881



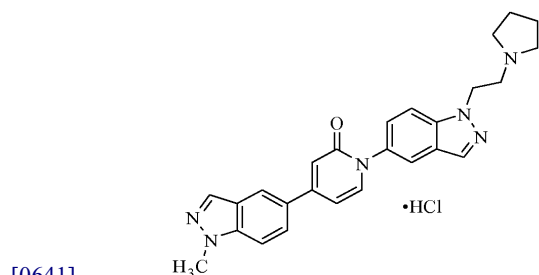
[0636] 화학식: $C_8H_7BrN_2$

[0637] 정밀 질량: 209.98

[0638] 분자량: 211.06

[0639] DMSO(15 mL) 중 5-브로모-1H-인다졸(1.0 g, 5.07 mmol)의 용액에 요오도메탄(0.41 mL, 6.6 mmol) 및 K_2CO_3 (3.4 g, 25 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고; 이어서 상기 반응물을 염화메틸렌(100 mL)으로 희석하고 5% LiCl 용액으로 세척하였다(4x). 유기물을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(40 g ISCO 칼럼, 헥산/EtOAc, 100:0~70:30)에 의한 정제로 백색 분말의 표제 화합물(532 mg, 50%)을 산출하였다: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47-7.44 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

[0640] (b) 4-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘 2(1H)-온 염산염



[0642] 화학식: $C_{26}H_{27}ClN_6O$

[0643] 정밀 질량: 474.19

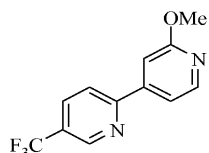
[0644] 분자량: 474.99

[0645] 실시예 30의 절차를 따르나 2-브로모-5-메틸피리딘을 5-브로모-1-메틸-1H-인다졸로 대체하여, 오렌지색 고체의 표제 화합물(18.0 mg, 11%)을 제조하였다: mp 55-65°C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.80-7.78 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.58-7.55 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 4.90 (t, J = 5.7, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.88 (t, J = 5.7, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H) 2.07-1.99 (m, 2H); ESI MS m/z 439 $[M + H]^+$; HPLC (방법 C) 96.5% (AUC), t_R = 11.0 분.

[0646] 실시예 61

[0647] 1-(1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리딘-2(1H)-온 염산염

[0648] (a) 2'-메톡시-5-(트리플루오로메틸)-2,4'-비피리딘



[0649]

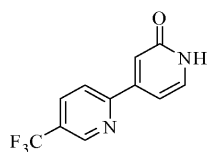
[0650] 화학식: $C_{12}H_9F_3N_2O$

[0651] 정밀 질량: 254.07

[0652] 분자량: 254.21

[0653] 2-브로모-5-트리플루오로메틸피리딘(410 mg, 2.13 mmol), 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘(500 mg, 1.81 mmol), K_2CO_3 (749 mg, 5.43 mmol) 및 [1,1'-비스-(디포스페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II)($PdCl_2dppf$)(74 mg, 0.091 mmol)을 DMSO(2 mL)에서 진공 하에 30 분 동안 교반하였다. 플라스크를 질소에 의해 플러쉬 처리하고, 상기 혼합물을 30 분 동안 90℃로 가열하였다. 냉각 시, 혼합물을 염화메틸렌으로 희석시키고, 5% 염화리튬 용액으로 세척하며(5x), 건조시키고, 농축시키며, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산/아세트산에틸, 97:3~75:25)에 의해 정제하여 백색 고체의 표제 화합물(337 mg, 62%)을 산출하였다: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06- 8.02 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52-7.49 (dd, J = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.52 (s, 3H).

[0654] (b) 4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리딘-2(1H)-온



[0655]

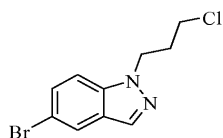
[0656] 화학식: $C_{11}H_7F_3N_2O$

[0657] 정밀 질량: 240.05

[0658] 분자량: 240.18

[0659] 2'-메톡시-5-(트리플루오로메틸)-2,4'-비피리딘(337 mg, 1.32 mmol)을 120℃의 농축 염산(200 mL)에서 18 시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH(100 mL)에 용해시키고 6 N NaOH에 의해 염기성을 만들며, 대부분의 용매가 제거될 때까지 재농축시켰다. 고체를 여과시키고, 물로 세척하며, 직공 하에 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물(289 mg, 89%)을 산출하였다: 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.08 (s, 1H) 9.10 (s, 1H), 8.36-8.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.8, 1H), 7.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H).

[0660] (c) 5-브로모-1-(3-클로로프로필)-1H-인다졸



[0661]

[0662] 화학식: $C_{10}H_{10}BrClN_2$

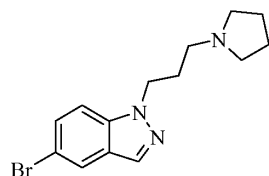
[0663] 정밀 질량: 271.97

[0664] 분자량: 273.56

[0665] DMSO(15 mL) 중 5-브로모-1H-인다졸 (3.0 g, 15 mmol)의 용액에 1-브로모-3-클로로프로판 (2.0 mL, 20 mmol)

및 K_2CO_3 (6.33 g, 45.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 72 시간 동안 교반하고; 이어서 반응물을 염화 메틸렌(100 mL)로 희석하고 5 % LiCl 용액으로 세척하였다(4x). 유기물을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키며 (Na_2SO_4), 여과시키고, 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(40 g ISCO 칼럼, 헥산/EtOAc, 95:5~65:35)에 의한 정제로 백색 분말의 표제 화합물(2.14 g, 51%)을 산출하였다: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, J= 0.5, 1H), 7.87 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.48-7.45 (dd, J= 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J= 6.4 Hz, 2H) 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H) 2.42-2.37 (m, 2H); ESI MS m/z 273 [M + H]⁺.

[0666] (d) 5-브로모-1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-1H-인다졸



[0667]

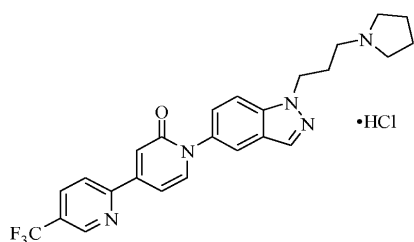
[0668] 화학식: $C_{14}H_{18}BrN_3$

[0669] 정밀 질량: 307.07

[0670] 분자량: 308.22

[0671] DMF(40 mL) 중 5-브로모-1-(3-클로로프로필)-1H-인다졸(2.14 g, 7.84 mmol)의 용액에 요오드화칼륨(1.3 mg, 7.8 mmol) 및 K_2CO_3 (5.40 g, 39.2 mmol)을 $N_2(g)$ 하에 첨가하였다. 이어서, 피롤리딘(17.2 mL, 26.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 20 시간 동안 가열하였다. 반응물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 5% LiCl 용액으로 세척하였다(4x). 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키며, 농축시켜 갈색 오일의 표제 화합물(2.48 g, 정량)을 산출하였다: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45-7.41 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J= 6.7 Hz, 1H), 2.44-2.36 (m, 6H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 4H); ESI MS m/z 308 [M + H]⁺.

[0672] (e) 1-(1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-1H-인다졸-5-일)-4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리딘-2(1H)-온 염산염



[0673]

[0674] 화학식: $C_{25}H_{25}ClF_3N_5O$

[0675] 정밀 질량: 503.17

[0676] 분자량: 503.95

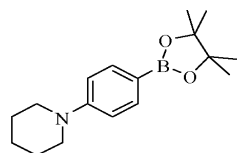
[0677] 5-브로모-1-(3-(피롤리딘-1-일)프로필)-1H-인다졸(137 mg, 0.444 mmol) 및 4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피리딘-2(1H)-온(82 mg, 0.342 mmol)을 실시예 37(단계 e 및 h)에 따라 반응시켜 황색 고체의 표제 화합물(57.9 mg, 29%)을 산출하였다: mp 110-120℃; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.29-8.27 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.53-7.51 (dd, J= 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 7.27-7.25 (dd, J= 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.63 (t, J= 6.5, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.27- 3.24 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H) 2.03-1.99 (m, 2H); ESI MS m/z 468 [M + H]⁺; HPLC (방법

D) >99% (AUC), $t_R = 18.0$ 분.

실시예 62

4-(4-(피페리딘-1-일)페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

(a) 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페리딘



화학식: $C_{17}H_{26}BNO_2$

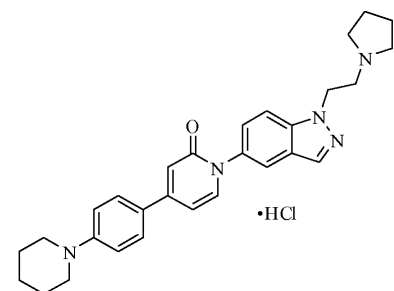
정밀 질량: 287.21

분자량: 287.20

DMSO(6 mL) 중 1-(4-브로모페닐)피페리딘 (250 mg, 1.04 mmol)의 용액에 비스-피나콜라토디보론(314 mg, 1.24 mmol) 및 KOAc(306 mg, 3.12 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 진공 하에 30 분 동안 탈기시키고, 이어서 플라스크를 $N_2(g)$ 로 플러쉬 처리하였다. $PdCl_2dppf$ (85 mg, 0.104 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 20 시간 동안 $60^\circ C$ 로 가열하였다. 이어서, 냉각 시, 반응물을 염화메틸렌(50 mL)로 희석시키고, 5% LiCl 용액으로 세척하였다(4x). 유기물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키며, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(12 g ISCO 칼럼, 염화메틸렌/[MeOH/ NH_4OH 10:1]), 100:0~85:15)에 의해 정제하여 백색 분말의 표제 화합물(262 mg, 86%)을 산출하였다:

ESI MS m/z 288 $[M + H]^+$.

(b) 4-(4-(피페리딘-1-일)페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염



화학식: $C_{29}H_{34}ClN_5O$

정밀 질량: 503.25

분자량: 504.07

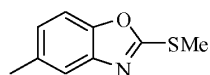
실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페리딘(268 mg, 0.434 mmol)로 대체하여, 오렌지색 고체의 표제 화합물(54.5 mg, 23%)을 제조하였다: 융점 (mp) $80-90^\circ C$; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 4H), 7.55-7.53 (dd, $J = 9.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.87-6.85 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.72-3.66 (m, 6H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.18-2.16 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 6H), 1.83 (m, 2H); ESI MS m/z 468 $[M + H]^+$; HPLC (방법 C) 97.1% (AUC), $t_R = 10.2$ 분.

실시예 63

4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

(a) 5-메틸-2-(메틸티오)벤조[d]옥사졸

[0695] Beilstein 등록 번호 4849575



[0696]

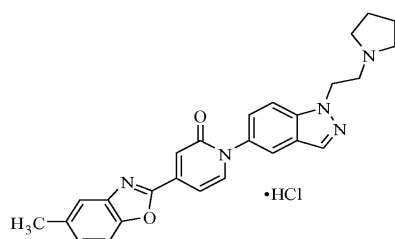
[0697] 화학식: C₉H₉NOS

[0698] 정밀 질량: 179.04

[0699] 분자량: 179.24

[0700] 아세톤(50 mL) 중 5-메틸벤조사졸린-2-티온(1.0 g, 6.2 mmol)의 용액에 요오도메탄(0.6 mL, 9.9 mmol) 및 K₂CO₃(3.4 mg, 24.8 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 N₂(g)로 플러쉬 처리하고, 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 아세톤으로 세정한 후, 유기물을 농축시켰다. 생성된 고체를 EtOAc에 용해시키고, 물로 세척하였다(3x). 상기 유기물을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과시키며, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(12 g ISCO 칼럼, 헥산/EtOAc, 95:5~70:30)에 의해 정제하여 백색 분말의 표제 화합물(1.04 g, 93%)을 산출하였다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.06-7.02 (dd, J= 8.3, 0.9 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ESI MS m/z 180 [M + H]⁺.

[0701] (b) 4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염



[0702]

[0703] 화학식: C₂₆H₂₆ClN₅O₂

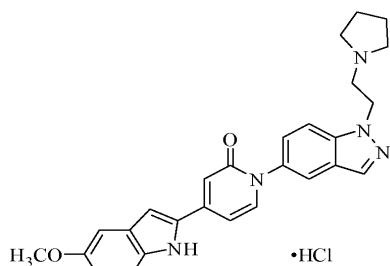
[0704] 정밀 질량: 475.18

[0705] 분자량: 475.97

[0706] 1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)-4-(트리메틸스틸)피리딘-2(1H)-온(실시예 30, 단계 (a)에 따라 제조)(250 mg, 0.530 mmol), 5-메틸-2-(메틸티오)벤조[d]옥사졸(198 mg, 1.11 mmol), 브롬화구리(II)(331 mg, 1.16 mmol) 및 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀(61 mg, 0.053 mmol)을 질소 분위기 하 건조 THF(6 mL)에서 교반하였다. 상기 혼합물을 20 시간 동안 70℃로 가열하였다. 냉각 시, 상기 혼합물을 THF로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과시키며, THF/염화메틸렌으로 세정하였다. 상기 유기물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피(염화메틸렌 및 메탄올/암모니아(10:1)에 의해 용리하는 40 g ISCO 칼럼; 40 mL/분에서 35 분에 걸친 100% 염화메틸렌 ~ 15% 메탄올/암모니아)에 의해 정제한 후, 분취용 HPLC에 의해 추가로 정제하였다. 적절한 분획을 농축시키고, 염화메틸렌 및 Na₂CO₃ 사이에서 분할시켰다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키며, 농축시켜 유리 염기를 제공하였다. 이를 염화메틸렌(2 mL)에 용해시키고 Et₂O 중 1 당량의 2 M HCl로 처리하며, 상기 혼합물을 농축시켜 황색 고체의 표제 화합물(55.8 mg, 24%)을 산출하였다: mp 270-280℃; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.58-7.55 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.22 (dd, J= 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.7, 2H), 3.88 (t, J = 5.7, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H) 2.04-2.01 (m, 2H); ESI MS m/z 440 [M + H]⁺; HPLC (방법 C) 98.7% (AUC), t_R = 13.1 분.

[0707] 실시예 64

[0708] 4-(5-메톡시-1H-인돌-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0709]

[0710] 화학식: $C_{27}H_{28}ClN_5O_2$

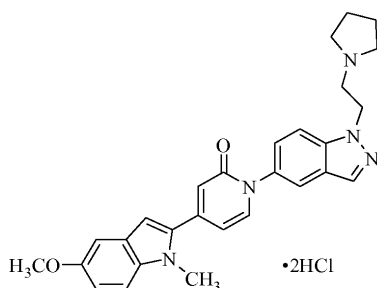
[0711] 정밀 질량: 489.19

[0712] 분자량: 490.00

[0713] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 5-메톡시인돌-2-보론산으로 대체하여, 황색 고체의 표제 화합물(67 mg, 68%)을 제조하였다: mp 275-280°C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68-7.67 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.55-7.52 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.90-6.88 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77-3.67 (br m, 2H), 3.22-3.12 (br m, 2H), 2.20-2.11 (br m, 2H), 2.08- 1.97 (br m, 2H); ESI MS m/z 454 $[M + H]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R = 12.4 분.

[0714] 실시예 65

[0715] 4-(5-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 이염산염의 제조



[0716]

[0717] 화학식: $C_{28}H_{31}Cl_2N_5O_2$

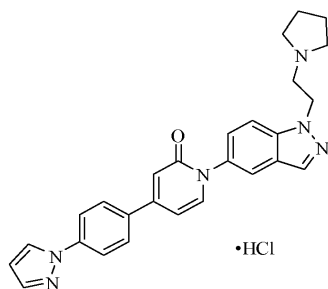
[0718] 정밀 질량: 539.19

[0719] 분자량: 540.48

[0720] 질소 분위기 하에서 4-(5-메톡시-1H-인돌-2-일)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온(47 mg, 0.10 mmol)을 DMF(5 mL)에 용해시키고, NaH(60% 분산액, 5 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 20 분 후에 MeI(21 mg, 9.3 μ L, 0.15 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 고체를 여과시키고, 분취용 HPLC에 의해 정제하며, 실시예 1에서와 같이 이염산염으로 전환시켜 황색 고체의 표제 화합물(10 mg, 18 %)을 산출하였다: 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.57-7.55 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96- 6.94 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 3H), 4.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (br m, 2H), 3.18 (br m, 2H), 2.17 (br m, 2H), 2.03 (br m, 2H); ESI MS m/z 468 $[M + H]^+$; HPLC (방법 C) 98.8% (AUC), t_R = 12.8 분.

[0721] 실시예 66

[0722] 4-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0723]

[0724] 화학식: $C_{27}H_{27}ClN_6O$

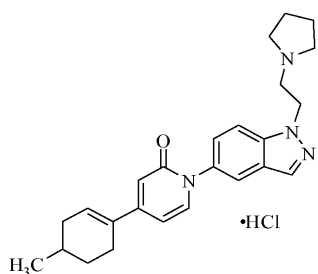
[0725] 정밀 질량: 486.19

[0726] 분자량: 487.00

[0727] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 4-(1H-피라졸-1-일)페닐보론산으로 대체하여, 갈색 고체의 표제 화합물 (64 mg, 60%)을 제조하였다: mp 271-275°C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 5H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.56-7.54 (d, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.76-3.68 (br m, 2H), 3.21-3.13 (br m, 2H), 2.22-2.12 (br m, 2H), 2.08-1.96 (br m, 2H); ESI MS m/z 451 $[M + H]^+$; HPLC (방법 C) 95.1% (AUC), t_R = 11.7 분.

[0728] 실시예 67

[0729] 4-(4-메틸시클로헥스-1-에닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조

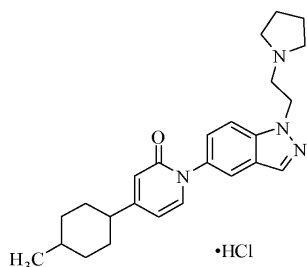


[0730]

[0731] 실시예 1의 절차를 따르나 페닐보론산을 4-메틸시클로헥스-1-에닐보론산으로 대체하여, 오렌지색 고체의 표제 화합물(76 mg, 54%)을 제조하였다: mp 256-260°C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49-7.47 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.70-6.68 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.57-6.54 (m, 2H), 4.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ESI MS m/z 403 $[M + H]^+$; HPLC (방법 C) >99% (AUC), t_R =13.4 분.

[0732] 실시예 68

[0733] 4-(4-메틸시클로헥실)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온 염산염의 제조



[0734]

[0735] 화학식: $C_{25}H_{33}ClN_4O$

[0736] 정밀 질량: 440.23

[0737] 분자량: 441.01

[0738] 4-(4-메틸시클로헥스-1-에닐)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온(50 mg, 0.12mmol)을 실시예 1(단계 d)의 절차에 따라 반응시켜 백색 고체의 표제 화합물(E 및 Z 이성질체의 혼합물)(31 mg, 60%)을 산출하였다: mp 80-85°C; 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 6.54-6.45 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 3.71-3.64 (br m, 2H), 3.29-3.28 (br m, 3H), 2.61-2.55 (t, J = 8.5, 0.6 Hz, 0.6H), 2.48-2.41 (t, J = 13.2 Hz, 0.4H), 2.02 (s, 4H), 1.97-1.67 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 3H), 1.34 (q, J = 13.1 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H); ESI MS m/z 405 $[M + H]^+$; HPLC (방법 C) 98.6% (AUC), t_R = 13.4 분.

[0739] 인간 멜라닌 농축 호르몬(MCHi) 수용체에 대한 결합 분석

[0740] 인간 MCH₁ 수용체에 대한 화합물의 친화도의 평가는 문헌[MacDonald et al, "Molecular characterization of the melanin-concentrating hormone/receptor complex: identification of critical residues involved in binding and activation", *Mol Pharmacol*, 58.:217 (2000)]에서 기술되는 바와 같이 방사선리간드 결합 분석에서 측정되는 형질감염(transfect)된 중국 햄스터 난소(CHO: Chinese Hamster Ovary) 세포에서 실시된다. 세포막 균질현탁액(5 μ g 단백질을 25 mM Hepes/Tris(pH 7.4), 5 mM $MgCl_2$, 1 mM $CaCl_2$ 및 0.5% 소혈청 알부민(BSA)을 함유하는 완충액 중 시험 화합물의 부재 또는 존재 하에 0.1 nM [^{125}I][Phe¹³, Tyr¹⁹]-MCH와 함께 22°C에서 60 분 동안 항온 처리하였다. 비특이적인 결합이 0.1 μ M MCH의 존재 하에 측정되었다. 항온 처리 후, 상기 샘플을 유리 섬유 필터(GF/B, Packard)를 통해 진공 하에 신속히 여과시키고, 96 샘플 세포 수집기(Unifilter, Packard)를 이용하여 25 mM Hepes/Tris(pH 7.4), 500 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM $CaCl_2$ 및 0.1% BSA를 함유하는 빙냉 완충액으로 몇차례 세정하였다. 상기 필터를 건조시킨 후, 신틸레이션 각테일(Microscint 0, Packard)를 이용하여 신틸레이션 계수기(scintillation counter)(Topcount, Packard)에서 방사능을 카운팅하였다.

[0741] 상기 결과는 대조 방사선리간드 특정 결합의 백분을 억제로 표현하였다. IC₅₀ 수치(대조 특정 결합의 최대 억제의 반을 유도하는 농도) 및 힐 계수(Hill coefficient)(n_H)는 Hill 방정식 곡선 맞춤을 이용한 경쟁 곡선의 비선형 회귀 분석으로 측정하였다. 상기 억제 상수(K_i)은 청-프루소프 방정식(Cheng Prusoff equation)으로부터 계산될 수 있다: ($K_i = IC_{50}/(1+(L/KD))$), 여기서 L = 분석 중 방사선리간드의 농도, K_D = 수용체에 대한 방사선리간드의 친화도).

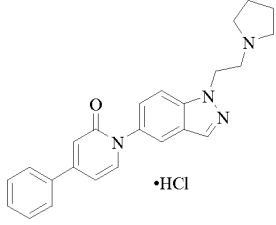
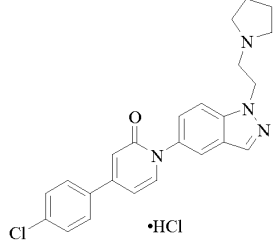
[0742] 인간 멜라닌 농축 호르몬(MCH₁) 수용체에 대한 결합 분석 II

[0743] 인간 MCHi 수용체에 대한 화합물의 친화도에 대한 평가는 Euroscreen(Batch 1138)으로부터 얻어지는 안정한 인간 MCH₁ 수용체 발현 CHO-K1 세포로부터 제조되는 막 및 트리-[3H]-라벨링된 4-(벤질옥시)-1-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인다졸-5-일)피리딘-2(1H)-온을 이용하여 실시하였다. 세포막 균일현탁액(8.92 μ g 단백질을 pH 7.4의 50 mM Tris-HCl 완충액 중 시험 화합물의 부재 또는 존재 하에 상기 [3H]-라벨링된 화합물 1.4 nM과 함께 25°C에서 60 분 동안 항온 처리하였다. 50 μ M 1-(5-(4-시아노페닐)비시클로[3.1.0]헥산-2-일)-3-(4-플루오로-

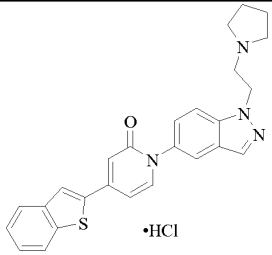
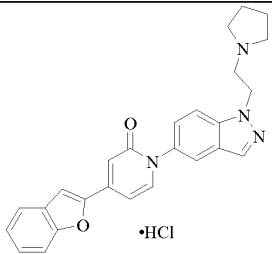
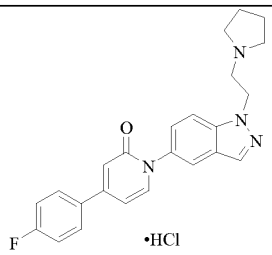
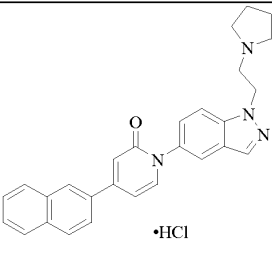
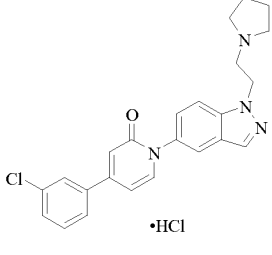
3-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)우레아의 존재 하에 비특이적 결합을 측정하였다. 항은 처리 후, 상기 샘플을 Skatron 11731 필터를 통해 신속히 진공 여과시키고, 0.5% 폴리에틸렌 이민에 미리 담그며, Skatron 세포 수집기를 이용하여 pH 7.4(세정 설정 9,9,0)의 빙냉 50 mM Tris-HCl 완충액으로 세척하였다. 여과물을 신틸레이션 콕테일(Ultima Gold MV, Perkin Elmer)을 이용하여 액체 신틸레이션 계수기에서 방사능을 카운팅하였다.

[0744] 상기 결과는 대조 방사선리간드 특정 결합의 백분을 억제로 표현하였다. IC_{50} 수치(대조 특정 결합의 최대 억제의 반을 유도하는 농도) 및 힐 계수(Hill coefficient)(n_H)는 Hill 방정식 곡선 맞춤을 이용한 경쟁 곡선의 비선형 회귀 분석으로 측정하였다. 상기 억제 상수(K_i)은 청-프루소프 방정식으로부터 계산될 수 있다: ($K_i = IC_{50}/(1+(L/KD))$), 여기서 L = 분석 중 방사선리간드의 농도, K_D = 수용체에 대한 방사선리간드의 친화도).

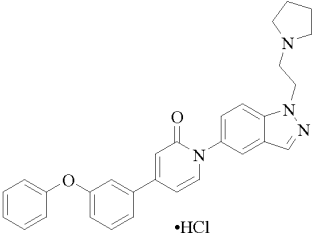
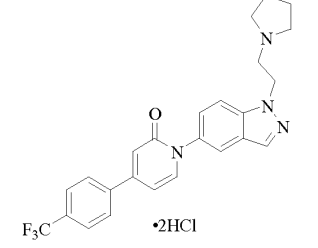
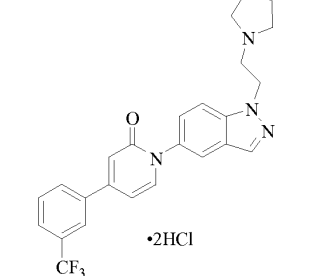
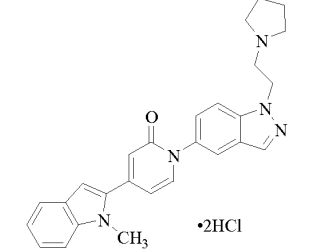
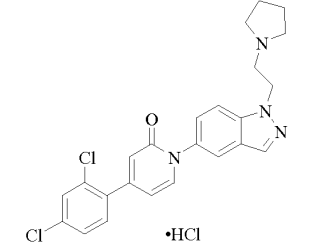
[0745] 상기 기술된 방법에 의해, 표 1에 기술된 화합물을 합성하고 생물학적 활성에 대해서 시험하였다. 표 1에서의 모든 화합물은 MCH₁ 결합 분석 I 또는 II에서 3.5 μ M 이하의 K_i 를 나타내었다.

실험 번호	구조	질량 분석	<u>¹H NMR 데이터</u>
1		385	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86–7.82 (m, 2H), 7.79–7.76 (m, 2H), 7.57–7.52 (m, 4H), 6.97–6.96 (m, 2H), 4.90 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74–3.69 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 2H), 2.20–2.14 (m, 2H), 2.06–2.00 (m, 2H)
2		419	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86–7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56–7.53 (m, 3H), 6.95–6.92 (m, 2H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.19–3.14 (m, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H)

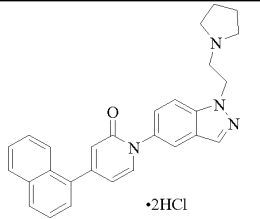
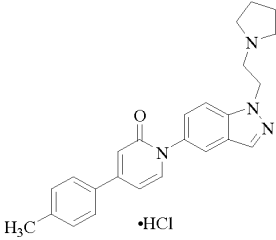
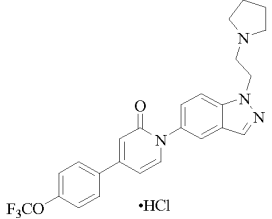
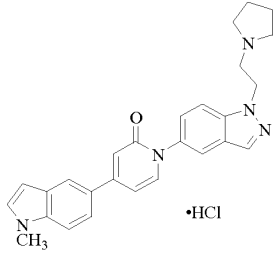
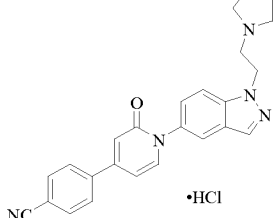
[0746]

3		441	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95–7.91 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.56–7.54 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.06–7.02 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 2H), 2.19–2.16 (m, 2H), 2.04–2.00 (m, 2H)
4		425	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56–7.53 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.45–7.41 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05–7.03 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.20–3.14 (m, 2H), 2.18–2.14 (m, 2H), 2.04–1.99 (m, 2H)
5		403	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.83–7.79 (m, 3H), 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.55–7.53 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.26–7.25 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87–6.85 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76–3.69 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 2H), 2.19–2.16 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H)
6		435	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04–8.01 (m, 2H), 7.95–7.93 (m, 2H), 7.87–7.81 (m, 3H), 7.59–7.56 (m, 3H), 7.07–7.05 (m, 2H), 4.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74–3.70 (m, 2H), 3.19–3.16 (m, 2H), 2.19–2.16 (m, 2H), 2.04–2.01 (m, 2H)
7		419	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79–7.78 (m, 2H), 7.70–7.68 (m, 1H), 7.55–7.52 (m, 3H), 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.86–6.84 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.88–3.86 (m, 2H), 3.76–3.69 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 2H), 2.19–2.16 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H)

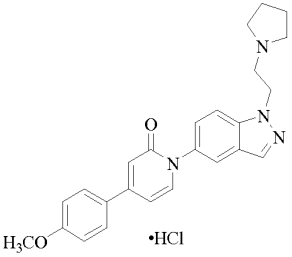
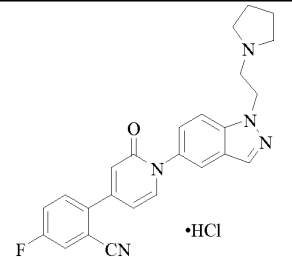
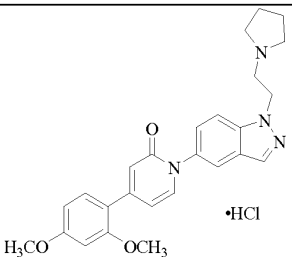
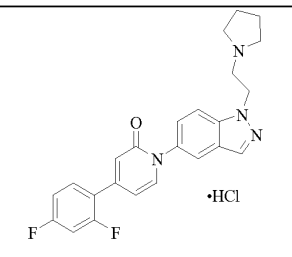
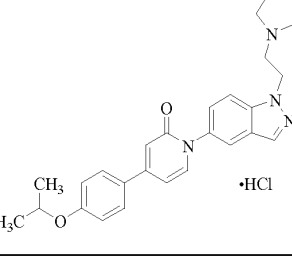
[0747]

8		477	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.54–7.49 (m, 3H), 7.41–7.38 (m, 2H), 7.36–7.35 (m, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.12–7.10 (dt, <i>J</i> = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 7.07–7.05 (m, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.83–6.81 (dd, <i>J</i> = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.20–3.14 (m, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 2.04–2.00 (m, 2H)
9		453	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.85–7.83 (m, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.56–7.54 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.89–6.87 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.74–3.69 (m, 2H), 3.20–3.16 (m, 2H); 2.19–2.16 (m, 2H), 2.04–2.00 (m, 2H)
10		453	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.08–7.99 (br m, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.85–7.81 (m, 3H), 7.75 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.56–7.44 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.90–6.89 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 2H), 2.20–2.13 (m, 2H), 2.05–2.00 (m, 2H)
11		438	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.71–10.48 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.66–6.63 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.91 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (q, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.53–3.50 (m, 2H), 3.08–3.00 (m, 2H) 1.99–1.83 (m, 4H)
12		453	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56–7.54 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.22–6.20 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.73–3.69 (br m, 2H), 3.20–3.15 (br m, 2H), 2.19–2.16 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H)

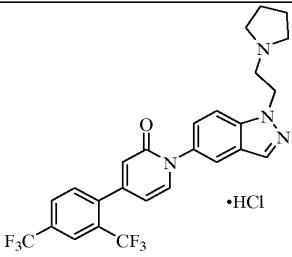
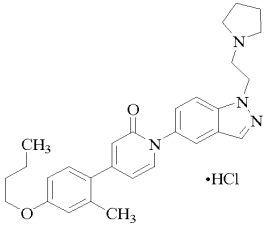
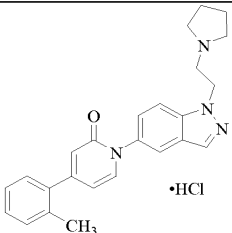
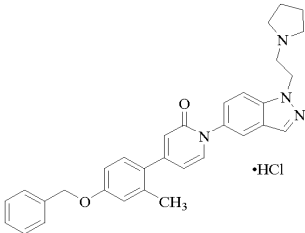
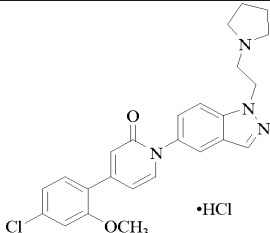
[0748]

13	 •HCl	435	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃ + CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.05–8.03 (m, 1H), 7.99–7.96 (m, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.62–7.54 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 6.70–6.68 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 4.97–4.96 (br m, 2H), 3.86 (br m, 2H), 3.67–3.66 (br m, 2H), 3.06–2.96 (br m, 2H), 2.13–2.08 (br m, 4H)
14	 •HCl	399	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.54–7.52 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.86–6.84 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.86 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.81 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.43–3.42 (br m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.12–1.99 (m, 4H)
15	 •HCl	469	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.55–7.53 (dd, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.88–6.86 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.74–3.69 (br m, 2H), 3.20–3.15 (br m, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H)
16	 •HCl	438	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.60–7.58 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56–7.54 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.87–3.85 (s overlapping with m, 5H), 3.80–3.10 (br m, 4H), 2.09 (br m, 4H)
17	 •HCl	410	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.90–7.88 (m, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53–7.51 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.86–6.84 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 4.82 (m, 2H), 3.66 (br m, 2H), 3.26 (br m, 4H), 2.01 (br m, 4H)

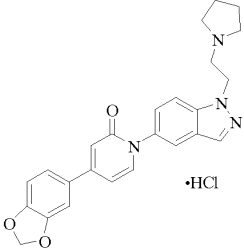
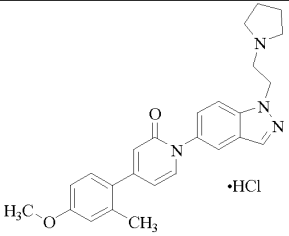
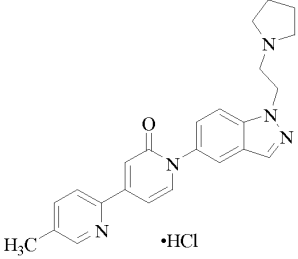
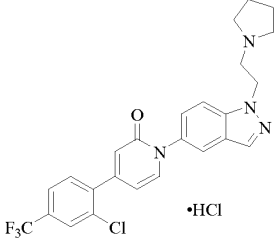
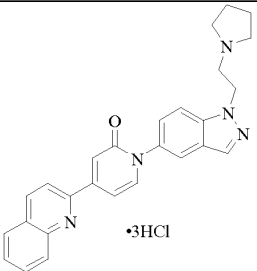
[0749]

18		415	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.78–7.43 (m, 3H), 7.56–7.53 (dd, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.96–6.94 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.88–3.86 (s overlapping with m, 5H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 2H), 2.19–2.14 (m, 2H), 2.03–2.06 (m, 2H)
19		428	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.94–7.93 (m, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77–7.74 (m, 2H), 7.63–7.59 (dt, <i>J</i> = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 7.57–7.53 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.73–6.70 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.89–3.86 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.72–3.61 (br m, 2H), 3.26–3.15 (br m, 2H), 2.11–2.05 (m, 4H)
20		445	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.56–7.54 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.96–6.92 (m, 2H), 6.70–6.67 (m, 2H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.89–3.87 (m, 8H), 3.73–3.69 (br m, 2H), 3.19–3.16 (br m, 2H), 2.17–2.16 (br m, 2H), 2.03–2.01 (br m, 2H)
21		421	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.71–7.62 (m, 1H), 7.55–7.53 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.18–7.12 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.74–6.71 (dt, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 3.85 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.56–3.32 (br m, 4H), 2.20–1.91 (br m, 4H)
22		443	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.72–7.69 (m, 3H), 7.54–7.51 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.05–7.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.86–6.84 (m, 2H), 4.87 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.72–4.67 (m, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.50–3.32 (br m, 4H), 2.15–2.01 (br m, 4H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H)

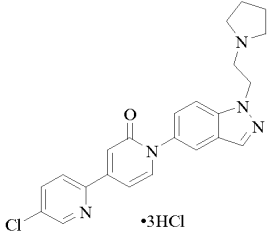
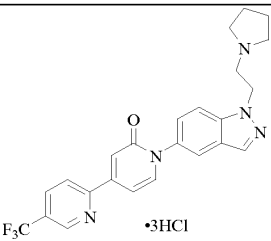
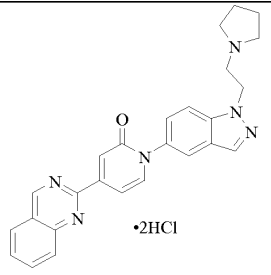
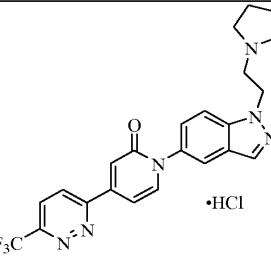
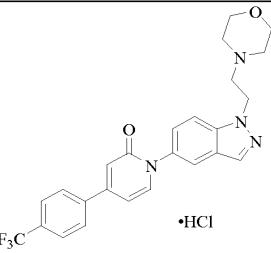
[0750]

23		521	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H) 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.7, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56–7.54 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.53–6.51 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.87–4.84 (br m, 2H), 3.81–3.68 (br m, 2H), 3.44–3.34 (br m, 4H), 2.12–1.94 (br m, 4H)
24		471	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56–7.54 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86–6.84 (dd, J = 8.4, 2.6, 1H), 6.58–6.56 (m, 2H), 4.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74–3.69 (br m, 2H), 3.20–3.15 (br m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.19–2.16 (br m, 2H), 2.04–2.00 (br m, 2H), 1.80–1.75 (m, 2H), 1.55–1.49 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
25		399	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H) 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.35–7.33 (m, 2H), 7.30–7.29 (m, 2H), 6.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.55–6.53 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76–3.67 (br m, 2H), 3.19–3.15 (br m, 2H), 2.39 (s, 3H) 2.22–2.11 (br m, 2H), 2.03–2.01 (br m, 2H)
26		505	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.55–7.53 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz 2H), 7.32 (d, J = 5.3, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95–6.93 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.55–6.53 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.88–3.79 (br m, 2H), 3.34–3.32 (br m, 4H), 2.38 (s, 3H) 2.16–2.00 (br m, 4H)
27		449	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54–7.52 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H) 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11–7.09 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 1.5 Hz 2H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.7, 2H), 3.80–3.33 (br m, 4H), 2.17–2.00 (br m, 4H)

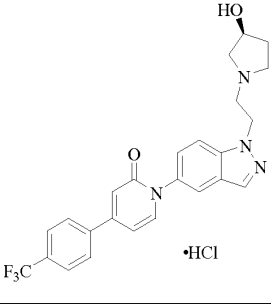
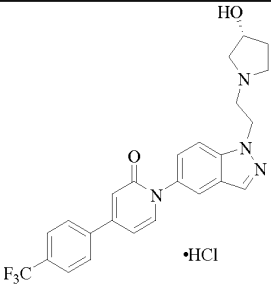
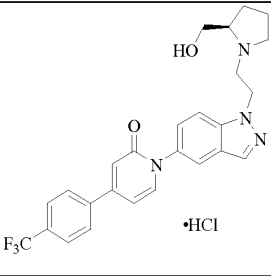
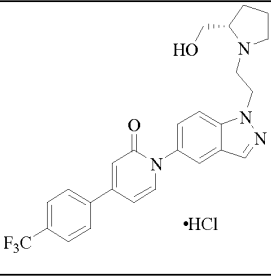
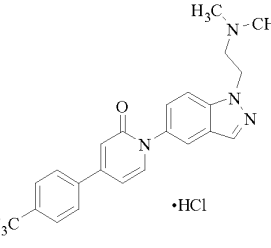
[0751]

28		429	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H) 7.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.73-7.71 (dd, <i>J</i> = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, <i>J</i> = 7.9, 1H), 7.32-7.30 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.8, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.88 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.74-3.69 (br m, 2H), 3.20-3.15 (br m, 2H) 2.19-2.16 (br m, 2H), 2.03-2.00 (br m, 2H)
29		429	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.56-6.53 (m, 2H), 4.92-4.85 (br m, 2H), 3.90-3.79 (br m, 5H), 3.75-3.32 (br m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.16-2.01 (br m, 4H)
30		400	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.54-7.51 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H) 7.17-7.15 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 4.92-4.84 (br m, 2 H), 3.74-3.55 (br m, 2H), 3.25-3.06 (br m, 4 H), 2.43 (s, 3H), 2.09-1.88 (br m, 4H)
31		487	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.55 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.63-6.62 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.6, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.6, 2H), 3.80-3.57 (br m, 2 H), 3.20-3.02 (br m, 2H), 2.23-1.94 (br m, 4H)
32		436	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.60-7.58 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.25-7.23 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.91 (t, <i>J</i> = 5.9, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.9, 2H), 3.75-3.70 (m, 2 H), 3.21-3.15 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H)

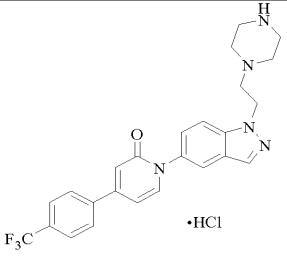
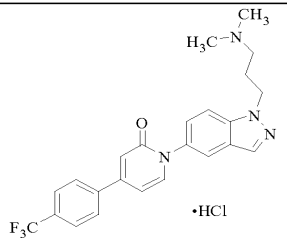
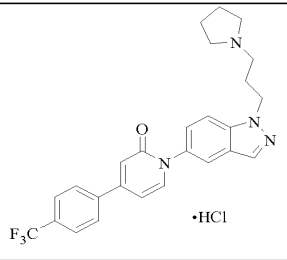
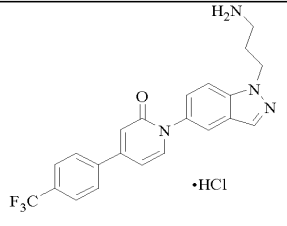
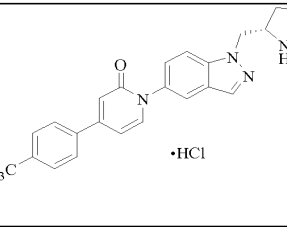
[0752]

33		420	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.77–8.69 (m, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.03–8.01 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.57–7.55 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.24–7.22 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 3.89 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 3.75–3.71 (m, 2H), 3.22–3.12 (m, 2H), 2.21–2.16 (m, 2H), 2.05–2.02 (m, 2H)
34		454	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.29–8.27 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.84–7.82 (2 overlapping d, <i>J</i> = 8.9, 7.0 Hz, 2H), 7.57–7.55 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.27–7.25 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 3.74–3.70 (m, 2H), 3.21–3.15 (m, 2H), 2.19–2.15 (m, 2H), 2.04–2.00 (m, 2H)
35		437	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.66 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19–8.15 (m, 2H), 8.09–8.06 (m, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.86–7.81 (m, 3H), 7.69–7.67 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.60–7.57 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.9, 2H), 3.75–3.70 (m, 2H), 3.21–3.16 (br m, 2H), 2.20–2.17 (m, 2H), 2.04–2.00 (m, 2H)
36		455	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.28–8.26 (m, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.58–7.56 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.36–7.34 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.9, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.9, 2H), 3.72–3.70 (br m, 2H), 3.21–3.15 (br m, 2H), 2.19–2.17 (m, 2H), 2.09–2.07 (m, 2H)
37		469	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.58 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.92–7.84 (m, 5H), 7.55 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.95 (br, 2H), 4.02–3.99 (m, 2H), 3.72–3.70 (m, 4H), 3.56–3.54 (m, 2H), 3.20 (br, 2H)

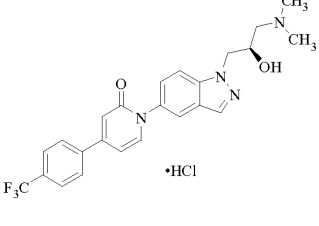
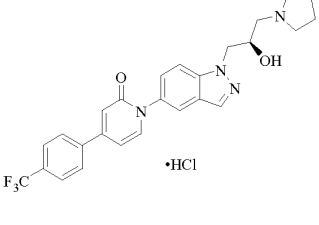
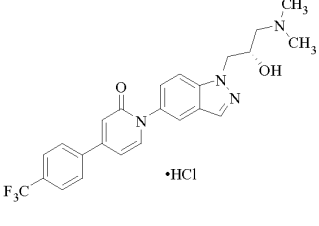
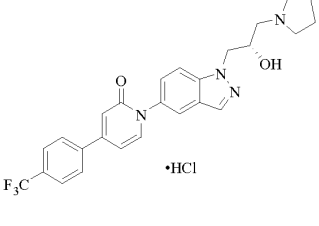
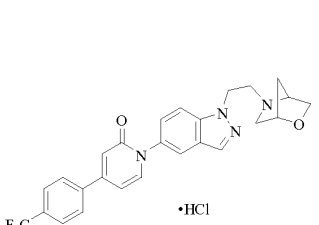
[0753]

38		469	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.65 (br s, 0.4H), 10.41 (br s, 0.6H), 8.28 (br s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.94–7.85 (m, 5H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1 H), 4.90–4.88 (m, 2H), 4.43–4.37 (m, 1H), 3.78–3.71 (m, 2H), 3.60 (br, 1H), 3.41–3.34 (m, 1H), 3.17–3.13 (m, 1H), 2.99–2.97 (m, 1H), 2.25–2.22 (m, 1H), 1.95–1.81 (m, 1H)
39		469	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40 (br s, 0.3H), 10.31 (br s, 0.5H), 8.28 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.93–7.84 (m, 5H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.50 (br s, 1 H), 4.90–4.88 (m, 2H), 4.44–4.38 (m, 1H), 3.79–3.72 (m, 2H), 3.61–3.60 (m, 1H), 3.42–3.40 (m, 1H), 3.14–3.13 (m, 1H), 3.01–2.99 (m, 1H), 2.25–2.24 (m, 1H), 1.95–1.81 (m, 1H)
40		483	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04–8.01 (m, 2H), 7.93–7.85 (m, 5H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.95–4.85 (m, 2H), 3.97–3.93 (m, 1H), 3.81–3.76 (m, 1H), 3.71–3.63 (m, 3H), 3.58–3.52 (m, 1H), 3.16–3.10 (m, 1H), 2.14–2.05 (m, 1H), 2.04–1.97 (m, 1H), 1.89–1.81 (m, 1H), 1.78–1.70 (m, 1H)
41		483	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04–8.00 (m, 2H), 7.92–7.83 (m, 5H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.95–4.85 (m, 2H), 3.98–3.91 (m, 1H), 3.82–3.75 (m, 1H), 3.70–3.63 (m, 3H), 3.58–3.52 (m, 1H), 3.15–3.09 (m, 1H), 2.12–2.05 (m, 1H), 2.03–1.97 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 1H), 1.78–1.71 (m, 1H)
42		427	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.76 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02–8.01 (m, 2H), 7.92–7.84 (m, 5H), 7.55–7.53 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.76–6.74 (m, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.65–3.64 (m, 2H), 2.86 (s, 6H)

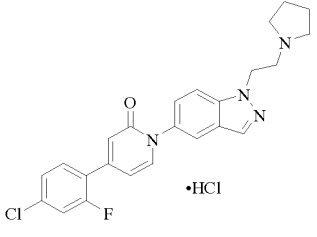
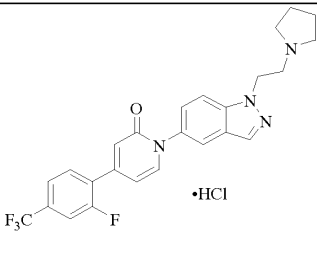
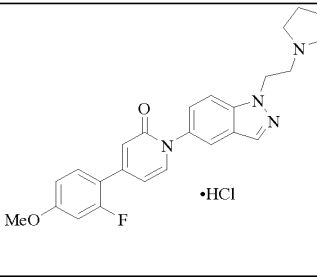
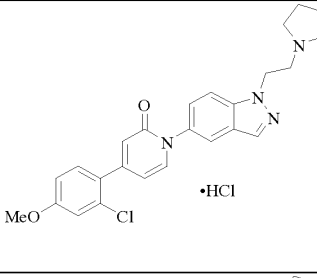
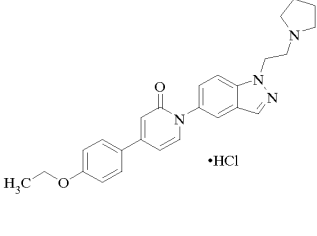
[0754]

43		468	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.02–8.01 (m, 2H), 7.92–7.85 (m, 5H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.87–4.85 (m, 2H), 3.71–3.60 (m, 6H), 3.38–3.31 (m, 4H)
44		441	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.85 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.88–7.84 (m, 5H), 7.50–7.48 (m, 1H), 6.89–6.88 (m, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.26–2.22 (m, 2H)
45		467	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.26 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.88–7.84 (m, 5H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.54–3.51 (m, 2H), 3.19–3.15 (m, 2H), 2.99–2.93 (m, 2H), 2.30–2.24 (m, 2H), 2.01–1.95 (m, 2H), 1.89–1.84 (m, 2H)
46		413	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.89–7.80 (m, 8H), 7.50–7.48 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.84–2.80 (m, 2H), 2.16–2.12 (m, 2H)
47		439	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.05 (br s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.03–7.85 (m, 7H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.99–3.95 (m, 1H), 3.30–3.23 (m, 1H), 3.16–3.10 (m, 1H), 2.08–2.03 (m, 1H), 1.99–1.96 (m, 1H), 1.91–1.85 (m, 1H), 1.74–1.70 (m, 1H)

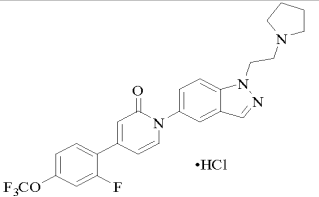
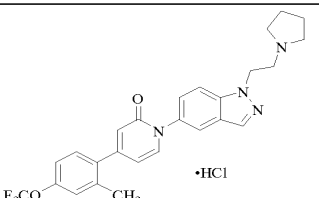
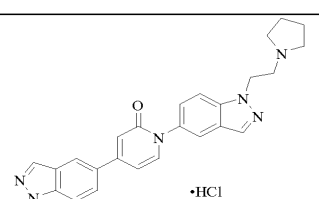
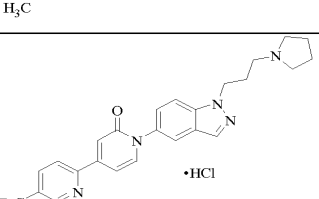
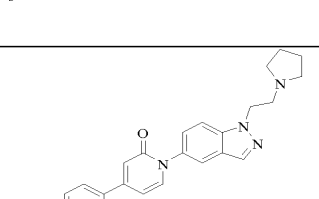
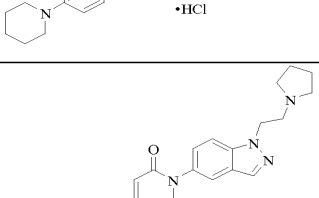
[0755]

48		457	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.50 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.89–7.84 (m, 5H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.01 (br s, 1H), 4.58–4.49 (m, 2H), 4.40 (br s, 1H), 3.28–3.24 (m, 1H), 3.15–3.10 (m, 1H), 2.81 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.78 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H)
49		483	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.89–7.82 (m, 5H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.57–4.47 (m, 2H), 4.33 (br s, 1H), 3.56–2.90 (br m, 6H), 1.89 (br s, 4H)
50		457	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.42 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.88–7.80 (m, 5H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.56–4.52 (m, 1H), 4.48–4.44 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 2.92–2.88 (br m, 2H), 2.58 (br s, 6H)
51		483	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02–8.00 (m, 2H), 7.89–7.80 (m, 5H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 4.57–4.53 (m, 1H), 4.49–4.46 (m, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.25–2.75 (br m, 6H), 1.85 (br s, 4H)
52		481	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.62–10.50 (m, 0.4H), 10.21–10.09 (m, 0.6H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.96–7.80 (m, 5H), 7.55 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.93–4.86 (m, 2H), 4.70 (s, 0.6H), 4.61–4.52 (m, 1.4H), 4.22 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 0.4H), 4.07–4.01 (m, 0.6H), 3.92–3.79 (m, 1.2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 0.6H), 3.71–3.60 (m, 0.8H), 3.59–3.54 (m, 0.6H), 3.51–3.43 (m, 0.4H), 3.22 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 0.6H), 2.64 (s, 0.4H), 2.39–2.36 (m, 1H), 2.12 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 0.4H), 2.05–1.99 (m, 1H)

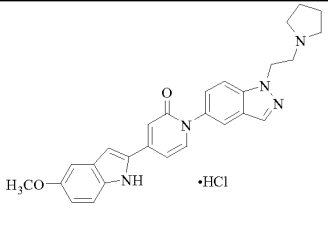
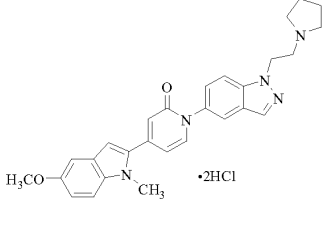
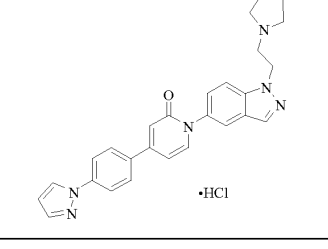
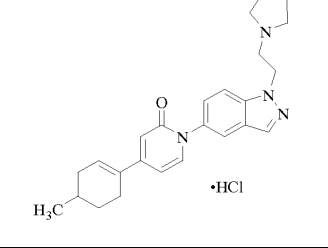
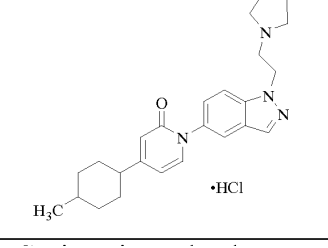
[0756]

53		437	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.56–7.53 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.76–6.73 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.74–3.70 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 2H), 2.19–2.16 (m, 2H), 2.04–2.01 (m, 2H)
54		471	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.86–7.79 (m, 3H), 7.68–7.65 (m, 2H), 7.57–7.54 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77–6.75 (m, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.21–3.15 (m, 2H), 2.20–2.13 (m, 2H), 2.06–2.00 (m, 2H)
55		433	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.55–7.53 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.93–6.91 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.88–6.86 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77–6.75 (m, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.20–3.14 (m, 2H), 2.19–2.13 (m, 2H), 2.05–2.01 (m, 2H)
56		449	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.56–7.54 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.04–7.02 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.65–6.63 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.88–3.87 (m, 5H), 3.72–3.69 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 2H), 2.21–2.13 (m, 2H), 2.06–2.01 (m, 2H)
57		429	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.74–7.72 (m, 3H), 7.55–7.52 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.07–7.04 (m, 2H), 6.90–6.88 (m, 2H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.12 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.20–3.15 (m, 2H), 2.19–2.14 (m, 2H), 2.04–2.00 (m, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)

[0757]

58		487	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.78–7.75 (m, 2H), 7.56–7.54 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.33–7.30 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.75–6.73 (m, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.8, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.16–2.04 (m, 4H)
59		483	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.57–7.55 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.56–6.54 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 5.7, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.7, 2H), 3.74–3.69 (m, 2H), 3.21–3.15 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.19–2.16 (m, 2H) 2.04–2.00 (m, 2H)
60		439	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.80–7.78 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.58–7.55 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.01–6.99 (m, 2H), 4.90 (t, <i>J</i> = 5.7, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.7, 2H), 3.74–3.70 (m, 2H), 3.21–3.16 (m, 2H), 2.21–2.14 (m, 2H) 2.07–1.99 (m, 2H)
61		468	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.29–8.27 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.53–7.51 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.27–7.25 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.63 (t, <i>J</i> = 6.5, 2H), 3.67–3.63 (m, 2H), 3.27–3.24 (m, 2H), 3.08–3.03 (m, 2H), 2.43–2.36 (m, 2H), 2.16–2.12 (m, 2H) 2.03–1.99 (m, 2H)
62		468	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.84–7.76 (m, 4H), 7.55–7.53 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.87–6.85 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.72–3.66 (m, 6H), 3.19–3.15 (m, 2H), 2.18–2.16 (m, 2H), 2.06–2.01 (m, 6H), 1.83 (m, 2H)
63		440	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.64–7.61 (m, 2H), 7.58–7.55 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24–7.22 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.7, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.7, 2H), 3.74–3.70 (m, 2H), 3.21–3.16 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.20–2.16 (m, 2H) 2.04–2.01 (m, 2H)

[0758]

64		454	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.68–7.67 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.55–7.52 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98–6.95 (m, 2H), 6.90–6.88 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77–3.67 (br m, 2H), 3.22–3.12 (br m, 2H), 2.20–2.11 (br m, 2H), 2.08–1.97 (br m, 2H)
65*		468	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.57–7.55 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.96–6.94 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.80–6.78 (m, 3H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (br m, 2H), 3.18 (br m, 2H), 2.17 (br m, 2H), 2.03 (br m, 2H)
66		451	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95–7.90 (m, 5H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.78–7.76 (m, 2H), 7.56–7.54 (d, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.76–3.68 (br m, 2H), 3.21–3.13 (br m, 2H), 2.22–2.12 (br m, 2H), 2.08–1.96 (br m, 2H)
67		403	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.49–7.47 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.70–6.68 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.57–6.54 (m, 2H), 4.87 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.73–3.69 (m, 2H), 3.20–3.13 (m, 2H), 2.46–2.36 (m, 3H), 2.21–2.12 (m, 2H), 2.05–1.97 (m, 2H), 1.96–1.85 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 1H), 1.44–1.34 (m, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
68		405	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.57–7.56 (m, 1H), 7.47–7.44 (m, 1H), 6.54–6.45 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 3.71–3.64 (br m, 2H), 3.29–3.28 (br m, 3H), 2.61–2.55 (t, <i>J</i> = 8.5, 0.6 Hz, 0.6H), 2.48–2.41 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 0.4H), 2.02 (s, 4H), 1.97–1.67 (m, 6H), 1.59–1.42 (m, 3H), 1.34 (q, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.05 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 0.92 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H)

[0759]

[0760]

*IC₅₀에 대한 Ki는 측정된 백분율 억제율 기준으로 약 3 μm인 것으로 추산됨.

[0761]

본 발명은 상기 실시예에서 확인되는 화합물에 한정되지 않으며, 본 발명의 범위 내에 존재하는 다른 많은 화합물을 또한 상기 합성 반응식에서 앞서 언급된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 상기 방법을 이용한 화학식 (I)의 추가적인 화합물의 제조는 화학 분야의 당업자에게 명백하게 된다.

[0762]

본 발명은 이의 일부 실시양태를 특정 참조하여 상세히 설명하였지만, 변경예 및 수정예가 본 발명의 사상 및 범위 내에서 실시할 수 있다는 것이 당업자에게 이해되게 된다.