



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월12일
(11) 등록번호 10-2742178
(24) 등록일자 2024년12월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) C07D 453/02 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7020558
(22) 출원일자(국제) 2018년12월18일
심사청구일자 2021년12월17일
(85) 번역문제출일자 2020년07월15일
(65) 공개번호 10-2020-0101402
(43) 공개일자 2020년08월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/066149
(87) 국제공개번호 WO 2019/126113
국제공개일자 2019년06월27일
(30) 우선권주장
62/607,472 2017년12월19일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02006113458 A1
W02009042092 A1
- (73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
덕맨, 알라릭 제이.
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
도드, 담펠 에스.
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 엔드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준

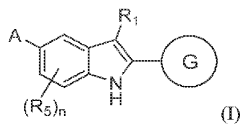
전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 TLR 억제제로서 유용한 치환된 인돌 화합물

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드 또는 염이 개시된다:



상기 식에서, G, A, R₁, R₅, 및 n은 본원에 정의된다. 또한 톨-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9를 통한 신호전달의 억제제로서 이러한 화합물을 사용하는 방법 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 개시된다. 이들 화합물은 염증성 및 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 453/02 (2013.01)
C07D 471/08 (2013.01)

(72) 발명자

무사리, 크리스토퍼 피.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
 빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
길모어, 존 엘.

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

미국 19067 펜실베이니아주 야들리 데니 드라이브
 351

셔우드, 트레버 씨.

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
 빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
위틀리, 브라이언 케이.

미국 08833 뉴저지주 레바논 유에스 하이웨이 22
 웨스트 1404

포시, 쇼샤나 엘.

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

쿠마르, 스리칸타 라트나

인도 카르나타카 560 099 방갈로르 봄마산드라 지
 가니 링크 로드 봄마산드라 인터스트리얼 에리어
 포 페이즈 플롯 넘버 2앤드3 비오콘 파크 비오콘
 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

파수누리, 락스만

인도 카르나타카 560 099 방갈로르 봄마산드라 지
 가니 링크 로드 봄마산드라 인터스트리얼 에리어
 포 페이즈 플롯 넘버 2앤드3 비오콘 파크 비오콘
 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

두라이사미, 스리니바산 쿤치타파탐

인도 카르나타카 560 099 방갈로르 봄마산드라 지
 가니 링크 로드 봄마산드라 인터스트리얼 에리어
 포 페이즈 플롯 넘버 2앤드3 비오콘 파크 비오콘
 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

헥트, 수브라마나

인도 카르나타카 560 099 방갈로르 봄마산드라 지
 가니 링크 로드 봄마산드라 인터스트리얼 에리어
 포 페이즈 플롯 넘버 2앤드3 비오콘 파크 비오콘
 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

아누몰라, 루시트 쿠마르

인도 카르나타카 560 099 방갈로르 봄마산드라 지
 가니 링크 로드 봄마산드라 인터스트리얼 에리어
 포 페이즈 플롯 넘버 2앤드3 비오콘 파크 비오콘
 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

스리니바스, 피타니 비라 벤카타

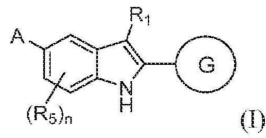
인도 카르나타카 560 099 방갈로르 봄마산드라 지
 가니 링크 로드 봄마산드라 인터스트리얼 에리어
 포 페이즈 플롯 넘버 2앤드3 비오콘 파크 비오콘
 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

명세서

청구범위

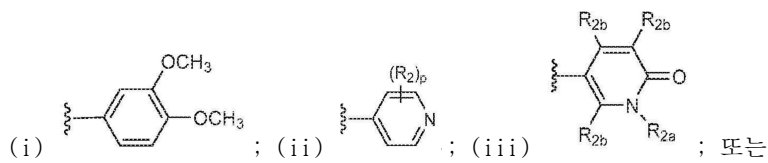
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염:

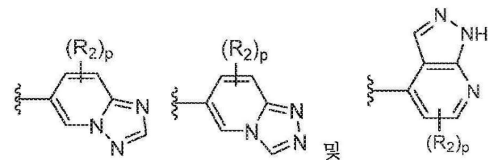


상기 식에서,

G는:



(ii) 하기로부터 선택된 9-원 헤테로시클릭 고리:



이고;

A는:

(i) $-\text{CHR}_x\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NHC(O)R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{CH}_2$ (피페리디닐), $-\text{CH}_2\text{NHC(O)OCH}_2$ (피페리디닐), 또는 $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$;

(ii) $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$ (여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아자스피로[4.5]테카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 3-피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환됨); 또는

(iii) $-\text{CH}=\text{CH}$ (피페리디닐)

이고;

R_{11} 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고;

각각의 R_2 는 독립적으로 $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{OCH}_3$ 이고;

R_{2a} 는 $-\text{CH}_3$ 이고;

각각의 R_{2b} 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고;

각각의 R_5 는 독립적으로 F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, 또는 $-\text{OCH}_3$ 이고;

R_{11} 은 아제티디닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2$ (페닐),

$-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)CH_3$, 옥세타닐, 및 테트라히드로 피라닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

각각의 R_{12a} 는 독립적으로 $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2NR_xR_x$, $-CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-OCH_3$, $-NR_xR_x$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-NR_x(CH_2CHF_2)$, $-NH(CH_2CF_3)$, $-N(CH_3)(CH_2CH_2CF_3)$, $-N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, $-NH(CH_2CN)$, $-N(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-NH(CH_2C(O)NH_2)$, $-N(CH_3)(OCH_3)$, $-NR_xCH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CF_3$, $-NHC(O)CHR_xNH(CH_3)$, $-NR_xC(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2NH(CH_2C(CH_3)_2OH)$, $-NHCH_2C(O)NR_x(CH_3)$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-C(O)CH(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_2NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$, R_{12b} , $-CH_2R_{12b}$, $-C(O)R_{12b}$, $-C(O)CH_2R_{12b}$, $-C(O)CH_2NHR_{12b}$, $-C(O)NR_xR_{12b}$, $-NR_xC(O)CH_2R_{12b}$, $-NR_xR_{12b}$, $-NR_xCH_2R_{12b}$, $-NHC(O)CH_2NR_xR_{12b}$, $-NHC(O)CH_2NR_xCH_2R_{12b}$, $-NHCH_2C(O)NHR_{12b}$, 또는 $-OR_{12b}$ 이고;

R_{12b} 는 아제티디닐, 시클로프로필, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디옥솔라닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티오포리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로헵타[c]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, $-OH$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-NR_xR_x$, 및 $-C(O)NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

n은 0이고;

p는 0, 1, 2, 또는 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서, A는 $-CHR_{12}R_{13}$ 이고; 여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로헵타[c]피롤릴, 3-피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환되는 것인 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염.

청구항 3

제2항에 있어서, R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아제티디닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로헵타[c]피롤릴, 또는 3-피페리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항에 있어서, A는 $-CHR_xR_{11}$, $-CH_2CH_2R_{11}$, $-CH_2NHC(O)R_{11}$, $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2$ (피페리디닐), $-CH_2NHC(O)OCH_2$ (피페리디닐), 또는 $-CH_2NHC(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 인 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, A는 $-CH=CH$ (피페리디닐)인 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염.

청구항 6

하기 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염:

4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산아민 (1-2); 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산-1-아민 (3); 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산-1-아민 (4); 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥산-1-아민 (5); N-이소프로필-4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산아민 (6-7); N-시클로프로필-4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산-1-아민 (8); N-시클로프로필-4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산-1-아민 (9); N-시클로프로필-4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산-1-아민 (10-11); N-시클로프로필-4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산-1-아민 (12-13); N-시클로프로필-4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥산-1-아민 (14, 17); N-시클로프로필-4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산-1-아민 (15-16); 6-(5-(4-(3-디플루오로아제티딘-1-일)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (18-19); 1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-올 (20, 22); 6-(5-(4-(3-플루오로아제티딘-1-일)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (21, 23); 6-(5-(4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (24-25); (1-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아제티딘-3,3-디일)디메탄올 (26-27); (R)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 (28, 30); (S)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)피롤리딘-2-카르복사미드 (29, 31); (S)-1-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 (32-33); 6-(5-(4-(3,3-디플루오로피페리딘-1-일)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (34-35); 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(4-(4-메틸피페라진-1-일)시클로헥실)-1H-인돌 (36-37); 6-(3-이소프로필-5-(4-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)시클로헥실)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (38-39); (2R,6S)-4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2,6-디메틸모르폴린 (40); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2,6-디메틸모르폴린 (41); 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-(1-메틸시클로프로필)시클로헥산-1-아민 (42-43); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-3-메틸옥세탄-3-아민 (44-45); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-3-메틸옥세탄-3-아민 (46-47); N-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-3-메틸옥세탄-3-아민 (48); 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(4-메톡시벤질)시클로헥산-1-아민 (49-50); 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산-1-아민 (51-52); 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N,N-디메틸시클로헥산-1-아민 (53); 4-(4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)모르폴린 (54-55); 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산-1-아민 (56, 58); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)옥세탄-3-아민 (57, 59); N-(4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)옥세탄-3-아민 (60-61); N-에틸-4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산-1-아민 (62-63); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)옥세탄-3-아민 (64, 90); N-에틸-4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산-1-아민 (65-66); N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산-1-아민 (67-68); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)모르폴린 (69, 76); 6-(5-(4-(아제티딘-1-일)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (70, 77); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)피페라진-2-온 (71, 78); 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸시클로헥산-1-아민 (72, 79); 6-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (73, 80); N-(2,2-디플루오로에틸)-4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산-

1-아민 (74, 81); 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)시클로헥산-1-아민 (75, 82); N-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)옥세탄-3-아민 (85-86); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-에틸-N-메틸시클로헥산-1-아민 (87-88); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산-1-아민 (89); 4-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)모르폴린 (92-93); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸시클로헥산-1-아민 (94); 6-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (95); 6-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (96); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-N,0-디메틸히드록실아민 (99-100); 1-((4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-2-메틸프로판-2-올 (101); 4-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)모르폴린 (102-103); 1-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-2-메틸프로판-2-올 (104); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N,N-디메틸시클로헥산-1-아민 (105, 111); 1-((4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-2-메틸프로판-2-올 (106, 112); 2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)아세트아미드 (107, 109); 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)시클로헥산-1-아민 (108, 110); 6-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (113); 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N,N-디메틸시클로헥산-1-아민 (114); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (115-116); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)메탄술폰아미드 (117); 3,3,3-트리플루오로-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)프로판아미드 (118); 2-(디메틸아미노)-N-(4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (119-120); 2-(디메틸아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (121); N-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (123-124); 2-(디에틸아미노)-N-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (125-126); 2-(디메틸아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (122, 127); N-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-(메틸아미노)아세트아미드 (128); N-(4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-(메틸아미노)아세트아미드 (129-130); (S)-N-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-(메틸아미노)프로판아미드 (131); 2-(에틸(메틸)아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (132); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-(피롤리딘-1-일)아세트아미드 (133); 2-(3,3-비스(히드록시메틸)아제티딘-1-일)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (134); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-((3-메틸옥세탄-3-일)아미노)아세트아미드 (135); 2-(((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (136); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-(옥세탄-3-일아미노)아세트아미드 (137, 139); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)아세트아미드 (138); 2-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (140); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-모르폴리노아세트아미드 (141-142); 2-(시클로프로필(메틸)아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (143); 2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)

시클로헥실)아세트아미드 (144); 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산아민 (145-146); 2-(디메틸아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-N-메틸아세트아미드 (147); 2-(디메틸아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-N-메틸아세트아미드 (148-149); 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)시클로헥산아민 (150); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)시클로헥산-1-아민 (151); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸시클로헥산아민 (152-153); 2-(디메틸아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)아세트아미드 (154); N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)-2-(메틸아미노)아세트아미드 (155); (4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)(4-메틸피페라진-1-일)메탄논 (156-157); 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-(1-이소프로필피페리딘-4-일)시클로헥산-1-카르복사미드 (158); (4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)(피페리딘-1-일)메탄논 (159-160); (4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)(모르폴리노)메탄논 (161); 2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-N-메틸아세트아미드 (162-163); 2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-N-(옥세탄-3-일)아세트아미드 (164-165); 2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-N-메틸아세트아미드 (166-167); 6-(3-이소프로필-5-(4-메톡시시클로헥실)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (168); 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 시클로헥사논 (169-170); 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥산올 (171-172); 4-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산-1-올 (173-174); 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-1-(트리플루오로 메틸)시클로헥산올 (175); 1-(4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-N,N-디메틸메탄아민 (176); 2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)(메틸)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드 (177-178); 2-((4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실) 아미노)-N-메틸아세트아미드 (179-180); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘 (181); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (182-183); 3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌 (184-185); 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌 (186-187); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-5-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (188); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (189-190); 2-(디메틸아미노)-1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온 (192); 1-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (193); (3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(1-메틸피페리딘-4-일)메탄논 (194); 1-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (195); 1-(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-모르폴리노에탄-1-온 (196-197); (3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(2,2,3,3-테트라메틸시클로프로필)메탄논 (198, 200); (3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(1-메틸시클로프로필)메탄논 (199, 201-202); (3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)(3-메틸옥세탄-3-일)메탄논 (203-204); 1-(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메톡시에탄-1-온 (205); 1-(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-3-메톡시프로판-1-온 (207-208); 1-(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-에틸부탄-1-온 (206, 209); 1-(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2,2-디메틸프로판-1-온 (210); 1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (211); 1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (212); 1-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (213-214); 아제티딘-3-일(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메탄논 (215); (2S)-1-(3-(2-(2,6-디메틸

피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)프로판-1-온 (216, 219); (2R)-1-(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)프로판-1-온 (217, 221); ((S)-아제티딘-2-일)(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)메탄올 (218, 220); 2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (222); 2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (223, 228); 2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (224); 2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (225, 229, 234); 2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (226, 230); 2-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (227); 2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (231-232); 2-(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (233, 235); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (236); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (237, 240, 242-243); 6-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (238, 241); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (239); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (244); 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(1'-이소프로필-[1,4'-비피페리딘]-3-일)-1H-인돌 (245); 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(1-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)피페리딘-3-일)-1H-인돌 (246-247); 1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (248); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (249); 1-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (250); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (251); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (252); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (253); 2-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 (254); 2-(3-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄-1-아민 (255-256); 6-(5-(아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (257); 6-(5-(아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (258); 5-(아제티딘-3-일)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (259); 2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (260); 2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (261); 2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (262); 2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (263); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (264); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (265); 2-(디메틸아미노)-1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)에탄-1-온 (266); 1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (267); 1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (268); 6-(5-(1-(2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (269); 4-(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (270); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (271); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (272); 6-(3-이소프로필-5-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (273); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (274); N-이소프로필-3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-

5-일)-N-메틸시클로펜탄-1-아민 (275 내지 278); 1-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥탄-7-일)-2-(디메틸아미노)에탄논 (279); 1-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥탄-7-일)-2-(디메틸아미노)에탄논 (280); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린 (281); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린 (282-283); 2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린 (284-285); 2-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴린 (286-288); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-(옥세탄-3-일)모르폴린 (289); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-(옥세탄-3-일)모르폴린 (290); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)모르폴린 (291-292); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-메틸모르폴린 (293, 296-297); 4-이소프로필-2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린 (294-295, 298); 2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-메틸모르폴린 (299, 301); 4-이소프로필-2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린 (300, 302); 2-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-4-이소프로필모르폴린 (303, 305); 2-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-4-(옥세탄-3-일)모르폴린 (304); 2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드 (306); 2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-N-메틸아세트아미드 (307, 317); 2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드 (308, 316); 2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드 (309, 314); 2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-N-메틸아세트아미드 (310, 315); 2-(2-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-N-메틸아세트아미드 (311, 313); 2-(2-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드 (312, 321); 2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)아세트아미드 (318); 2-(2-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴리노)아세트아미드 (319-320); 2-(2-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드 (322, 326); 2-(2-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-N-메틸아세트아미드 (323, 325); 2-(2-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴리노)아세트아미드 (324, 327); 2-(디메틸아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에탄논 (328); 1-(2-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (329-330); 2-(디메틸아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에탄-1-온 (331); 2-(디메틸아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에탄-1-온 (332, 334); 2-(디메틸아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에탄-1-온 (333); 2-(디메틸아미노)-1-(2-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에탄-1-온 (335-336); 1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-(메틸아미노)에탄논 (337); 1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (338); 1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (339, 342); 1-(2-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-(메틸아미노)에탄-1-온 (340-341); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-(2-(메틸술포닐)에틸)모르폴린 (343); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-(2-(메틸술포닐)에틸)모르폴린 (344); 2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-(2-메톡시에틸)모르폴린 (345); 2-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-4-(2-(메틸술포닐)에틸)모르폴린 (346-347); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-(2-메톡시에틸)모르폴린 (348-350); 2-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-4-(2-(메틸술포닐)에틸)모르폴린 (351, 353); 2-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-4-(2-메톡시에틸)모르폴린 (352, 354); 1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-메틸프로판-2-올 (355); 1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-

[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-메틸프로판-2-올 (356); 1-(2-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-메틸프로판-2-올 (357-358); 2-(에틸(메틸)아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에탄-1-온 (359); 2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에탄-1-온 (360); 1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-((3-메틸옥세탄-3-일)아미노)에탄-1-온 (361); 3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)퀴누클리딘 (362-363); 3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)퀴누클리딘 (364-365); 8-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 (366); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린 (367); 2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린 (368-369); 2-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린 (370-371); 2-(디메틸아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)에탄-1-온 (372-373); 2-(디메틸아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)에탄-1-온 (374); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4,5,5-트리메틸모르폴린 (375-376); 2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4,5,5-트리메틸모르폴린 (377); 2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸-4-(옥세탄-3-일)모르폴린 (378); 2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드 (379-380); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸-4-(2-(메틸술포닐)에틸)모르폴린 (381, 384); 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-(2-메톡시에틸)-5,5-디메틸모르폴린 (382-383); 1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)-2-메틸프로판-2-올 (385); 2-(2-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드 (386-387); 2-(2-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)-N-메틸아세트아미드 (388-389); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-([5-(프로판-2-일)-옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일]메틸)-1H-인돌 (390); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-((헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메틸)-1H-인돌 (391); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-([5-(프로판-2-일)-옥타히드로피롤로 [3,4-c]피롤-2-일]메틸)-1H-인돌 (392); 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-3-(프로판-2-일)-1H-인돌 (393); 3-(디메틸아미노)-N-([3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일]메틸)프로판아미드 (395); 5-([1-벤질피롤리딘-2-일]메틸)-2-{8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일}-3-(프로판-2-일)-1H-인돌 (396-397); 2-{8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일}-3-(프로판-2-일)-5-[(피롤리딘-2-일) 메틸]-1H-인돌 (398); 5-[(아제티딘-3-일)메틸]-2-{7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일}-3-(프로판-2-일)-1H-인돌 (399); 2-{3-[(2-{7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일}-3-(프로판-2-일)-1H-인돌-5-일)메틸]아제티딘-1-일}-N,N-디메틸아세트아미드 (400); 4-(2-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)에틸)티오모르폴린 1,1-디옥시드 (401); 5-(5-(2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (402); 5-(3-이소프로필-5-(2-모르폴리노에틸)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (403); 5-(5-(2-(3,3-디플루오로피페리딘-1-일)에틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (404); 5-(3-이소프로필-5-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (405); 5-(5-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (406); 5-(5-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (407); (S)-5-(5-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (408); 5-(3-이소프로필-5-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (409); (R)-5-(5-(2-(3-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (410); 4-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)에틸)모르폴린 (411); 6-(3-이소프로필-5-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (412); 6-(3-이소프로필-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (413); 6-(3-이소프로필-5-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (414); 5-(5-((1-(디메틸글리실)아제티딘-3-일)메틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (415); 5-(3-이소프로필-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아제티딘-3-일)메틸)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-

2(1H)-온 (416); 5-(5-(아제티딘-3-일메틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (417); 5-(3-이소프로필-5-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-일)메틸)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (418); 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-인돌 (419); 3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-5-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-인돌 (420); 4-(3-이소프로필-5-(2-(피페리딘-4-일)에틸)-1H-인돌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (421); (E)-4-(3-이소프로필-5-(2-(피페리딘-4-일)비닐)-1H-인돌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (422); 4-(3-이소프로필-5-(1-(피페리딘-4-일)에틸)-1H-인돌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (423); 4-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일메틸)-1H-인돌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (424); 6-(3-이소프로필-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (425); 2-(2-((3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)메틸)피롤리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (426); 6-(3-이소프로필-5-((1-(옥세탄-3-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (427); 6-(3-이소프로필-5-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (428); 6-(3-이소프로필-5-((1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (429); 6-(5-(아제티딘-3-일메틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (430); 6-(3-이소프로필-5-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-일)메틸)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (431); 2-(3-((3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)메틸)아제티딘-1-일)아세트아미드 (432); 6-(3-이소프로필-5-((1-이소프로필아제티딘-3-일)메틸)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (433); 2-(디메틸아미노)-1-(3-((3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)메틸)아제티딘-1-일)에탄-1-온 (434); 6-(3-이소프로필-5-((1-이소프로필아제티딘-3-일)메틸)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (435); 1-(3-((2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)메틸)아제티딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (436); 6-(3-이소프로필-5-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-일)메틸)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (437); 6-(3-이소프로필-5-(2-(1-메틸아제티딘-3-일)에틸)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (438); 2-(디메틸아미노)-1-(3-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)에틸)아제티딘-1-일)에탄-1-온 (439); 6-(5-(2-(아제티딘-3-일)에틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (440); 1-(3-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)에틸)아제티딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (441); 4-(3-이소프로필-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-1H-인돌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (442); 4-(3-이소프로필-5-(피페리딘-1-일메틸)-1H-인돌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (443); N-((3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메틸)-3-(피페리딘-4-일)프로판아미드 (444); N-((3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메틸)피롤리딘-3-카르복스아미드 (445); N-((3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메틸)-1-메틸피페리딘-4-카르복스아미드 (446); N-((3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-2-카르복스아미드 (447); N-((3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메틸)-4-메틸피페라진-1-카르복스아미드 (448); 피페리딘-4-일메틸 ((3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메틸)카르바메이트 (449); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥산-1-아민 (450); 4-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥산-1-올 (451-452); (1R,2S)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(옥타히드로시클로펜타[c]피롤-4-일)시클로프로판-1-카르복스아미드 (453, 457); (2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)((1R,2S)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)시클로프로필)메타논 (454); (헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)((1R,2S)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)시클로프로필)메타논 (455); (1R,2S)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(피페리딘-4-일)시클로프로판-1-카르복스아미드 (456); (1R,2R)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(1-이소프로필피페리딘-4-일)시클로프로판-1-카르복스아미드 (458); (1R,2R)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(퀴누클리딘-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드 (459, 463); (1R,2R)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-(퀴누클리딘-2-일)시클로프로판-1-카르복스아미드 (460-461); (1R,2R)-2-(3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(피페리딘-4-일)시클로프로판-1-카르복스아미드 (462); 3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-5-((1R,2R)-2-(피롤리딘-1-일메틸)시클로프로필)-1H-인돌 (464); 5-(5-(4-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (465-466); 5-(5-(4-(3,3-디플루오로피페리딘-1-일)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (467-468); 5-시클로헥실-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (469); 5-(5-시클로헥실-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (470); 2-(디메틸아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히

트로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (471-472); 2-((4-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드 (473, 479-480); 5-(3-이소프로필-5-(4-(옥세탄-3-일아미노)시클로헥실)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (474, 477-478); 5-(5-(4-(디메틸아미노)시클로헥실)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (475-476); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (481); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (482); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (483); 5-(5-(1-(디메틸글리실)아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (484); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (485); 5-(5-(아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (486); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (487); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (488); 2-(3-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (489); 2-(디메틸아미노)-N-(3-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)시클로부틸)아세트아미드 (490-491); 5-(5-(3-아미노시클로부틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (492-493); 5-(3-이소프로필-5-(3-((2-(메틸술포닐)에틸)아미노)시클로부틸)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (494-495); 5-(3-이소프로필-5-(3-(옥세탄-3-일아미노)시클로부틸)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (496); 4-(4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)모르폴린 (497-498); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-((테트라히드로푸란-3-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (499); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-프로필아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (500); 4-(5-(아제판-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (501); 4-(3-이소프로필-5-(4-(피페리딘-4-일옥시)시클로헥실)-1H-인돌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (502); 3-이소프로필-2-(2-메틸피리딘-4-일)-5-(4-(피페리딘-4-일옥시)시클로헥실)-1H-인돌 (503); 4-(3-이소프로필-5-(4-(피리딘-4-일옥시)시클로헥실)-1H-인돌-2-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 (504-505); 6-(3-이소프로필-5-(옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (506); 2-(5-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (507); 6-(3-이소프로필-5-(옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (508); 2-(5-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (509); 2-(5-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)-N-메틸아세트아미드 (510); 2-(5-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)아세트아미드 (511); 2-(5-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)아세토니트릴 (512); 6-(3-이소프로필-5-(2-(옥세탄-3-일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (513); 6-(3-이소프로필-5-(2-(2-(메틸술포닐)에틸)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (514); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥산-1-아민 (515-516); 2-((4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드 (517-518); 6-(3-이소프로필-5-(옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (519); 2-(5-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (520); 1-(5-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (521); 6-(3-이소프로필-5-(2-(옥세탄-3-일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (522); N-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)옥세탄-3-아민 (523-524); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산-1-아민 (525, 530); N-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-N-메틸옥세탄-3-아민 (526, 528); 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N,N-디메틸시클로헥산-1-아민 (527, 529); 6-(5-(아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (531);

6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (532); 6-(3-이소프로필-5-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (533); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (534); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (535); 6-(3-이소프로필-5-(1-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (536); 6-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (537); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (538); 2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (539); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (540); 3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로부탄-1-아민 (541); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (543); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (544); 6-(5-(아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (545); 6-(3-이소프로필-5-(1-프로필아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (546); 6-(3-이소프로필-5-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (547); 2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)아세트아미드 (548); 6-(5-(1-이소부틸아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (549); 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (550); 6-(5-(1-((1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (551); 2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (552); 2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)아세토니트릴 (553); 6-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로부틸)아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (554); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필아제티딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (555); 2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (556); 1-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (557); 2-(5-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)아세토니트릴 (558); 6-(3-이소프로필-5-(2-메틸옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (559); 6-(3-이소프로필-5-(2-이소프로필옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (560); 6-(3-이소프로필-5-(2-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (561); 6-(3-이소프로필-5-(2-(테트라히드로푸란-3-일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (562); 6-(3-이소프로필-5-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 (563); 1-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄-1-온 (564); N-(2-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)에틸)메탄술포아미드 (565); 2-((3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로부틸)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드 (566); 2-((3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로부틸)아미노)아세토니트릴 (567, 577); 3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로부탄-1-아민 (568); 2-((3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로부틸)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드 (569-570); 3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-(2-(메틸술포닐)에틸)시클로부탄-1-아민 (571); 3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(2-(메틸술포닐)에틸)시클로부탄-1-아민 (572); N-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로부틸)-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (573); 3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N,N-디메틸시클로부탄-1-아민 (574); N-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로부틸)옥세탄-3-아민 (575-576); N-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸

로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로부틸)-2-(디메틸아미노)아세트아미드 (578); N-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로부틸)옥세탄-3-아민 (579); 3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N,N-디메틸시클로부탄-1-아민 (580-581); 3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)시클로부탄-1-아민 (582, 586); 3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)시클로부탄-1-아민 (583, 587); N-(3-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로부틸)-2-(디메틸아미노)-N-메틸아세트아미드 (584, 589); 2-(디메틸아미노)-N-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로부틸)-N-메틸아세트아미드 (585, 588); 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(피롤리딘-3-일)-1H-인돌 (590); 2-(디메틸아미노)-1-(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피롤리딘-1-일)에탄-1-온 (591); 또는 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌 (592).

청구항 7

자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환의 치료에서 요법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 8

자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환의 치료에서 요법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환이 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다발성 경화증 (MS) 및 쇼그렌 증후군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 2017년 12월 19일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/607,472를 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.

[0003]

설명

[0004]

본 발명은 일반적으로 톨(Toll)-유사 수용체 7, 8, 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달의 억제체로서 유용한 치환된 인돌 화합물에 관한 것이다. 치환된 인돌 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 발명은 추가로 TLR 조정과 관련된 상태, 예컨대 염증성 및 자가면역 질환의 치료에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 포유동물에서 TLR의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

톨/IL-1 수용체 패밀리 구성원은 염증 및 숙주 저항성의 중요한 조절제이다. 톨-유사 수용체 패밀리는 박테리아, 진균, 기생충, 및 바이러스를 포함한 감염성 유기체로부터 유래된 분자 패턴을 인식한다 (문헌 [Kawai, T. et al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)]에서 검토됨). 수용체에의 리간드 결합은 이량체화 및 톨/IL-1 수용체 (TIR) 도메인으로 불리는 수용체 내의 보존된 세포질 모티프의 어댑터 분자의 동원을 유도하며, TLR3

을 제외하고, 모든 TLR은 어댑터 분자 MyD88을 동원한다. IL-1 수용체 패밀리는 또한 세포질 TIR 모티프를 함유하고, 리간드 결합 시 MyD88을 동원한다 (문헌 [Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)]에서 검토됨).

[0006] 톨-유사 수용체 (TLR)는 일차 방어에 참여하는 진화적으로 보존된 막횡단 선천성 면역 수용체의 패밀리아다. 패턴 인식 수용체로서 TLR은 병원체 연관 분자 패턴 (PAMP)에 의해 활성화되어 외래 분자에 대해 보호하거나, 또는 위험 연관 분자 패턴 (DAMP)에 의해 활성화되어 손상된 조직으로부터 보호한다. 총 13종의 TLR 패밀리 구성원이 확인된 바 있고, 10종이 인간에서 확인되고, 이는 세포 표면 또는 엔도솜 구획에 걸쳐 있다. TLR7/8/9는 엔도솜에 위치하는 세트 중에 있으며, 단일-가닥 RNA에 반응하거나 (TLR7 및 TLR8) 또는 시토신-포스페이트-구아닌 (CpG) 모티프를 함유하는 비메틸화 단일-가닥 DNA에 반응한다 (TLR9).

[0007] TLR7/8/9의 활성화는 다양한 염증 반응 (시토카인 생산, B 세포 활성화 및 IgG 생산, 제I형 인터페론 반응)를 개시할 수 있다. 자가면역 장애의 경우에, TLR7/8/9의 이상 지속된 활성화는 질환 상태의 악화로 이어진다. 마우스에서의 TLR7의 과다발현은 자가면역 질환을 악화시키는 것으로 밝혀진 반면, 마우스에서의 TLR7의 녹아웃은 루푸스-경향 MRL/lpr 마우스에서 질환에 대해 보호적인 것으로 발견되었다. TLR7 및 9의 이중 녹아웃은 추가로 증진된 보호를 보여주었다.

[0008] 수많은 상태가 시토카인, IFN 생산 및 B 세포 활성화의 조절을 수반하는 치료에 의해 이익을 얻을 수 있기 때문에, TLR7 및/또는 TLR8 및/또는 TLR9를 조절할 수 있는 신규 화합물 및 이들 화합물을 사용하는 방법이 매우 다양한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공할 수 있음이 바로 명백하다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 TLR7/8/9를 통한 신호전달의 효과적 억제제인 것으로 밝혀진 신규 부류의 치환된 인돌 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수, 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 것으로 제공된다.

[0010] 발명의 개요

[0011] 본 발명은 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9를 통한 신호전달의 억제제로서 유용하고 증식성 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환의 치료에 유용한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9의 억제를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9의 억제 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 제조하는 방법 및 그를 위한 중간체를 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물을 제공한다.

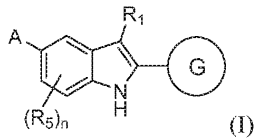
[0018] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 관련 상태, 예컨대 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 증식성 질환의 예방 또는 치료를 위한 의학의 제조를 위한, 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 및 전구약물의 용도를 제공한다.

[0019] 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 다양한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 관련 상태를 치료, 예방 또는 치유하는데 사용될 수 있다. 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물은 다양한 치료 영역에서의 질환 또는 장애, 예컨대 알레르기성 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환 및 증식성 질환을 치료하거나, 예방하거나, 또는 그의 진행을 늦추는 데 유용하다.

[0020] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 본 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

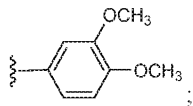
[0021] 본 발명의 제1 측면은 하기 화학식 I의 적어도 1종의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다:



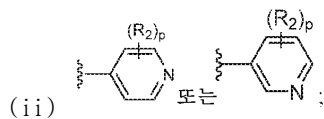
[0022]

상기 식에서,

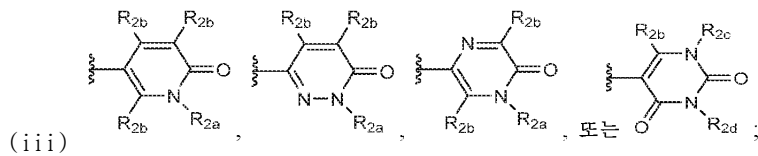
[0024] G는:



[0025]

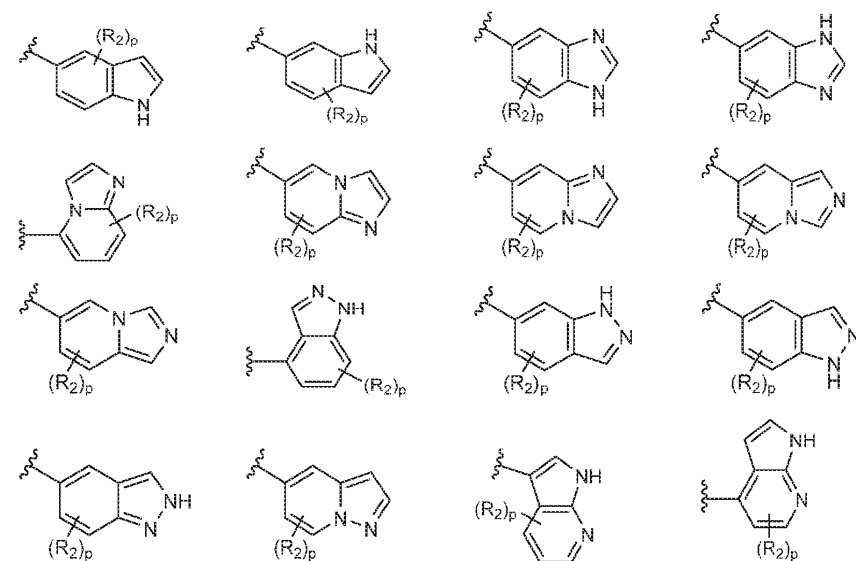


[0026]

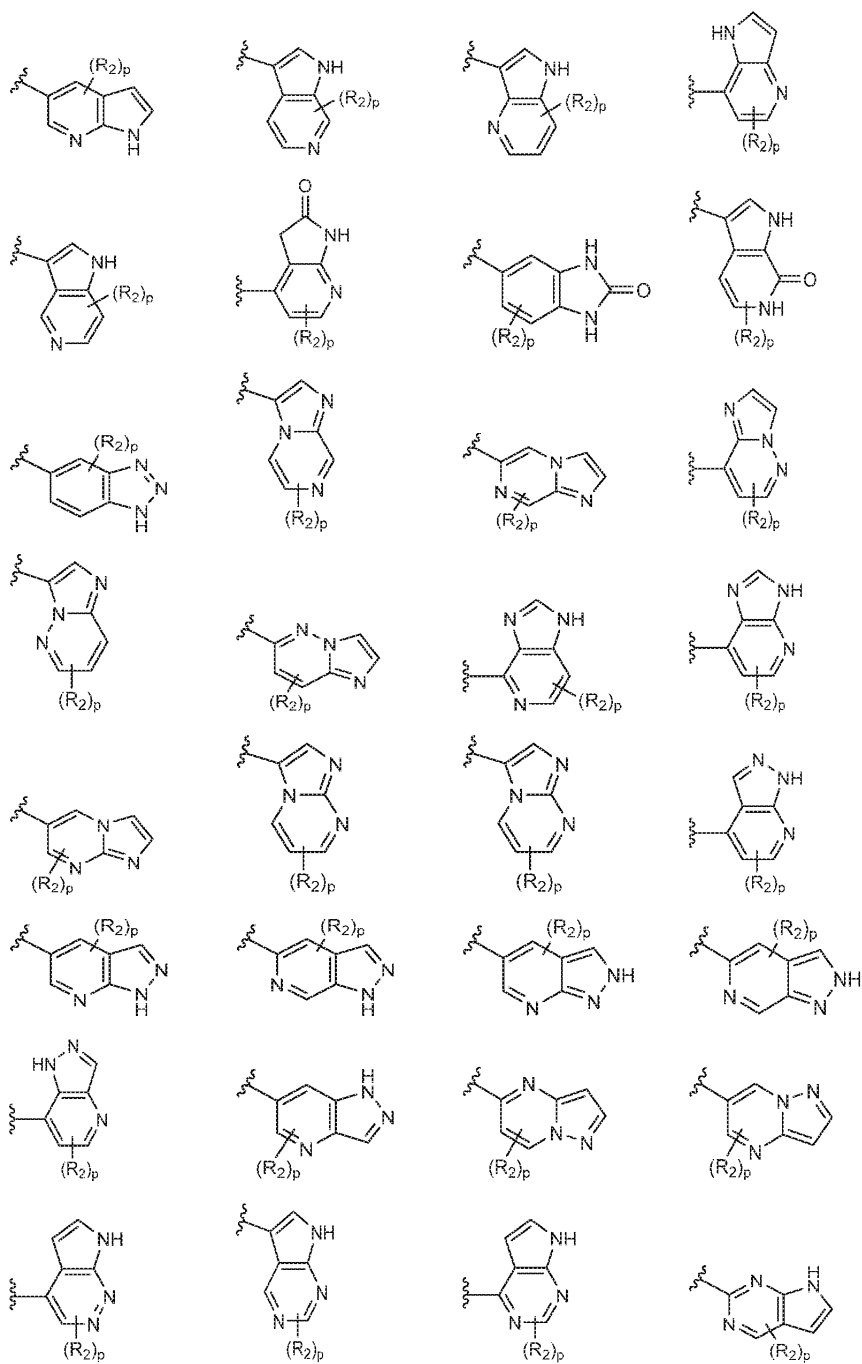


[0027]

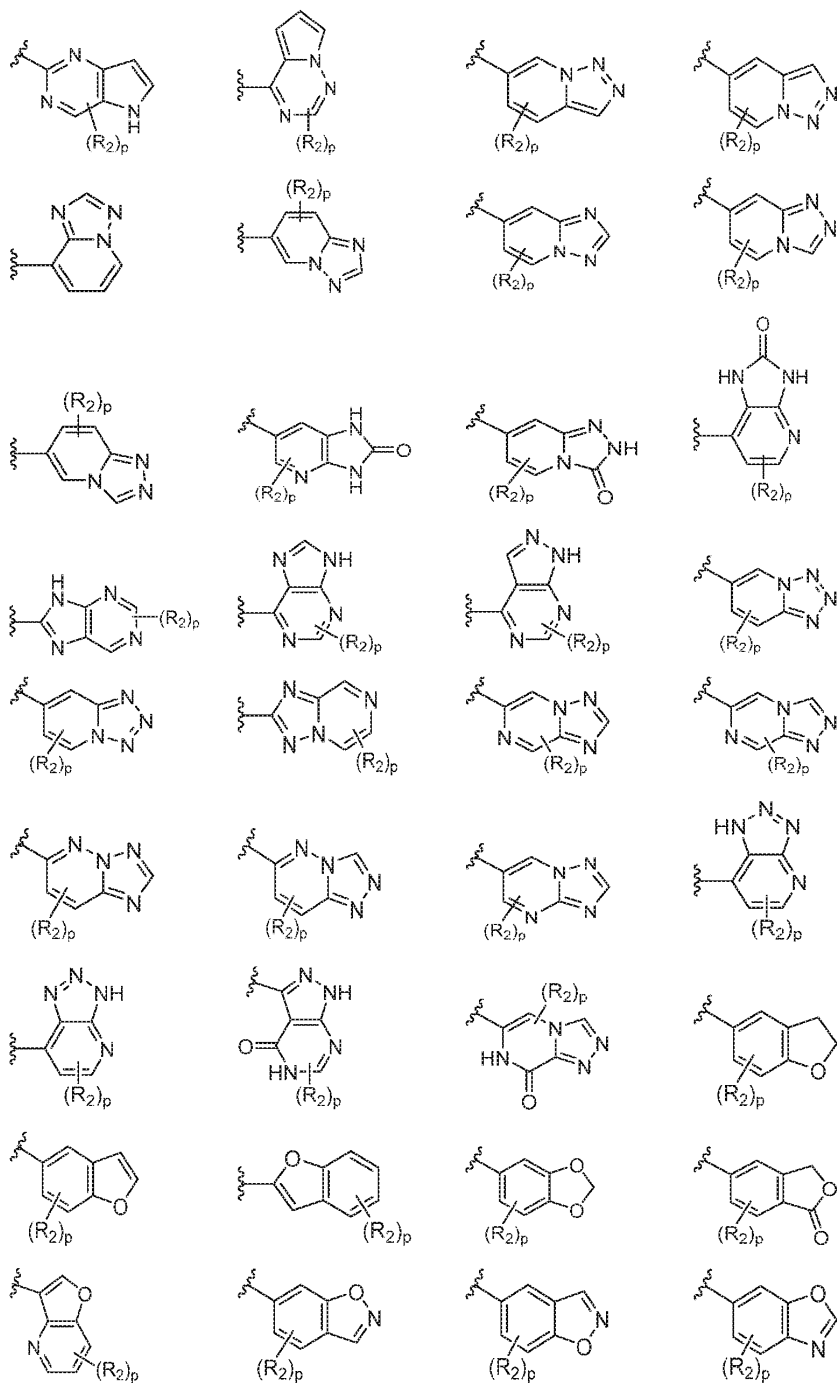
(iv) 하기로부터 선택된 9-원 헤테로시클릭 고리:



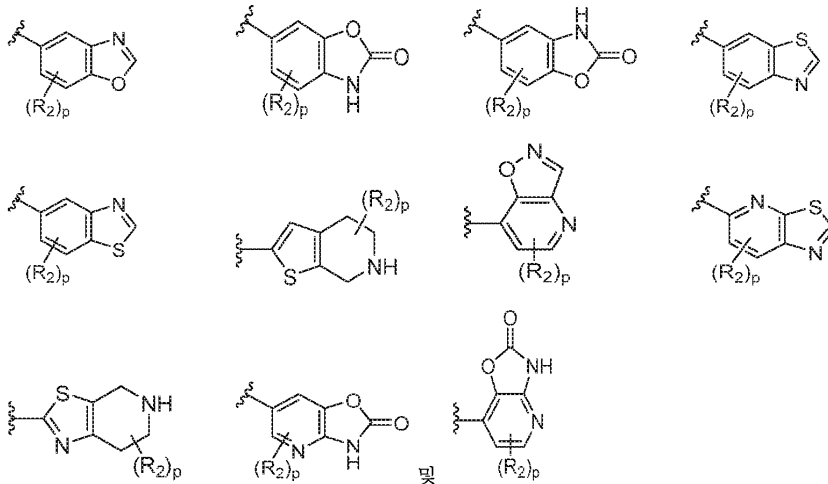
[0029]



[0030]



[0031]



[0032]

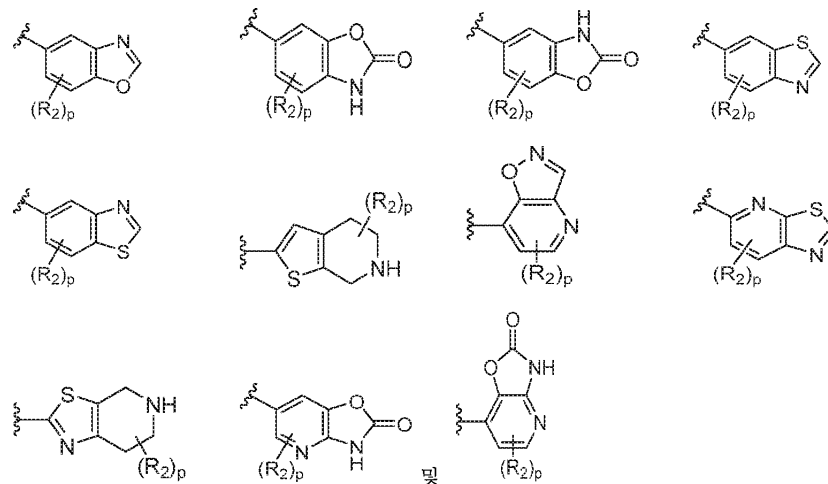
;

[0033]

또는

[0034]

(v) 하기로부터 선택된 10-원 헤테로시클릭 고리:



[0035]

이고;

[0036]

A는:

[0037]

(i) $-(CR_xR_x)_{1-3}R_{11}$, C_{1-3} 아미노알킬, $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_xC(O)R_{11}$, $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}$ (피페리딘), $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)O(CH_2)_{1-2}$ (피페리딘), 또는 $-(CR_xR_x)_{1-2}NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$;

[0039]

(ii) $-CR_xR_{12}R_{13}$ (여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-7} 시클로알킬, 디아제파닐, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 및 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 4개의 R_{12a} 로 치환됨); 또는

[0040]

(iii) $-CR_x=CR_x$ (피페리디닐)

[0041]

이고;

[0042]

R_1 은 H, Cl, $-CN$, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 히드록시-플루오로알킬, $-CR_v=CH_2$, C_{3-6} 시클로알킬, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고;

[0043]

각각의 R_2 는 독립적으로 할로, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 시아노알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 아미노알킬, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ 알킬),

$-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1-5}$ 히드록시알킬), $-C(O)NR_x(C_{2-6}$ 알콕시알킬), $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-NR_y(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_xCH_2$ (페닐), $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xCH_2$ (시클로프로필), $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-(CH_2)_{0-2}$ (페닐), 모르폴리닐, 디옥소티오모르폴리닐, 디메틸 피라졸릴, 메틸피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 또는 $-C(O)$ (티아졸릴)이고;

[0044] R_{2a} 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-3} 아미노알킬, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{3-6} 시클로알킬, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-CH_2$ (페닐), 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 페닐이고;

[0045] 각각의 R_{2b} 는 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-NR_xR_x$, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 알킬), $-CR_x=CR_xR_x$, 또는 $-CR_x=CH(C_{3-6}$ 시클로알킬)이고;

[0046] R_{2c} 는 R_{2a} 또는 R_{2b} 이고;

[0047] R_{2d} 는 R_{2a} 또는 R_{2b} 이고; 단 R_{2c} 및 R_{2d} 중 하나는 R_{2a} 이고, R_{2c} 및 R_{2d} 중 다른 하나는 R_{2b} 이고;

[0048] 각각의 R_3 는 독립적으로 F, Cl, $-CN$, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, 또는 $-OCH_3$ 이고;

[0049] R_{11} 은 아세티디닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 할로, $-CN$, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 아미노알킬, $-(CH_2)_{1-2}$ (페닐), $-C(O)CH_2NR_xR_x$, C_{1-5} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}S(O)(C_{1-3}$ 알킬), 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

[0050] 각각의 R_{12a} 는 독립적으로 F, Cl, $-OH$, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_xHS(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, C_{1-3} 알콕시, $-NR_yR_y$, $-NR_x(C_{1-3}$ 플루오로알킬), $-NR_x(CH_2CH_2O(C_{1-3}$ 알킬)) , $-NR_x(C_{1-2}$ 시아노알킬), $-NR_xCH_2NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_x(CH_2C(O)NR_xR_x)$, $-NR_x(C_{1-3}$ 알콕시), $-NR_xCH_2CH_2S(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-NR_xC(O)CH_3$, $-NR_xC(O)(C_{1-2}$ 플루오로알킬), $-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_x$, $-NR_xC(O)CH_2NR_yR_y$, $-NR_xC(O)CH_2NR_x(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-NR_xS(O)_2(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-5}$ 알킬), $-C(O)(CH_2)_{1-3}O(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)CR_xR_xNR_yR_y$, R_{12b} , $-CR_xR_xR_{12b}$, $-C(O)R_{12b}$, $-CR_xR_xR_{12b}$, $-C(O)CR_xR_xNR_xR_{12b}$, $-C(O)NR_xR_{12b}$, $-NR_xC(O)CR_xR_xR_{12b}$, $-NR_xR_{12b}$, $-NR_xCR_xR_xR_{12b}$, $-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_{12b}$, $-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xCH_2R_{12b}$, $-NR_xCR_xR_xC(O)NR_xR_{12b}$, 또는 $-OR_{12b}$ 이고;

[0051] R_{12b} 는 아세티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디옥솔라닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, Cl, $-OH$, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 아미노알킬, C_{1-4} 알콕시, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_xR_x$, 및 $-C(O)NR_xR_x$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고;

[0052] R_v 는 H, C_{1-2} 알킬, 또는 C_{1-2} 플루오로알킬이고;

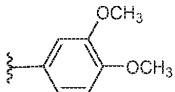
[0053] 각각의 R_x 는 독립적으로 H 또는 $-CH_3$ 이고;

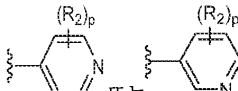

[0054] 각각의 R_y 는 독립적으로 F, Cl, $-CN$, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)NR_xR_x$, C_{3-6} 시클로알킬, 피페리디닐, 또는 모르폴리닐이고;

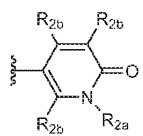
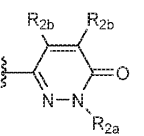
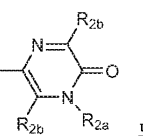
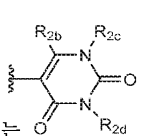
[0055] n은 0, 1, 또는 2이고;

[0056] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

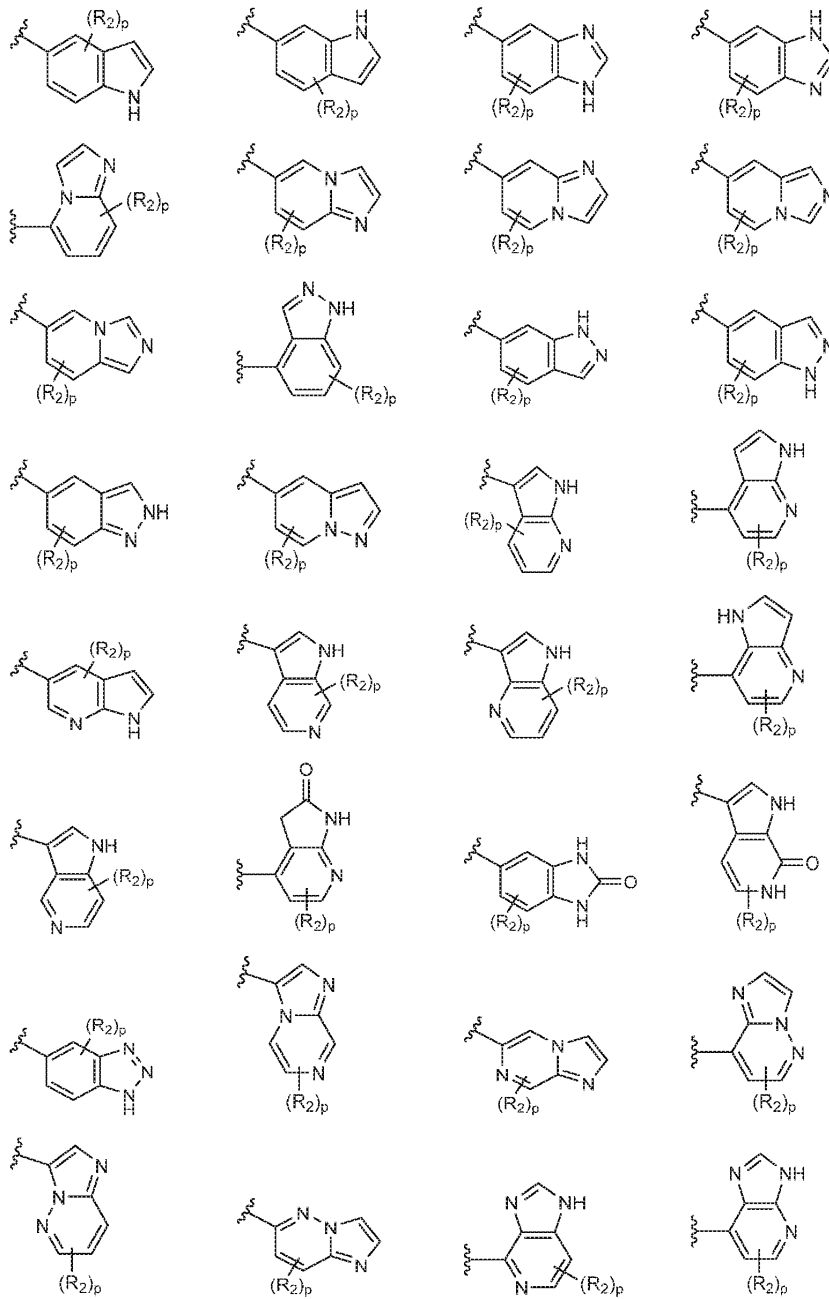
[0057] A는 $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$ 이고; R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클릭 기를 형성하고, 시클릭 기는 1개 이상의 헤테로원자를 갖고, 시클릭 기는 시클릭 기 내의 탄소 원자에 의해 인돌 고리에 결합되는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

[0058] 한 실시양태는 G는  이고; A, R_1 , R_5 , 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

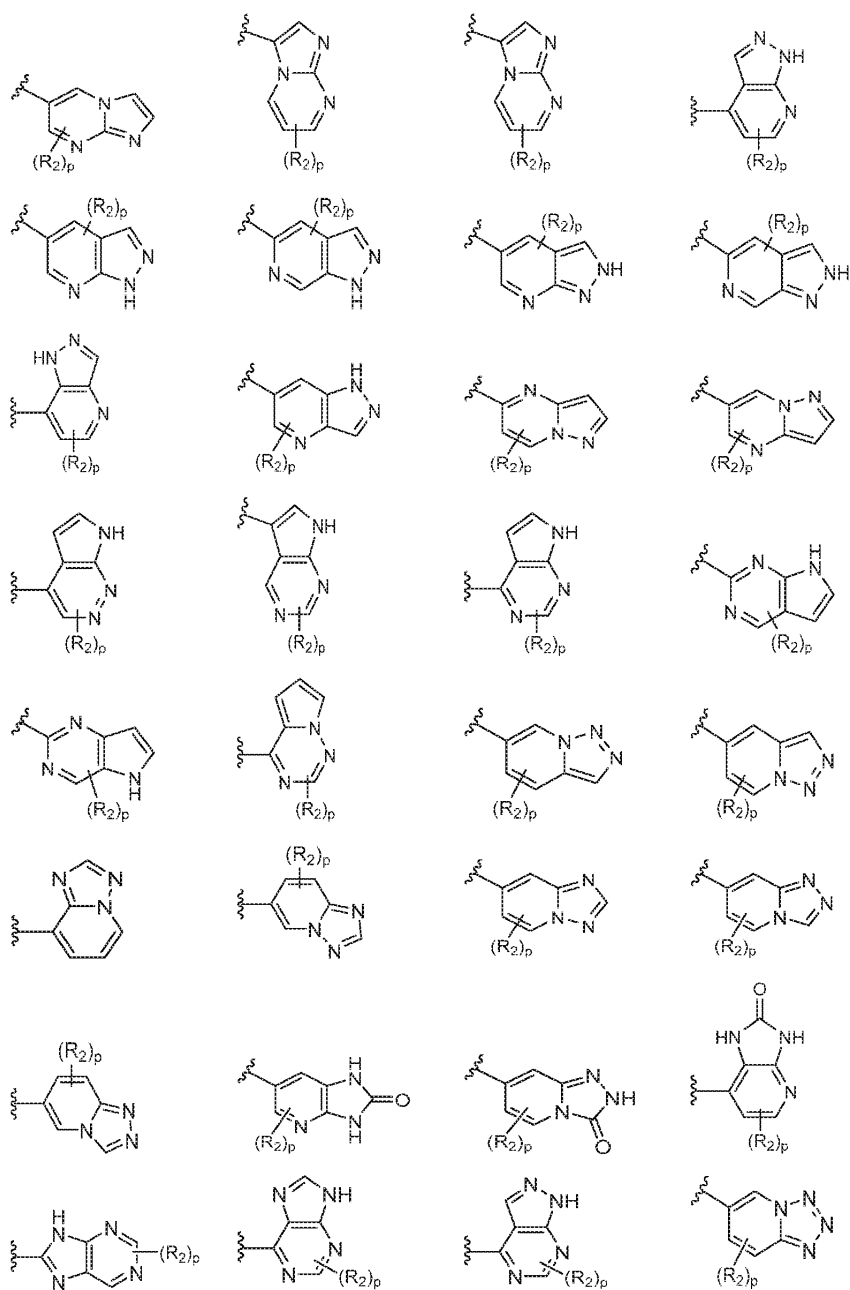
[0059] 한 실시양태는 G는  또는  이고; A, R_1 , R_2 , R_5 , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0060] 한 실시양태는 G는 , , , 또는  이고; A, R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} , R_{2d} , R_5 , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, R_{2a} 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, C_{3-6} 시클로알킬, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬), $-\text{CH}_2$ (페닐), 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고; 각각의 R_{2b} 는 독립적으로 H, F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-6} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ (시클로프로필), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 알킬), $-\text{CR}_x=\text{CH}_2$, 또는 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_{3-6}$ 시클로알킬)인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, R_{2a} 는 $-\text{CH}_3$ 이고; 각각의 R_{2b} 는 독립적으로 H, Cl, 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 포함된다.

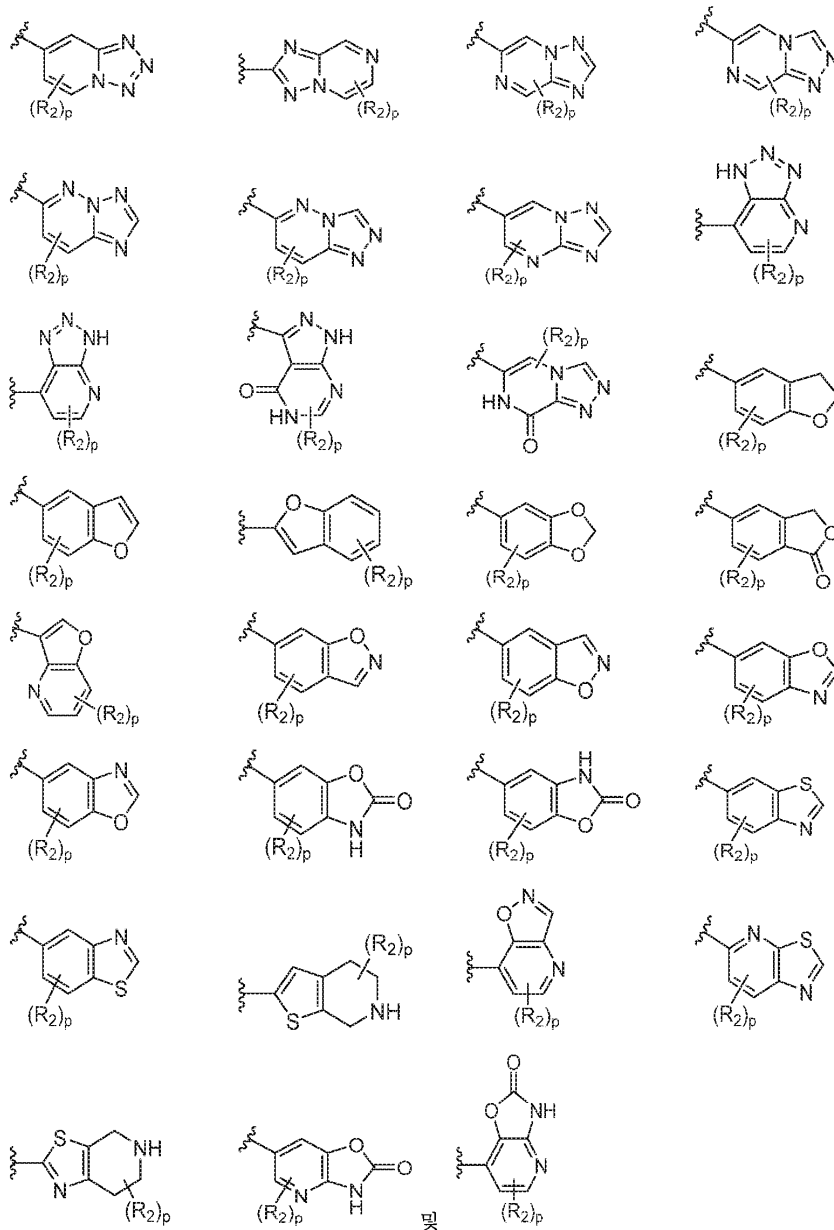
[0061] 한 실시양태는 G는 하기로부터 선택된 9-원 헤테로시클릭 고리이고:



[0062]

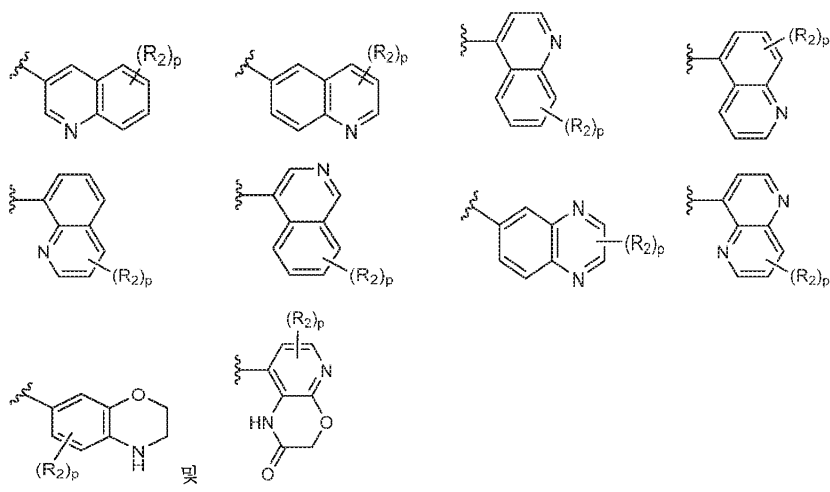


[0063]



A, R₁, R₂, R₅, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

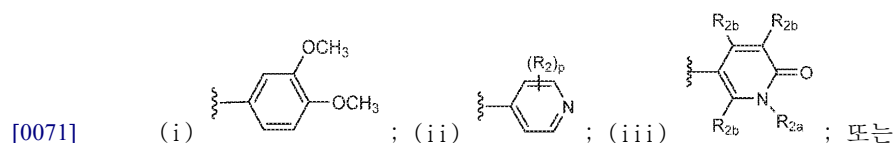
한 실시양태는 G는 하기로부터 선택된 10-원 헤테로시클릭 고리이고:

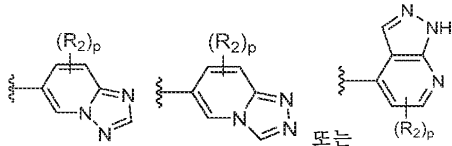


[0068] A, R₁, R₂, R₅, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0069] 한 실시양태는 R₁은 H, Cl, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 히드록시알킬, 또는 -C(O)O(C₁₋₂ 알킬)이고; 각각의 R₂는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₂ 아미노알킬, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃ 알킬), C₃₋₆ 시클로알킬, -NR_xR_x, -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -CH₂(페닐), 또는 페닐이고; R_{2a}는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₄ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, C₃₋₆ 시클로알킬, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -CH₂(페닐), 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고; 각각의 R_{2b}는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NR_xR_x, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(시클로프로필), -C(O)O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)NR_x(C₁₋₃ 알킬), -CR_x=CH₂, 또는 -CH=CH(C₃₋₆ 시클로알킬)이고; A는 (i) -(CR_xR_x)₁₋₂R₁₁, C₁₋₂ 아미노알킬, -(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)R₁₁, -CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂(피페리디닐), -CH₂NR_xC(O)OCH₂(피페리디닐), 또는 -CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x; (ii) -CR_xR₁₂R₁₃ (여기서 R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₇ 시클로알킬, 디아제파닐, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a}로 치환됨); 또는 (iii) -CR_x=CR_x(피페리디닐)이고; R₁₁은 아제티디닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 F, Cl, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 아미노알킬, -CH₂(페닐), -C(O)CH₂NR_xR_x, -CH₂CR_xR_xOH, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -CH₂CH₂S(O)(C₁₋₃ 알킬), 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; 각각의 R_{12a}는 독립적으로 -OH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₄ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬), -CH₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₂NHS(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, C₁₋₂ 알콕시, -NR_yR_y, -NR_x(C₁₋₃ 플루오로알킬), -NR_x(CH₂CH₂O(C₁₋₂ 알킬)), -NR_x(C₁₋₂ 시아노알킬), -NR_xCH₂NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -NR_x(CH₂C(O)NH₂), -NR_x(OCH₃), -NR_xCH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -NR_xC(O)CH₃, -NR_xC(O)(C₁₋₂ 플루오로알킬), -NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_x, -NR_xC(O)CH₂NR_yR_y, -NR_xC(O)CH₂NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, -NR_xS(O)₂CH₃, -C(O)(C₁₋₅ 알킬), -C(O)CH₂O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CH₂CH₂O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)CHR_xNR_yR_y, R_{12b}, -CR_xR_xR_{12b}, -C(O)R_{12b}, -CR_xR_xR_{12b}, -C(O)CH₂NR_xR_{12b}, -C(O)NR_xR_{12b}, -NR_xC(O)CR_xR_xR_{12b}, -NR_xR_{12b}, -NR_xCR_xR_xR_{12b}, -NR_xC(O)CH₂NR_xR_{12b}, -NR_xC(O)CH₂NR_xCH₂R_{12b}, -NR_xCH₂C(O)NR_xR_{12b}, 또는 -OR_{12b}이고; R_{12b}는 아제티디닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디옥솔라닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리azol릴이고, 각각은 F, Cl, -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 히드록시알킬, C₁₋₂ 알콕시, -(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬), -NR_xR_x, 및 -C(O)NR_xR_x로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고; 각각의 R₅는 독립적으로 F, Cl, -CN, C₁₋₂ 알킬, 또는 -OCH₃이고; n은 0 또는 1이고; p는 0, 1, 2, 또는 3이고; G는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0070] 한 실시양태는 G는:





[0072] (iv) 이고; A, R₁, R₂, R_{2a}, R_{2b}, R₅, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, R₁은 H, Cl, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 히드록시알킬, 또는 -C(O)O(C₁₋₂ 알킬)이고; 각각의 R₂는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₂ 아미노알킬, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃ 알킬), C₃₋₆ 시클로알킬, -NR_xR_x, -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -CH₂(페닐), 또는 페닐이고; R_{2a}는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₄ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, C₃₋₆ 시클로알킬, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -CH₂(페닐), 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고; 각각의 R_{2b}는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NR_xR_x, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(시클로프로필), -C(O)O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)NR_x(C₁₋₃ 알킬), -CR_x=CH₂, 또는 -CH=CH(C₃₋₆ 시클로알킬)이고; A는 (i) -(CR_xR_x)₁₋₂R₁₁, C₁₋₂ 아미노알킬, -(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)R₁₁, -CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂(피페리디닐), -CH₂NR_xC(O)OCH₂(피페리디닐), 또는 -CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x; (ii) -CR_xR₁₂R₁₃ (여기서 R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₇ 시클로알킬, 디아제파닐, 디아자스피로[4.5]테카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a}로 치환됨); 또는 (iii) -CR_x=CR_x(피페리디닐)이고; R₁₁은 아제티디닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 F, Cl, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 아미노알킬, -CH₂(페닐), -C(O)CH₂NR_xR_x, -CH₂CR_xR_xOH, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), -CH₂CH₂S(O)(C₁₋₃ 알킬), 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; 각각의 R_{12a}는 독립적으로 -OH, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₄ 히드록시알킬, -(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬), -CH₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₂NHS(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, C₁₋₂ 알콕시, -NR_xR_y, -NR_x(C₁₋₃ 플루오로알킬), -NR_x(CH₂CH₂O(C₁₋₂ 알킬)), -NR_x(C₁₋₂ 시아노알킬), -NR_xCH₂NR_xR_x, -NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -NR_x(CH₂C(O)NH₂), -NR_x(OCH₃), -NR_xCH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₂ 알킬), -NR_xC(O)CH₃, -NR_xC(O)(C₁₋₂ 플루오로알킬), -NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_x, -NR_xC(O)CH₂NR_yR_y, -NR_xC(O)CH₂NR_x(C₁₋₄ 히드록시알킬), -NR_xCH₂C(O)NR_xR_x, -NR_xS(O)₂CH₃, -C(O)(C₁₋₅ 알킬), -C(O)CH₂O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CH₂CH₂O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)CH₂NR_xR_x, -C(O)CHR_xNR_yR_y, R_{12b}, -CR_xR_xR_{12b}, -C(O)R_{12b}, -CR_xR_xR_{12b}, -C(O)CH₂NR_xR_{12b}, -C(O)NR_xR_{12b}, -NR_xC(O)CR_xR_xR_{12b}, -NR_xR_{12b}, -NR_xCR_xR_xR_{12b}, -NR_xC(O)CH₂NR_xR_{12b}, -NR_xC(O)CH₂NR_xCH₂R_{12b}, -NR_xCH₂C(O)NR_xR_{12b}, 또는 -OR_{12b}이고; R_{12b}는 아제티디닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디옥솔라닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, Cl, -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 히드록시알킬, C₁₋₂ 알콕시, -(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬), -NR_xR_x, 및 -C(O)NR_xR_x로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고; 각각의 R₅는 독립적으로 F, Cl, -CN, C₁₋₂ 알킬, 또는 -OCH₃이고; n은 0 또는 1이고; p는 0, 1, 2, 또는 3이고; R_x 및 R_y는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, R₁은 -CH₂CH₃ 또는 -CH(CH₃)₂이고; 각각의 R₂는 독립적으로 -CH₃ 또는 -OCH₃이고; R_{2a}는 -CH₃이고; 각각의 R_{2b}는 독립적으로 H 또는 -CH₃이고; A는 (i) -CHR_xR₁₁, -CH₂CH₂R₁₁, -CH₂NH₂, -CH₂NHC(O)R₁₁, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂(피페리디닐), -CH₂NHC(O)OCH₂(피페리디닐), 또는 -CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂; (ii) -CHR₁₂R₁₃ (여기서 R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아자스피로[4.5]테카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터

터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환됨); 또는 (iii) $-\text{CH}=\text{CH}$ (피페리디닐)이고; R_{11} 은 아제티디닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2$ (페닐), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, 옥세타닐, 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; 각각의 R_{12a} 는 독립적으로 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, R_{12b} , $-\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHR}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{12b}$, 또는 $-\text{OR}_{12b}$ 이고; R_{12b} 는 아제티디닐, 시클로프로필, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디옥솔라닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고; n은 0이고; p는 0, 1, 2, 또는 3인 화합물이 포함된다.

[0073]

한 실시양태는 R_1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고; 각각의 R_2 는 독립적으로 $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{OCH}_3$ 이고; R_{2a} 는 $-\text{CH}_3$ 이고; 각각의 R_{2b} 는 독립적으로 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이고; A는 (i) $-\text{CHR}_xR_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2R_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})R_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (피페리디닐), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ (피페리디닐), 또는 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; (ii) $-\text{CHR}_{12}R_{13}$ (여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환됨); 또는 (iii) $-\text{CH}=\text{CH}$ (피페리디닐)이고; R_{11} 은 아제티디닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2$ (페닐), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, 옥세타닐, 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고; 각각의 R_{12a} 는 독립적으로 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, R_{12b} , $-\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHR}_{12b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_xR_{12b}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2R_{12b}$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{12b}$, 또는 $-\text{OR}_{12b}$ 이고; R_{12b} 는 아제티디닐, 시클로프로필, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디옥솔라닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로시

클로펜타[c]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -NR_xR_x, 및 -C(O)NH₂로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되고; n은 0이고; p는 0, 1, 2, 또는 3이고; G 및 R_x는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0074]

한 실시양태는 R₁은 H, Cl, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 히드록시-플루오로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), 또는 -C(O)O(C₁₋₃ 알킬)이고; G, A, R₅, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, R₁은 H, Cl, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 히드록시알킬, 또는 -C(O)O(C₁₋₂ 알킬)인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, R₁은 -CH₂CH₃ 또는 -CH(CH₃)₂인 화합물이 포함된다.

[0075]

한 실시양태는 각각의 R₂는 독립적으로 F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO₂, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 아미노알킬, -OCH₂OH, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄ 알킬), C₁₋₂ 플루오로알콕시, -(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂ 알킬), -O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -C(O)O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)NR_yR_y, -C(O)NR_x(C₁₋₅ 히드록시알킬), -C(O)NR_x(C₂₋₆ 알콕시알킬), -C(O)NR_x(C₃₋₆ 시클로알킬), -NR_yR_y, -NR_y(C₁₋₃ 플루오로알킬), -NR_y(C₁₋₄ 히드록시알킬), -NR_xC(O)(C₁₋₃ 알킬), -S(O)₂(C₁₋₃ 알킬), C₃₋₆ 시클로알킬, 페닐, 모르폴리닐, 디옥스토오모르폴리닐, 디메틸피라졸릴, 메틸피페리디닐, 메틸피페라지닐, 아미노-옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 또는 트리아졸릴이고; G, A, R₁, R₅, R_x, R_y, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, 각각의 R₂는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 시아노알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₂ 아미노알킬, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃ 알킬), C₃₋₆ 시클로알킬, -NR_xR_x, -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ 시클로알킬), -CH₂(페닐), 또는 페닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, 각각의 R₂는 독립적으로 -CH₃ 또는 -OCH₃인 화합물이 포함된다.

[0076]

한 실시양태는 A는 (i) -(CR_xR_x)₁₋₂R₁₁, C₁₋₂ 아미노알킬, -(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)R₁₁, -CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂(피페리디닐), -CH₂NR_xC(O)OCH₂(피페리디닐), 또는 -CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x; (ii) -CR_xR₁₂R₁₃ (여기서 R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₇ 시클로알킬, 디아제파닐, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a}로 치환됨); 또는 (iii) -CR_x=CR_x(피페리디닐)이고; G, R₁, R₅, R₁₁, R₁₂, R_{12a}, R₁₃, R_x, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, A는 (i) -CHR_xR₁₁, -CH₂CH₂R₁₁, -CH₂NH₂, -CH₂NHC(O)R₁₁, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂(피페리디닐), -CH₂NHC(O)OCH₂(피페리디닐), 또는 -CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂; (ii) -CHR₁₂R₁₃ (여기서 R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a}로 치환됨); 또는 (iii) -CH=CH(피페리디닐)인 화합물이 포함된다.

[0077]

한 실시양태는 A는 (i) -(CR_xR_x)₁₋₃R₁₁, C₁₋₃ 아미노알킬, -(CR_xR_x)₁₋₃NR_xC(O)R₁₁, -(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂(피페리디닐), -(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)O(CH₂)₁₋₂(피페리디닐), 또는 -(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x; 또는 (ii) -CR_xR₁₂R₁₃ (여기서 R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C₃₋₇ 시클로알킬, 디아제파닐, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 4개의 R_{12a}로 치환됨)이고; G, R₁, R₅, R₁₁, R₁₂, R_{12a}, R₁₃, R_x, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, (i) -(CR_xR_x)₁₋₂R₁₁, C₁₋₂ 아미노알킬,

$-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}$ (피페리디닐), $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ (피페리디닐), 또는 $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$; 또는 (ii) $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$ (여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-7} 시클로알킬, 디아제파닐, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환됨)인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, A는 (i) $-\text{CHR}_x\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (피페리디닐), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ (피페리디닐), 또는 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 또는 (ii) $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$ (여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환됨)인 화합물이 포함된다.

[0078]

한 실시양태는 A는 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{R}_{11}$, C_{1-3} 아미노알킬, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}$ (피페리디닐), $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}$ (피페리디닐), 또는 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ 이고; G, R_1 , R_5 , R_{11} , R_x , 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{R}_{11}$, C_{1-2} 아미노알킬, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}$ (피페리디닐), $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ (피페리디닐), 또는 $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ 인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, A는 $-\text{CHR}_x\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ (피페리디닐), $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ (피페리디닐), 또는 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에는, R_{11} 은 아제티디닐, 아자스피로[3.5]노나닐, 디옥시도티오모르폴리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 또는 피롤리디닐이고, 각각은 F, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2$ (페닐), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, 옥세타닐, 및 테트라히드로피라닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다.

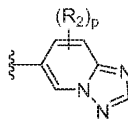
[0079]

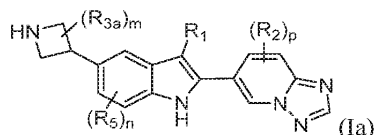
한 실시양태는 A는 $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$ 이고, 여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-7} 시클로알킬, 디아제파닐, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 4개의 R_{12a} 로 치환되고; G, R_1 , R_5 , R_{12} , R_{12a} , R_{13} , R_x , 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, $-\text{CR}_x\text{R}_{12}\text{R}_{13}$ 에서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-7} 시클로알킬, 디아제파닐, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환되는 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, A는 $-\text{CHR}_{12}\text{R}_{13}$ 이고, 여기서 R_{12} 및 R_{13} 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아자비시클로[4.1.1]옥타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C_{3-6} 시클로알킬, 디아자스피로[4.5]데카노닐, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 피페리디닐, 피롤리디닐, 또는 퀴누클리디닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환되는 것인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에는, 각각의 R_{12a} 는 독립적으로 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHR}_x\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH})$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_3)$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$,

$-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$, R_{12b} , $-CH_2R_{12b}$, $-C(O)R_{12b}$, $-C(O)CH_2R_{12b}$, $-C(O)CH_2NHR_{12b}$, $-C(O)NR_xR_{12b}$, $-NR_xC(O)CH_2R_{12b}$, $-NR_xR_{12b}$, $-NR_xCH_2R_{12b}$, $-NHC(O)CH_2NR_xR_{12b}$, $-NHC(O)CH_2NR_xCH_2R_{12b}$, $-NHCH_2C(O)NHR_{12b}$, 또는 $-OR_{12b}$ 이고; R_{12b} 는 아제티디닐, 시클로프로필, 디아자비시클로[2.2.1]헵타닐, 디옥솔라닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 디옥시도티오펜폴리닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 옥타히드로시클로펜타[c]피롤릴, 옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 옥사아자스피로[3.3]헵타닐, 옥세타닐, 페닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피페리디닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 F, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -NR_xR_x, 및 -C(O)NH₂로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다.

[0080] 한 실시양태는 각각의 R₅는 독립적으로 F, Cl, -CN, C₁₋₃ 알킬, -CF₃, 또는 -OCH₃이고; n은 0, 1, 또는 2이고; G, A, R₁, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, 각각의 R₅는 독립적으로 F, Cl, -CN, C₁₋₂ 알킬, 또는 -OCH₃인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는, 각각의 R₅는 독립적으로 -CH₃ 또는 -CH(CH₃)₂인 화합물이 포함된다. 이러한 실시양태에는, n은 0 또는 1인 화합물이 또한 포함된다.

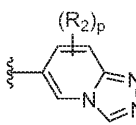
[0081] 한 실시양태는 A는 -CHR₁₂R₁₃이고; R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 아제파닐로부터 선택된 시클릭 기를 형성하고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a}로 치환되고; G, R₁, R₅, R_{12a}, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는, A는 아제티디닐 또는 피페리디닐이고, 각각은 0 내지 3개의 R_{12a}로 치환된 것인 화합물이 포함된다.

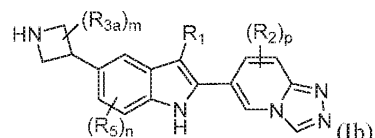
[0082] 한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a}로 치환된 아제티디닐이고; G는  이고; R₂, R₅, R_{12a}, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 화합물은 하기 화학식 Ia의 구조를 갖는다:



[0083]

[0084] 여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이다.

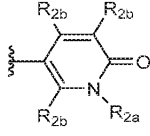
[0085] 한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a}로 치환된 아제티디닐이고; G는  이고; R₂, R₅, R_{12a}, n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 화합물은 하기 화학식 Ib의 구조를 갖는다:



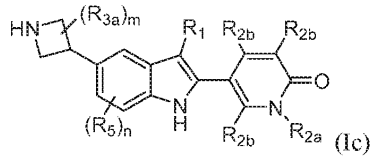
[0086]

[0087] 여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0088]

한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 아제티디닐이고; G는  이고; R_{2a} , R_{2b} , R_5 , R_{12a} , 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 Ic의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:

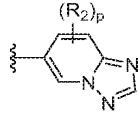
[0089]



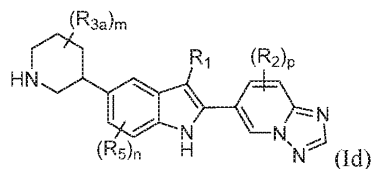
[0090]

여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0091]

한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 피페리디닐이고; G는  이고; R_2 , R_5 , R_{12a} , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 Id의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:

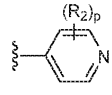
[0092]



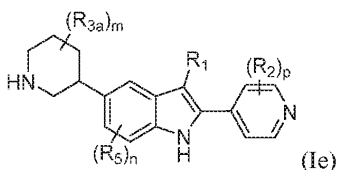
[0093]

여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0094]

한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 피페리디닐이고; G는  이고; R_2 , R_5 , R_{12a} , 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 If의 구조를 갖는 화합물 및 하기 화학식 Ie의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:

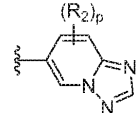
[0095]



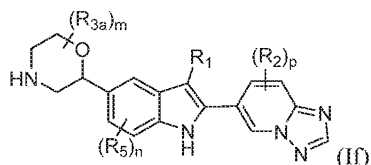
[0096]

여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이다.

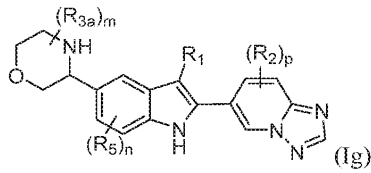
[0097]

한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 모르폴리닐이고; G는  이고; R_2 , R_5 , R_{12a} , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 If의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:

[0098]



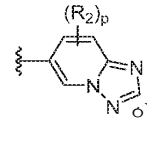
[0099] 여기서 m 은 0, 1, 2, 또는 3이다. 또한 이러한 실시양태에는 하기 화학식 Ig의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:



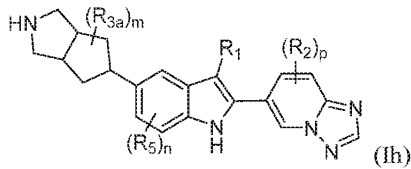
[0100]

[0101] 여기서 m 은 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0102] 한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 옥타히드로시클로펜타[c]피롤일이고; G는



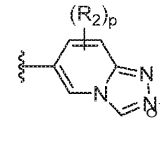
R_5 , R_{12a} , n , 및 p 는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 Ih의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:



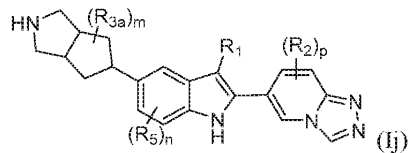
[0103]

[0104] 여기서 m 은 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0105] 한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 옥타히드로시클로펜타[c]피롤일이고; G는



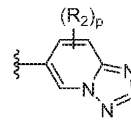
R_5 , R_{12a} , n , 및 p 는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 Ij의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:



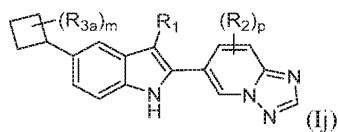
[0106]

[0107] 여기서 m 은 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0108] 한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 시클로부틸일이고; G는

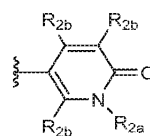


제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 Ij의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:

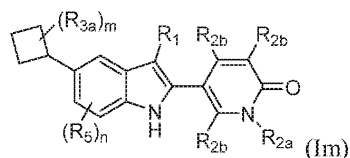


[0109]

[0110] 여기서 m 은 0, 1, 2, 또는 3이다.

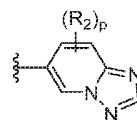


[0111] 한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 시클로부틸이고; G는 이고; R_{2a} , R_{2b} , R_5 , R_{12a} , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 Im의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:

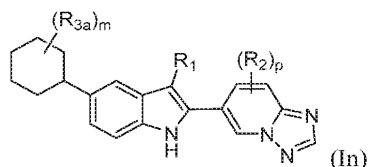


[0112]

[0113] 여기서 m 은 0, 1, 2, 또는 3이다.

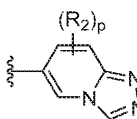


[0114] 한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 시클로헥실이고; G는 이고; R_2 , R_5 , R_{12a} , n , 및 p 는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 In의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:

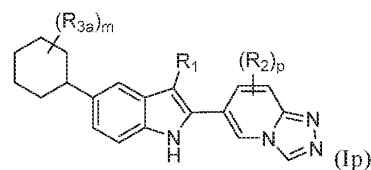


[0115]

[0116] 여기서 m 은 0, 1, 2, 또는 3이다.

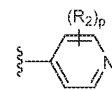


[0117] 한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 시클로헥실이고; G는 이고; R_2 , R_5 , R_{12a} , n , 및 p 는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 Ip의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:

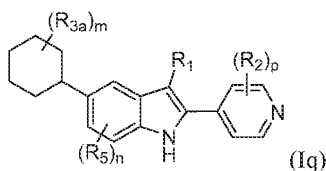


[0118]

[0119] 여기서 m 은 0, 1, 2, 또는 3이다.

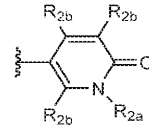


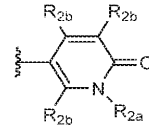
[0120] 한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 시클로헥실이고; G는 이고; R_2 , R_5 , R_{12a} , 및 n 은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 Iq의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:

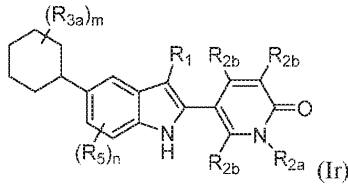


[0121]

[0122] 여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이다.

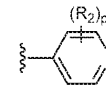


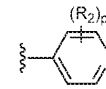
[0123] 한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 시클로헥실이고; G는  이고; R_{2a} , R_{2b} , R_5 , R_{12a} , 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 Ir의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:

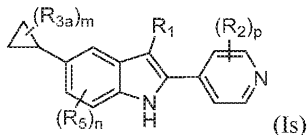


[0124]

[0125] 여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이다.



[0126] 한 실시양태는 A는 0 내지 3개의 R_{12a} 로 치환된 시클로프로필이고; G는  이고; R_2 , R_5 , R_{12a} , n, 및 p는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다. 이러한 실시양태에는 하기 화학식 Is의 구조를 갖는 화합물이 포함된다:



[0127]

[0128] 여기서 m은 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0129] 한 실시양태는 실시예 1 내지 82, 85-93, 95-96, 및 99 내지 592로부터 선택되는 화학식 I의 화합물, 그의 N-옥시드, 또는 염을 제공한다.

[0130] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합하여, 추가의 실시양태를 기재하도록 의도된 것으로 이해되어야 한다.

[0131] 정의

[0132] 본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 더 용이하게 이해될 수 있다. 명확성 이유로 인해, 상기에 기재되고 하기에 별개의 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특색들은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성 이유로 인해, 단일 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특색들은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시적이도록 의도된 것이며 제한적이지도록 의도된 것은 아니다.

[0133] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수 형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

[0134] 본원에 사용된 어구 "화합물"은 적어도 1종의 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 화학식 I의 1종의 화합물, 및 화학식 I의 2종 이상의 화합물을 포함한다.

[0135] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 만족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0136] 본원에 제시된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개에 기재된 정의와

다 우선한다.

[0137] 본 발명을 기재하기 위해 사용된 다양한 용어의 정의는 하기에 열거되어 있다. 이들 정의는 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 본 명세서 전반에 걸쳐 이들이 사용된 바와 같은 (달리 구체적 경우에 제한되지 않는 한) 용어에 적용된다.

[0138] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0139] 관련 기술분야에 사용되는 규정에 따르면,

[0140] 

[0141] 는, 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하기 위해 사용된다.

[0142] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br, 및 I를 지칭한다.

[0143] 용어 "시아노"는 기 $-CN$ 을 지칭한다.

[0144] 용어 "아미노"는 기 $-NH_2$ 를 지칭한다.

[0145] 용어 "옥소"는 기 $=O$ 를 지칭한다.

[0146] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸, 및 4-메틸펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.

[0147] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, " C_{1-4} 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C_1 , C_2 , C_3 , 및 C_4 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$ 을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0148] 용어 "시아노알킬"은 1개 이상의 시아노 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "시아노알킬"은 $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, 및 C_{1-4} 시아노알킬을 포함한다.

[0149] 용어 "아미노알킬"은 1개 이상의 아민 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "아미노알킬"은 $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, 및 C_{1-4} 아미노알킬을 포함한다.

[0150] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시알킬"은 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, 및 C_{1-4} 히드록시알킬을 포함한다.

[0151] 용어 "히드록시-플루오로알킬"은 1개 이상의 히드록실 기 및 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시-플루오로알킬"은 $-CHFCH_2OH$, $-CH_2CHFC(CH_3)_2OH$, 및 C_{1-4} 히드록시-플루오로알킬을 포함한다.

[0152] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유도된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, " C_3-C_6 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.

[0153] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 ($-$

OCH₃)를 지칭한다. 예를 들어, "C₁₋₃ 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.

- [0154] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬"은 모 분자 모이어티에 부착되는 알킬 기에 산소 원자를 통해 부착된 알콕시 기, 예를 들어 메톡시메틸 기 (-CH₂OCH₃)를 지칭한다. 예를 들어, "C₂₋₄ 알콕시알킬"은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시알킬 기, 예컨대 -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, 및 -CH₂CH₂OCH₂CH₃을 지칭한다
- [0155] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.
- [0156] 화학식 I의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조가 화학식 I의 화합물을 무정형 고체로서 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0157] 화학식 I의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 유기이든지 무기이든지 간에 1종 이상의 용매 분자와 화학식 I의 화합물의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세토니트릴 용매화물, 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0158] 다양한 형태의 전구약물이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 하기 문헌에 기재되어 있다:
- [0159] a) [The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996)];
- [0160] b) [Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)];
- [0161] c) [A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991)]; 및
- [0162] d) [Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)].
- [0163] 또한, 화학식 I의 화합물을, 그의 제조에 후속하여 단리 및 정제하여 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있고, 이어서 이는 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 I의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.
- [0164] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도된다.
- [0165] "치료 유효량"은 TLR7/8/9에 억제제로서 작용하기에 효과적이거나 또는 자가면역 및/또는 염증성 질환 상태, 예컨대 SLE, IBD, 다발성 경화증 (MS), 쇼그렌 증후군, 및 류마티스 관절염을 치료 또는 예방하기에 효과적인 본 발명의 화합물 단독의 양 또는 청구된 화합물들의 조합물의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0166] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환-상태의 치료를 포함하며, 이는 (a) 포유동물에서, 특히 상기 포유동물이 질환-상태에 취약하지만 아직 이를 앓는 것으로 진단되지는 않은 경우, 질환-상태의 발생을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다.
- [0167] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 이용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된

시약을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 메틸 ($-CH_3$)은 중수소화 메틸 기 예컨대 $-CD_3$ 을 또한 포함한다.

[0168] 유용성

[0169] 인간 면역계는 감염, 질환 또는 사망을 유발할 수 있는 미생물, 바이러스 및 기생충으로부터 신체를 방어하기 위해 진화해 왔다. 복잡한 조절 메카니즘은 면역계의 다양한 세포 성분이 개체에 대한 영구적 또는 중요한 손상을 유발하지 않으면서 외래 물질 또는 유기체를 표적화하는 것을 보장한다. 개시 사건은 현재 잘 이해되지는 않지만, 자가면역 질환 상태에서 면역계는 앓는 개체에서 표적 기관에 대해 그의 염증 반응을 지시한다. 상이한 자가면역 질환은 전형적으로 이환된 우세 또는 초기 표적 기관 또는 조직; 예컨대 류마티스 관절염의 경우에 관절, 하시모토 갑상선염의 경우에 갑상선, 다발성 경화증의 경우에 중추 신경계, 제I형 당뇨병의 경우에 췌장, 및 염증성 장 질환의 경우에 장에 의해 특징화된다.

[0170] 본 발명의 화합물은 톨-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달을 억제한다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 중 1종 이상을 통한 신호전달의 억제와 연관된 상태를 치료하는데 유용성을 갖는다. 이러한 상태는 시토카인 수준이 세포내 신호전달의 결과로서 조정되는 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 수용체 연관 질환을 포함한다.

[0171] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환 상태의 치료를 포함하며, 이는 (a) 포유동물에서, 특히 상기 포유동물이 질환 상태에 취약하지만 아직 이를 앓는 것으로 진단되지는 않은 경우, 질환 상태의 발생을 예방 또는 지연시키는 것; (b) 질환 상태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 증상 또는 질환 상태의 완전한 또는 부분적 감소를 달성하고/거나 질환 또는 장애 및/또는 그의 증상을 완화하거나, 호전시키거나, 감소시키거나, 또는 치유하는 것을 포함한다.

[0172] TLR7, TLR8, 또는 TLR9의 선택적 억제제로서의 그의 활성의 관점에서, 화학식 I의 화합물은 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 패밀리를 수용체 연관 질환, 비제한적으로, 염증성 질환, 예컨대 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성 폐 질환; 자가면역 질환, 예컨대 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부 루푸스, 건선; 자가-염증성 질환, 예컨대 크리오피린-연관 주기성 증후군 (CAPS), TNF 수용체 연관 주기성 증후군 (TRAPS), 가족성 지중해열 (FMF), 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염; 대사 질환, 예컨대 제2형 당뇨병, 아테롬성동맥경화증, 심근경색; 파괴성 골 장애, 예컨대 골 흡수 질환, 골관절염, 골다공증, 다발성 골수종-관련 골 장애; 증식성 장애, 예컨대 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애, 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화 및 영아 혈관종과 같은 혈관신생 장애; 감염성 질환, 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈, 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환, 종양성 및 바이러스성 질환, 예컨대 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 및 HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS 각각을 치료하는데 유용하다.

[0173] 보다 특히, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 구체적 상태 또는 질환은, 비제한적으로, 췌장염 (급성 또는 만성), 천식, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 건선, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유발된 염증성 반응, 결핵, 아테롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 통풍, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장 β -세포 질환; 광범성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염 및 다른 관절염, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 골 흡수 질환, 동종이식편 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 감염에 대해 속발성인 악액질, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 궤양성 결장염, 발열, 인플루엔자, 골다공증, 골관절염, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈, 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종; 바이러스성 질환 예컨대 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS, ARC 또는 악성종양, 및 포진; 줄종, 심근 허혈, 줄종 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재관류 손상, 혈전증, 심장 비대, 트롬빈-유발 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도피옥시다제 신다제-2와 연관된 상태, 및 심상성 천포창을 포함한다. 이러한 실시양태에는, 상태가 루푸스 신염 및 전신 홍반성 루푸스 (SLE)를 포함하는 루푸스, 크론병, 궤양성 결장염, 동종이식편 거부, 류마티스 관절염, 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 심상성 천포창으로부터 선택된 것인 치료 방법이 포함된다. 상태가 줄종으로부터 유발되는 뇌 허혈 재관류 손상 및 심근경색으로부터 유발되는 심장 허혈 재관류 손상을 포함한 허혈

재관류 손상으로부터 선택된 것인 치료 방법이 또한 포함된다. 또 다른 치료 방법은 상태가 다발성 골수종인 것이다.

- [0174] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 피부 미만성 대 B 세포 림프종 및 원발성 CNS 림프종을 포함한 암을 치료하는데 유용하다.
- [0175] 또한, 본 발명의 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 억제제는 유도성 염증유발 단백질, 예컨대 프로스타글란딘 엔도퍼옥시드 신타제-2 (PGHS-2) (또한 시클로옥시게나제-2 (COX-2)로도 지칭됨), IL1, IL-6, IL-18, 케모카인의 발현을 억제한다. 따라서, 추가의 TLR7/8/9 연관 상태는 부종, 무통각, 열 및 통증, 예컨대 신경근육 통증, 두통, 압으로 인한 통증, 치통 및 관절염 통증을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 수의학적 바이러스 감염, 예컨대 렌티바이러스 감염, 예컨대, 비제한적으로 말 감염성 빈혈 바이러스; 또는 레트로바이러스 감염, 예컨대 고양이 면역결핍 바이러스, 소 면역결핍 바이러스, 및 개 면역결핍 바이러스를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0176] 따라서, 본 발명은 이러한 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 이러한 상태를 치료하는 방법을 제공한다. "치료 유효량"은 자가 면역 질환 또는 만성 염증성 질환을 억제하기 위해 단독으로 또는 조합하여 투여되는 경우에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0177] TLR7, TLR8, 또는 TLR9 연관 상태를 치료하는 방법은 화학식 I의 화합물을 단독으로, 또는 서로 조합하고/거나 이러한 상태를 치료하는데 유용한 다른 적합한 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, "치료 유효량"은 또한 TLR7, TLR8, 또는 TLR9를 억제하고/거나 TLR7, TLR8, 또는 TLR9와 연관된 질환을 치료하는데 효과적인 청구된 화합물의 조합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0178] 예시적인 이러한 다른 치료제는 코르티코스테로이드, 롤리프람, 칼포스틴, 시토카인-억제성 항염증 약물 (CSAID), 인터류킨-10, 글루코코르티코이드, 살리실레이트, 산화질소 및 다른 면역억제제; 핵 전위 억제제, 예컨대 데옥시시페르구알린 (DSG); 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예컨대 이부프로펜, 셀레콕시브 및 로페콕시브; 스테로이드, 예컨대 프레드니손 또는 덱사메타손; 항바이러스제, 예컨대 아바카비르; 항증식제, 예컨대 메토트렉세이트, 레플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그래프(PROGRAF)®); 항-말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸; 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; TNF- α 억제제, 예컨대 테니담, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 및 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파문(RAPAMUNE)®) 또는 그의 유도체를 포함한다.
- [0179] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우에, 예를 들어, 의사 처방 참고집 (PDR)에 제시된 그러한 양으로 또는 다르게는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물을 투여하기 전에, 투여와 동시에, 또는 투여한 후에 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 IL-1 패밀리 수용체 매개 질환을 포함하는 TLR7/8/9 수용체-연관 상태를 치료할 수 있는 제약 조성물을 제공한다.
- [0180] 본 발명의 조성물은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들어 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 바와 같은 기술에 따라 통상적인 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 목적하는 투여 방식에 적절한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용함으로써 제제화될 수 있다.
- [0181] 따라서, 본 발명은 추가로 화학식 I의 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0182] "제약상 허용되는 담체"는 생물학적 활성제의 동물, 특히, 포유동물로의 전달을 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및, 표적화된 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 설명은 용이하게 이용가능한 다양한 출처 예컨대, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)]에서 발견되

며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0183] 화학식 I에 따른 화합물은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요에 따라 또는 전달될 화학식 I 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.
- [0184] 또한 본 발명 내에는, 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 비-독성 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트 (집합적으로 본원에서 "담체" 물질로 지칭됨) 및, 원하는 경우에, 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 부류가 포괄된다. 화학식 I의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 또는 비경구로 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 및 흉골내로, 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분, 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 붕해제, 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.
- [0185] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액, 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위의 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0186] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물을 제조하기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맛이 우수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 항산화제 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.
- [0187] 정제는, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 코팅되지 않거나, 또는 불쾌한 맛이 나는 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 또는 위장관에서의 활성 성분의 붕해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 보다 긴 기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0188] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대 예를 들어, 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0189] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0190] 수성 현탁액은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는 예를 들어 현탁화제, 예컨대 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라카칸트 검 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 예를 들어 자연 발생 포스포타이드, 예를 들어 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르

비톨 모노올레에이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파르탐을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 함유할 수 있다.

[0191] 유성 현탁액은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일; 또는 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대 예를 들어 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 맛이 우수한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 적어도 1종의 감미제, 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어 향산화제, 예컨대 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0192] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제, 및 현탁화제는 상기에 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는 또한 향산화제, 예를 들어, 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가로, 분산성 분말 및 과립은 또한 예를 들어, 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나 이에 제한되지 않는 적어도 1종의 부형제를 함유할 수 있다.

[0193] 그의 화학식 I의 적어도 1종의 화합물의 에멀전은, 예를 들어 수중유 에멀전으로서 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물을 포함하는 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들) 포함 또는 불포함 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제, 보존제, 및/또는 향산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스펠(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

[0194] 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 또한 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대 예를 들어 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀전; 및 수성 또는 유질 현탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0195] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하기 위한 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨 용액, 트라가칸트 검, 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 이주반트 및 투여 방식이 제약 기술분야에 널리 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 포함한 적합한 담체, 또는 시클로텍스트린 (즉, 캡티솔(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0196] 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이중 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균, 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해 임의의 무자극 고정 오일은 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 사용될 수 있

다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제조에서의 용도를 확인한다.

- [0197] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀전은, 예를 들어 1) 화학식 I의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대 예를 들어 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 I 함유 유성 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 배합하고; 3) 배합물을 가공하여 마이크로에멀전을 형성함으로써 제조될 수 있다.
- [0198] 멸균 수성 또는 유질 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 현탁액은 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 현탁액은 멸균 비-독성의 허용되는 용매 또는 현탁 매질, 예컨대 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대 예를 들어 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0199] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween), 폴리옥틸화 피마자 오일, 예컨대 크레모포르(CREMOPHOR) 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기체 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 시클로텍스트린, 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-시클로텍스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 히드록시알킬시클로텍스트린, 예를 들어 2- 및 3-히드록시프로필-시클로텍스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는 데 유리하게 사용될 수 있다.
- [0200] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하기 위해 통상적인 약학 방법에 따라 가공될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제, 및 퍼폼제를 포함할 수 있다.
- [0201] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다. 따라서, 투여 요법은 폭넓게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 정제적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한다.
- [0202] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 표시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있는 바와 같이, 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.
- [0203] 본 발명의 제약 조성물은 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클로부터 선택되는 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함한다.
- [0204] 본 발명은 또한 제조 물품을 포괄한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 제1 용기 내에 배치된 제약 조성물 (여기서 조성물은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함함); 및 (c) 제약 조성물이 염증성 장애 및/또는 자가면역 질환의 치료에 사용될 수 있음 (이전에 정의된 바와 같음)이 기재되어 있는 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 염증성 장애 및/또는 자가면역

질환을 치료하기 위해 제약 조성물을 제2 치료제와 조합하여 사용할 수 있음 (이전에 정의된 바와 같음)을 언급한다. 제조 물품은 (d) 제2 용기를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내부에 배치되고, 성분 (c)는 제2 용기 내부에 또는 외부에 배치된다. 제1 및 제2 용기 내에 배치된다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.

[0205] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하는데 사용되는 리셉터클이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0206] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 제1 용기에 대한 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 배치된다. 제2 용기의 외부에 배치되는 경우에, 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

[0207] 패키지 삽입물은 제1 용기 내에 배치된 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 한 실시양태에서, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인되었다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 재료로 제조될 수 있다. 예를 들어, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 재료 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착성-이면 종이 또는 플라스틱 등)이다.

[0208] 제조 방법

[0209] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용되는 모든 참고문헌은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0210] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 중에서 수행된다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응을 위한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 따라서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 대해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 이 분야의 임의의 합성 경로의 계획에서 또 다른 주요 고려사항은, 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호를 위해 사용되는 보호기의 신중한 선택임이 인지될 것이다. 숙련된 기술자에게 많은 대안을 기재하고 있는 권위 있는 설명은 [Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999)]이다.

[0211] 실시예

[0212] 화학식 I의 화합물, 및 화학식 I의 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 제조는 하기 실시예에 제시된 절차 및 관련 절차를 사용하여 제조할 수 있다. 이들 실시예에 사용된 방법 및 조건, 및 이들 실시예에서 제조된 실제 화합물은 제한하려는 의도가 아니라, 화학식 I의 화합물이 어떻게 제조될 수 있는지를 입증하는 것을 의도한다. 이들 실시예에 사용된 출발 물질 및 시약은, 본원에 기재된 절차에 의해 제조되지 않는 경우에, 일반적으로 상업적으로 입수가능하거나, 또는 화학 문헌에 보고되어 있거나, 또는 화학 문헌에 기재된 절차를 사용함으로써

제조될 수 있다.

| | | |
|--------|---------------------|---|
| [0213] | 약어 | |
| [0214] | Ac | 아세틸 |
| [0215] | ACN | 아세토니트릴 |
| [0216] | AcOH | 아세트산 |
| [0217] | anhyd. | 무수 |
| [0218] | aq. | 수성 |
| [0219] | Bn | 벤질 |
| [0220] | Bu | 부틸 |
| [0221] | Boc | <i>tert</i> -부톡시카르보닐 |
| [0222] | CV | 칼럼 부피 |
| [0223] | DCE | 디클로로에탄 |
| [0224] | DCM | 디클로로메탄 |
| [0225] | DMAP | 디메틸아미노피리딘 |
| [0226] | DMF | 디메틸포름아미드 |
| [0227] | DMSO | 디메틸설폭시드 |
| [0228] | EDC | 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 |
| [0229] | EtOAc | 에틸 아세테이트 |
| [0230] | Et | 에틸 |
| [0231] | EtOH | 에탄올 |
| [0232] | H 또는 H ₂ | 수소 |
| [0233] | h, hr 또는 hrs | 시간 |
| [0234] | HCTU | <i>O</i> -(6-클로로벤조트리아졸-1-일)- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 |
| [0235] | hex | 헥산 |
| [0236] | i | 이소 |
| [0237] | IPA | 이소프로필 알콜 |
| [0238] | HOAc | 아세트산 |
| [0239] | HCl | 염산 |
| [0240] | HPLC | 고압 액체 크로마토그래피 |
| [0241] | LC | 액체 크로마토그래피 |
| [0242] | M | 몰 |
| [0243] | mM | 밀리몰 |
| [0244] | Me | 메틸 |
| [0245] | MeOH | 메탄올 |
| [0246] | MHz | 메가헤르츠 |

| | | |
|--------|--|--|
| [0247] | min. | 분 |
| [0248] | mins | 분 |
| [0249] | M^{+1} | $(M+H)^{+}$ |
| [0250] | MS | 질량 분광측정법 |
| [0251] | n 또는 N | 노르말 |
| [0252] | NBS | n-브로모숙신이미드 |
| [0253] | nm | 나노미터 |
| [0254] | nM | 나노몰 |
| [0255] | NMP | N-메틸피롤리딘 |
| [0256] | Pd/C | 탄소 상 팔라듐 |
| [0257] | $PdCl_2(dppf)_2$ | [1,1'- <i>b</i> /스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) |
| [0258] | $Pd(PPh_3)_4$ | 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 |
| [0259] | Ph | 페닐 |
| [0260] | PPh_3 | 트리페닐포스핀 |
| [0261] | Pr | 프로필 |
| [0262] | PSI | 제곱 인치당 파운드 |
| [0263] | PyBOP | 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 |
| [0264] | Ret Time | 체류 시간 |
| [0265] | sat. | 포화 |
| [0266] | SFC | 초임계 유체 크로마토그래피 |
| [0267] | TEA | 트리에틸아민 |
| [0268] | TFA | 트리플루오로아세트산 |
| [0269] | THF | 테트라히드로푸란 |
| [0270] | 분석용 및 정제용 HPLC 조건: | |
| [0271] | QC-ACN-AA-XB: 칼럼: 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. | |
| [0272] | QC-ACN-TFA-XB: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. | |
| [0273] | 방법 A1: L3 액퀴티: 칼럼: (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상: (A) 물; (B) 아세트니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0 내지 1분) 98%B (1.5분까지) 98%-2% B (1.6분까지); 구배 시간: 1.6분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서 UV; 검출기 2: MS (ESI^+). | |
| [0274] | 방법 B1: L2 액퀴티: 칼럼: (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상: (A) 물; (B) 아세트니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0 내지 1분), 98%-2% B (1.5분까지); 구배 시간: 1.8분; | |

유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서 UV; 검출기 2: MS (ESI⁺).

- [0275] 방법 C1 SCP: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함. 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0276] 방법 D1 SCP: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0277] 방법 D2 SCP: 칼럼: 엑스브리지(XBridge) C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0278] 방법 D3 SCP: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 6-46% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0279] 방법 E1 iPAC: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18 4.6 x 50 mm 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함. 온도: 50°C; 구배: 1분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 4 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0280] 방법 F1 iPAC: 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH C18 2.1x50 mm 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 2.20분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 0.800 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0281] (A): 칼럼-아센티스 익스프레스(Ascentis Express) C18 (50 x 2.1 mm-2.7 μ m) 이동상 A: 물 중 10 mM NH₄COOH: ACN (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM NH₄COOH: ACN (02:98), 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 유량 = 1 mL/분.
- [0282] (B): 워터스 액퀴티 BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μ m; 완충제: 5 mM 아세트산암모늄 (HCOOH를 사용하여 pH 5로 조정됨), 용매 A: 완충제:ACN (95:5), 용매 B: 완충제:ACN (5:95), 방법:%B: 0분-5%: 1.1분 -95%: 1.7분-95%, 유량: 0.8 mL/분.
- [0283] (C): 칼럼-아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1 mm-2.7 μ m) 이동상 A: 물 중 0.1% HCOOH; 이동상 B: ACN. 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.0 mL/분.
- [0284] (D): 키넨텍스(Kinetex) XB-C18 (75 x 3 mm) 2.6 μ m; 용매 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세트니트릴 (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세트니트릴 (02:98); 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0285] (E): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1)mm, 2.7 μ m; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM NH₄OAc 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM NH₄OAc 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분.
- [0286] (F): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1)mm, 2.7 μ m; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% TFA 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분.
- [0287] (G): 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 μ m; 용매 A = 100% 물, 0.05% TFA 포함; 용매 B = 100% 아세트니트릴, 0.05% TFA 포함; 구배 = 1분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.
- [0288] (H): 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1 mm) 1.7 μ m, 아센티스 C8 NH₄COOH 5 min. M, 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: ACN (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: ACN (2:98), 구배: 20%-100% B (0-4분); 100% B (4-4.6분); 유량: 1 mL/분.
- [0289] (I) 칼럼: 선파이어(Sunfire) C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 μ m; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.05% TFA 포

함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.05% TFA 포함; 온도: 50℃; 구배: 12분에 걸쳐 10-100% B; 유량: 1 mL/분.

[0290] (J) 칼럼: 선파이어 C18 (4.6 x 150)mm, 3.5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.05% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.05% TFA 포함.

[0291] (K) 워터스 액쿼티 SDS; 이동상: A: 물 B: ACN; 5%-95%B 1분 내; 구배 범위: 50%-98% B (0-0.5분); 98%B (0.5 분-1분); 98%-2% B (1-1.1분); 실행 시간: 1.2분; 유량: 0.7 mL/분; 분석 시간: 1.7분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서 UV; 검출기 2: MS (ES+).

[0292] (L) 액쿼티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm. 완충제: 5 mM 아세트산암모늄; 이동상 A: 완충제:ACN (95:5); 이동상 B:완충제:ACN (5:95) 방법: %B: 0분-20%:1.1분-90%:1.7분-90%. 실행 시간: 2.25분; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서 UV; 검출기 2: MS (ES⁺).

[0293] (M): 키네텍스 SBC18 (4.6 x 50 mm) 5 μm; 용매 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (02:98); 온도: 50℃; 구배: 30-100% B (0-4분), 100% B (4-4.6분), 100-30% B (4.6-4.7분), 30% B (4.7-5.0분); 유량: 1.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[0294] (N): 칼럼-아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1 mm-2.7μm) 이동상 A: 물 중 10 mM NH₄COOH: ACN (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM NH₄COOH: ACN (02:98), 구배: 0-100% B (0-1.7분); 100% B (1.7-3.4분). 유량 = 1 mL/분.

[0295] (O) 워터스 액쿼티 SDS 칼럼 BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm. 상 A: 물 중 완충제; 이동상 B: ACN 중 완충제, 구배: 20-98% B (0-1.25분); 98% B (1.25-1.70분); 98%-2% B (1.70-1.75분); 유량 = 0.8 mL/분.

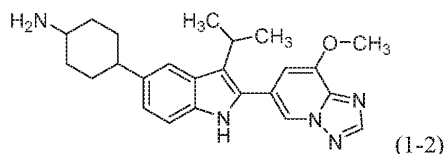
[0296] (P): 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1)mm, 2.5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM NH₄OAc 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM NH₄OAc 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량 1.1 mL/분.

[0297] (Q): 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1)mm, 2.5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량 1.1 mL/분.

[0298] (TS1): 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 μm; 용매 A = 100% 물, 0.05% TFA 포함; 용매 B = 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA 포함; 구배 = 1분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5 분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 254 nm에서 UV.

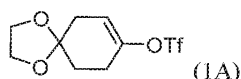
[0299] 실시예 1 및 2

[0300] 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 시클로헥산아민:



[0301]

[0302] 중간체 1A: 1,4-디옥사스피로[4.5]데스-7-엔-8-일 트리플루오로메탄술포네이트



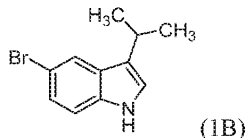
[0303]

[0304] -78℃에서 THF (1000 mL) 중 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온 (10.0 g, 64.0 mmol) 및 N-페닐-비스(트리플루오로메탄술포네이트) (29.7 g, 83 mmol)의 용액에 KHMDS (16.60 g, 83 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 천천히 실온이 되도록 하고, 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수 (300 mL)로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x 500 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 120 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 1,4-디옥사스피로[4.5]데스-7-엔-8-일트리플루오로메탄술포네이트 (12.0 g, 41.6 mmol, 65%

수율)을 무색 액체로서 수득하였다.

[0305] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.67–5.65 (m, 1H), 4.02–3.95 (m, 4H), 2.55–2.52 (m, 2H), 2.51–2.40 (T, 2H), 1.92–1.89 (m, 2H).

[0306] 중간체 1B: 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌

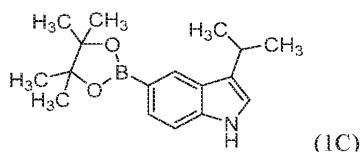


[0307]

[0308] 70℃에서 톨루엔 (500 mL) 중 트리클로로아세트산 (43.8 g, 268 mmol) 및 트리에틸실란 (86 mL, 536 mmol)의 용액에 톨루엔 (150 mL) 및 아세톤 (65.5 mL, 893 mmol) 중 5-브로모-1H-인돌 (35.0 g, 179 mmol)의 용액을 35 분 동안 첨가하고, 혼합물을 90℃로 추가로 가열하고, 14시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 냉수로 천천히 킨칭하고, 10% 수성 NaHCO_3 용액을 사용하여 염기성이 되도록 하고, 에틸 아세테이트 (3 X 500 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (500 mL)에 이어서 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 240 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (32.0 g, 134 mmol, 75% 수율)을 담갈색 액체로서 수득하였다.

[0309] LCMS 체류 시간 3.10분 [G], MS (E+) m/z: 238.0 (M).

[0310] 중간체 1C: 3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌

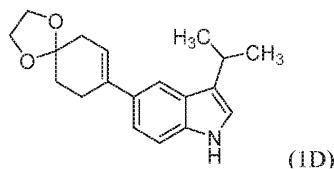


[0311]

[0312] 디옥산 (800 mL) 중 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (32.0 g, 134 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (BISPIN) (44.4 g, 175 mmol)의 탈기된 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (8.78 g, 10.75 mmol) 및 아세트산칼륨 (39.6 g, 403 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 95℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 240 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시켜 3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (26.0 g, 91 mmol, 68% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0313] LCMS 체류 시간 3.98분, (D) MS m/z: 286.1 (M+H).

[0314] 중간체 1D: 3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-1H-인돌



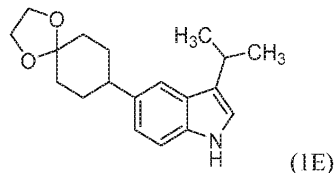
[0315]

[0316] 디옥산 (2000 mL), 물 (300 mL)의 혼합물 중 3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (90.0 g, 316 mmol) 및 1,4-디옥사스피로[4.5]데스-7-엔-8-일 트리플루오로메탄술포네이트 (109 g, 379 mmol)의 탈기된 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (15.46 g, 18.93 mmol) 및 이염기성 인산칼륨 (165 g, 947 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기

상에서 240 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 40% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-1H-인돌 (70.0 g, 235 mmol, 75% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0317] LCMS 체류 시간 1.44분 (L) MS m/z: 298.4 (M+H).

[0318] 중간체 1E: 3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-인돌

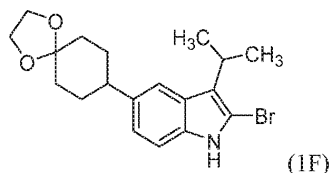


[0319]

[0320] 메탄올 (200 mL) 중 3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-1H-인돌 (70.0 g, 235 mmol)의 탈기된 혼합물에 Pd/C (25.05 g, 235 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소 기체 주머니 압력 하에 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 과량의 메탄올 및 THF로 세척하고, 합한 유기 층을 증발시켜 3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5] 데칸-8-일)-1H-인돌 (60.0 g, 200 mmol, 85% 수율)을 담갈색 고체 화합물로서 수득하였다.

[0321] LCMS 체류 시간 2.84분 [G] MS m/z: 300.2 (M+H).

[0322] 중간체 1F: 2-브로모-3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-인돌

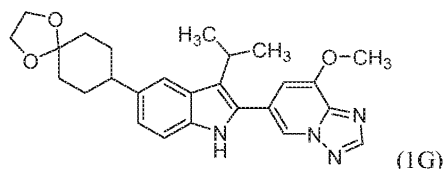


[0323]

[0324] 0℃에서 DCE (2000 mL) 중 3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-인돌 (30.0 g, 100 mmol)의 용액에 DCE (800 mL) 중 NBS (17.83 g, 100 mmol)을 천천히 첨가하고, 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉수로 쿨링하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 240 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 생성물 분획을 수집하고, 농축시켜 2-브로모-3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-인돌 (17.0 g, 44.9 mmol, 45% 수율)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[0325] LCMS 체류 시간 1.61분 (L) MS m/z: 380.3 (M+2H).

[0326] 중간체 1G: 6-(3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0327]

[0328] 디옥산 (200 mL) 및 물 (35.0 mL) 중 2-브로모-3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)-1H-인돌 (5.0 g, 13.22 mmol) 및 8-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (5.82 g, 21.15 mmol)의 탈기된 용액에 실온에서 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (1.079 g, 1.322 mmol) 및 이염기성 인산칼륨 (6.91 g, 39.7 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 95℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 120 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을

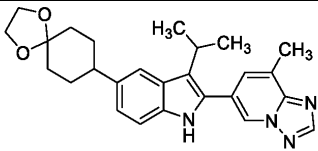
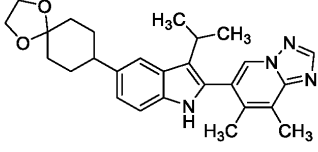
석유 에테르 중 80%-100% 에틸 아세테이트로 용리시켜 6-(3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로 [4.5]테칸-8-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (5.0 g, 11.20 mmol, 85% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0329] LCMS 체류 시간 1.38분 [L].

[0330] MS m/z: 447.6 (M+H).

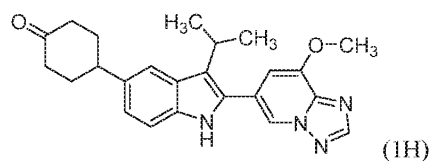
[0331] 하기 중간체를 중간체 1G를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0332] 표 1

| 중간체 | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|----------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| INT-1G-2 |  | 430.5 | 431.6 | 1.48 | L |
| INT-1G-3 |  | 444.56 | 445.6 | 1.51 | L |

[0333]

[0334] 중간체 1H: 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥사논:



[0335]

[0336] 0℃에서 DCM (100 mL) 중 6-(3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]테칸-8-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (5.0 g, 11.20 mmol)의 용액에 TFA (21.57 mL, 280 mmol)를 첨가한 다음, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 진공 하에 건조시키고, 이어서 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 염기성이 되도록 하고, CHCl₃ (2 x 200 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥사논 (4.0 g, 9.94 mmol, 89% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0337] LCMS 체류 시간 1.24분 [L].

[0338] MS m/z: 403.6 (M+H).

[0339] 실시예 1 및 2:

[0340] DMF (3.0 mL), 및 THF (3.0 mL) 용매 혼합물 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥사논 (0.150 g, 0.373 mmol), 아세트산암모늄 (0.287 g, 3.73 mmol), 염화암모늄 (0.199 g, 3.73 mmol) 및 아세트산 (2.133 μl, 0.037 mmol)의 용액을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.035 g, 0.559 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 과량의 DCM으로 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하여 시스 및 트랜스 두 이성질체를 분리하고, 목적 화합물을 함유하는 분획을 수집하고, 진백 원심 증발기(Genevac)를 사용하여 건조시켰다.

[0341] 백색 고체로서의 실시예 1 (이성질체 1): (0.044 g, 29% 수율).

- [0342] LCMS 체류 시간 1.57분. (E) MS m/z: 404.1 (M+H);
- [0343] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.56-8.39 (m, 2H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.15-7.02 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.47-3.21 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 4H), 1.56 (d, J=7.1 Hz, 6H), 1.39-1.24 (m, 1H).
- [0344] 백색 고체로서의 실시예 2 (이성질체 2): (0.001 g, 0.892 mmol, 1% 수율).
- [0345] LCMS 체류 시간 1.42분 (E) MS m/z: 404.1 (M+H);
- [0346] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.52-8.37 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.46-3.37 (m, 3H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.73 (br. s., 3H), 2.32-2.09 (m, 5H), 1.86-1.70 (m, 6H), 1.54 (d, J=7.1 Hz, 7H), 1.33 (t, J=7.3 Hz, 8H).
- [0347] 하기 실시예를 실시예 1 및 2를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.
- [0348] 표 2

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 3 | | 387.5 | 388.2 | 1.47 | E |
| 4 | | 387.5 | 388.3 | 1.22 | E |
| 5 | | 361.2 | 362.2 | 1.41 | E |

- [0349]
- [0350] 실시예 6 및 7
- [0351] N-이소프로필-4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산아민:
-
- [0352] (6-7)
- [0353] DMF (3.0 mL) 및 THF (3.0 mL) 용매 혼합물 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산은 (0.150 g, 0.373 mmol), N-메틸프로판-2-아민 (0.136 g, 1.863 mmol) 및 아세트산 (2.133 μl, 0.037 mmol)의 용액을 실온에서 8시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.035 g, 0.559 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 과량의 DCM으로 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하여 두

이성질체를 수득하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[0354] 연한색 고체로서의 실시예 6 (이성질체 1): (3.0 mg, 2% 수율).

[0355] LCMS 체류 시간 1.63분. MS m/z: 460.1 (M+H);

[0356] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.42 (d, J=18.34 Hz, 2 H) 7.60 (br. s., 1 H) 7.32 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.06 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 4.13 (s, 3 H) 3.36-3.50 (m, 2 H) 2.94 (br. s., 1 H) 2.61 (d, J=12.23 Hz, 1 H) 2.43 (br. s., 3 H) 2.01-2.24 (m, 5 H) 1.89 (br. s., 1 H) 1.58-1.76 (m, 4 H) 1.52 (d, J=6.60 Hz, 6 H) 1.29 (br. s., 1 H) 1.21 (d, J=5.87 Hz, 6 H).

[0357] 연한색 고체로서의 실시예 7 (이성질체 2): (2.0 mg, 1% 수율).

[0358] LCMS 체류 시간 1.73분. MS m/z: 460.1 (M+H);

[0359] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.37-8.49 (m, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.29-7.38 (m, 1 H) 7.08-7.22 (m, 2 H) 4.13 (s, 3 H) 3.79 (s, 1 H) 3.34-3.51 (m, 2 H) 2.80-3.00 (m, 3 H) 2.14-2.39 (m, 5 H) 2.03 (s, 1 H) 1.68-1.97 (m, 6 H) 1.53 (d, J=6.85 Hz, 6 H) 1.29 (br. s., 1 H) 1.03-1.17 (m, 6 H).

[0360] 표 3의 실시예를 실시예 6 및 7을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

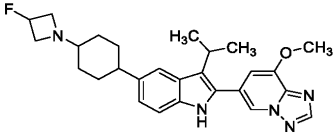
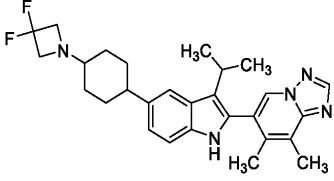
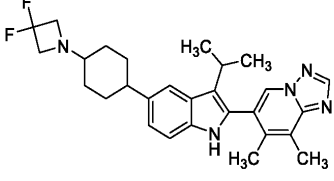
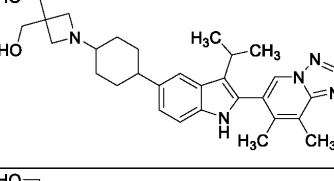
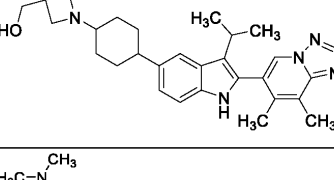
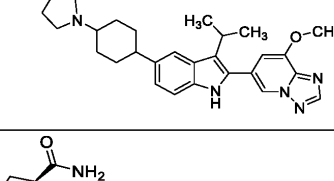
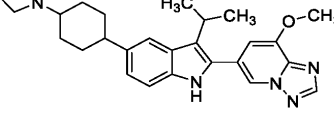
[0361] 표 3

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 8 | | 441.6 | 442.4 | 1.47 | E |
| 9 | | 441.6 | 442.4 | 1.35 | E |
| 10 | | 443.6 | 444.3 | 1.249 | F |
| 11 | | 443.6 | 444.1 | 1.907 | E |
| 12 | | 457.6 | 458.1 | 2.138 | P |
| 13 | | 457.6 | 458.1 | 2.365 | P |
| 14 | | 441.6 | 442.3 | 1.78 | P |

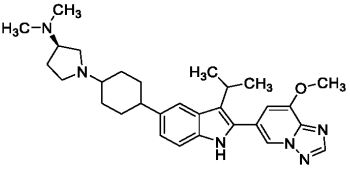
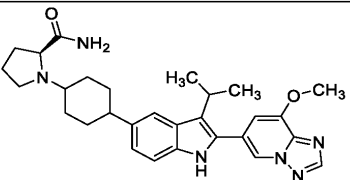
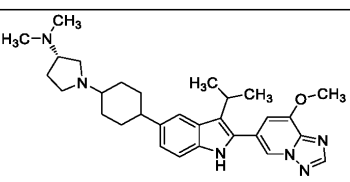
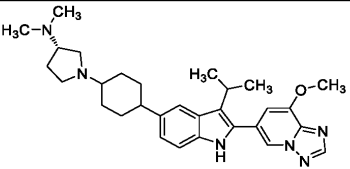
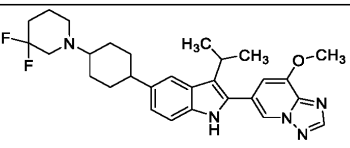
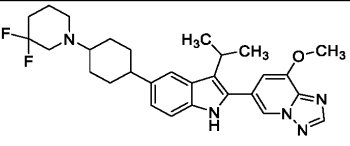
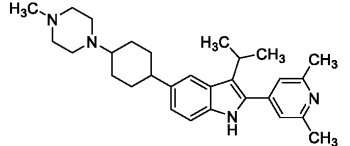
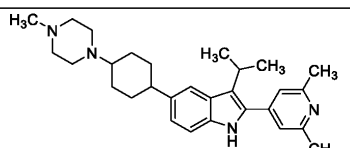
[0362]

| | | | | | |
|----|--|-------|-------|-------|---|
| 15 | | 427.6 | 428.3 | 1.72 | P |
| 16 | | 427.6 | 428.3 | 1.5 | P |
| 17 | | 441.6 | 442.3 | 1.54 | P |
| 18 | | 479.6 | 480.3 | 1.216 | F |
| 19 | | 479.6 | 480.3 | 2.395 | E |
| 20 | | 459.6 | 460.1 | 1.425 | P |
| 21 | | 461.6 | 462.1 | 2.063 | P |
| 22 | | 459.6 | 460.1 | 1.608 | P |

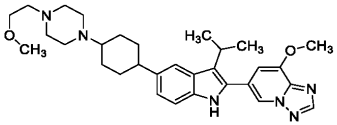
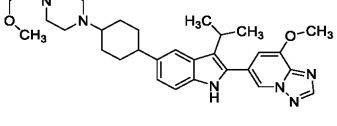
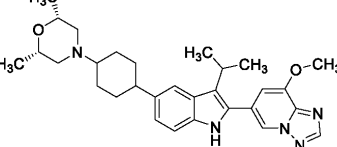
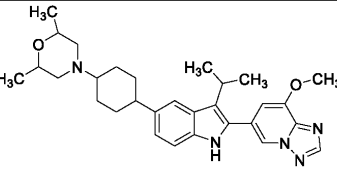
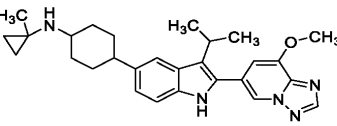
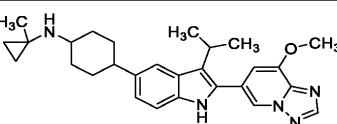
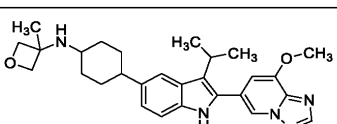
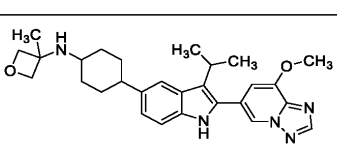
[0363]

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|-------|---|
| 23 |  | 461.6 | 462.1 | 2.438 | P |
| 24 |  | 477.6 | 478.2 | 2.48 | E |
| 25 |  | 477.6 | 478.2 | 2.77 | E |
| 26 |  | 501.7 | 502.2 | 1.48 | E |
| 27 |  | 501.7 | 502.2 | 1.59 | E |
| 28 |  | 500.7 | 501.3 | 1.211 | F |
| 29 |  | 500.6 | 501.3 | 1.62 | E |

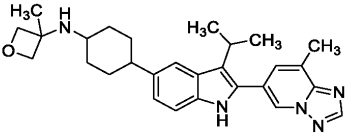
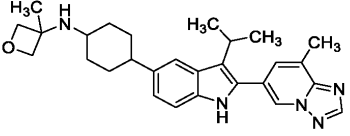
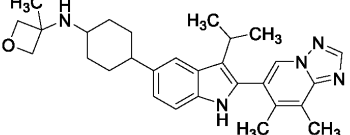
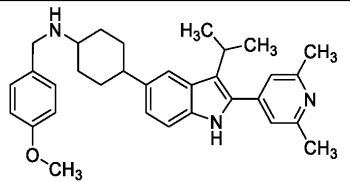
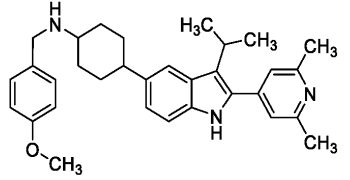
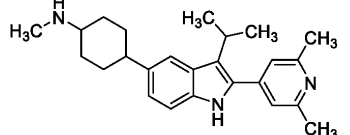
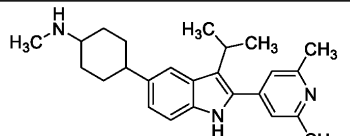
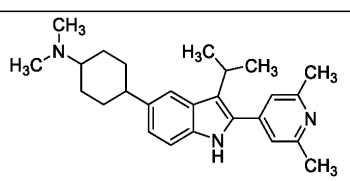
[0364]

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|-------|---|
| 30 |  | 500.7 | 501.3 | 1.051 | F |
| 31 |  | 500.6 | 501.2 | 1.423 | F |
| 32 |  | 500.7 | 501.3 | 1.371 | E |
| 33 |  | 500.7 | 501.2 | 1.802 | E |
| 34 |  | 507.6 | 508.3 | 2.35 | E |
| 35 |  | 507.6 | 508.3 | 1.328 | F |
| 36 |  | 444.7 | 445.3 | 1.74 | E |
| 37 |  | 444.7 | 445.3 | 1.97 | E |

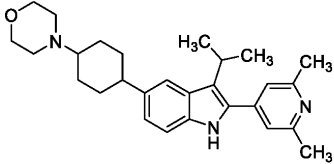
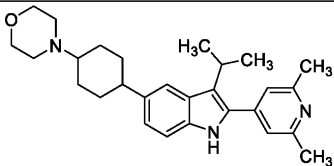
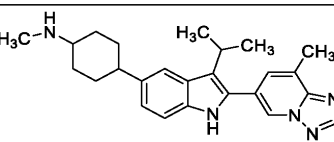
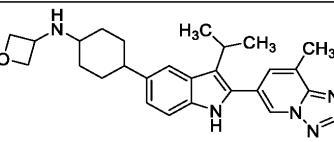
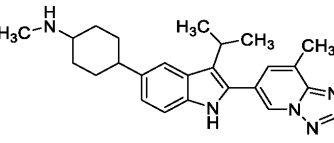
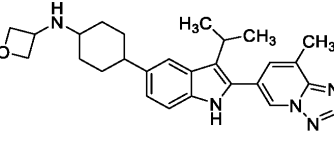
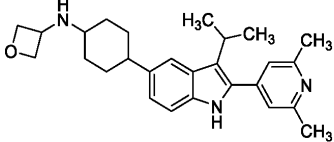
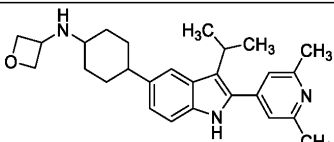
[0365]

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|-------|---|
| 38 |  | 530.7 | 531.3 | 1.336 | Q |
| 39 |  | 530.7 | 531.3 | 1.438 | Q |
| 40 |  | 501.7 | 502.2 | 1.670 | Q |
| 41 |  | 501.7 | 502.2 | 2.566 | Q |
| 42 |  | 457.6 | 458.2 | 1.809 | P |
| 43 |  | 457.6 | 458.3 | 1.748 | Q |
| 44 |  | 473.6 | 474.2 | 1.78 | E |
| 45 |  | 473.6 | 474.2 | 2.04 | E |

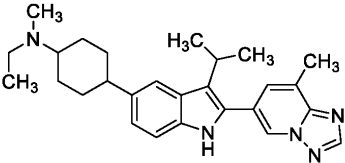
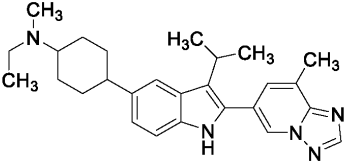
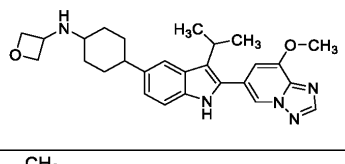
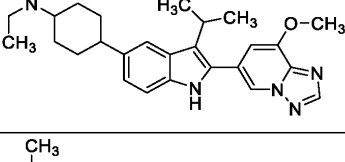
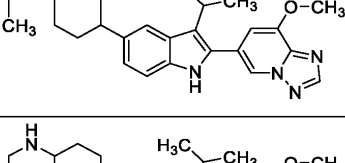
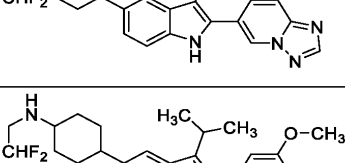
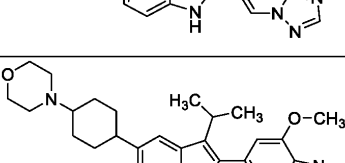
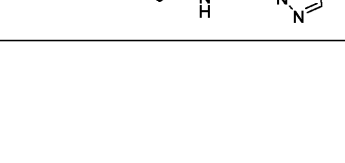
[0366]

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|------|---|
| 46 |  | 457.6 | 458.3 | 1.2 | Q |
| 47 |  | 457.6 | 458.3 | 1.29 | Q |
| 48 |  | 471.6 | 472.2 | 1.94 | P |
| 49 |  | 481.7 | 482.3 | 1.93 | E |
| 50 |  | 481.7 | 482.3 | 2.22 | E |
| 51 |  | 375.6 | 376.0 | 1.49 | E |
| 52 |  | 375.6 | 376.3 | 1.46 | E |
| 53 |  | 389.6 | 390.3 | 1.57 | F |

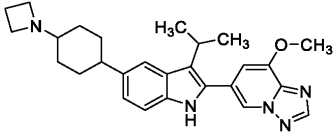
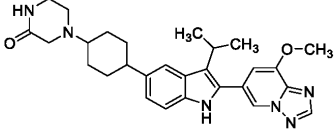
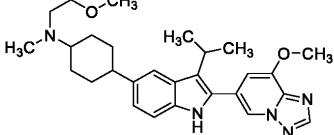
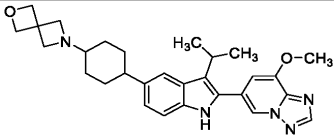
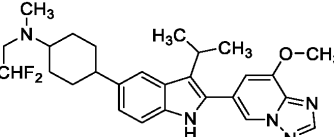
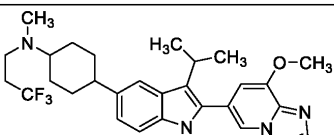
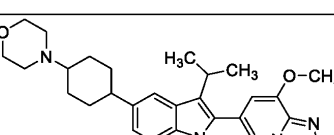
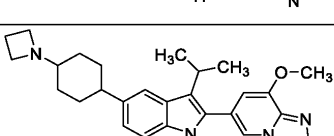
[0367]

| | | | | | |
|----|---|--------|-------|------|---|
| 54 |  | 431.6 | 432.3 | 2.16 | E |
| 55 |  | 431.6 | 432.3 | 2.49 | E |
| 56 |  | 401.6 | 402.3 | 1.39 | E |
| 57 |  | 443.6 | 444.3 | 1.98 | E |
| 58 |  | 401.6 | 402.3 | 1.48 | E |
| 59 |  | 443.59 | 444.3 | 1.78 | E |
| 60 |  | 417.6 | 418.3 | 1.9 | E |
| 61 |  | 417.6 | 418.3 | 2.08 | E |

[0368]

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|-------|---|
| 62 |  | 429.6 | 430.1 | 1.64 | E |
| 63 |  | 429.6 | 430.2 | 1.58 | E |
| 64 |  | 459.6 | 460.2 | 1.69 | E |
| 65 |  | 445.6 | 446.3 | 1.44 | E |
| 66 |  | 445.6 | 446.3 | 1.525 | E |
| 67 |  | 467.6 | 468.1 | 2.14 | E |
| 68 |  | 467.6 | 468.1 | 2.38 | E |
| 69 |  | 473.6 | 474.2 | 1.382 | F |

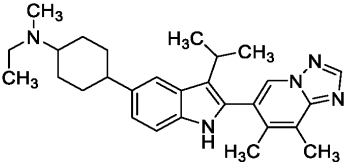
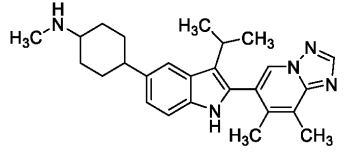
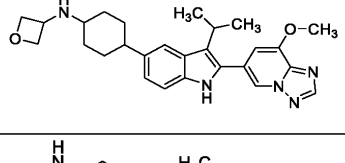
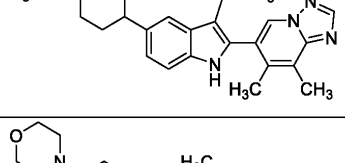
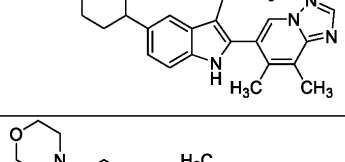
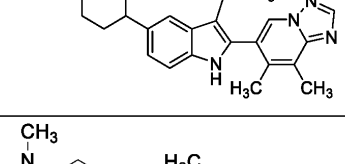
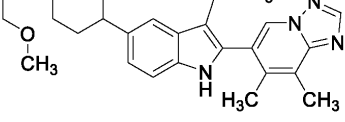
[0369]

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|-------|---|
| 70 |  | 443.6 | 444.2 | 1.396 | F |
| 71 |  | 486.6 | 487.3 | 1.068 | F |
| 72 |  | 475.6 | 476.3 | 1.346 | E |
| 73 |  | 485.6 | 486.3 | 1.34 | E |
| 74 |  | 481.6 | 482.3 | 2.253 | E |
| 75 |  | 513.6 | 514.3 | 1.391 | F |
| 76 |  | 473.6 | 474.2 | 1.433 | F |
| 77 |  | 443.6 | 444.3 | 1.309 | E |

[0370]

| | | | | | |
|----|--|-------|-------|-------|---|
| 78 | | 486.6 | 487.3 | 1.686 | E |
| 79 | | 475.6 | 476.1 | 1.736 | E |
| 80 | | 485.6 | 486.3 | 1.213 | F |
| 81 | | 481.6 | 482.3 | 1.284 | F |
| 82 | | 513.6 | 514.3 | 1.417 | F |
| 85 | | 457.6 | 458.2 | 1.79 | E |
| 86 | | 457.6 | 458.3 | 2.02 | E |
| 87 | | 443.6 | 444.2 | 1.57 | E |

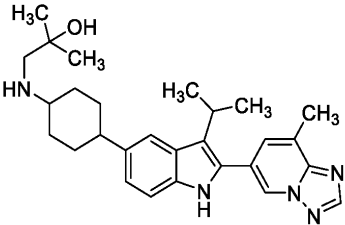
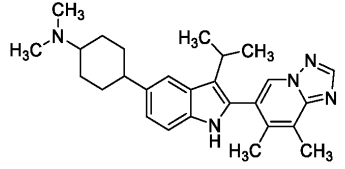
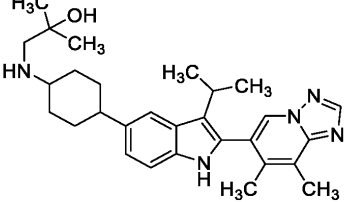
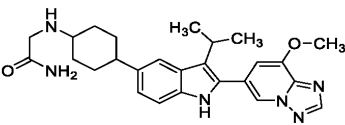
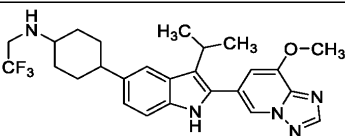
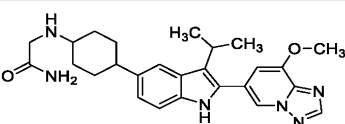
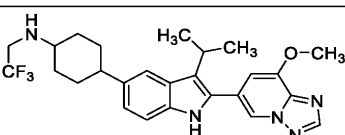
[0371]

| | | | | | |
|----|---|-------|-------|-------|---|
| 88 |  | 443.6 | 444.2 | 1.64 | E |
| 89 |  | 415.6 | 416.0 | 1.44 | E |
| 90 |  | 459.6 | 460.2 | 1.713 | E |
| 91 |  | 415.6 | 416.2 | 1.54 | E |
| 92 |  | 471.6 | 472.3 | 1.72 | P |
| 93 |  | 471.6 | 472.3 | 2.13 | P |
| 94 |  | 473.7 | 474.3 | 1.45 | P |

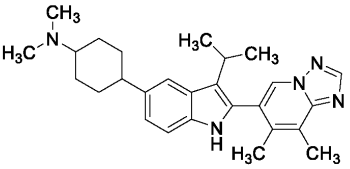
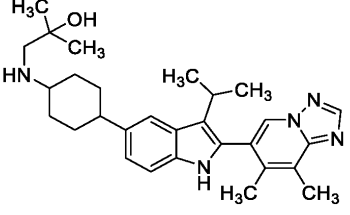
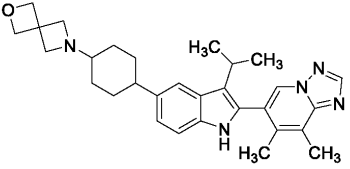
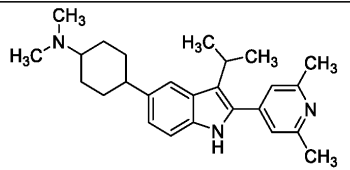
[0372]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|-------|---|
| 95 | | 483.7 | 484.1 | 1.93 | E |
| 96 | | 485.6 | 486.2 | 1.82 | P |
| 99 | | 447.6 | 448.3 | 1.790 | P |
| 100 | | 447.6 | 448.2 | 2.044 | Q |
| 101 | | 459.6 | 460.3 | 1.28 | P |
| 102 | | 457.6 | 458.3 | 1.67 | P |
| 103 | | 457.6 | 458.3 | 2.06 | P |

[0373]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|-------|---|
| 104 |  | 459.6 | 460.3 | 1.45 | P |
| 105 |  | 429.6 | 430.2 | 1.59 | P |
| 106 |  | 473.7 | 474.2 | 1.61 | P |
| 107 |  | 460.6 | 461.3 | 1.392 | Q |
| 108 |  | 485.6 | 486.2 | 2.202 | P |
| 109 |  | 460.6 | 461.2 | 1.764 | P |
| 110 |  | 485.6 | 486.2 | 1.733 | Q |

[0374]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---|
| 111 |  | 429.6 | 430.2 | 1.67 | P |
| 112 |  | 473.7 | 474.2 | 1.8 | P |
| 113 |  | 483.7 | 484.1 | 1.72 | E |
| 114 |  | 389.5 | 390.3 | 1.67 | E |

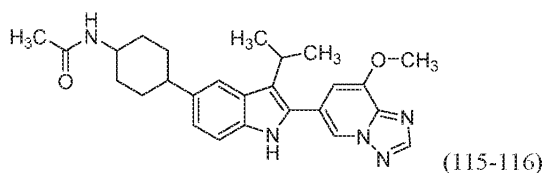
[0375]

[0376]

실시예 115 및 116

[0377]

N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드



[0378]

[0379]

DCM (10.0 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산아민 (0.100 g, 0.248 mmol) 및 TEA (0.173 mL, 1.239 mmol)의 용액에 0℃에서 아세틸 클로라이드 (0.035 mL, 0.496 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 과량의 DCM으로 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하여 두 이성질체를 분리하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다:

[0380]

연한색 고체로서의 실시예 115 (이성질체 1): (13.0 mg, 12% 수율).

[0381]

LCMS 체류 시간 1.74분 (E) MS m/z: 446.1 (M+H);

[0382]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.44 (d, J=18.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 7H), 1.70 (d, J=14.7 Hz, 2H), 1.53 (d, J=7.1 Hz, ⁶²H), 1.45 (d, J=12.7 Hz, 2H), 1.28-1.25 (m, 1H).

[0383]

연한색 고체로서의 실시예 116 (이성질체 2): (3.0 mg, 3% 수율).

[0384]

LCMS 체류 시간 1.80분 (E) MS m/z: 446.1 (M+H);

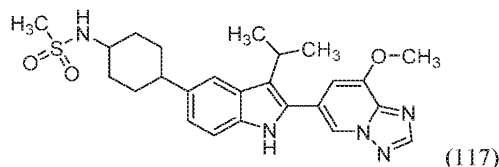
[0385]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.44 (d, J=18.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.18-4.04 (m, 4H), 3.80 (s, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 2.69 (br. s.,

1H), 2.05-2.02 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 4H), 1.86-1.74 (m, 4H), 1.54 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.34-1.23 (m, 2H).

[0386] 실시예 117

[0387] N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)메탄술폰아미드



[0388]

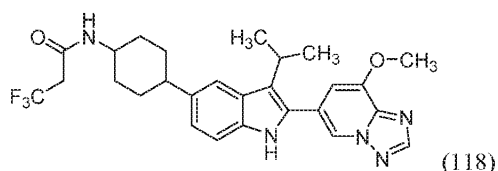
[0389] DCM (10.0 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산아민 (0.100 g, 0.248 mmol), TEA (0.173 mL, 1.239 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.039 mL, 0.496 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 과량의 DCM으로 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실) 메탄술폰아미드 (16.0 mg, 14% 수율)을 수득하였다.

[0390] LCMS 체류 시간 1.83분 (E) MS m/z: 482.1 (M+H);

[0391] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.47 (d, J=18.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 3H), 2.64 (t, J=12.1 Hz, 2H), 2.21 (d, J=10.3 Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 8H), 1.33 (s, 2H).

[0392] 실시예 118

[0393] 3,3,3-트리플루오로-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)프로판아미드



[0394]

[0395] DMF (5.0 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산아민 (0.100 g, 0.248 mmol), 3,3,3-트리플루오로프로판산 (0.048 g, 0.372 mmol) 및 TEA (0.173 mL, 1.239 mmol)의 용액에 0℃에서 HATU (0.094 g, 0.248 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 3,3,3-트리플루오로-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)프로판아미드 (15.0 mg, 13% 수율)을 연한색 고체로서 을 수득하였다.

[0396] LCMS 체류 시간 2.04분 (E) MS m/z: 514.1 (M+H);

[0397] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 9.46-9.27 (m, 1H), 8.59-8.31 (m, 2H), 7.82 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12-6.99 (m, 1H), 4.26-4.04 (m, 4H), 3.89-3.68 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.16 (q, J=10.7 Hz, 2H), 2.84-2.59 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 5H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.57-1.41 (m, 6H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.05-0.77 (m, 2H), 0.56-0.30 (m, 1H).

[0398] 표 4의 실시예를 실시예 118을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0399] 표 4

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 119 | | 446.6 | 447.3 | 2.02 | E |
| 120 | | 446.6 | 447.3 | 2.01 | E |
| 121 | | 472.6 | 473.3 | 1.93 | E |
| 122 | | 488.6 | | 6.041 | I |
| 123 | | 486.7 | 487.2 | 2.06 | P |
| 124 | | 486.7 | 487.2 | 2.04 | P |
| 125 | | 514.7 | 515.2 | 2.29 | P |

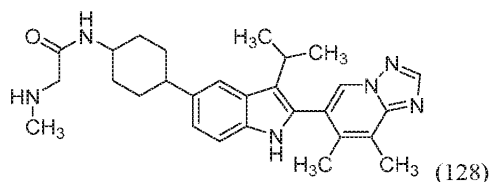
[0400]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|------|---|
| 126 | | 514.7 | 515.2 | 2.37 | P |
| 127 | | 488.6 | 489.3 | 6.36 | I |

[0401]

[0402] 실시예 128

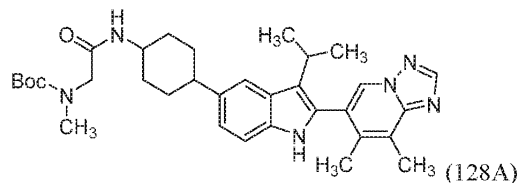
[0403] N-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 시클로헥실)-2-(메틸아미노)아세트아미드



[0404]

[0405]

중간체 128A: tert-부틸 (2-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트:



[0406]

[0407]

tert-부틸 4-(2-((4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (0.190 g, 0.332 mmol, 89% 수율)을, 출발 중간체로서 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥산아민 (0.150 g, 0.374 mmol)을 사용하여 실시예 118에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0408]

LCMS 체류 시간 1.35분 (L) MS m/z : 573.9 (M+H).

[0409]

실시예 128:

[0410]

0℃에서 디옥산 (2.0 mL) 중 tert-부틸 (2-((4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (0.120 g, 0.210 mmol)에 디옥산 중 4 M HCl의 용액 (1.048 mL, 4.19 mmol)을 첨가한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 N-(4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-2-(메틸아미노)아세트아미드 (6.0 mg, 6%)을 연한색 고체로 수득하였다.

[0411]

LCMS 체류 시간 1.69분. MS m/z : 473.1 (M+H);

[0412]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 3.74-3.89 (m, 1 H) 3.61 (s, 2 H) 3.43-3.50 (m, 1 H) 3.11-3.16 (m, 1 H) 2.88-3.02 (m, 1 H) 2.57-2.72 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 1.93-2.16 (m, 6 H) 1.66-1.80 (m, 2 H) 1.44-1.57 (m, 2 H) 1.35-1.42 (m, 6 H).

[0413]

하기 실시예를 실시예 128을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

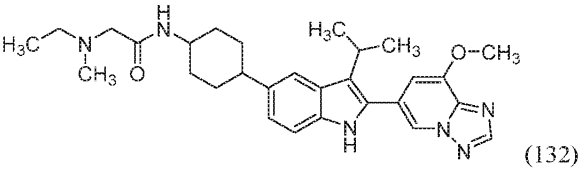
[0414] 표 5

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 129 | | 432.6 | 433.3 | 1.62 | E |
| 130 | | 432.6 | 433.3 | 1.7 | E |
| 131 | | 486.7 | 487.2 | 1.76 | P |

[0415]

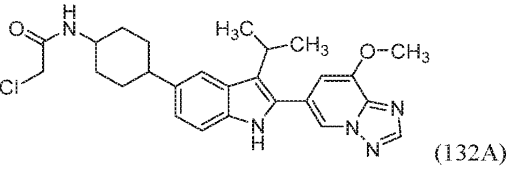
[0416] 실시예 132

[0417] 2-(에틸(메틸)아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드



[0418]

[0419] 중간체 132A: 2-클로로-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드



[0420]

[0421] DCM (100 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산아민 (1.7 g, 4.21 mmol)의 용액에 TEA (2.94 mL, 21.06 mmol) 및 2-클로로아세틸 클로라이드 (0.495 mL, 5.48 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 과량의 DCM으로 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-클로로-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (1.9 g, 3.96 mmol, 94% 수율)을 담갈색 반고체 화합물로서 수득하였다.

[0422] LCMS 체류 시간 1.27분 (L) MS m/z: 480.6 (M).

[0423] 실시예 132:

[0424] DMF (2.0 mL) 및 THF (2.0 mL) 용매 혼합물 중 2-클로로-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (0.120 g, 0.250 mmol)의 용액에 0℃에서 TEA

(0.174 mL, 1.250 mmol) 및 N-메틸에탄아민 (0.074 g, 1.250 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 과량의 DCM으로 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LCMS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(에틸(메틸)아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아세트아미드 (19 mg, 14%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0425] LCMS 체류 시간 2.07분, [G] MS m/z: 503.2 (M+H);

[0426] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.42-8.52 (m, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.36 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H) 4.90-4.99 (m, 1 H) 4.12-4.22 (m, 3 H) 3.99 (br. s., 1 H) 3.90 (dd, J=11.80, 3.76 Hz, 2 H) 3.82 (s, 1 H) 3.39-3.48 (m, 1 H) 3.16-3.20 (m, 1 H) 2.90-3.01 (m, 3 H) 2.60-2.74 (m, 3 H) 2.14 (d, J=10.04 Hz, 2 H) 2.06 (d, J=11.55 Hz, 2 H) 1.69-1.81 (m, 2 H) 1.49-1.59 (m, 8 H) 1.33-1.43 (m, 3 H).

[0427] 하기 실시예를 실시예 132를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0428] 표 6

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 133 | | 514.7 | 515.2 | 1.92 | P |
| 134 | | 560.7 | 561.2 | 1.52 | P |
| 135 | | 530.7 | 531.2 | 1.83 | P |
| 136 | | 574.7 | 575.2 | 2.01 | P |
| 137 | | 516.6 | 517.1 | 1.71 | P |
| 138 | | 542.7 | 543.1 | 1.78 | P |
| 139 | | 516.6 | 517.2 | 1.79 | P |

[0429]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|------|---|
| 140 | | 532.7 | 533.3 | 1.8 | P |
| 141 | | 530.7 | 531.1 | 1.38 | P |
| 142 | | 530.7 | 531.1 | 1.68 | P |
| 143 | | 514.7 | 515.2 | 2.31 | P |
| 144 | | 578.7 | 579.1 | 1.77 | P |

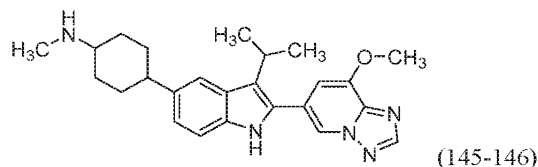
[0430]

[0431]

실시예 145 및 146

[0432]

4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산아민



[0433]

[0434]

DMF (2.0 mL) THF (3.0 mL) 용매 혼합물 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 시클로헥사논 (0.150 g, 0.373 mmol), 메틸아민 (1.491 mL, 3.73 mmol) THF 및 아세트산 중 2.5M (2.133 μ l, 0.037 mmol)의 용액을 실온에서 8시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로히드라이드 (0.035 g, 0.559 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 과량의 DCM으로 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하여 두 이성질체를 분리하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[0435]

연한색 고체로서의 실시예 145 (이성질체 1): (31.0 mg, 19% 수율).

[0436]

LCMS 체류 시간 1.63분 (E) MS m/z: 418.1 (M+H);

[0437]

^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.47 (d, J=16.9 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.20 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.87-2.62 (m, 4H), 2.32 (br. s., 2H), 2.16 (d, J=11.7 Hz, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.65 (br. s., 1H), 1.56 (d, J=7.1 Hz, 6H).

[0438]

실시예 146 (이성질체 2): (15.0 mg, 9% 수율),

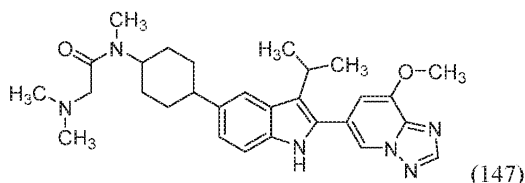
[0439]

LCMS 체류 시간 1.73분(E) MS m/z: 418.1 (M+H);

[0440] ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ pm 8.53-8.38 (m, 2H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 3H), 3.91-3.73 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 3H), 2.22-1.87 (m, 8H), 1.61-1.50 (m, 6H).

[0441] 실시예 147

[0442] 2-(디메틸아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-N-메틸아세트아미드



[0443]

[0444] DMF (3.0 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산아민 (0.150 g, 0.359 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.250 mL, 1.796 mmol), 2-(디메틸아미노)아세트산 (0.056 g, 0.539 mmol) 및 HATU (0.137 g, 0.359 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하여 두 이성질체를 분리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 연한색 고체로서의 원심 증발을 통해 건조시켜 1,2-(디메틸아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-N-메틸아세트아미드 (21 mg, 11% 수율)을 수득하였다.

[0445] LCMS 체류 시간 1.76분. MS m/z : 503.2 (M+H);

[0446] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.38-8.53 (m, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.63 (d, $J=7.09$ Hz, 1 H) 7.30-7.43 (m, 1 H) 7.22 (s, 2 H) 7.08 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H) 4.52 (d, $J=10.76$ Hz, 1 H) 4.32-4.39 (m, 1 H) 4.24 (s, 1 H) 4.09-4.19 (m, 4 H) 3.58 (d, $J=4.40$ Hz, 1 H) 3.34-3.47 (m, 2 H) 3.11-3.26 (m, 1 H) 2.91-3.03 (m, 9 H) 2.72-2.80 (m, 1 H) 2.65 (d, $J=14.18$ Hz, 1 H) 2.41-2.54 (m, 1 H) 2.05 (d, $J=12.96$ Hz, 3 H) 1.91 (br. s., 2 H) 1.74-1.84 (m, 3 H) 1.47-1.59 (m, 7 H).

[0447] 하기 실시예를 실시예 147을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

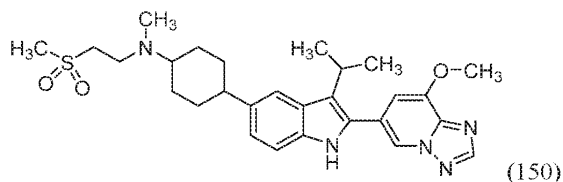
[0448] 표 7

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH^+ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|--------------------|-----------|---------|
| 148 | | 486.7 | 487.4 | 1.48 | P |
| 149 | | 486.7 | 487.4 | 1.49 | P |

[0449]

[0450] 실시예 150

[0451] 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸)시클로헥산아민



[0452]

[0453]

DMF (2.0 mL) 및 THF (2.0 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산아민 (0.180 g, 0.431 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.376 mL, 2.155 mmol) 및 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄 (0.123 g, 0.862 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸-N-(2-(메틸술포닐)에틸) 시클로헥산아민 (0.012 g, 5% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0454]

LCMS 체류 시간 1.98분 [G] MS m/z: 524.2 [M+H]⁺;

[0455]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.36-8.47 (m, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H) 4.12 (s, 3 H) 3.78 (s, 2 H) 3.33-3.45 (m, 2 H) 3.03-3.09 (m, 5 H) 2.85-2.89 (m, 1 H) 2.54-2.69 (m, 2 H) 2.37 (s, 3 H) 1.93-2.09 (m, 4 H) 1.56-1.73 (m, 3 H) 1.51 (d, J=7.53 Hz, 7 H).

[0456]

하기 실시예를 실시예 150을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0457]

표 8

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 151 | | 521.7 | 522.0 | 2.1 | P |

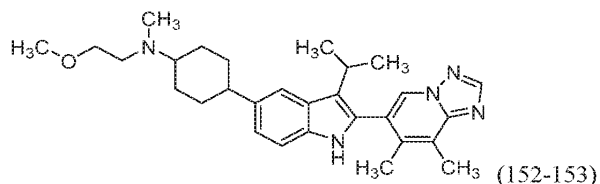
[0458]

[0459]

실시예 152 및 153

[0460]

4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸시클로헥산아민



[0461]

[0462]

DMF (2.0 mL) 및 THF (2.0 mL) 중 4-(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산아민 (0.150 g, 0.361 mmol)의 용액에 0℃에서 DIPEA (0.315 mL, 1.805 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄 (0.100 g, 0.722 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 정제용 LC/MS 방법 D2를 통해 정제하여 두 이성질체를 분리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[0463]

연한색 고체로서의 실시예 152 (이성질체 1): (9 mg, 6% 수율).

[0464]

LCMS 체류 시간 1.45분 [E] MS m/z: 474.3 [M+H]⁺;

[0465] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.52-3.38 (m, 5H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.73 (br. s., 1H), 2.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (br. s., 3H), 1.87-1.72 (m, 4H), 1.46-1.35 (m, 6H).

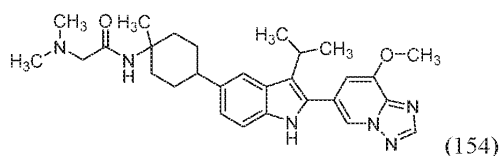
[0466] 연한색 고체로서의 실시예 153 (이성질체 2): (5 mg, 3% 수율).

[0467] LCMS 체류 시간 1.56분 [E] MS m/z : 474.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0468] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ ppm 8.56 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 3.65 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 2H), 3.41-3.38 (m, 3H), 3.22 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 3.18-3.07 (m, 3H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.66-2.59 (m, ^3H), 2.34 (br. s., 2H), 2.26 (s, 3H), 2.01-1.82 (m, 6H), 1.42-1.38 (m, 6H).

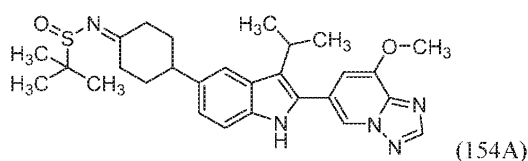
[0469] 실시예 154

[0470] 2-(디메틸아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)아세트아미드



[0471]

[0472] 중간체 154A: N-(4-(2-(8-히드록시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드

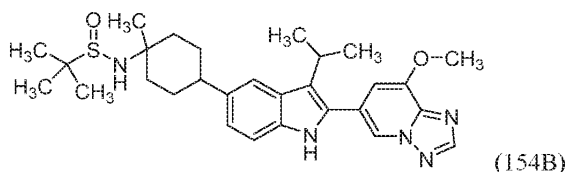


[0473]

[0474] THF (15.0 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥사논 (0.598 g, 1.485 mmol) 및 2-메틸프로판-2-술폰아미드 (0.180 g, 1.485 mmol)의 용액에 실온에서 티타늄 에톡사이드 (2.97 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 10분 동안 교반하고, 고체를 여과하고, 과량의 DCM으로 세척하고, 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (0.650 g, 1.285 mmol, 87% 수율)을 담황색 반고체 화합물로서 수득하였다.

[0475] LCMS 체류 시간 1.37분. (L) MS (E+) m/z : 506.6 (M+H).

[0476] 중간체 154B: N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)-2-메틸프로판-2-술폰아미드



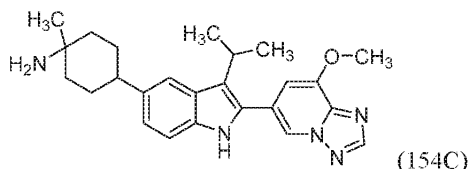
[0477]

[0478] THF (15 mL) 중 N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (0.550 g, 1.088 mmol)의 용액에 메틸 브로민화마그네슘 (1.813 mL, 5.44 mmol)을 -78°C 에서 첨가하고, 이어서 천천히 실온이 되도록 하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 10분 동안 실온에서 교반하고, 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 과

량의 DCM으로 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (0.500 g, 0.958 mmol, 88% 수율)을 점착성 고체로서 수득하였다.

[0479] LCMS 체류 시간 1.37분, MS m/z: 522.6 (M+H).

[0480] 중간체 154C: 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥산아민



[0481]

[0482] 디옥산 (5.0 mL) 중 N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (0.550 g, 1.054 mmol)의 용액에 디옥산 중 4M HCl (5.27 mL, 21.08 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 연화처리하고, 진공 하에 건조시켜 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥산아민 (0.320 g, 0.766 mmol, 73% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0483] LCMS 체류 시간 1.02분. (L) MS m/z: 418.6 (M+H).

[0484] 실시예 154:

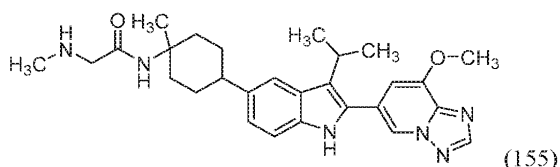
[0485] DMF (3.0 mL) 및 THF (1.0 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥산아민 (0.150 g, 0.359 mmol)의 용액에 실온에서 2-(디메틸아미노)아세트산 (0.074 g, 0.718 mmol), TEA (0.250 mL, 1.796 mmol) 및 HATU (0.137 g, 0.359 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(디메틸아미노)-N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)아세트아미드 (4.0 mg, 2% 수율)을 수득하였다.

[0486] LCMS 체류 시간 2.17분 [E] MS m/z: 503.2 (M+H);

[0487] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.45 (d, J=19.32 Hz, 2 H) 7.62 (s, 1 H) 7.34 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.06 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 4.59 (s, 1 H) 4.11-4.20 (m, 3 H) 3.82 (s, 1 H) 3.37-3.47 (m, 2 H) 3.07 (s, 2 H) 2.67 (t, J=12.10 Hz, 1 H) 2.39-2.53 (m, 8 H) 1.64-1.93 (m, 5 H) 1.50-1.60 (m, 8 H) 1.45 (s, 3 H).

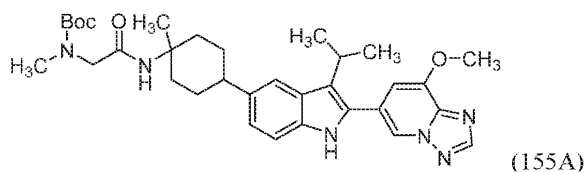
[0488] 실시예 155

[0489] N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)-2-(메틸아미노)아세트아미드



[0490]

[0491] 중간체 155A: tert-부틸 (2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트



[0492]

[0493]

tert-부틸 (2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (0.150 g, 0.255 mmol, 71% 수율)을, 출발 중간체로서 DMF (3.0 mL)중 4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥산아민 (0.150 g, 0.359 mmol)을 사용하여 실시예 154에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0494]

LCMS 체류 시간 1.49분. (L) MS m/z: 589.6 (M+H).

[0495]

실시예 155:

[0496]

0°C에서 디옥산 (2.0 mL) 중 tert-부틸 (2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (0.150 g, 0.255 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (1.274 mL, 5.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 OBD-C18, 30 x 250 mm, 5 μ m, 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄, pH 4.5, CH₃COOH 포함; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 20-70% B, 이어서 0% B에서 0분 유지; 유량: 25 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 N-(4-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-1-메틸시클로헥실)-2-(메틸아미노)아세트아미드 (12.0 mg, 10%)을 수득하였다.

[0497]

LCMS 체류 시간 1.85분 [E], MS m/z: 489.1 (M+H);

[0498]

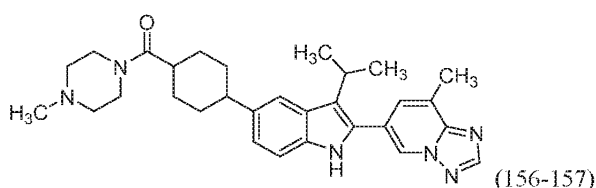
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.37-8.49 (m, 2 H) 7.57-7.64 (m, 1 H) 7.27-7.36 (m, 1 H) 7.19-7.22 (m, 1 H) 6.99-7.11 (m, 1 H) 4.53-4.58 (m, 1 H) 4.13 (s, 3 H) 3.60-3.70 (m, 2 H) 3.35-3.49 (m, 2 H) 2.68 (s, 4 H) 2.34-2.47 (m, 2 H) 1.91-1.98 (m, 2 H) 1.67-1.86 (m, 5 H) 1.51 (d, J=6.85 Hz, 8 H) 1.42 (s, 3 H).

[0499]

실시예 156 및 157

[0500]

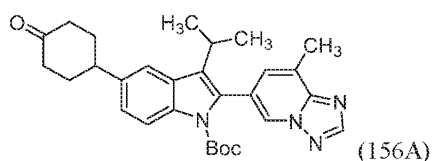
(4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)(4-메틸피페라진-1-일)메탄론



[0501]

[0502]

중간체 156A: tert-부틸 3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5-(4-옥소시클로헥실)-1H-인돌-1-카르복실레이트:



[0503]

[0504]

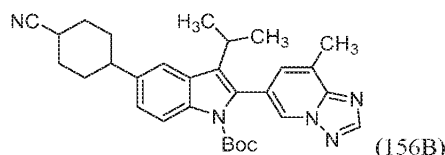
DCM (10.0 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥사논 (0.200 g, 0.517 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.289 mL, 2.070 mmol), Boc₂O (0.180 mL, 0.776 mmol) 및 DMAP (0.063 g, 0.517 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉수로 찬침하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 (100 mL)으로 희석하고, 두 층을 분리하고, 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스

코 기기 상에서 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 55% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5-(4-옥소시클로헥실)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.140 g, 0.288 mmol, 56% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0505] LCMS 체류 시간 1.62분 [L].

[0506] MS m/z: 487.5 (M+H).

[0507] 중간체 156B: tert-부틸 5-(4-시아노시클로헥실)-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트



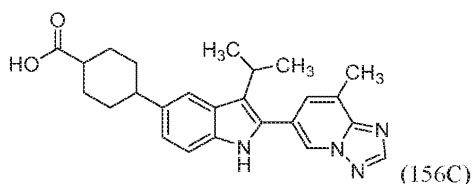
[0508]

[0509] DME (15.0 mL) 및 에탄올 (0.5 mL) 용매 혼합물 중 tert-부틸 3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-5-(4-옥소시클로헥실)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.200 g, 0.411 mmol)의 용액에 0℃에서 KOtBu (0.092 g, 0.822 mmol) 및 TosMIC (0.120 g, 0.617 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수로 쿨링하고, 과량의 에틸 아세테이트로 희석하고, 두 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 85% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 5-(4-시아노시클로헥실)-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.120 g, 0.241 mmol, 59% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0510] LCMS 체류 시간 1.68분 [L].

[0511] MS m/z: 498.5 (M+H).

[0512] 중간체 156C: 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산카르복실산



[0513]

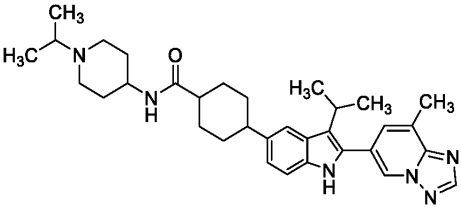
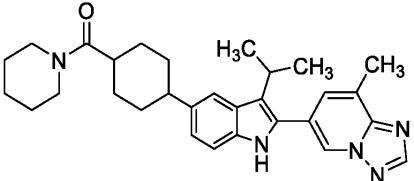
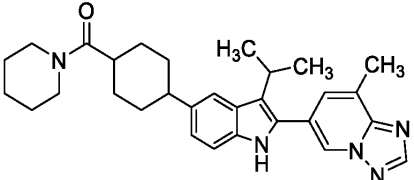
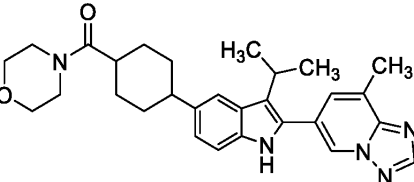
[0514] 염산, 37% (10.0 mL) 중 tert-부틸 5-(4-시아노시클로헥실)-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.100 g, 0.201 mmol)의 용액을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 톨루엔과 공비혼합하여 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산카르복실산 (0.070 g, 0.168 mmol, 84% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0515] LCMS 체류 시간 0.91 & 1.13분. (L) MS m/z: 417.4 (M+H).

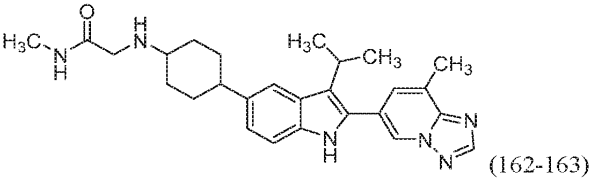
[0516] 실시예 156 및 157:

[0517] DMF (2.0 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥산카르복실산 (0.070 g, 0.168 mmol) 및 1-메틸피페라진 (0.034 g, 0.336 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.070 mL, 0.504 mmol) 및 HATU (0.064 g, 0.168 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 과량의 DCM으로 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 두 이성질체를 분리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 다음을 수득하였다:

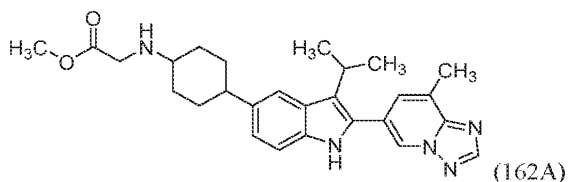
- [0518] 실시예 156 (이성질체 1): (0.006 g, 6% 수율).
- [0519] LCMS 체류 시간 1.87분 (E). MS m/z: 499.3 [M+H]⁺.
- [0520] 실시예 157 (이성질체 2): (0.004 g, 4.5% 수율).
- [0521] LCMS 체류 시간 2.02분 (E). MS m/z: 499.3 [M+H]⁺.
- [0522] 하기 실시예를 실시예 156-157을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.
- [0523] 표 9

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 158 |  | 540.8 | 541.2 | 1.58 | E |
| 159 |  | 483.7 | 484.2 | 2.58 | E |
| 160 |  | 483.7 | 484.2 | 2.53 | E |
| 161 |  | 485.6 | 486.1 | 1.96 | E |

- [0524]
- [0525] 실시예 162 및 163
- [0526] 2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-N-메틸아세트아미드



- [0527]
- [0528] 중간체 162A: 메틸 2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)아세트레이트



[0529]

[0530]

DMF (4.0 mL) 및 THF (4.0 mL) 용매 혼합물 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥사논 (0.200 g, 0.517 mmol) 및 메틸 2-아미노아세테이트 히드로클로라이드 (0.325 g, 2.59 mmol)의 혼합물에 TEA (0.361 mL, 2.59 mmol)을 실온에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하고, 이어서 아세트산 (0.296 mL, 5.17 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 농축시키고, DCM으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 메틸 2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)아세테이트 (0.220 g, 0.479 mmol, 93% 수율)을 점착성 고체로서 수득하였다.

[0531]

LCMS 체류 시간 1.22 & 1.42분. (L) MS m/z: 460.6 (M+H).

[0532]

실시예 162 및 163:

[0533]

THF (2.0 mL) 중 메틸 2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)아세테이트 (0.150 g, 0.326 mmol) 및 메틸아민 (6.53 mL, 16.32 mmol, THF 중 2.5M)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하여 두 이성질체를 분리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 다음을 수득하였다:

[0534]

실시예 162 (이성질체 1): (0.001 g, 1.5% 수율),

[0535]

LCMS 체류 시간 1.36분. (E). MS m/z: 459.3 [M+H]⁺;

[0536]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.73-7.58 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.17 (br. s., 1H), 2.97 (br. s., 2H), 2.86 (s, 4H), 2.77-2.56 (m, 4H), 2.21 (d, J=11.5 Hz, 2H), 2.09 (d, J=11.7 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.78-1.62 (m, 3H), 1.59-1.43 (m, 8H), 1.33 (br. s., 1H).

[0537]

실시예 163 (이성질체 2): (0.002 g, 3% 수율).

[0538]

LCMS 체류 시간 1.36분 (E). MS m/z: 459.3 [M+H]⁺;

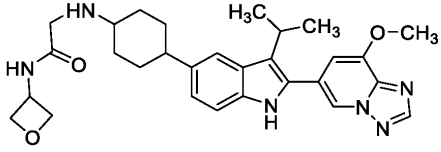
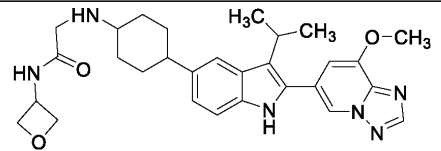
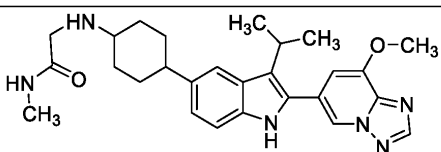
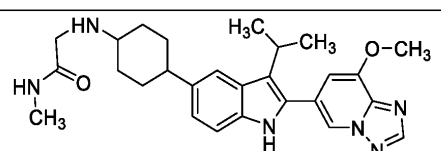
[0539]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.71-7.58 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.10 (br. s., 3H), 2.97 (br. s., 2H), 2.86 (s, 2H), 2.77-2.56 (m, 2H), 2.20 (d, J=11.5 Hz, 2H), 2.09 (d, J=11.7 Hz, 2H), 2.00 (s, ²H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.59-1.43 (m, 6H), 1.33 (br. s., 2H).

[0540]

하기 실시예를 실시예 162-163을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0541] 표 10

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|--|---------|----------------------|-----------|---------|
| 164 |  | 516.6 | 517.2 | 1.51 | E |
| 165 |  | 516.6 | 517.2 | 1.75 | E |
| 166 |  | 474.6 | 475.2 | 1.41 | F |
| 167 |  | 474.6 | 475.1 | 1.53 | E |

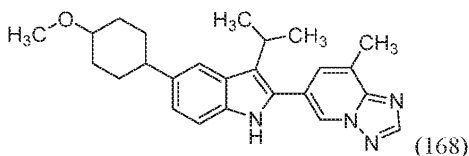
[0542]

[0543]

실시예 168

[0544]

6-(3-이소프로필-5-(4-메톡시시클로헥실)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘



[0545]

[0546]

MeOH (5.0 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥사논 (0.050 g, 0.129 mmol)의 용액에 메틸아민 (0.517 mL, 1.294 mmol, THF 중 2.5M) 및 아세트산 (0.741 μ l, 0.013 mmol)을 실온에서 첨가하고, 8시간 동안 교반하고, 이어서 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.012 g, 0.194 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이어서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, DCM으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조물질을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하였다. 예상했던 메틸아미노 생성물을 분리하지 못하였으나, 메톡시 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 6-(3-이소프로필-5-(4-메톡시 시클로헥실)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.005 g, 10.5% 수율)을 수득하였다.

[0547]

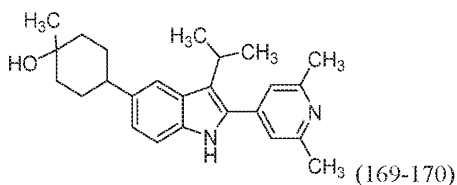
LCMS 체류 시간 2.115분. (E) MS m/z: 403.3 (M+H).

[0548]

실시예 169 및 170

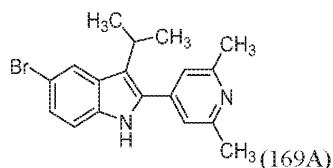
[0549]

4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 시클로헥사논



[0550]

[0551] 중간체 169A: 5-브로모-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌



[0552]

[0553] 디옥산 (80.00 mL) 및 물 (10.0 mL) 용매 혼합물 중 5-브로모-3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (4.0 g, 10.99 mmol) 및 4-브로모-2,6-디메틸피리딘 (3.07 g, 16.48 mmol)의 탈기된 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.897 g, 1.099 mmol) 및 인산삼칼륨 (7.00 g, 33.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 95°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 80 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 85% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (2.6 g, 7.57 mmol, 69% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0554] LCMS 체류 시간 1.67분. (L) MS (E+) m/z: 345.4 (M+2H).

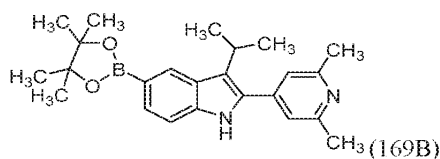
[0555] 하기 중간체를 중간체 169A를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0556] 표 11

| 중간체 | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|-----------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| Int-169A2 | | 329.2 | 331.1 | 1.38 | D |

[0557]

[0558] 중간체 169B: 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌

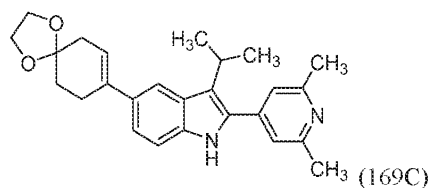


[0559]

[0560] 디옥산 (40.00 mL) 중 5-브로모-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌 (2.6 g, 7.57 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (2.89 g, 11.36 mmol)의 탈기된 혼합물에 아세트산칼륨 (2.230 g, 22.72 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (1.237 g, 1.515 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 95°C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (1.8 g, 4.61 mmol, 61% 수율)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[0561] LCMS 체류 시간 3.41분, (D) MS m/z: 391.4 (M+H).

[0562] 중간체 169C: 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]테스-7-엔-8-일)-1H-인돌

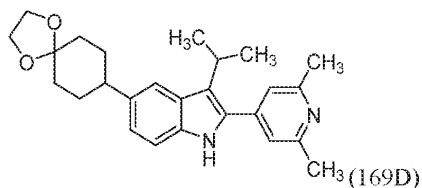


[0563]

[0564] 디옥산 (40 mL) 및 물 (5.0 mL) 용매 혼합물 중 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (2.5 g, 6.40 mmol) 및 1,4-디옥사스피로[4.5]테스-7-엔-8-일 트리플루오로메탄술포네이트 (2.77 g, 9.61 mmol)의 탈기된 혼합물에 인산삼칼륨 (4.08 g, 19.21 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (1.046 g, 1.281 mmol)을 첨가하고, 이어서 생성된 혼합물을 90°C에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 80 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 45% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]테스-7-엔-8-일)-1H-인돌 (1.9 g, 4.72 mmol, 74% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0565] LCMS 체류 시간 0.84분. (G) MS m/z : 403.6 (M+H).

[0566] 중간체 169D: 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5] 테칸-8-일)-1H-인돌:

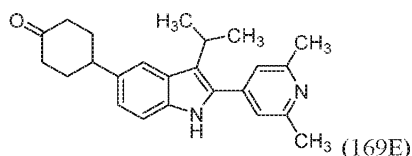


[0567]

[0568] 에틸 아세테이트 (50.0 mL) 및 MeOH (50.0 mL) 용매 혼합물의 혼합물 중 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5] 테스-7-엔-8-일)-1H-인돌 (1.6 g, 3.97 mmol)의 용액에 Pd/C (0.846 g, 7.95 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 수소 기체 주머니 압력 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과물을 수집하고, 농축시켜 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5]테칸-8-일)-1H-인돌 (1.4 g, 3.46 mmol, 87% 수율)을 담갈색 고체 화합물로서 수득하였다.

[0569] LCMS 체류 시간 3.31분 (D) MS m/z : 405.2 (M+H).

[0570] 중간체 169E: 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 시클로헥사논



[0571]

[0572] DCM (15.0 mL) 중 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(1,4-디옥사스피로[4.5] 테칸-8-일)-1H-인돌 (1.5 g, 3.71 mmol)의 용액에 TFA (2.86 mL, 37.1 mmol)를 0°C에서 첨가한 다음, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 물로 희석하고, 10% 수성 NaHCO_3 용액을 사용하여 염기성이 되도록 하고, 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출하고, 합한 에틸 아세테이트 층을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥사논 (1.1 g, 3.05 mmol, 82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0573] LCMS 체류 시간 1.30분, (L) MS m/z : 361.5 (M+H).

[0574] 실시예 169 및 170:

[0575] THF (10.0 mL) 중 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 시클로헥사논 (0.100 g, 0.277 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (0.208 mL, 0.416 mmol, THF 중)을 -78℃에서 첨가하고, 이어서 천천히 2시간 동안 0℃가 되도록 하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 킨칭하고, DCM으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하여 두 이성질체를 분리하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심증발기를 사용하여 건조시켜 다음을 수득하였다:

[0576] 실시예 169 (이성질체 1): (5.0 mg, 5.5% 수율).

[0577] LCMS 체류 시간 2.108분, (E) MS m/z: 377.3 (M+H);

[0578] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.01 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.51 (br. s., 3H), 3.24-3.07 (m, 5H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.39-2.26 (m, 4H), 2.07 (s, 4H), 1.75 (br. s., 2H), 1.70-1.62 (m, 6H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.42 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.30-1.16 (m, 4H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 2H).

[0579] 실시예 170 (이성질체 2): (11 mg, 11.12% 수율).

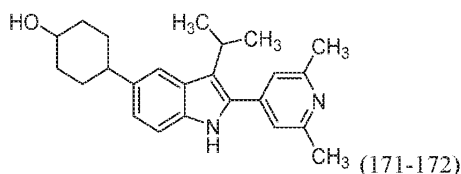
[0580] LCMS 체류 시간 2.26분 [L].

[0581] MS m/z: 377.2 (M+H);

[0582] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 7.67-7.60 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.05-1.88 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.50 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.26 (s, 3H).

[0583] 실시예 171 및 172

[0584] 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥산올



[0585]

[0586] NaBH₄ (0.013 g, 0.333 mmol)를 MeOH (5.0 mL) 중 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 시클로헥사논 (0.060 g, 0.166 mmol)의 용액에 10℃에서 첨가하고, 이어서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 냉수로 반응물을 킨칭하고, 휘발성 물질을 증발시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하여 두 이성질체를 분리하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심증발기를 사용하여 건조시켜 다음을 수득하였다:

[0587] 실시예 171 (이성질체 1): (40.0 mg, 65% 수율).

[0588] LCMS 체류 시간 1.92분. (E) MS m/z: 363.2 (M+H);

[0589] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 7.77-7.63 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 3.75-3.61 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.11 (d, J=9.3 Hz, 2H), 1.97 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 6H), 1.51-1.39 (m, 2H).

[0590] 실시예 172 (이성질체 2): (5.0 mg, 8% 수율),

[0591] LCMS 체류 시간 2.00분. (E) MS m/z: 363.2 (M+H),

[0592] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 7.65 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.10 (d, J=9.5

Hz, 1H), 4.72-4.55 (m, 2H), 3.71 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.55 (br. s., 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 6H), 2.19-2.08 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 3H), 1.59-1.50 (m, 6H), 1.36 (s, 3H).

[0593] 하기 실시예를 실시예 171 및 172를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

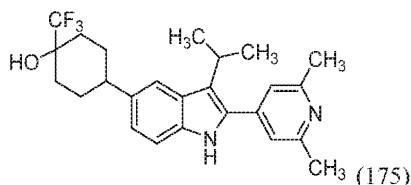
[0594] 표 12

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 173 | | 348.5 | 349.2 | 1.7 | E |
| 174 | | 348.5 | 349.2 | 1.89 | E |

[0595]

[0596] 실시예 175

[0597] 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-1-(트리플루오로 메틸)시클로헥산을



[0598]

[0599] THF (10.0 mL) 중 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥산은 (0.080 g, 0.222 mmol) 및 트리플루오로메틸 트리메틸실란 (0.164 mL, 1.110 mmol)의 용액에 실온에서 TBAF (0.444 mL, THF 중 0.444 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl 용액으로 반응물을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로헥산을 (17 mg, 17% 수율)을 수득하였다.

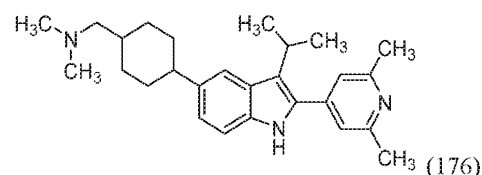
[0600] LCMS 체류 시간 2.23분 [E].

[0601] MS m/z: 431.2 (M+H);

[0602] ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.08 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.52-3.37 (m, 1H), 3.21 (br. s., 1H), 2.88 (dd, J=8.5, 3.5 Hz, 2H), 2.64-2.49 (m, 6H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 5H), 1.76-1.61 (m, 3H), 1.49 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.41-1.24 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.3 Hz, 1H).

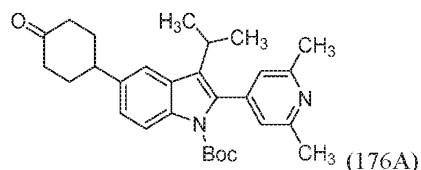
[0603] 실시예 176

[0604] 1-(4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-N,N-디메틸메탄아민



[0605]

[0606] 중간체 176A: tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(4-옥소시클로 헥실)-1H-인돌-1-카르복실레이트



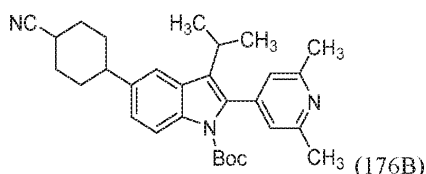
[0607]

[0608] tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(4-옥소시클로헥실)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.150 g, 0.326 mmol, 78% 수율)을, 출발 중간체로서 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥사논 (0.150 g, 0.416 mmol)을 사용하여 실시예 156 및 157에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0609] LCMS 체류 시간 1.71분 [L].

[0610] MS m/z: 461.6 (M+H).

[0611] 중간체 176B: tert-부틸 5-(4-시아노시클로헥실)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트

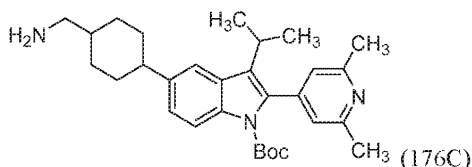


[0612]

[0613] DME (15.0 mL) 및 에탄올 (0.5 mL) 용매 혼합물 중 tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(4-옥소시클로헥실)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.500 g, 1.086 mmol)의 용액에 0℃에서 K₂CO₃ (0.244 g, 2.171 mmol) 및 TosMIC (0.318 g, 1.628 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 냉수로 반응물을 냉각하였다. 반응 혼합물을 과량의 에틸 아세테이트로 희석하고, 두 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 85% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 5-(4-시아노시클로헥실)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.350 g, 0.742 mmol, 68% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0614] LCMS 체류 시간 1.85분 [L] MS m/z: 472.6 (M+H).

[0615] 중간체 176C: tert-부틸 5-(4-(아미노메틸)시클로헥실)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



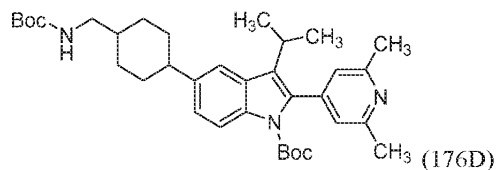
[0616]

[0617] 에탄올 (100.0 mL) 중 tert-부틸 5-(4-시아노시클로헥실)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.35 g, 0.742 mmol)의 용액에 라니®-니켈 (0.158 g, 1.484 mmol) 및 NH₄OH (0.973 mL, 14.84 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 수소 기체 압력 60 psi 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 과량의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 농축시켜 tert-부틸 5-(4-(아미노메틸)시클로헥실)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.350 g, 0.736 mmol, 99% 수율)을 담갈색 고체 화합물로서 수득하였다.

[0618] LCMS 체류 시간 1.47분. (L) MS m/z: 476.6 (M+H).

[0619] 중간체 176D: tert-부틸 5-(4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)시클로헥실)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-

이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트:



[0620]

[0621]

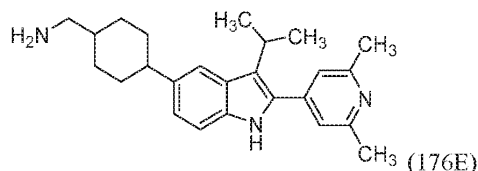
DCM (10.0 mL) 중 tert-부틸 5-(4-(아미노메틸)시클로헥실)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.080 g, 0.168 mmol)의 용액에 BOC₂O (0.059 mL, 0.252 mmol) 및 TEA (0.094 mL, 0.673 mmol)를 실온에서 첨가한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수로 킨칭하고, CHCl₃ (100 mL)으로 희석하고, 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 55% 에틸 아세테이트로 용리시켜 tert-부틸 5-(4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)시클로헥실)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.060 g, 0.104 mmol, 62% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0622]

LCMS 체류 시간 2.26분 (L) MS m/z: 576.6 (M+H).

[0623]

중간체 176E: (4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)메탄아민:



[0624]

[0625]

디옥산 (2.0 mL) 중 tert-부틸 5-(4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)시클로헥실)-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.060 g, 0.104 mmol)의 용액에 디옥산 중 4M HCl (0.261 mL, 1.042 mmol)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 (4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실) 메탄아민 (0.060 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0626]

LCMS 체류 시간 0.45분 [G].

[0627]

MS m/z: 376.2 (M+H).

[0628]

실시예 176:

[0629]

1-(4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)-N,N-디메틸 메탄아민 (1.0 mg, 1% 수율)을, 출발 중간체로서 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실) 메탄아민 (0.080 g, 0.213 mmol)을 사용하여 실시예 6 및 7에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0630]

LCMS 체류 시간 1.814분 [E].

[0631]

MS m/z: 404.3 (M+H);

[0632]

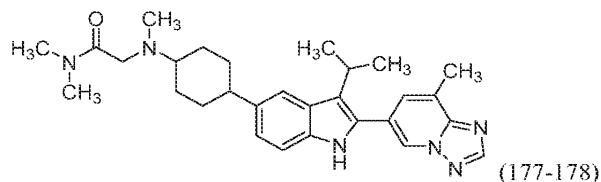
¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 7.67 (d, J=8.8 Hz, 3H), 7.38 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.08 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.75 (s, 6H), 2.65 (t, J=12.5 Hz, 1H), 2.09-1.92 (m, 5H), 1.76-1.61 (m, 3H), 1.55 (d, J=7.1 Hz, 6H), 1.41-1.24 (m, 4H).

[0633]

실시예 177 및 178

[0634]

2-((4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로헥실)(메틸)아미노)-N,N-디메틸아세트아미드



[0635]

[0636]

2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (0.091 g, 0.747 mmol) 및 TEA (0.260 mL, 1.868 mmol)를 DMF (1.0 mL) 및 THF (1.0 mL) 중 4-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥산아민 (0.150 g, 0.374 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 정제용 LC/MS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하여 두 이성질체를 분리하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발을 통해 건조시켜 2종의 이성질체를 수득하였다.

[0637]

실시예 177 (이성질체 1): (61.0 mg, 32% 수율).

[0638]

LCMS 체류 시간 1.38분. MS m/z: 487.3 (M+H);

[0639]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.68 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.55-7.68 (m, 2 H) 7.30 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 3.79 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 3.55 (br. s., 2 H) 3.34-3.38 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 2.94-3.02 (m, 4 H) 2.86 (s, 1 H) 2.80 (br. s., 1 H) 2.69 (s, 3 H) 2.60 (t, J=11.80 Hz, 1 H) 2.46 (br. s., 3 H) 2.05 (d, J=12.05 Hz, 4 H) 1.55-1.71 (m, 4 H) 1.50 (d, J=7.03 Hz, 6 H).

[0640]

실시예 178 (이성질체 2): (26.0 mg, 14% 수율).

[0641]

LCMS 체류 시간 1.57분. MS m/z: 487.3 (M+H);

[0642]

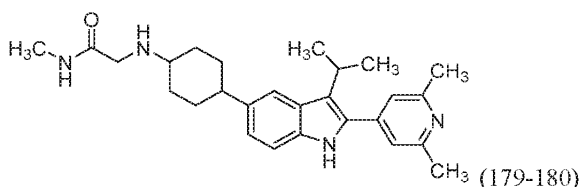
¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 8.69 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 4.22-4.34 (m, 1 H) 4.03-4.14 (m, 1 H) 3.49 (d, J=10.27 Hz, 1 H) 3.35-3.39 (m, 1 H) 3.18 (br. s., 1 H) 2.99 (d, J=10.52 Hz, 6 H) 2.81-2.89 (m, 3 H) 2.69 (s, 5 H) 2.44 (br. s., 2 H) 1.95-2.11 (m, 4 H) 1.80-1.92 (m, 2 H) 1.52 (d, J=7.09 Hz, 6 H).

[0643]

실시예 179 및 180

[0644]

2-((4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥실)아미노)-N-메틸아세트아미드



[0645]

[0646]

이성질체 1 (4.0 mg, 8.75% 수율) 및 이성질체 2 (1.0 mg, 2.08% 수율)을, 출발 중간체로서 4-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)시클로헥산아민 (0.040 g, 0.111 mmol)을 사용하여 실시예 177-178에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0647]

실시예 179 (이성질체 1):

[0648]

LCMS 체류 시간 1.68분. (E) MS m/z: 433.3 (M+H);

[0649]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.36 (br. s., 1H), 8.75 (br. s., 1H), 8.42-8.30 (m, 1H), 7.68-7.48 (m, 3H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.75 (br. s., 2H), 2.79-2.68 (m, 4H), 2.65 (s, 7H), 2.13-1.91 (m, 6H), 1.82 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.68 (d, J=12.2 Hz, 6H).

[0650]

실시예 180 (이성질체 2):

[0651]

LCMS 체류 시간 1.98분. (E) MS m/z: 433.3 (M+H);

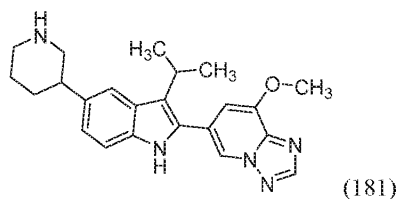
[0652]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.5,

1.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.59-3.43 (m, 2H), 2.88 (br. s., 1H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.12-1.87 (m, 8H), 1.57 (d, J=7.0 Hz, 6H).

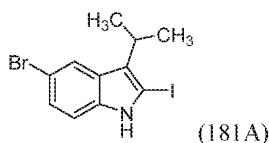
[0653] 실시예 181

[0654] 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘



[0655]

[0656] 중간체 181A: 5-브로모-2-아이오도-3-이소프로필-1H-인돌



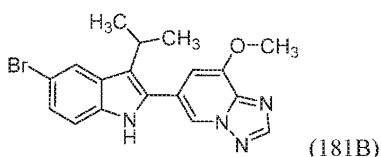
[0657]

[0658] THF (300 mL) 중 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (30 g, 126 mmol)의 교반 용액에 은 트리플루오로메탄술포네이트 (38.8 g, 151 mmol)를 첨가하고, THF (300 mL) 중 I₂ (32.0 g, 126 mmol)를 실온에서 첨가하고, 동일한 온도에서 0.5시간 동안 교반하였다. 수성 Na₂S₂O₃ (50 ml)로 반응물을 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3 X 500 ml)로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 120 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 목적 물질을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 5-브로모-2-아이오도-3-이소프로필-1H-인돌 (25 g, 68.7 mmol, 54.5% 수율)을 갈색 액체로서 수득하였다.

[0659] LCMS 체류 시간 1.72분 [D].

[0660] MS m/z: 362.1(M-H).

[0661] 중간체 181B: 6-(5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘



[0662]

[0663] 6-(5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (12.3 g, 31.9 mmol, 72.6% 수율)을, 출발 중간체로서 5-브로모-2-아이오도-3-이소프로필-1H-인돌 (16 g, 44.0 mmol)을 사용하여 중간체 1G에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0664] LCMS 체류 시간 1.46분 [D].

[0665] MS m/z: 387.3 (M+H).

[0666] 하기 중간체를 중간체 181B를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

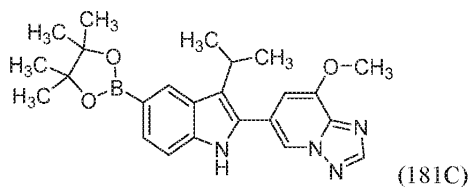
[0667] 표 13

| 중간체 | 구조 | Mol Wt. | LCMS [M+H] | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|--------|----|------------|---------------|-----------------|------------|
| 181B-2 | | 368 | 370.2 | 3.24 | D |
| 181B-3 | | 383.3 | 385.4 | 1.54 | L |
| 181B-4 | | 343.2 | 345.2 | 1.42 | W |
| 181B-5 | | 329.2 | 331.2 | 1.47 | L |
| 181B-6 | | 373 | 375.2 | 3.73 | E |
| 181B-7 | | 369.1 | 371.1 | 1.49 | D |

[0668]

[0669]

중간체 181C: 6-(3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0670]

[0671]

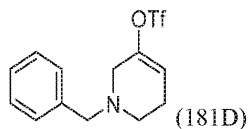
디옥산 (10 mL) 중 6-(5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (9.5 g, 24.66 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (9.39 g, 37.0 mmol)의 교반 용액에 아세트산칼륨 (7.26 g, 74.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N₂로 10분 동안 탈기하고, 이어서 PdCl₂(dppf) (1.804 g, 2.466 mmol)을 첨가하고, 다시 10분 동안 탈기하고, 이어서 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온이 되도록 하고, EtOAc로 희석하고, 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 화합물을 함유하는에 의해 정제하고 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 80 g 실리카 칼럼을 사용하여, 분획을 수집하고, 농축시켜 6-(3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시

-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (5.2 g, 12.03 mmol, 49% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0672] LCMS 체류 시간 1.55분 [D].

[0673] MS m/z: 433.6 (M+H).

[0674] 중간체 181D: 1-벤질-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트

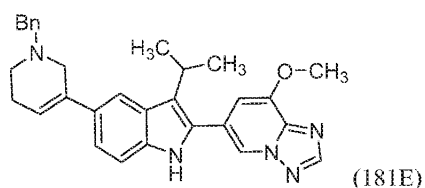


[0675]

[0676] THF (30 ml) 중 1-벤질피페리딘-3-온 (4.2 g, 22.19 mmol)의 교반 용액에 리튬 디소프로필아미드 (24.66 ml, 44.4 mmol)를 -78℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, THF (35 ml) 중 N,N-비스(트리플루오로메틸술포닐)아닐린 (8.72 g, 24.41 mmol)을 동일한 온도에서 첨가하고, 천천히 실온이 되도록 하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, EtOAc로 추출하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 중성 알루미나 칼럼을 사용하여 정제하고, 목적 화합물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 1-벤질-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트 (3.3 g, 10.27 mmol, 46% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[0677] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.43-7.21 (m, 5H), 5.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.6 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.1 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H).

[0678] 중간체 181E: 6-(5-(1-벤질-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0679]

[0680] 디옥산 (50 mL), 및 물 (0.5 mL) 용매 혼합물 중 6-(3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (4 g, 9.25 mmol), 및 1-벤질-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트 (4.46 g, 13.88 mmol)의 교반 용액에 삼염기성 인산칼륨 (5.89 g, 27.8 mmol)을 첨가하고, 10분 동안 N₂ 기체로 탈기하고, 이어서 PdCl₂(dppf) (0.677 g, 0.925 mmol)을 첨가하고, 다시 10분 동안 탈기하고, 이어서 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물로 반응물을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 목적 화합물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 6-(5-(1-벤질-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (3.5 g, 7.33 mmol, 79% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0681] LCMS 체류 시간 1.65분 [D].

[0682] MS m/z: 478.6 (M+H).

[0683] 실시예 181:

[0684] MeOH (25 mL) 중 6-(5-(1-벤질-1,2,5,6-테트라히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1 g, 2.094 mmol)의 교반 용액에 Pd/C (0.223 g, 2.094 mmol)를 첨가하고, 슬러리를 실온에서 H₂ 주머니 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 여과물을 수집하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 6-(3-이소프로

필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (9.5 mg, 0.159 mmol, 26% 수율)을 수득하였다.

[0685] LCMS 체류 시간 1.27분 [E].

[0686] MS m/z: 390.1 (M+H);

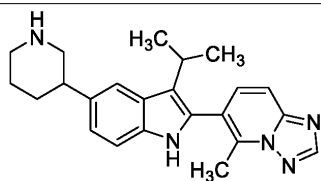
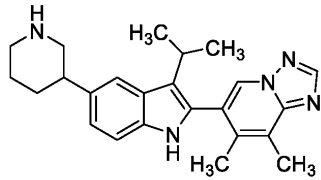
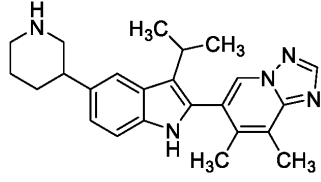
[0687] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.23 (s, 2 H) 1.45 (d, J=6.85 Hz, 6 H) 2.07 (s, 2 H) 2.25-2.39 (m, 3 H) 2.62-2.73 (m, 3 H) 4.02-4.13 (m, 4 H) 7.03 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 7.32 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 8.47-8.59 (m, 2 H) 11.16 (s, 1 H).

[0688] 하기 실시예를 실시예 181을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0689] 표 14

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 182 | | 389.5 | 390.1 | 1.27 | E |
| 183 | | 389.5 | 390.1 | 1.27 | E |
| 184 | | 333.5 | 334.2 | 1.94 | E |
| 185 | | 333.5 | 334.2 | 1.94 | E |
| 186 | | 347.5 | 348.3 | 1.42 | D |
| 187 | | 347.5 | 348.3 | 1.42 | D |

[0690]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---|
| 188 |  | 373.5 | 374.2 | 1.33 | F |
| 189 |  | 387.5 | 388.2 | 1.15 | E |
| 190 |  | 387.5 | 388.3 | 1.14 | E |

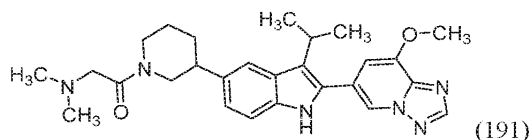
[0691]

[0692]

실시예 191

[0693]

2-(디메틸아미노)-1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논



[0694]

[0695]

2-(디메틸아미노)-1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에탄논 (8.4 mg, 0.018 mmol, 23% 수율)을, 출발 중간체로서 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (30 mg, 0.077 mmol)을 사용하여 실시예 28에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0696]

LCMS 체류 시간 1.55분 [E].

[0697]

MS m/z: 475.2 (M+H);

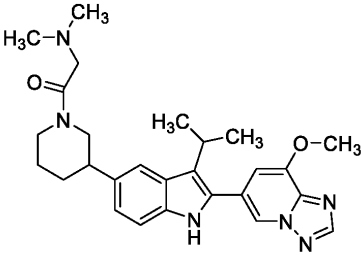
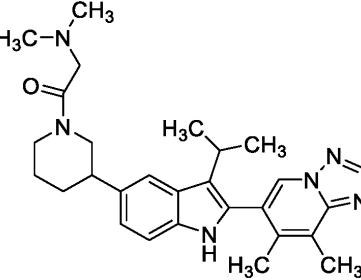
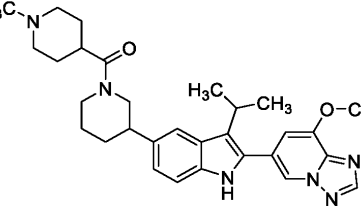
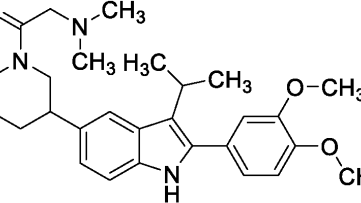
[0698]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18-1.30 (m, 1 H) 1.39-1.53 (m, 6 H) 1.73-1.86 (m, 2 H) 2.02-2.08 (m, 4 H) 2.20-2.35 (m, 6 H) 3.05-3.21 (m, 4 H) 3.99-4.13 (m, 4 H) 7.01-7.18 (m, 2 H) 7.31-7.37 (m, 1 H) 7.55-7.69 (m, 1 H) 8.43-8.62 (m, 2 H) 11.02-11.20 (m, 1 H).

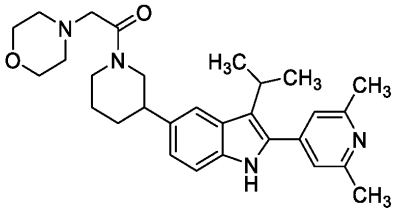
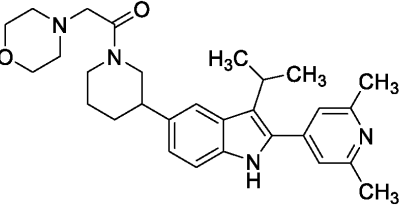
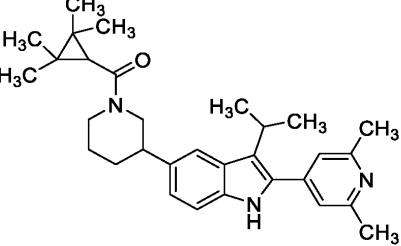
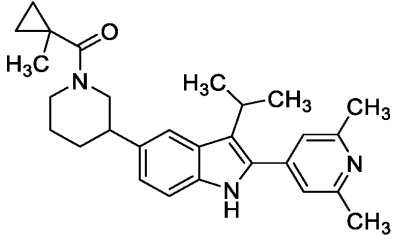
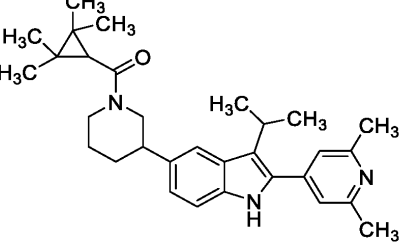
[0699]

하기 실시예를 실시예 191을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

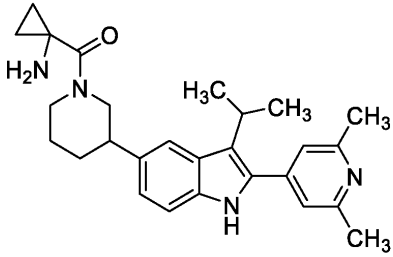
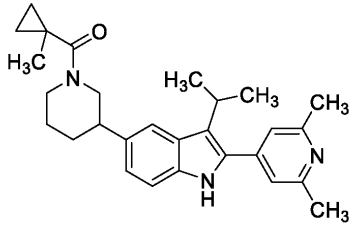
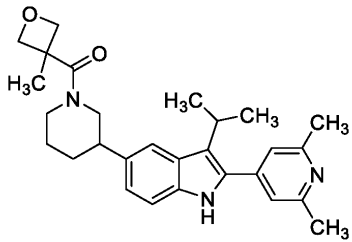
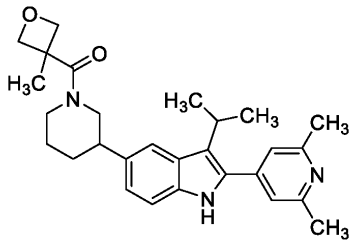
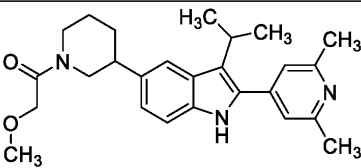
[0700] 표 15

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|------------|---|------------|-------------------------|-----------------|------------|
| 192 |  | 474.6 | 475.1 | 1.55 | E |
| 193 |  | 472.6 | 473.4 | 1.44 | E |
| 194 |  | 514.7 | 515.2 | 1.63 | E |
| 195 |  | 463.6 | 464.0 | 1.73 | E |

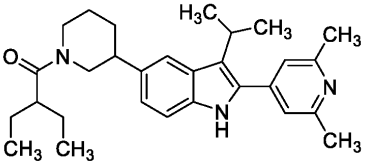
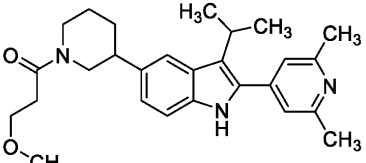
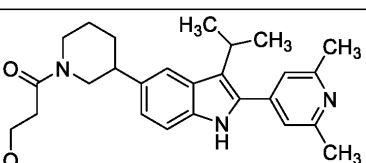
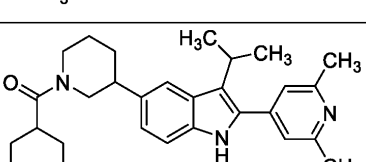
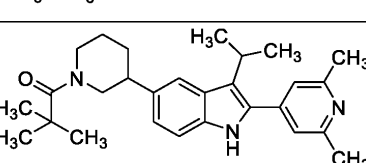
[0701]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|-------|---|
| 196 |  | 474.6 | 475.3 | 1.848 | E |
| 197 |  | 474.6 | 475.4 | 1.10 | E |
| 198 |  | 471.7 | 472.3 | 1.74 | F |
| 199 |  | 429.6 | 430.3 | 2.031 | E |
| 200 |  | 471.7 | 472.3 | 1.77 | E |

[0702]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|-------|---|
| 201 |  | 430.6 | 431.3 | 1.67 | E |
| 202 |  | 429.6 | 430.3 | 2.04 | E |
| 203 |  | 445.6 | 446.3 | 1.358 | F |
| 204 |  | 445.6 | 446.3 | 1.87 | E |
| 205 |  | 419.6 | 420.2 | 1.327 | F |

[0703]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|-------|---|
| 206 |  | 445.7 | 446.3 | 2.25 | E |
| 207 |  | 433.6 | 434.3 | 1.371 | F |
| 208 |  | 433.6 | 434.3 | 1.89 | E |
| 209 |  | 445.7 | 446.3 | 2.26 | E |
| 210 |  | 431.6 | 432.3 | 1.594 | F |

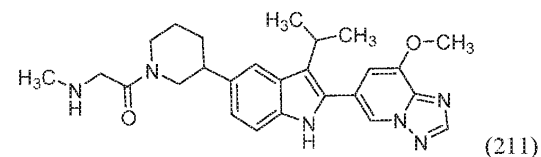
[0704]

[0705]

실시예 211

[0706]

1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온



[0707]

[0708]

1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온을, 출발 중간체로서 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘 (30 mg, 0.077 mmol)을 사용하여 실시예 337에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0709]

LCMS 체류 시간 1.23분 [E].

[0710]

MS m/z: 461.3 (M+H);

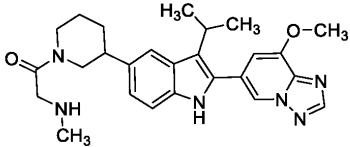
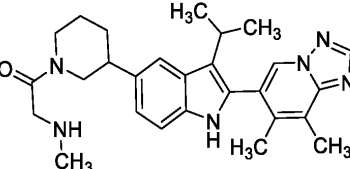
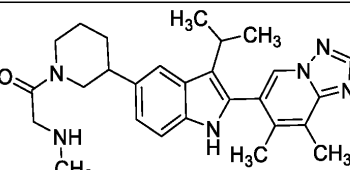
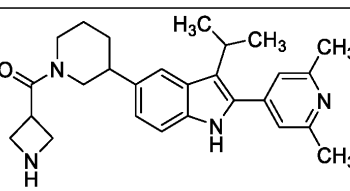
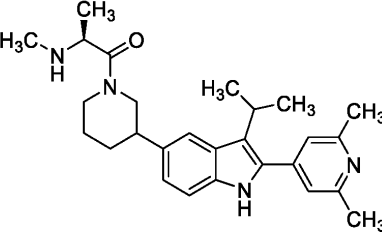
[0711]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18-1.30 (m, 1 H) 1.39-1.53 (m, 6 H) 1.73-1.86 (m, 2 H) 2.02-2.08 (m, 4 H) 2.20-2.35 (m, 6 H) 3.05-3.21 (m, 4 H) 3.99-4.13 (m, 4 H) 7.01-7.18 (m, 2 H) 7.31-7.37 (m, 1 H) 7.55-7.69 (m, 1 H) 8.43-8.62 (m, 2 H) 11.02-11.20 (m, 1 H).

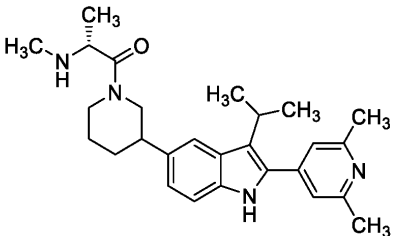
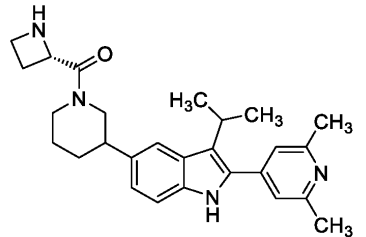
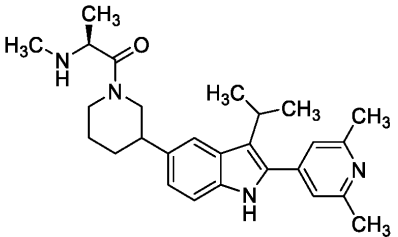
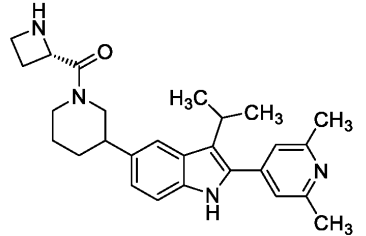
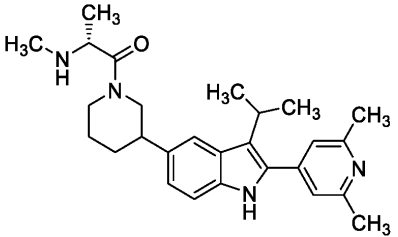
[0712]

하기 실시예를 실시예 211을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0713] 표 16

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|------------|---|------------|-------------------------|-----------------|------------|
| 212 |  | 460.6 | 461.3 | 1.22 | E |
| 213 |  | 458.6 | 459.3 | 1.28 | E |
| 214 |  | 458.6 | 459.3 | 1.28 | E |
| 215 |  | 430.6 | 431.3 | 1.546 | E |
| 216 |  | 432.6 | 433.3 | 1.124 | F |

[0714]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|-------|---|
| 217 |  | 432.6 | 433.3 | 1.12 | F |
| 218 |  | 430.6 | 431.3 | 1.589 | E |
| 219 |  | 432.6 | 433.3 | 1.64 | E |
| 220 |  | 430.6 | 431.3 | 1.61 | E |
| 221 |  | 432.6 | 433.3 | 1.63 | E |

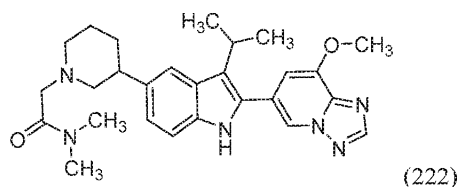
[0715]

[0716]

실시예 222

[0717]

2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[0718]

[0719]

2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (8.8 mg, 0.019 mmol, 24.07% 수율)을, 출발 중간체로서 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (30 mg, 0.077 mmol)을 사용하여 실시예 177 및 178에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0720]

LCMS 체류 시간 1.63분 [E].

[0721] MS m/z: 475.2 (M+H);

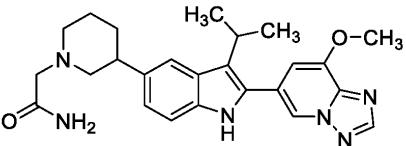
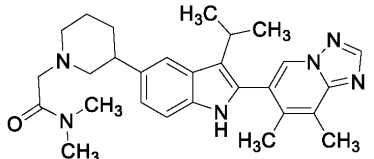
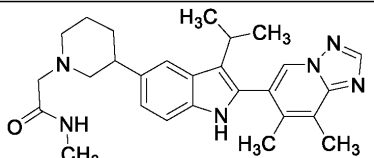
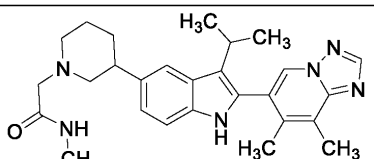
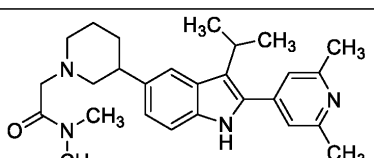
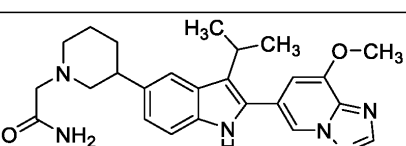
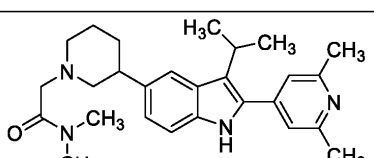
[0722] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.16-1.31 (m, 2 H) 1.35-1.53 (m, 6 H) 1.90-2.06 (m, 2 H) 2.29-2.38 (m, 4 H) 2.79-2.89 (m, 3 H) 2.93-3.08 (m, 4 H) 3.10-3.22 (m, 2 H) 3.98-4.17 (m, 4 H) 6.97-7.06 (m, 1 H) 7.11-7.20 (m, 1 H) 7.27-7.42 (m, 1 H) 7.52-7.68 (m, 1 H) 8.40-8.61 (m, 2 H) 11.06-11.22 (m, 1 H).

[0723] 하기 실시예를 실시예 222를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0724] 표 17

| Ex. No | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|--------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 223 | | 460.6 | 461.2 | 1.81 | E |
| 224 | | 474.6 | 475.1 | 1.61 | E |
| 225 | | 446.6 | 447.3 | 1.45 | E |
| 226 | | 472.6 | 473.3 | 1.45 | E |
| 227 | | 463.6 | 464.0 | 1.77 | E |
| 228 | | 460.6 | 461.1 | 1.78 | E |

[0725]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---|
| 229 |  | 446.6 | 447.1 | 1.77 | E |
| 230 |  | 472.6 | 473.4 | 1.5 | E |
| 231 |  | 458.6 | 459.3 | 1.65 | E |
| 232 |  | 458.6 | 459.3 | 1.66 | E |
| 233 |  | 432.6 | 433.3 | 1.83 | E |
| 234 |  | 446.6 | 447.1 | 1.77 | E |
| 235 |  | 432.6 | 433.3 | 1.84 | E |

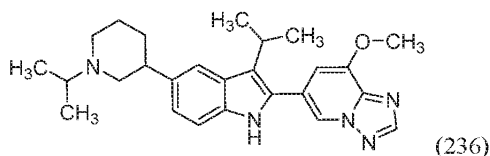
[0726]

[0727]

실시예 236

[0728]

6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0729]

[0730]

6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (10.2 mg, 0.024 mmol, 31% 수율)을, 출발 중간체로서 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (30 mg, 0.077 mmol)을 사용하여 실시예 152 및 153에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0731]

LCMS 체류 시간 1.44분 [E].

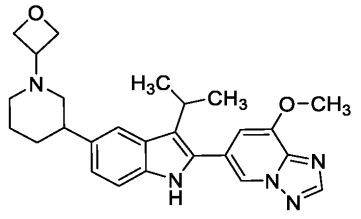
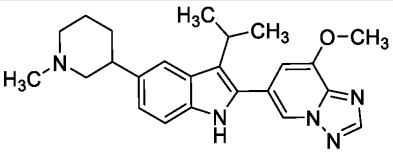
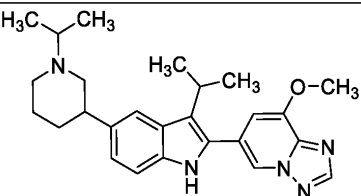
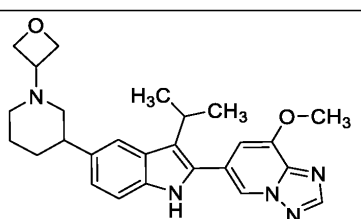
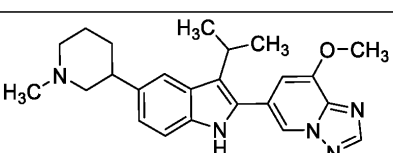
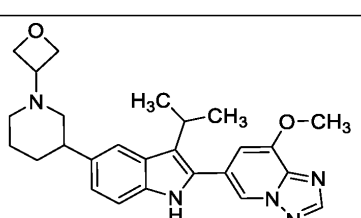
[0732]

MS m/z: 432.1 (M+H);

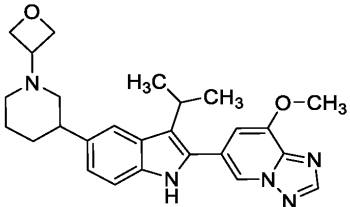
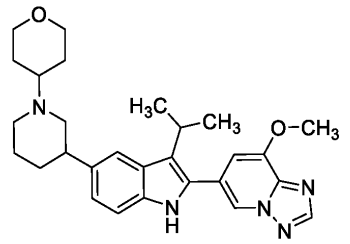
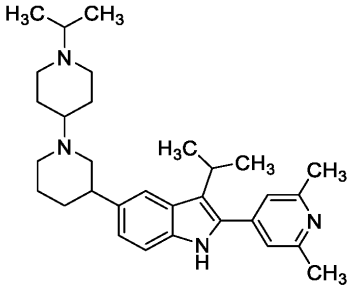
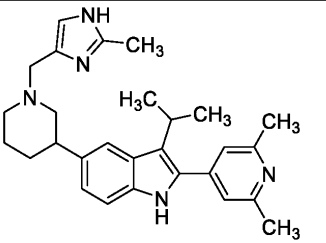
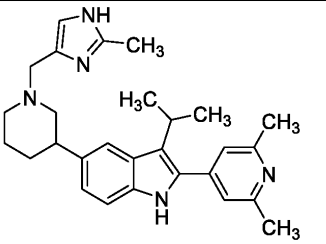
[0733] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.45 (d, J=7.09 Hz, 6 H) 1.84-1.98 (m, 3 H) 2.23-2.37 (m, 3 H) 2.64-2.75 (m, 6 H) 3.17 (d, J=4.65 Hz, 3 H) 4.07 (s, 4 H) 7.05 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.31 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 8.44-8.60 (m, 2 H) 11.13 (s, 1 H).

[0734] 하기 실시예를 실시예 236을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0735] 표 18

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 237 |  | 445.6 | 446.2 | 1.92 | E |
| 238 |  | 403.5 | 404.2 | 1.16 | E |
| 239 |  | 431.6 | 432.2 | 1.43 | E |
| 240 |  | 445.6 | 446.1 | 1.84 | E |
| 241 |  | 403.5 | 404.3 | 1.17 | E |
| 242 |  | 445.6 | 446.2 | 1.6 | E |

[0736]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---|
| 243 |  | 445.6 | 446.3 | 1.16 | E |
| 244 |  | 473.6 | 474.2 | 1.63 | E |
| 245 |  | 472.7 | 473.0 | 1.61 | E |
| 246 |  | 441.6 | 442.3 | 1.52 | E |
| 247 |  | 441.6 | 442.3 | 1.52 | E |

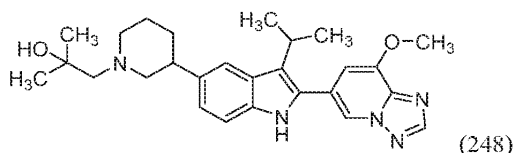
[0737]

[0738]

실시예 248

[0739]

1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올



[0740]

[0741]

1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (9.2 mg, 0.019 mmol, 24% 수율)을, 출발 중간체로서 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (70 mg, 0.180 mmol)을 사용하여 실시예 152 및 153에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0742]

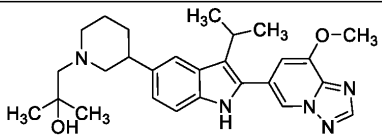
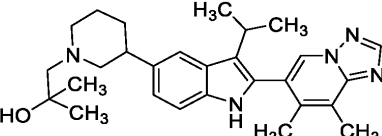
LCMS 체류 시간 1.79분 [E].

[0743] MS m/z: 462.2 (M+H);

[0744] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.23 (s, 1 H) 1.45 (d, J=7.09 Hz, 6 H) 1.57-1.75 (m, 2 H) 1.84 (d, J=10.52 Hz, 3 H) 2.07-2.29 (m, 4 H) 2.67 (d, J=1.96 Hz, 3 H) 2.84 (br. s., 1 H) 3.03 (d, J=9.54 Hz, 3 H) 3.95-4.14 (m, 4 H) 7.02 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.51-7.67 (m, 1 H) 8.45-8.61 (m, 2 H) 11.11 (s, 1 H).

[0745] 하기 실시예를 실시예 248을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

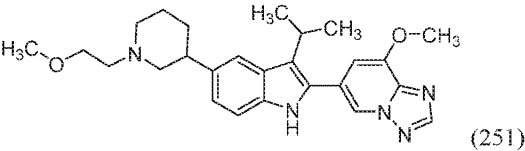
[0746] 표 19

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 249 |  | 461.6 | 462.3 | 1.47 | E |
| 250 |  | 459.6 | 460.4 | 1.56 | E |

[0747]

[0748] 실시예 251

[0749] 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0750]

[0751] 6-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘을, 출발 중간체로서 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-3-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘을 사용하여 실시예 152 및 153에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

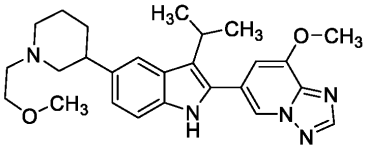
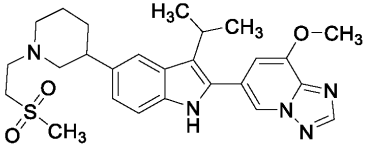
[0752] LCMS 체류 시간 1.67분 [E].

[0753] MS m/z: 448.3 (M+H);

[0754] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.23 (s, 1 H) 1.45 (d, J=7.09 Hz, 6 H) 1.57-1.75 (m, 2 H) 1.84 (d, J=10.52 Hz, 3 H) 2.07-2.29 (m, 4 H) 2.67 (d, J=1.96 Hz, 3 H) 2.84 (br. s., 1 H) 3.03 (d, J=9.54 Hz, 3 H) 3.95-4.14 (m, 4 H) 7.02 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.51-7.67 (m, 1 H) 8.45-8.61 (m, 2 H) 11.11 (s, 1 H).

[0755] 하기 실시예를 실시예 251을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

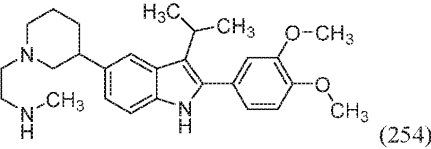
[0756] 표 20

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 252 |  | 447.6 | 448.3 | 1.35 | E |
| 253 |  | 495.6 | 496.3 | 1.58 | E |

[0757]

[0758] 실시예 254

[0759] 2-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민



[0760]

[0761] 2-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸에탄아민 (23 mg, 0.159 mmol, 26% 수율)을, 출발 중간체로서 tert-부틸 (2-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)(메틸)카르바메이트 (150 mg, 0.280 mmol)를 사용하여 실시예 152 및 153에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

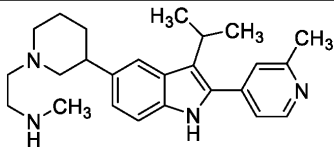
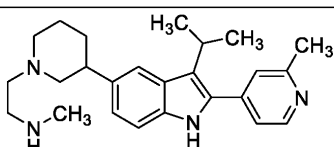
[0762] LCMS 체류 시간 1.62분 [E].

[0763] MS m/z: 436.0 (M+H);

[0764] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.87-10.73 (m, 1H), 7.58-7.46 (s, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 1H), 3.82 (d, J=7.5 Hz, 6H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.31 (m, 3H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[0765] 하기 실시예를 실시예 254를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

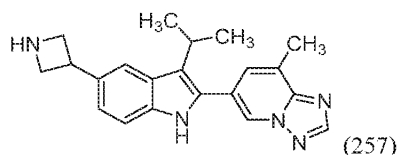
[0766] 표 21

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 255 |  | 390.4 | 391.3 | 1.51 | E |
| 256 |  | 390.6 | 391.3 | 1.58 | E |

[0767]

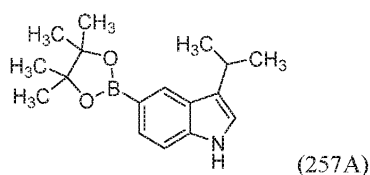
[0768] 실시예 257

[0769] 6-(5-(아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘



[0770]

[0771] 중간체 257A: 3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌



[0772]

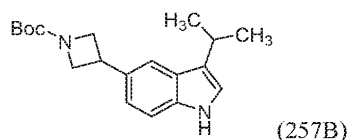
[0773] 디옥산 (50 mL) 중 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (5 g, 21.00 mmol)의 용액에 비스(피나콜레이토)디보론 (7.46 g, 29.4 mmol) 및 아세트산칼륨 (6.18 g, 63.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하고, 이어서 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (1.715 g, 2.100 mmol)을 첨가하고, 밀봉된 튜브 중에서 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 농축시키고, 이어서 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 고체를 여과하고, EtOAc (2 X 50 mL)로 세척하고, 합한 여과물을 수집하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 120 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (3.2 g, 11.22 mmol, 53.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0774]

LCMS 체류 시간 3.525분. MS m/z: 286.2 (M+H).

[0775]

중간체 257B: tert-부틸 3-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트



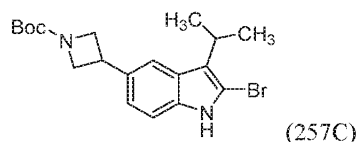
[0776]

[0777] 디옥산 (30 mL) 및 물 (10.00 mL) 용매 혼합물 중 3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (1.5 g, 5.26 mmol)의 용액에 tert-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카르복실레이트 (2.68 g, 9.47 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (3.35 g, 15.78 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하고, 이어서

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.430 g, 0.526 mmol)을 첨가하고, 밀봉된 튜브 중에서 90°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 농축시키고, 이어서 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 고체를 여과하고, EtOAc (2 X 30 mL)로 세척하고, 합한 여과물을 수집하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 3-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (700 mg, 1.759 mmol, 33% 수율)을 회갈색 고체로서 수득하였다.

[0778] LCMS 체류 시간 3.439분. MS m/z: 313.2 (M-H).

[0779] 중간체 257C: tert-부틸 3-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트

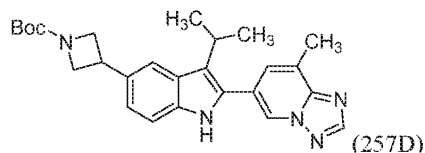


[0780]

[0781] CCl_4 (10 mL) 중 tert-부틸 3-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (275 mg, 0.875 mmol)의 용액을 0°C 에서 냉각시키고, NBS (140 mg, 0.787 mmol)을 첨가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었으며, 반응물을 여과하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 10% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 3-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.292 mmol, 33% 수율)을 회갈색 고체로서 수득하였다.

[0782] LCMS 체류 시간 3.105분. MS m/z: 339.2 (M+H).

[0783] 중간체 257D: tert-부틸-3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트



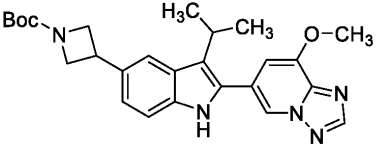
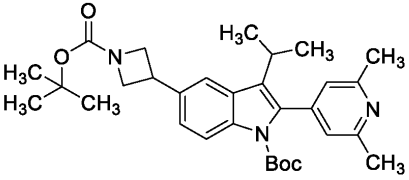
[0784]

[0785] tert-부틸 3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 아제티딘-1-카르복실레이트 (75 mg, 0.106 mmol, 27.8% 수율)을, 출발 중간체로서 tert-부틸 3-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.381 mmol)을 사용하여 실시예 1에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0786] LCMS 체류 시간 3.114분. MS m/z: 446.4 (M+H).

[0787] 하기 중간체를 중간체 257D를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0788] 표 22

| 중간체 | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|------------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| INT-257D-2 |  | 461.55 | 462.6 | 1.42 | L |
| INT-257D-3 |  | 519.7 | 520.4 | 1.13 | E |

[0789]

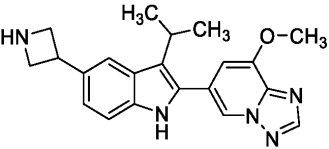
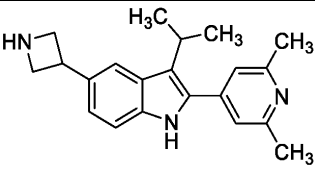
[0790] 실시예 257:

[0791] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일) 아세트딘-1-카복실레이트 (190 mg, 0.426 mmol)의 용액에 HCl 중 4 M 디옥산 (2 ml, 8.00 mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 이어서 잔류물을 디에틸 에테르 (20 mL)로 세척하여 6-(5-(아세트딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (128 mg, 0.363 mmol, 85%)을 수득하였다.

[0792] LCMS 체류 시간 1.171분. MS (E⁺) m/z: 346.2 (M+H).

[0793] 하기 실시예를 실시예 257을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

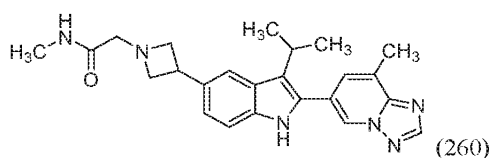
[0794] 표 23

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 258 |  | 361.4 | 398.1 | 1.402 | E |
| 259 |  | 319.4 | 320.2 | 0.90 | E |

[0795]

[0796] 실시예 260

[0797] 2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아세트딘-1-일)-N-메틸아세트아미드



[0798]

[0799] THF (2.00 mL) 및 DMF (1.00 mL) 중 6-(5-(아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (50 mg, 0.145 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.126 mL, 0.724 mmol) 및 2-클로로-N-메틸아세트아미드 (31.1 mg, 0.289 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었으며, 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 샘플을 역상 정제용 HPLC에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하였다. 화합물을 함유하는 분획을 합하고, 진백을 사용하여 증발 건조시켜 2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (5.1 mg, 0.012 mmol, 8.29%)을 수득하였다.

[0800] LCMS 체류 시간 1.536분 [H], MS m/z: 417.2 (M+H).

[0801] 하기 실시예를 실시예 260을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

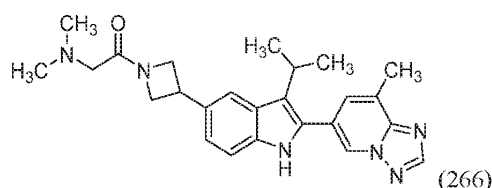
[0802] 표 24

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 261 | | 430.6 | 431.1 | 1.359 | D2 |
| 262 | | 446.6 | 447.3 | 1.873 | D2 |
| 263 | | 432.5 | 433.2 | 1.455 | D2 |
| 264 | | 451.6 | 452.2 | 1.398 | D2 |
| 265 | | 467.6 | 468.1 | 1.587 | D2 |

[0803]

[0804] 실시예 266

[0805] 2-(디메틸아미노)-1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)에탄-1-온



[0806]

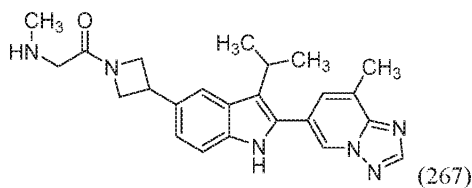
[0807] DMF (1 mL) 중 6-(5-(아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (50

mg, 0.145 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.061 mL, 0.434 mmol), 2-(디메틸아미노)아세트산 (29.9 mg, 0.289 mmol) 및 HATU (165 mg, 0.434 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었다. 조 물질을 목적 정제용 LCMS 방법 D2에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 2-(디메틸아미노)-1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)에탄논 (3.1 mg, 6.84 μmol, 5% 수율)을 수득하였다.

[0808] LCMS 체류 시간 1.508분. MS m/z: 431.2 (M+H).

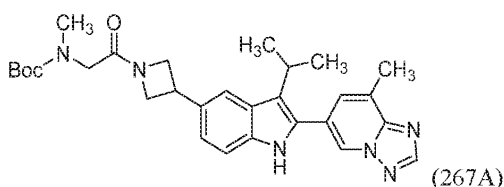
[0809] 실시예 267

[0810] 1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄-1-온



[0811]

[0812] 중간체 267A: tert-부틸 (2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트



[0813]

[0814] tert-부틸 (2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (40.6 mg, 0.079 mmol, 100%)을, 출발 중간체로서 6-(5-(아제티딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 히드록로라이드 (30 mg, 0.079 mmol)을 사용하여 실시예 266에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0815] LCMS 체류 시간 2.563분. MS m/z: 517.0 (M+H).

[0816] 실시예 267:

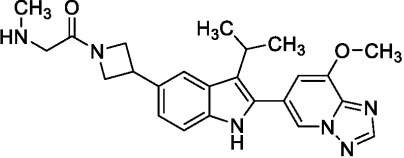
[0817] 1-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-2-(메틸아미노)에탄논 (7.6 mg, 0.018 mmol, 30%)을, 출발 중간체로서 tert-부틸 (2-(3-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (30 mg, 0.058 mmol)을 사용하여 실시예 128에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0818] LCMS 체류 시간 1.118분. MS (E+) m/z: 417.3 (M+H).

[0819] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.65-8.36 (m, 1H), 7.85-7.51 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.23-6.97 (m, 1H), 4.71-4.04 (m, 5H), 2.75-2.57 (m, 4H), 2.41-2.23 (m, 4H), 1.41 (br. s., 6H).

[0820] 표 25의 실시예를 실시예 267을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

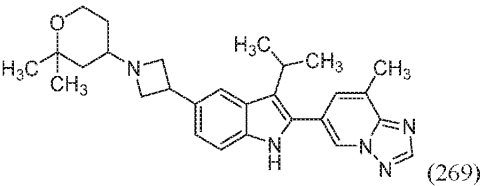
[0821] 표 25

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|------------|---|------------|-------------------------|-----------------|------------|
| 268 |  | 432.5 | 433.1 | 1.307 | E |

[0822]

[0823] 실시예 269

[0824] 6-(5-(1-(2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)아세트딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



[0825]

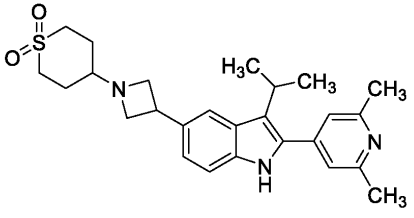
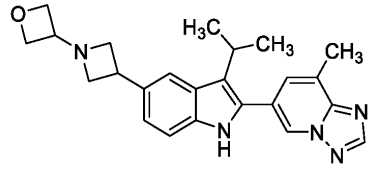
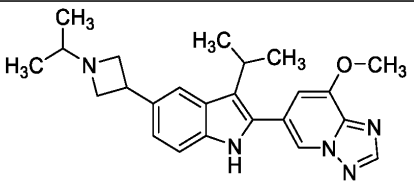
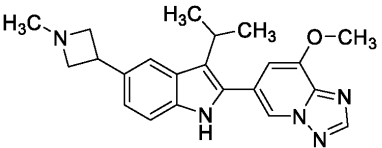
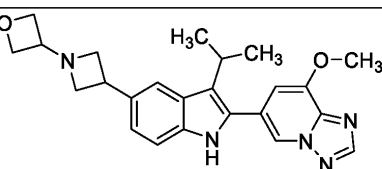
[0826] 4-(3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)아세트딘-1-일) 테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (7.1 mg, 0.017 mmol, 11%)을, 출발 물질로서 6-(5-(아세트딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 히드로클로라이드 (30 mg, 0.079 mmol) 사용하여 실시예 289에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0827] LCMS 체류 시간 1.985분. MS (E⁺) m/z: 458.2 (M+H).

[0828] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.70-3.61 (m, 7H), 3.10 (br. s., 5H), 2.67 (s, 4H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.43 (d, J=7.1 Hz, 6H), 1.23-1.09 (m, 7H), 1.06-0.91 (m, 2H).

[0829] 표 26의 실시예를 실시예 269를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

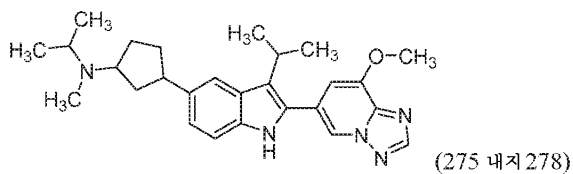
[0830] 표 26

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 270 |  | 451.6 | 452.3 | 1.17 | E |
| 271 |  | 401.5 | 402.2 | 1.632 | E |
| 272 |  | 403.5 | 404.1 | 1.388 | E |
| 273 |  | 375.5 | 376.1 | 1.238 | E |
| 274 |  | 417.5 | 418.1 | 1.587 | E |

[0831]

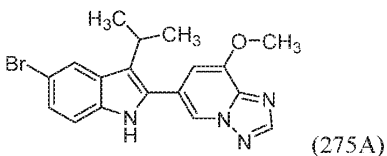
[0832] 실시예 275 내지 278

[0833] N-이소프로필-3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-N-메틸시클로헥탄-1-아민



[0834]

[0835] 중간체 275A: 6-(5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘



[0836]

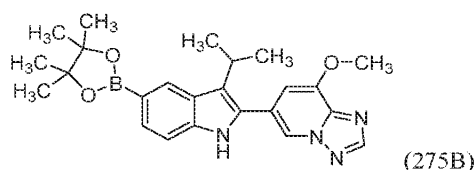
[0837] 디옥산 (30 mL) 및 물 (3.33 mL) 중 5-브로모-2-아이오도-3-이소프로필-1H-인돌 (1.5 g, 4.12 mmol) 및 8-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.700 g, 6.18 mmol)의 용액에 주위 온도에서 삼염기성 인산칼륨 (2.153 g, 12.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 10분 동안 탈

기하고, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.168 g, 0.206 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 추가로 탈기하였다. 생성된 혼합물을 80°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 (2 x 100 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 45% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 6-(5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.0 g, 2.206 mmol, 53% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0838] LCMS 체류 시간 3.18분 [D].

[0839] MS m/z: 385.4 (M+H).

[0840] 중간체 275B: 6-(3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘



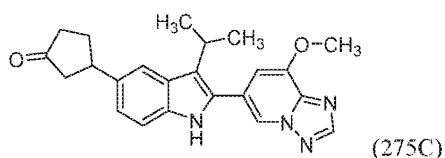
[0841]

[0842] 디옥산 (40mL) 중 6-(5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.95 g, 2.466 mmol) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (0.751 g, 2.96 mmol)의 용액에 주위 온도에서 아세트산칼륨 (0.726 g, 7.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하고, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.201 g, 0.247 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 추가로 탈기하였다. 생성된 혼합물을 90°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 무기물을 제거하고, DCM (100 mL)으로 세척하고, 여과물을 농축시켜 6-(3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.2 g, 2.276 mmol, 92% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0843] LCMS 체류 시간 3.08분 [D].

[0844] MS m/z: 433.4 (M+H).

[0845] 중간체 275C: 3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로펜타논



[0846]

[0847] 디옥산 (30 mL) 및 물 (3.33 mL) 중 6-(3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-2-일)-8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (1.0 g, 2.313 mmol) 및 시클로펜트-2-엔 (0.752 mL, 9.25 mmol)의 용액에 주위 온도에서 삼염기성 인산칼륨 (1.473 g, 6.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하고, 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 이량체 (0.114 g, 0.231 mmol)를 첨가하고, 5분 동안 추가로 탈기하였다. 생성된 혼합물을 80°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (200 mL)으로 희석하고, 물 (2 x 100 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 78% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로펜타논 (0.7 g, 1.784 mmol, 77% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0848] LCMS 체류 시간 2.29분 [D]. MS (ES): m/z 389.1 [M+H].

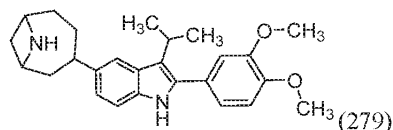
[0849] 실시예 275 내지 278:

[0850] 메탄올 (5 mL) 중 3-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)시클로펜타논-1-온 (0.125 g, 0.322 mmol) 및 N-메틸프로판-2-아민 (0.024 g, 0.322 mmol)의 용액에 0°C 에서 아세트산 (0.018 mL, 0.322 mmol)을 첨가하고, 생성된 담황색 용액을 질소 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응

혼합물을 0℃로 냉각시키고, 소듐 시아노 보로하이드라이드 (0.061 g, 0.965 mmol)를 첨가하고, 동일한 온도에서 6시간 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 디클로로메탄 (10 mL)으로 희석하고, 물로 켄칭하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 키랄 SFC 방법에 의해 정제하였다. 칼럼/치수: 키랄팩 (Chiralpak) AD-H(250 X 21) mm, 5 μ m, % CO₂: 75%, % 공용매: 에탄올 중 0.2% DEA 25%, 총 유량: 70.0 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30℃. 개별적 부분입체이성질체를 함유하는 분획을 수집하고, 농축시키고, 동결건조시켜 실시예 275 내지 278을 수득하였다.

- [0851] 실시예 275
- [0852] 부분입체이성질체 1: (9 mg, 0.018 mmol, 6% 수율).
- [0853] 키랄 SFC RT: 3.79; LCMS 체류 시간 1.81분, [D].
- [0854] MS (ES): m/z = 446.4 [M+H];
- [0855] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.10 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.56 (s, ¹H), 7.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 4H), 3.17 (d, J=5.4 Hz, 3H), 2.15 (br. s., 4H), 1.91 (s, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.1 Hz, 6H), 0.99 (d, J=6.8Hz, 6H).
- [0856] 실시예 276
- [0857] 부분입체이성질체 2: (11 mg, 0.021 mmol, 6% 수율).
- [0858] 키랄 SFC RT: 5.13; LCMS 체류 시간 1.28분, [E].
- [0859] MS (ES): m/z = 446.4 [M+H];
- [0860] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.10 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.56 (s, ¹H), 7.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 4H), 3.17 (d, J=5.4 Hz, 3H), 2.15 (br. s., 4H), 1.91 (s, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.1 Hz, 6H), 0.99 (d, J=6.8Hz, 6H).
- [0861] 실시예 277
- [0862] 부분입체이성질체 3: (12 mg, 0.023 mmol, 7.00% 수율).
- [0863] 키랄 SFC RT: 6.87; LCMS 체류 시간 1.28분, [E].
- [0864] MS (ES): m/z = 446.4 [M+H];
- [0865] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.10 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.59 (s, ¹H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.11(dd, J=13.3, 7.0 Hz, 4H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 3H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.75 -1.63 (m, 2H), 1.45 (d, J=7.1 Hz, 6H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 6H).
- [0866] 실시예 278
- [0867] 부분입체이성질체 4: (21 mg, 0.044 mmol, 14% 수율).
- [0868] 키랄 SFC RT: 8.23;
- [0869] LCMS 체류 시간 1.87분, [D].
- [0870] MS (ES): m/z = 446.4 [M+H];
- [0871] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.10 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.56 (s, ¹H), 7.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 4H), 3.17 (d, J=5.4 Hz, 3H), 2.15 (br. s., 4H), 1.91 (s, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.1 Hz, 6H), 0.99 (d, J=6.8Hz, 6H).
- [0872] 실시예 279
- [0873] 1-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥탄-7-일)-2-(디메틸아미

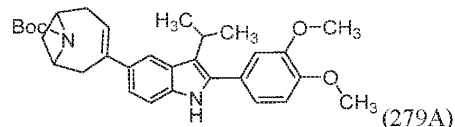
노)에타논



[0874]

[0875]

중간체 279A: tert-부틸 3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥트-3-엔-7-카르복실레이트



[0876]

[0877]

디옥산 (10 mL) 및 물 (2 mL) 중 5-클로로-2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌 (0.3 g, 0.910 mmol), tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-8-아자비시클로 [3.2.1]옥트-3-엔-8-카르복실레이트 (0.366 g, 1.092 mmol)의 용액에 주위 온도에서 탄산칼륨 (0.314 g, 2.274 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하고, 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드 (0.030 g, 0.045 mmol)를 첨가하고, 5분 동안 추가로 탈기하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 (2 x 100 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥트-3-엔-7-카르복실레이트 (0.15g, 0.23 mmol, 25%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0878]

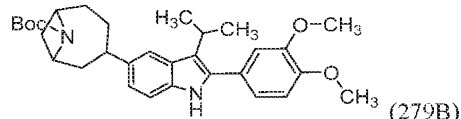
LCMS 체류 시간 2.29분 [A].

[0879]

MS m/z: 503.2 (M+H).

[0880]

중간체 279B: tert-부틸 3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥탄-7-카르복실레이트



[0881]

[0882]

에틸 아세테이트 (5 mL) 중 tert-부틸 3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로 [4.1.1]옥트-3-엔-7-카르복실레이트 (0.15 g, 0.298 mmol)의 용액에 질소 (N₂)로 퍼징하고, 이어서 Pd/C (7.94 mg, 7.46 μmol)를 첨가하고, 다시 N₂로 퍼징하고, 이어서 혼합물을 수소 풍선 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 여과물을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥탄-7-카르복실레이트 (0.15 g, 0.256 mmol., 86%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0883]

LCMS 체류 시간 1.61분 [B].

[0884]

MS m/z: 505.2 (M+H).

[0885]

실시예 279:

[0886]

DCM (4 mL) 중 tert-부틸 3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥탄-7-카르복실레이트 (0.15 g, 0.297 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.092 mL, 1.189 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 고체를 디에틸 에테르로 세척하여 비극성 불순물을 제거하여 3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로 [4.1.1]옥탄 (0.16 g, 0.182 mmol, 62%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0887]

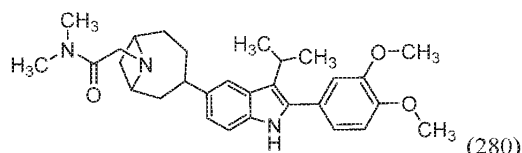
LCMS 체류 시간 1.45분 [E].

[0888] MS m/z: 405.2 (M+H).

[0889] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.80 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.96 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J=7.0 Hz, 4H), 3.31 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.46 (d, J=11.0 Hz, 2H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 6H).

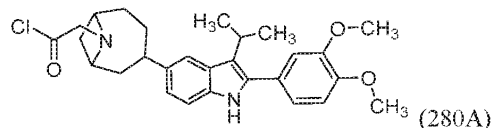
[0890] 실시예 280

[0891] 1-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥탄-7-일)-2-(디메틸아미노)에타논



[0892]

[0893] 중간체 280A: 2-클로로-1-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥탄-7-일)에타논



[0894]

[0895] THF (2 mL) 중 3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로 [4.1.1]옥탄 (0.16 g, 0.396 mmol)의 용액에 DIPEA (0.104 mL, 0.593 mmol)를 첨가하고, 이어서 클로로아세틸클로라이드 (0.032 mL, 0.396 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고, 물 (2 X 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-클로로-1-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥탄-7-일)에타논 (0.15g, 0.184 mmol, 46.5%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0896] LCMS 체류 시간 1.11분 [B].

[0897] MS m/z: 480.4 (M+H).

[0898] 실시예 280:

[0899] THF (2 mL) 중 2-클로로-1-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥탄-7-일)에타논 (0.11 g, 0.229 mmol)의 용액에 DIPEA (0.080 mL, 0.457 mmol) 및 THF 중 디메틸아민 (0.172 mL, 0.343 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 물 (2 X 20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LCMS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켜 1-(3-(2-(3,4-디메톡시페닐)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-7-아자비시클로[4.1.1]옥탄-7-일)-2-(디메틸아미노)에타논 (1.5 mg, 1.34%)을 수득하였다.

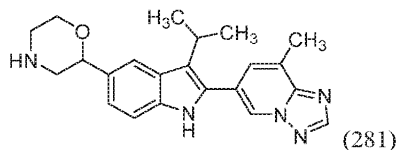
[0900] LCMS 체류 시간 1.45분 [F].

[0901] MS m/z: 490.4 (M+H).

[0902] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.80 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.96 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J=7.0 Hz, 4H), 3.31 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.90(s, 6H), 2.26-2.16 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.46 (d, J=11.0 Hz, 2H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 6H).

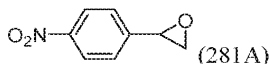
[0903] 실시예 281

[0904] 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린



[0905]

[0906] 중간체 281A: 2-(4-니트로페닐)옥시란

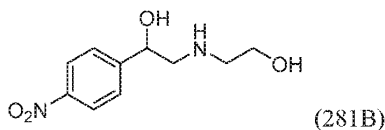


[0907]

[0908] MeOH (100 mL) 중 2-브로모-1-(4-니트로페닐)에탄올 (10.503 g, 43.0 mmol)의 용액 (화합물이 완전히 용해되지 않는 경우)에 0℃에서 NaBH₄ (2.035 g, 53.8 mmol)를 조금씩 첨가하고 (기체 발생이 관찰되고, 이어서 투명한 용액이 되었음), 동일한 온도에서 5분 동안 교반하고, 실온에서 2시간 동안 교반한 후, K₂CO₃ (6.54 g, 47.3 mmol)을 조금씩을 첨가하고, 현탁액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (2 X 150 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 2-(4-니트로페닐)옥시란 (6.63 g, 40.1 mmol, 93% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0909] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.23 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 9 Hz, 1 H), 3.99-3.97 (m, 1 H), 3.25-3.21 (m, 1 H), 2.79-2.76 (m, 1 H).

[0910] 중간체 281B: 2-((2-히드록시에틸)아미노)-1-(4-니트로페닐)에탄올



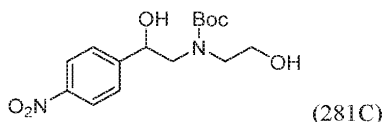
[0911]

[0912] 에탄올아민 (100.00 mL) 중 2-(4-니트로페닐)옥시란 (6.256 g, 37.9 mmol)을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질의 부재 및 신규한 극성 스폿의 형성을 나타내었으며, 반응 혼합물을 물 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 두 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 X 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 (100 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 아세토니트릴 (3 X 20 mL)로 연화처리하여 2-((2-히드록시에틸)아미노)-1-(4-니트로페닐)에탄올 (4.65 g, 20.55 mmol, 54.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0913] LCMS 체류 시간 0.48분 [G].

[0914] MS m/z: 227.3 [M + H]⁺.

[0915] 중간체 281C: tert-부틸 (2-히드록시-2-(4-니트로페닐)에틸)(2-히드록시에틸) 카르바메이트



[0916]

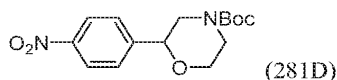
[0917] DCM (60.00 mL) 중 2-((2-히드록시에틸)아미노)-1-(4-니트로페닐)에탄올 (4.62 g, 20.42 mmol)의 용액에 TEA (3.42 mL, 24.51 mmol)를 첨가하고, 5분 동안 교반하고, 이어서 DCM (5 mL) 중에 용해시킨 Boc₂O (5.22 mL, 22.46 mmol)을 실온에서 적가하고, 동일한 온도에서 교반을 계속하고, 처음에 화합물이 완전히 용해되지 않았으나, Boc₂O 화합물의 첨가 후 완전히 용해되었으며, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물로 반응물을 침징하고, DCM으로 추출하고, 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 80 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 CHCl₃ 중 4% MeOH로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 (2-히드록시-2-(4-니트로페닐)에틸)(2-히드록시에

틸) 카르바메이트 (6.6 g, 20.22 mmol, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0918] LCMS 체류 시간 1.00분 [G].

[0919] MS m/z: 327.3 [M + H]⁺.

[0920] 중간체 281D: tert-부틸 2-(4-니트로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트



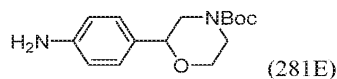
[0921]

[0922] 톨루엔 (120.00 mL) 중 tert-부틸 (2-히드록시-2-(4-니트로페닐)에틸)(2-히드록시에틸) 카르바메이트 (6.6 g, 20.22 mmol) 및 트리페닐포스핀 (6.37 g, 24.27 mmol)의 용액에 0℃에서 TEA (7.33 mL, 52.6 mmol)을 적가하고, 5분 동안 교반하고, 이어서 동일한 온도에서 톨루엔 (20 mL) 중에 용해시킨 di-tert-부틸 아조디카르복실레이트 (5.59 g, 24.27 mmol)을 첨가한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)로 반응물을 퀀칭하고, 두 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 80 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 25% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 화합물을 점착성 고체로서 수득하였다. 점착성 고체 화합물을 헥산 (2 X 20 mL)으로 연화처리한 다음, 고체를 진공하에 건조시켜 tert-부틸 2-(4-니트로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (4.2 g, 13.62 mmol, 67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. (생성물 및 시약은 칼럼 정제에서 공용리되고, 헥산으로의 연화처리로도 제거할 수 없음).

[0923] LCMS 체류 시간 2.804분 [G].

[0924] MS m/z: 253.2 [M+H-tBu]⁺.

[0925] 중간체 281E: tert-부틸 2-(4-아미노페닐)모르폴린-4-카르복실레이트



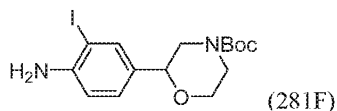
[0926]

[0927] MeOH (75 mL) 중 tert-부틸 2-(4-니트로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (4.2 g, 13.62 mmol)의 용액에 Pd/C (1.450 g, 13.62 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 H₂ 주머니 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 80 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 35% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 2-(4-아미노페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.25 g, 8.08 mmol, 59% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0928] LCMS 체류 시간 1.588분 [G].

[0929] MS m/z: 223.0 [M+H-tBu]⁺.

[0930] 중간체 281F: tert-부틸 2-(4-아미노-3-아이오도페닐)모르폴린-4-카르복실레이트



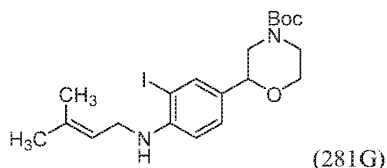
[0931]

[0932] DCM (50.00 mL) 및 MeOH (25.00 mL) 용매 혼합물 중 tert-부틸 2-(4-아미노페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (1.638 g, 5.88 mmol)의 용액에 벤질트리메틸암모늄 디클로로아이에테이트 (2.048 g, 5.88 mmol) 및 탄산칼슘 (1.885 g, 18.83 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이어서 슬러리를 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 21% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 2-(4-아미노-3-아이오도페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.17 g, 5.37 mmol, 91% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0933] LCMS 체류 시간 1.34분 [G].

[0934] MS m/z: 349.2 [M+H-tBu]⁺.

[0935] 중간체 281G: 2-(3-아이오도-4-((3-메틸부트-2-엔-1-일)아미노)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트



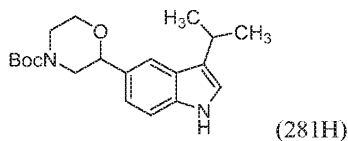
[0936]

[0937] THF (50 mL) 중 tert-부틸 2-(4-아미노-3-아이오도페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.170 g, 5.37 mmol)의 용액에 -76℃에서 THF 중 LDA (4.03 mL, 8.05 mmol)를 첨가하고, 이어서 30분 동안 10℃가 되도록하고, 다시 -76℃로 냉각시키고, 1-브로모-3-메틸-2-부텐 (0.933 mL, 6.44 mmol)을 첨가하고, 이어서 실온이 되도록 하고, 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 염수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 X 30 mL)로 추출하고, 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 15% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 2-(3-아이오도-4-((3-메틸부트-2-엔-1-일)아미노)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.16 g, 4.57 mmol, 85% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0938] LCMS 체류 시간 1.92분 [G].

[0939] MS m/z: 473.2 [M+H]⁺.

[0940] 중간체 281H: tert-부틸 2-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴린-4-카르복실레이트



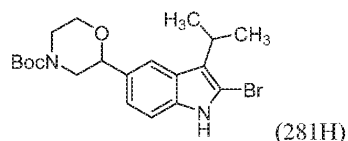
[0941]

[0942] 아세트니트릴 (60.00 mL) 중 tert-부틸 2-(3-아이오도-4-((3-메틸부트-2-엔-1-일)아미노)페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.00 g, 4.23 mmol), Pd(OAc)₂ (0.095 g, 0.423 mmol) 및 TEA (1.770 mL, 12.70 mmol)의 혼합물을 10분 동안 탈기시키고, 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 4:3 비로 출발 물질 및 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물에 다시 TEA (1.770 mL, 12.70 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (0.095 g, 0.423 mmol)를 첨가하고, 이어서 10분 동안 탈기시키고, 110℃에서 20시간 동안 반응을 계속하였다. 조 LCMS는 5:1 비로 출발 물질 및 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물에 다시 TEA (1.770 mL, 12.70 mmol) 및 Pd(OAc)₂ (0.095 g, 0.423 mmol)를 첨가하고, 이어서 10분 동안 탈기시키고, 110℃에서 20시간 동안 반응을 계속하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성 및 미량의 출발 물질이 남아있음을 나타내었다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 20% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 2-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (0.810 g, 2.352 mmol, 55.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0943] LCMS 체류 시간 1.52분 [G].

[0944] MS m/z: 343.5 [M+H]⁺.

[0945] 중간체 281I: tert-부틸 2-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴린-4-카르복실레이트



[0946]

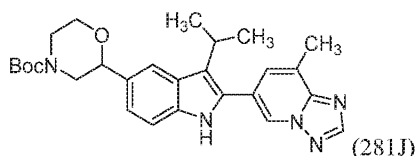
[0947] DCE (25.00 mL) 중 tert-부틸 2-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (0.740 g, 2.148

mmol)의 용액에 DCE (10 mL) 중에 용해된 NBS (0.382 g, 2.148 mmol)를 0℃에서 적가하고, 이어서 혼합물을 15 분 동안 실온이 되도록 하고, 5분 동안 실온에서 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었다. 물 (20 mL)로 반응물을 킨칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 X 25 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 농축시키고, 건조시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 22% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 2-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (0.690 g, 1.630 mmol, 76% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[0948] LCMS 체류 시간 1.63분 [G].

[0949] MS m/z: 425.3 [M+2H]⁺.

[0950] 중간체 281J: tert-부틸 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-4-카르복실레이트



[0951]

[0952] 디옥산 (18.0 mL) 및 물 (6.00 mL) 중 tert-부틸 2-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (0.666 g, 1.573 mmol), 8-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.815 g, 3.15 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (1.002 g, 4.72 mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 다음에, PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가물 (0.128 g, 0.157 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 물 (10 mL) 및 DCM (30 mL)으로 희석하고, 두 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 X 30 mL)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 농축시키고, 건조시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 20 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 60% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 라세미 tert-부틸 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (660 mg)를 희백색 고체로서 수득하였다.

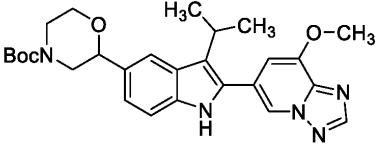
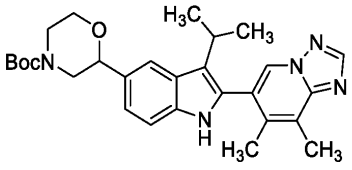
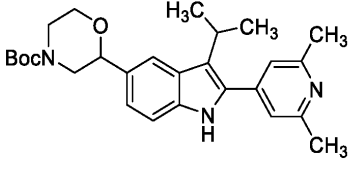
[0953] LCMS 체류 시간 1.45분 [G].

[0954] MS m/z: 476.5 [M+H]⁺.

[0955] 라세미 화합물을 하기 칼럼을 사용하는 키랄 SFC 방법에 의한 키랄 분리를 사용하여 2종의 거울상이성질체로 분리하였다: 키랄셀(Chiralcel) OJH (250 X 4.6) mm, 5 μm, 실행 시간: 25분, 유량: 1.2 mL/분, 이동상: IPA 중 0.2% DEA, 파장: 220 nm 라세미. 정제용 정제 후, 각각의 순수한 거울상이성질체를 개별적으로 수집하고, 농축시키고, 동결건조시켜 백색 고체로서의 거울상이성질체 1 (0.25 g, 0.524 mmol, 33% 수율) 및 백색 고체로서의 거울상이성질체 2 (0.24 g, 0.505 mmol, 32% 수율)를 수득하였다.

[0956] 하기 중간체를 중간체 281J의 제조에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0957] 표 XX

| 중 간 체 | 구 조 | Mol. Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|--------|---|-------------|-------------------------|-----------------|------------|
| 281J-2 |  | 491.6 | 492.6 | 1.41 | D |
| 281J-3 |  | 489.6 | 490.5 | 1.53 | D |
| 281J-4 |  | 449.5 | 450.6 | 1.52 | L |

[0958]

[0959] 실시예 281:

[0960] 디옥산 (1.00 mL) 중 tert-부틸 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린-4-카르복실레이트 (0.030 g, 0.063 mmol)의 용액에 실온에서 디옥산 중 염산 (0.5 mL, 2.000 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었으며, 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LCMS에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린, HCl (0.011 g, 0.025 mmol, 40% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

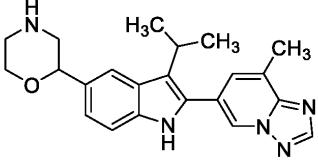
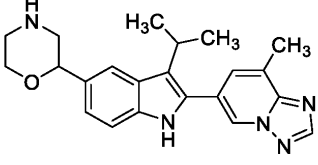
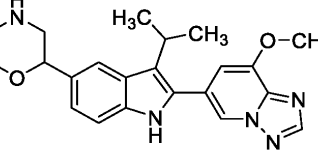
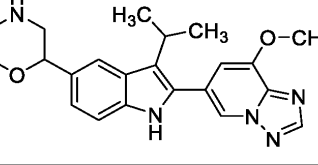
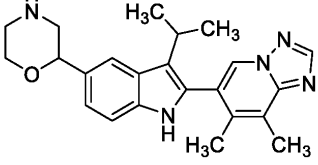
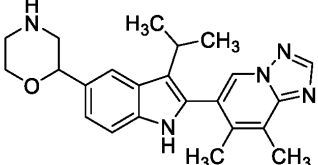
[0961] LCMS 체류 시간 1.039분 [E].

[0962] MS m/z: 376.2 [M+H]⁺;

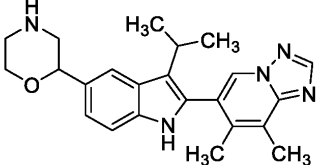
[0963] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.87 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 8.4, 1 H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.81-4.75 (m, 2 H), 4.23-4.20 (m, 1 H), 4.02-3.85 (m, 1 H), 3.80 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 3.38-3.36 (m, 1 H), 3.24-3.18 (m, 1 H), 3.14-3.08 (m, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 6 H).

[0964] 하기 실시예를 실시예 281을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0965] 표 27

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 282 |  | 375.5 | 376.1 | 1.248 | E |
| 283 |  | 375.5 | 376.1 | 1.248 | F |
| 284 |  | 391.5 | 392 | 10.255 | I |
| 285 |  | 391.5 | 392.2 | 10.177 | I |
| 286 |  | 389.5 | 390.1 | 1.309 | E |
| 287 |  | 389.5 | 390.2 | 10.601 | I |

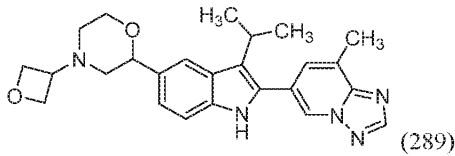
[0966]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|--------|---|
| 288 |  | 389.5 | 390.2 | 10.599 | I |
|-----|---|-------|-------|--------|---|

[0967]

[0968] 실시예 289

[0969] 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-(옥세탄-3-일)모르폴린

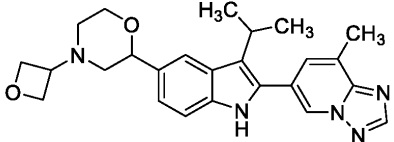
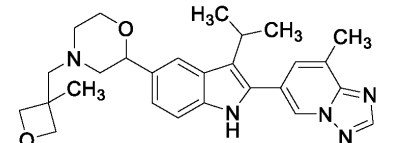
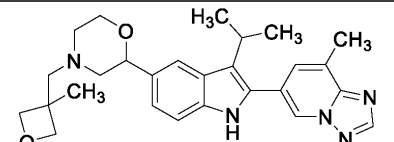
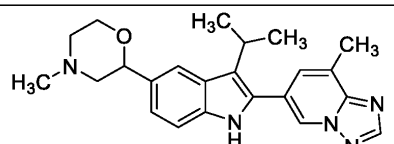
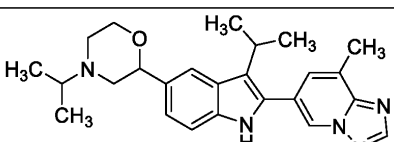
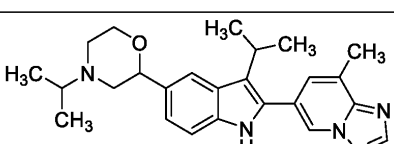
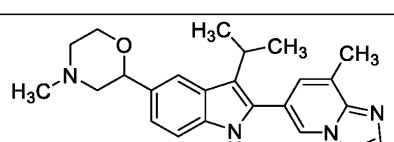


[0970]

- [0971] MeOH (3.00 mL) 중 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린, HCl (0.033 g, 0.080 mmol)의 용액에 옥세탄-3-온 (0.017 g, 0.240 mmol) 및 아세트산 (0.3 mL, 5.24 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 다시 냉각시키고, 소듐 시아노보로하이드라이드 (0.015 g, 0.240 mmol)를 첨가하고, 이어서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS은 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었으며, 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-(옥세탄-3-일) 모르폴린 (0.0134 g, 0.031 mmol, 39% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.
- [0972] LCMS 체류 시간 1.653분 [E].
- [0973] MS m/z: 432.1 [M+H]⁺;
- [0974] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.80 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.58-4.49 (m, 6 H), 4.18-4.14 (m, 2 H), 3.99-3.95 (m, 1 H), 3.72-3.68 (m, 1 H), 2.80-2.76 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.10-2.04 (m, 1 H), 1.96-1.88 (m, 1 H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).
- [0975] 하기 실시예를 실시예 289를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0976]

표 28

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|------------|---|------------|-------------------------|-----------------|------------|
| 290 |  | 431.5 | 432.2 | 1.647 | E |
| 291 |  | 459.6 | 460.3 | 1.7 | P |
| 292 |  | 459.6 | 460.3 | 1.06 | Q |
| 293 |  | 389.5 | 390.2 | 1.42 | P |
| 294 |  | 417.6 | 418.3 | 1.62 | P |
| 295 |  | 417.6 | 418.3 | 1.63 | P |
| 296 |  | 389.5 | 390.3 | 1.44 | P |

[0977]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|-------|---|
| 297 | | 389.5 | 390.2 | 1.44 | P |
| 298 | | 417.6 | 418.2 | 1.6 | P |
| 299 | | 405.5 | 406.0 | 1.601 | E |
| 300 | | 433.6 | 434.0 | 1.797 | E |
| 301 | | 405.5 | 406.1 | 1.594 | E |
| 302 | | 433.6 | 434.1 | 1.784 | E |
| 303 | | 391.6 | 392.3 | 1.72 | P |
| 304 | | 405.5 | 406.3 | 1.51 | P |

[0978]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|------|---|
| 305 | | 391.6 | 392.3 | 1.73 | P |
|-----|--|-------|-------|------|---|

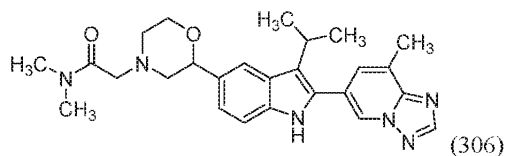
[0979]

[0980]

실시예 306

[0981]

2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드



[0982]

[0983]

THF (0.5 mL) 및 DMF (0.5 mL) 용매 혼합물 중 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린 (8.5 mg, 0.023 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.1 mL, 0.717 mmol) 및 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (3.30 mg, 0.027 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 정제용 LCMS 정제에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드 (0.002 mg, 0.0042 μ mol, 0.018% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[0984]

LCMS 체류 시간 1.634분 [E].

[0985]

MS m/z: 461.2 $[M+H]^+$;

[0986]

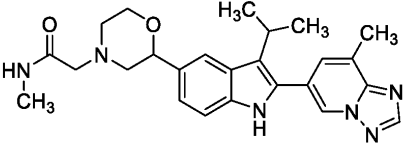
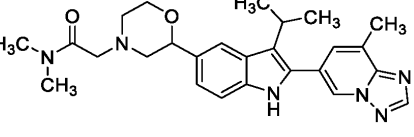
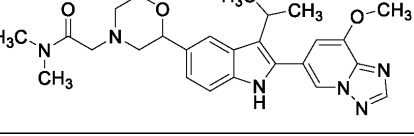
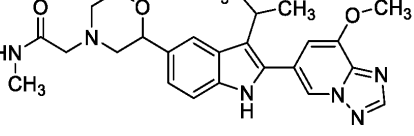
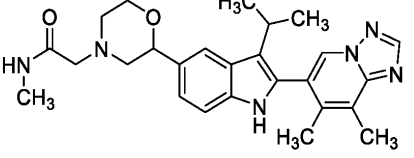
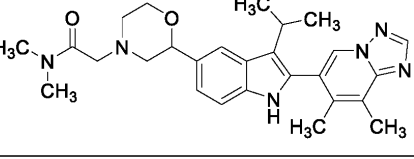
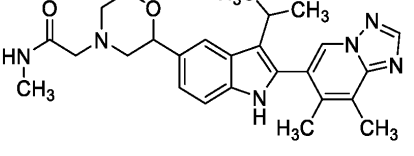
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.4, 1 H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.74-4.71 (m, 1 H), 4.08-4.04 (m, 1 H), 3.98-3.93 (m, 1 H), 3.40-3.34 (m, 3 H), 3.14 (s, 3 H), 3.10-3.05 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.97-2.90 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.06-1.88 (m, 2 H), 1.52 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 6 H).

[0987]

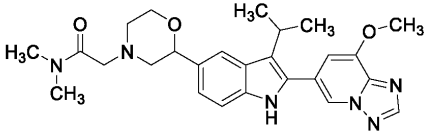
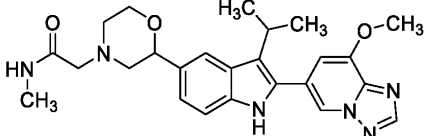
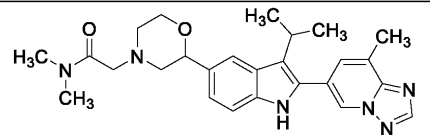
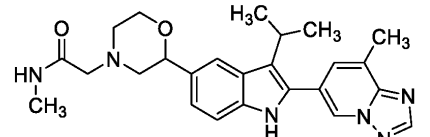
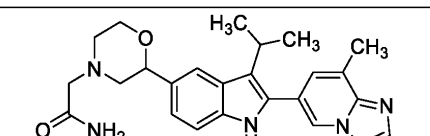
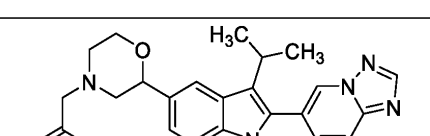
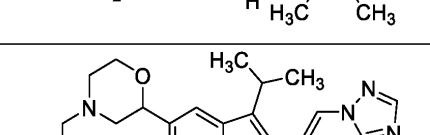
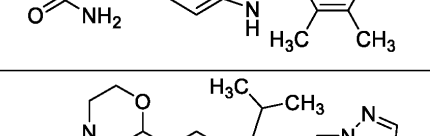
하기 실시예를 실시예 306을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0988]

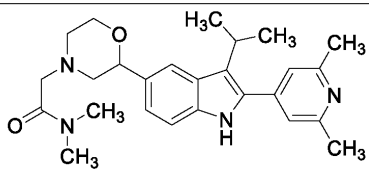
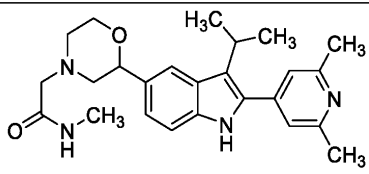
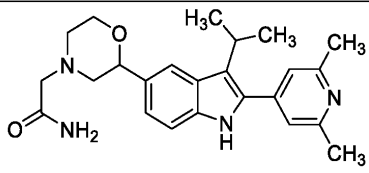
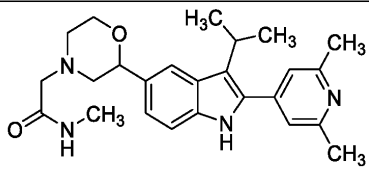
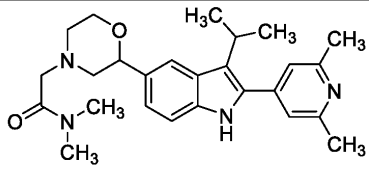
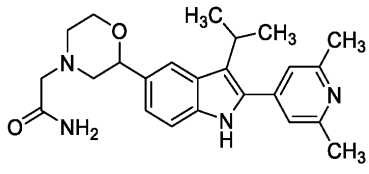
표 29

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|------------|---|------------|-------------------------|-----------------|------------|
| 307 |  | 446.6 | 447.2 | 1.579 | E |
| 308 |  | 460.6 | 461.2 | 1.641 | E |
| 309 |  | 476.6 | 477.0 | 1.582 | E |
| 310 |  | 462.6 | 463.0 | 1.522 | E |
| 311 |  | 460.6 | 461.1 | 1.622 | E |
| 312 |  | 474.6 | 475.2 | 1.687 | E |
| 313 |  | 460.6 | 461.1 | 1.623 | E |

[0989]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|-------|---|
| 314 |  | 476.6 | 477.1 | 1.577 | E |
| 315 |  | 462.6 | 463.0 | 1.514 | E |
| 316 |  | 460.6 | 461.0 | 1.64 | E |
| 317 |  | 446.6 | 447.0 | 1.577 | E |
| 318 |  | 432.5 | 433.1 | 1.169 | F |
| 319 |  | 446.6 | 447.1 | 1.529 | E |
| 320 |  | 446.6 | 445.1 | 1.53 | E |
| 321 |  | 474.6 | 475.2 | 1.761 | E |

[0990]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---|
| 322 |  | 434.6 | 435.3 | 1.5 | P |
| 323 |  | 420.6 | 421.1 | 1.44 | P |
| 324 |  | 406.5 | 407.3 | 1.34 | P |
| 325 |  | 420.6 | 421.3 | 1.44 | P |
| 326 |  | 434.6 | 435.3 | 1.5 | P |
| 327 |  | 406.5 | 407.3 | 1.34 | P |

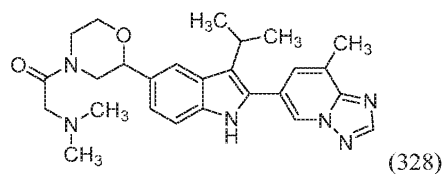
[0991]

[0992]

실시예 328

[0993]

2-(디메틸아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에탄논



[0994]

[0995]

DMF (1.00 mL) 중 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린, HCl (0.022 g, 0.053 mmol) 및 2-(디메틸아미노)아세트산 (8.26 mg, 0.080 mmol)의 용액에 TEA (0.1 mL, 0.717 mmol) 및 HATU (0.041 g, 0.107 mmol)를 실온에서 첨가한 다음, 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 정제용 LCMS 정제에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 2-(디메틸아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에탄논 (0.011 g, 0.023 mmol, 43% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[0996]

LCMS 체류 시간 1.441분 [E].

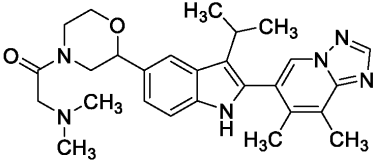
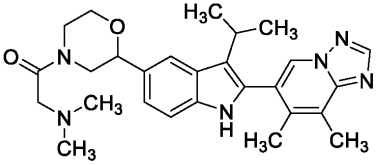
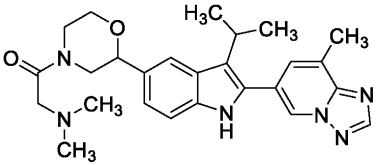
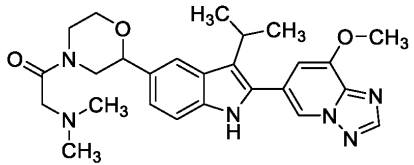
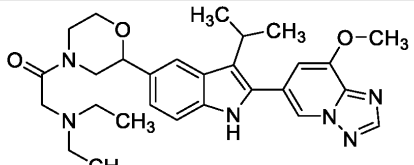
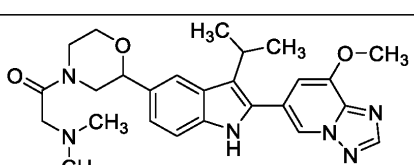
[0997]

MS m/z: 461.2 [M+H]⁺;

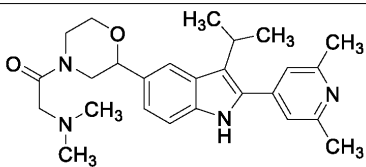
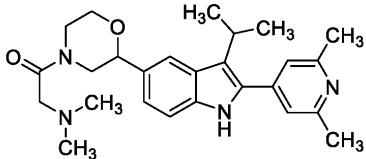
[0998] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.73 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.56-4.50 (m, 1 H), 4.18-4.08 (m, 2 H), 3.98-3.91 (m, 1 H), 3.80-3.71 (m, 1 H), 3.63-3.52 (m, 2 H), 3.44-3.38 (m, 1 H), 3.07-3.00 (m, 1 H), 2.92-2.86 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.46 (s, 6 H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

[0999] 하기 실시예를 실시예 328을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1000] 頁 30

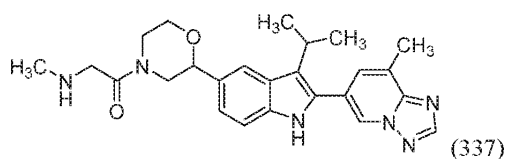
| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|------------|---|------------|-------------------------|-----------------|------------|
| 329 |  | 474.6 | 475.2 | 1.485 | E |
| 330 |  | 474.6 | 475.2 | 1.484 | E |
| 331 |  | 460.6 | 461.2 | 1.444 | E |
| 332 |  | 476.6 | 477.2 | 1.386 | E |
| 333 |  | 504.6 | 505.2 | 1.305 | E |
| 334 |  | 476.6 | 477.3 | 1.216 | E |

[1001]

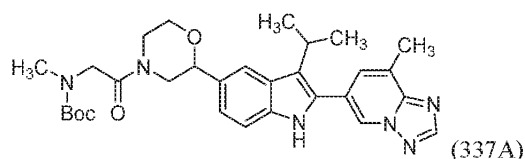
| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---|
| 335 |  | 434.6 | 435.2 | 1.44 | P |
| 336 |  | 434.6 | 435.3 | 1.33 | P |

실시예 337

1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-(메틸아미노)에탄논



중간체 337A: tert-부틸 (2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트



DMF (1.00 mL) 중 조 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린, HCl (0.021 g, 0.051 mmol) 및 2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)아세트산 (0.014 g, 0.076 mmol)의 용액에 TEA (0.1 mL, 0.717 mmol) 및 HATU (0.039 g, 0.102 mmol)를 실온에서 첨가한 다음, 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다.

LCMS 체류 시간 1.24분 [E].

MS m/z: 547.6 [M+H]⁺.

실시예 337:

디옥산 (1.00 mL) 중 tert-부틸 (2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-옥소에틸)(메틸)카르바메이트 (0.028 g, 0.051 mmol)의 용액에 실온에서 디옥산 중 4 M 염산 (1.00 mL, 4.00 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 조 물질을 정제용 LCMS 정제에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-(메틸아미노)에탄논, HCl (0.0152 g, 0.030 mmol, 58% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

LCMS 체류 시간 1.096분 [E].

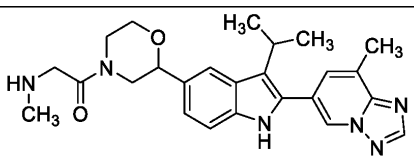
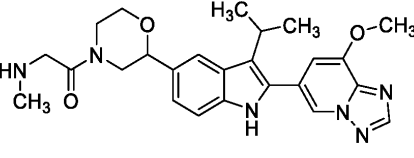
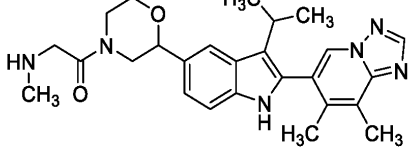
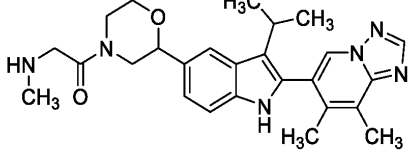
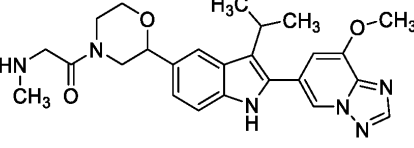
MS m/z: 447.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.72 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.88 (bs, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.27-7.22 (m, 1 H), 4.62-4.51 (m, 4 H), 4.16-4.10 (m, 1 H), 4.05-3.95

(m, 1 H), 3.86-3.71 (m, 3 H), 3.49-3.43 (m, 1 H), 3.08-2.92 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 1.53 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 6 H).

[1016] 하기 실시예를 실시예 337을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

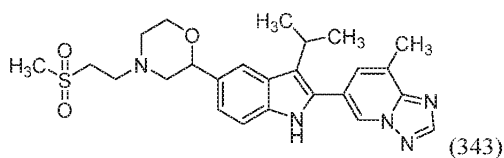
[1017] 표 31

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 338 |  | 446.6 | 447.1 | 1.273 | E |
| 339 |  | 462.6 | 463.0 | 1.227 | E |
| 340 |  | 460.6 | 461.1 | 1.307 | E |
| 341 |  | 460.6 | 461.1 | 1.3 | E |
| 342 |  | 462.6 | 463.3 | 1.053 | E |

[1018]

[1019] 실시예 343

[1020] 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-(2-(메틸술포닐)에틸)모르폴린



[1021]

[1022] THF (2.00 mL) 및 DMF (1.00 mL) 용매 혼합물 중 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린, HCl (0.026 g, 0.063 mmol) 및 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄 (0.014 g, 0.095 mmol)의 용액에 DIPEA (0.1 mL, 0.573 mmol)를 실온에서 첨가한 다음, 90℃에서 5시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성을 나타내었으며, 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LCMS 정제에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜

2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4-(2-(메틸술포닐)에틸)모르폴린 (0.012 g, 0.025 mmol, 39% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[1023] LCMS 체류 시간 1.658분 [E].

[1024] MS m/z: 482.2 [M+H]⁺;

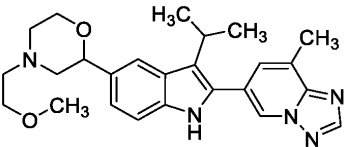
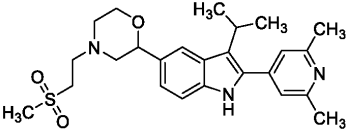
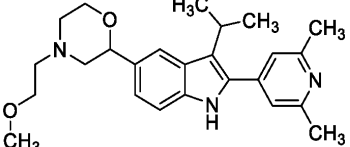
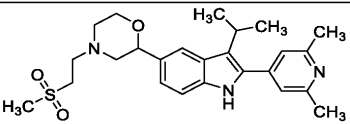
[1025] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.72 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.67-4.64 (m, 1 H), 4.11-4.06 (m, 1 H), 3.91-3.84 (m, 1 H), 3.40-3.32 (m, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.97-2.91 (m, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.44-2.28 (m, 2 H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 6 H).

[1026] 하기 실시예를 실시예 343을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1027] 표 32

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 344 | | 481.6 | 482.1 | 1.659 | E |
| 345 | | 449.6 | 450.3 | 1.528 | E |
| 346 | | 495.6 | 496.1 | 1.759 | E |
| 347 | | 495.6 | 496.1 | 1.758 | E |
| 348 | | 433.6 | 434.3 | 1.55 | P |
| 349 | | 433.6 | 434.3 | 1.55 | P |

[1028]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---|
| 350 |  | 433.6 | 434.3 | 1.54 | P |
| 351 |  | 455.6 | 456.3 | 1.49 | P |
| 352 |  | 407.6 | 408.2 | 1.64 | P |
| 353 |  | 455.6 | 456.3 | 1.49 | P |

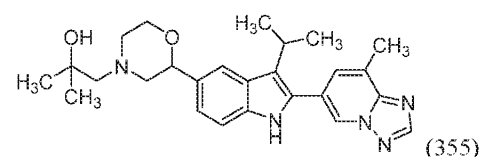
[1029]

[1030]

[1031]

실시예 355

1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-메틸프로판-2-올



[1032]

[1033]

DMF (1.00 mL) 중 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린, HCl (0.026 g, 0.063 mmol) 및 1-클로로-2-메틸프로판-2-올 (10.28 mg, 0.095 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.044 g, 0.316 mmol)을 실온에서 첨가한 다음, 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성을 나타내었으며, 반응물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 조 물질을 정제용 LCMS 정제에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)-2-메틸프로판-2-올 (0.0076 g, 0.017 mmol, 27% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

[1034]

LCMS 체류 시간 1.923분 [E].

[1035]

MS m/z: 448.2 $[M+H]^+$;

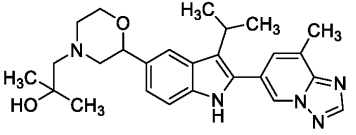
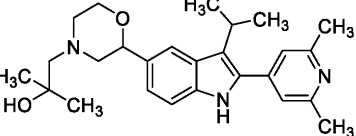
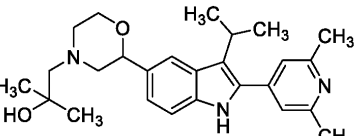
[1036]

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.04-3.90 (m, 2 H), 3.80 (s, 1 H), 3.38-3.35 (m, 1 H), 3.13-3.07 (m, 1 H), 3.00-2.94 (m, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 2.60-2.51 (m, 1 H), 2.49-2.38 (m, 3 H), 1.52 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 6 H), 1.26 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H).

[1037]

하기 실시예를 실시예 355를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

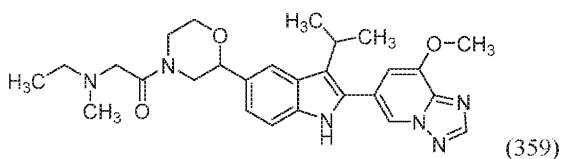
[1038] 표 33

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 356 |  | 447.6 | 448.2 | 1.925 | E |
| 357 |  | 421.6 | 422.3 | 1.77 | P |
| 358 |  | 421.6 | 422.3 | 1.77 | P |

[1039]

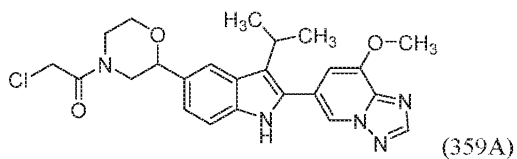
[1040] 실시예 359

[1041] 2-(에틸(메틸)아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에타논



[1042]

[1043] 실시예 359A: 2-클로로-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에타논



[1044]

[1045] DCM (3.00 mL) 중 2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴린 (0.120 g, 0.307 mmol)의 용액에 TEA (0.214 mL, 1.533 mmol) 및 2-클로로아세틸 클로라이드 (0.037 mL, 0.460 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 생성물의 형성을 나타내었 으며, 물 (5 mL)로 반응물을 켄칭하고, DCM (2 X 20 ML)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 12g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 헥산 중 70% EA로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 2-클로로-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에타논 (0.042 g, 0.090 mmol, 29% 수율)을 점착성 고체로서 수득하였다.

[1046]

LCMS 체류 시간 1.12분 [E].

[1047]

MS m/z: 468.4 [M+H]⁺.

[1048]

실시예 359:

[1049]

THF (1.00 mL) 및 DMF (0.500 mL) 용매 혼합물 중 2-클로로-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸

로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노)에탄논 (0.012 g, 0.026 mmol) 및 N-메틸에탄아민 (4.55 mg, 0.077 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.2 mL, 1.435 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 조 LCMS는 출발 물질의 부재 및 생성물의 형성을 나타내었다. 반응물을 정제용 LCMS 정제에 의해 방법 D2를 사용하여 정제하고, 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진백 원심 증발기를 사용하여 건조시켜 2-(에틸(메틸)아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)모르폴리노) 에탄논 (0.006 g, 0.012 mmol, 47% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다.

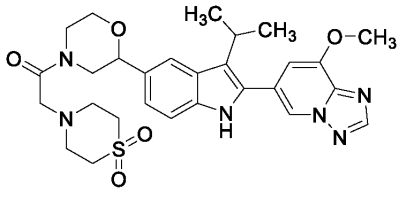
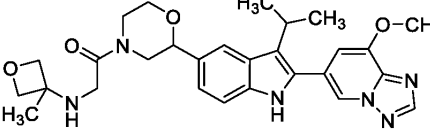
[1050] LCMS 체류 시간 1.467분 [E].

[1051] MS m/z: 491.1 [M+H]⁺;

[1052] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.49 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.28 - 7.23 (m, 2 H), 4.65-4.61 (m, 1 H), 4.52 - 4.44 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 4.12-4.07 (m, 1 H), 3.90-3.75 (m, 2 H), 3.45-3.35 (m, 2 H), 3.09-2.90 (m, 3 H), 2.73-2.68 (m, 2 H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.32 - 1.26 (m, 3 H).

[1053] 하기 실시예를 실시예 359를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

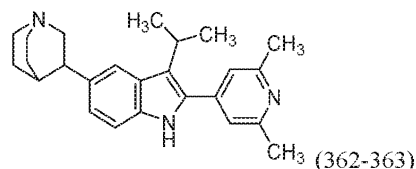
[1054] 표 34

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 360 |  | 566.7 | 567.0 | 1.504 | E |
| 361 |  | 518.6 | 519.2 | 1.51 | E |

[1055]

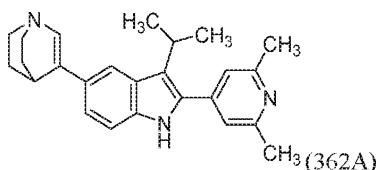
[1056] 실시예 362 및 363

[1057] 3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)퀴누클리딘



[1058]

[1059] 중간체 362A: 3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-2-엔



[1060]

[1061] 100 ml 둥근 바닥 플라스크에 들은 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (300mg, 0.769 mmol) 및 1-아자비시클로[2.2.2]옥트-2-엔-3-일트리플루오로메탄술포네이트 (237 mg, 0.922 mmol)의 용액에 THF (10 mL)에 이어서 인산삼칼륨의 수용액 (245 mg, 1.153 mmol)을 첨가

하였다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (62.8 mg, 0.077 mmol)의 첨가 전에 반응물을 아르곤으로 20분 동안 탈기 하였다. 시스템을 진공 하에 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 바늘을 통해) 배기시키고, 질소 기체로 재충 전하였다. 반응물을 75°C에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (2X 50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 24 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 20분에 걸쳐 0%-50% EtOAc/헥산 구배로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-2-엔 (0.1 g, 0.387 mmol, 39% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1062] LCMS 체류 시간 2.51분 [G].

[1063] MS m/z: 258 [M + H]⁺.

[1064] 실시예 362 및 363:

[1065] 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 3-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-2-엔 (60mg, 0.161 mmol)의 용액에 Pd/C (17.19 mg, 0.161 mmol)을 첨가하고, 이어서 실온에서 H_2 기체 주머니 하에 12시간 동안 교반하고, 반응물을 여과하고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 키랄 HPLC에 의해 정제하여 두 거울상이성질체를 분리하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 합하고, 진백을 사용하여 증발 건조시켜 다음을 수득하였다:

[1066] 실시예 362 (거울상이성질체 1): 연백색 고체로서 (0.003 g, 5.4% 수율).

[1067] LCMS 체류 시간 1.08분 [E], MS m/z: 374 (M+H);

[1068] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.06 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 2.82-2.84 (m, 4H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.64-1.72 (m, 4H), 1.45 (d, J = 4.00 Hz, 6H).

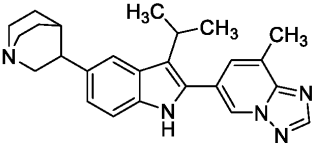
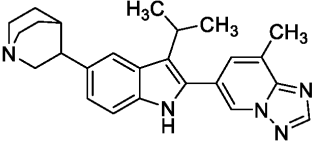
[1069] 실시예 363 (거울상이성질체 2): 연백색 고체로서 (0.0025 g, 5.2% 수율).

[1070] LCMS 체류 시간 1.08분 [E], MS m/z: 374 (M+H);

[1071] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.06 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 2.82-2.84 (m, 4H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 1H), 1.82 (s, 6H), 1.64-1.72 (m, 4H), 1.45 (d, J = 4.00 Hz, 6H).

[1072] 하기 실시예를 실시예 362 및 363을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

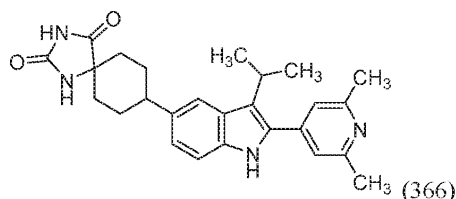
[1073] 표 35

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 364 |  | 399.5 | 400.3 | 4.77 | I |
| 365 |  | 399.5 | 400.2 | 4.78 | I |

[1074]

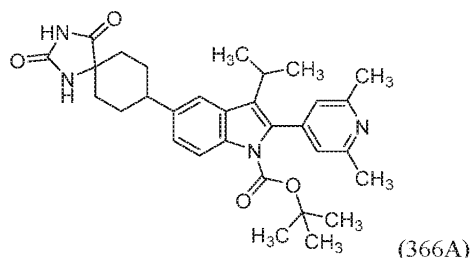
[1075] 실시예 366

[1076] 8-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온



[1077]

[1078] 중간체 366A: tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-(2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1079]

[1080] 메탄올 (5 ml) 중 tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(4-옥소시클로헥실)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.1 g, 0.217 mmol)의 용액에 실온에서 탄산암모늄 (0.063 g, 0.651 mmol) 및 시안화칼륨 (0.028 g, 0.434 mmol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 증발시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-(2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.1 g, 0.187 mmol, 82% 수율)을 얻은 백색 고체로서 수득하였다.

[1081] LCMS 체류 시간 2.94분 [E], MS m/z: 531 (M+H).

[1082] 실시예 366:

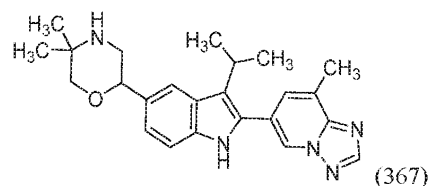
[1083] 디옥산-HCl (2 mL) 중 tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-(2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.5] 데칸-8-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.1 g, 0.188 mmol)의 용액을 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 샘플을 역상 정제용 HPLC에 의해 방법 D1을 사용하여 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 합하고, 진백을 사용하여 증발 건조시켜 8-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-1,3-디아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온 (0.002g, 2.56% 수율)을 얻은 백색 고체로서 수득하였다.

[1084] LCMS 체류 시간 1.3분 [E], MS m/z: 431 (M+H);

[1085] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.10 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (d, J = 1.60 Hz, 2H), 4.10-4.21 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 4H), 1.82-1.84 (m, 8H), 1.45 (d, J = 4.00 Hz, 6H).

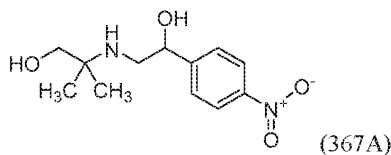
[1086] 실시예 367

[1087] 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린



[1088]

[1089] 중간체 367A: 2-((2-히드록시-2-(4-니트로페닐)에틸)아미노)-2-메틸프로판-1-올

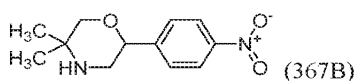


[1090]

[1091] 메탄올 (160 mL) 중 2-(4-니트로페닐)옥시란 (8 g, 48.4 mmol)의 용액에 2-아미노-2-메틸프로판-1-올 (11.99 mL, 121 mmol)을 첨가하고, 물질을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 냉수로 켄칭하고, DCM (150 mL)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-((2-히드록시-2-(4-니트로페닐)에틸)아미노)-2-메틸프로판-1-올 (9.2 g, 35.5 mmol, 73% 수율)을 점성 액체로서 수득하였다.

[1092] LCMS 체류 시간 0.99분 [E], MS m/z: 255 (M+H).

[1093] 중간체 367B: 5,5-디메틸-2-(4-니트로페닐)모르폴린

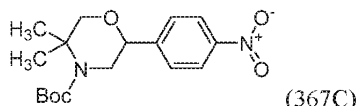


[1094]

[1095] DCM (10 mL) 중 2-((2-히드록시-2-(4-니트로페닐)에틸)아미노)-2-메틸프로판-1-올 (30 g, 118 mmol)의 용액에 0℃에서 H₂SO₄ (50 mL, 938 mmol)을 첨가하고, 이어서 5분 동안 교반한 후, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 10% NaOH (500 mL)을 사용하여 중성화시키고, 수성 층의 pH가 8 이 되도록 하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 5,5-디메틸-2-(4-니트로페닐)모르폴린 (12g, 35.6 mmol, 30% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1096] LCMS 체류 시간 1.23분 [E], MS m/z: 237 (M+H).

[1097] 중간체 367C: tert-부틸 5,5-디메틸-2-(4-니트로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트

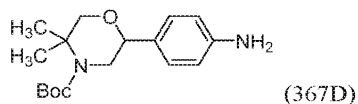


[1098]

[1099] DCM (20 mL) 중 5,5-디메틸-2-(4-니트로페닐)모르폴린 (4 g, 16.93 mmol)의 용액에 0℃에서 TEA (4.72 mL, 33.9 mmol)을 첨가하고, 5분 동안 교반하고, 이어서 BOC-무수물 (5.90 mL, 25.4 mmol)을 적가한 다음, 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (15 mL)로 켄칭하고, 두 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 80g 실리카 칼럼을 사용하여 추가로 정제하고, 화합물을 CHCl₃: MeOH (9:1) 중에 용 리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 5,5-디메틸-2-(4-니트로페닐) 모르폴린-4-카르복실레이트 (2.2g, 6.47 mmol, 38% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1100] LCMS 체류 시간 3.62분 [E], MS m/z: 337 (M+H)

[1101] 중간체 367D: tert-부틸 2-(4-아미노페닐)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트

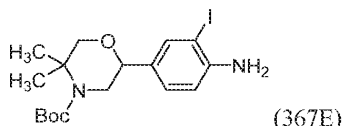


[1102]

[1103] 메탄올 (80 mL) 중 tert-부틸 5,5-디메틸-2-(4-니트로페닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (2.3 g, 6.84 mmol)의 용액에 Pd/C (0.728 g, 6.84 mmol)를 첨가하고, 수소 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀 라이트의 패드에 통과시키고, 농축시켜 tert-부틸 2-(4-아미노페닐)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (1.8g, 5.64 mmol, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1104] LCMS 체류 시간 2.65분 [E], MS m/z: 307 (M+H).

[1105] 중간체 367E: tert-부틸 2-(4-아미노-3-아이오도페닐)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트



[1106]

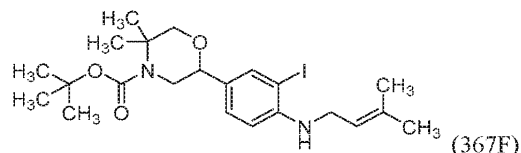
[1107] DCM (100 mL) 및 메탄올 (50.00 mL) 용매 혼합물 중 tert-부틸 2-(4-아미노페닐)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (5 g, 16.32 mmol)의 용액에 탄산칼슘 (5.23 g, 52.2 mmol) 및 벤질트리메틸암모늄디클로로아리오테이트 (5.68 g, 16.32 mmol)를 실온에서 첨가하고, 이어서 슬러리를 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 tert-부틸 2-(4-아미노-3-아이오도페닐)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (2.1 g, 4.76 mmol, 29%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1108]

LCMS 체류 시간 3.31분 [E], MS m/z: 433 (M+H).

[1109]

중간체 367F: tert-부틸 2-(3-아이오도-4-((3-메틸부트-2-엔-1-일)아미노)페닐)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트



[1110]

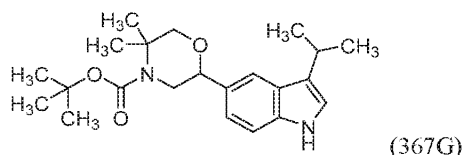
[1111] THF (25 mL) 중 tert-부틸 2-(4-아미노-3-아이오도페닐)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (2.1 g, 4.86 mmol)의 용액에 LDA (3.64 mL, 7.29 mmol)을 -10℃에서 첨가하고, 이어서 30분 동안 10℃가 되도록 하고, 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. -76℃로 냉각시키고, 1-브로모-3-메틸부트-2-엔 (0.673 mL, 5.83 mmol)을 첨가하고, 이어서 주위 온도가 되도록 하고, 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 염수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 X 200 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 n-헥산:에틸 아세테이트를 사용하여 추가로 정제하여 tert-부틸 2-(3-아이오도-4-((3-메틸부트-2-엔-1-일)아미노)페닐)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (0.85 g, 1.7 mmol, 35%)을 점성 액체로서 수득하였다.

[1112]

LCMS 체류 시간 4.38분 [E], MS m/z: 501 (M+H).

[1113]

중간체 367G: tert-부틸 2-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트



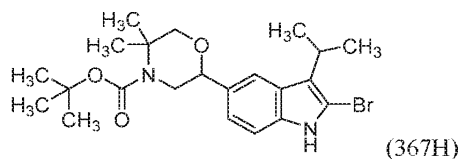
[1114]

[1115] 아세트니트릴 (10 mL) 중 tert-부틸 2-(3-아이오도-4-((3-메틸부트-2-엔-1-일)아미노)페닐)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (1 g, 1.998 mmol)의 용액을 10분 동안 아르곤으로 탈기시키고, TEA (0.836 mL, 6.00 mmol)에 이어서 Pd(OAc)₂ (0.045 g, 0.200 mmol)를 첨가하고, 이어서 110℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응물을 LCMS에 의해 모니터링하였다. LC/MS는 출발 물질과 함께 목적 생성물의 형성을 나타내었다. 추가의 TEA (0.836 mL, 6.00 mmol)를 첨가하고, 2분 동안 아르곤으로 탈기하고, Pd(OAc)₂ (0.045 g, 0.200 mmol)를 첨가하고, 반응을 추가로 12시간 동안 계속하였다. 반응물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 추가로 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (0.4 g, 1.052 mmol, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1116]

LCMS 체류 시간 3.79분 [E], MS m/z: 373 (M+H).

[1117] 중간체 367H: tert-부틸 2-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸 모르폴린-4-카르복실레이트



[1118]

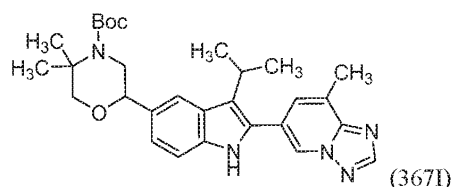
[1119] DCE (4 mL) 중 tert-부틸 2-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (1.1 g, 2.95 mmol)의 용액에 -10℃에서 NBS (0.526 g, 2.95 mmol)을 첨가하고, 이어서 30분 동안 10℃가 되도록 하고, 상기 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 염수로 킨칭하고, DCM (2 X 20 ml)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 이를 추가로 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 40g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (0.8 g, 1.595 mmol, 54%)을 수득하였다.

[1120]

LCMS 체류 시간 3.89분 [E], MS m/z: 451 (M+H).

[1121]

중간체 367I: tert-부틸 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트



[1122]

[1123] tert-부틸 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트(0.5g, 0.943mmol, 53.2%)을, 출발 중간체로서 tert-부틸 2-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸 모르폴린-4-카르복실레이트 (0.8 g, 1.772 mmol)을 사용하여 중간체 281J에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1124]

LCMS 체류 시간 3.5분 [E], MS m/z: 504 (M+H).

[1125]

하기 중간체를 중간체 367I를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1126]

표 36

| 중간체 | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|------------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| INT-367I-2 | | 519.635 | 520 | 3.43 | D |
| INT-367I-3 | | 517.6 | 518 | 3.62 | D |

[1127]

[1128] 실시예 367:

[1129] 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸 모르폴린(0.15 g, 0.368 mmol, 95%)을, 출발 중간체로서 tert-부틸 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린-4-카르복실레이트 (0.195 g, 0.388 mmol)을 사용하여 실시예 155에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1130] LCMS 체류 시간 1.38분 [E], MS m/z: 404 (M+H);

[1131] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.39 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.21 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 4.84-4.85 (m, 1H), 3.79-3.80 (m, 2H), 3.56 (s, 6H), 3.49 (d, J = 6.80 Hz, 3H), 2.51 (d, J = 1.60 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.40 Hz, 6H).

[1132] 하기 실시예를 실시예 367을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

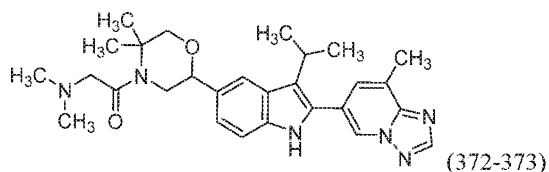
[1133] 표 37

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 368 | | 419.5 | 420.3 | 1.201 | E |
| 369 | | 419.5 | 420.3 | 1.202 | E |
| 370 | | 417.6 | 418.0 | 1.29 | E |
| 371 | | 417.6 | 418.3 | 1.297 | E |

[1134]

[1135] 실시예 372 및 373

[1136] 2-(디메틸아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)에탄논



[1137]

[1138] DMF (1 mL) 중 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린 (0.1 g, 0.248 mmol)의 용액에 2-(디메틸아미노)아세트산 (0.051 g, 0.496 mmol), TEA (0.104 mL, 0.743 mmol)를 첨가하고, 이어서 아르곤 분위기 하에 HATU (0.141 g, 0.372 mmol)의 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 농축시켜 DMF를 제거하여 조 생성물을 수득하였다.

조 샘플을 역상 정제용 HPLC에 의해 방법 D1을 사용하여 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 합하고, 진백을 사용하여 증발 건조시켜 라세미체 2-(디메틸아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)에타논 (0.001g, 2% 수율)을 얻은 백색 고체로서 수득하였다.

[1139] LCMS 체류 시간 1.96분 [E], MS m/z: 489 (M+H);

[1140] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.90 (s, 2H), 3.69 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.58 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.27 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.73 (br. s., 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.63 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.19-1.09(m, 3H), 1.05 (br. s., 3H).

[1141] 라세미 2-(디메틸아미노)-1-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)에타논을 키랄 HPLC에 의해 하기 칼럼을 사용하여 정제하였다: 키랄셀 OJ-H(250 X 4.6)mm, 5 μm , % CO_2 : 70%, % 공 용매: 30%의 (IPA 중 0.2% DEA), 총 유량: 80.0 g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30°C, UV: 230 nm. 분획을 수집하고, 농축시키고, 동결건조시켜 두 거울상 이성질체를 수득하였다.

[1142] 실시예 372 (거울상이성질체 1): 연백색 고체로서 (0.003 g, 2.02% 수율).

[1143] LCMS 체류 시간 1.64분 [E], MS m/z: 489 (M+H);

[1144] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.90 (s, 2H), 3.69 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.58 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.27 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.73 (br. s., 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.63 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.19-1.09(m, 3H), 1.05 (br. s., 3H).

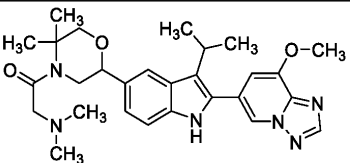
[1145] 실시예 373 (거울상이성질체 2): 연백색 고체로서 (0.0029 g, 2.0% 수율).

[1146] LCMS 체류 시간 1.66분 [E], MS m/z: 489 (M+H);

[1147] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.22 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.69 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.58 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.73 (br. s., 1H), 2.63 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.11 (br. s., 3H), 1.05 (s, 3H).

[1148] 하기 실시예를 실시예 372 및 373을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

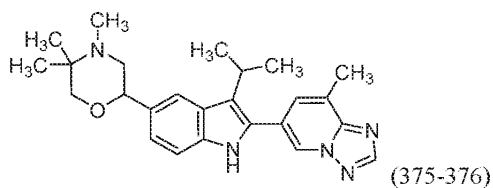
[1149] 표 38

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------|
| 374 |  | 504.6 | 505.4 | 1.39 | E |

[1150]

[1151] 실시예 375 및 376

[1152] 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4,5,5-트리메틸모르폴린



[1153]

[1154] 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4,5,5-트리메틸모르폴린 (0.001g, 1.02% 수율)을, 출발 중간체로서 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린 (50mg, 0.124 mmol)을 사용하여 실시예 289에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1155] LCMS 체류 시간 1.90분 [E], MS m/z: 418 (M+H);

[1156] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.22 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.59 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.20 (br. s., 3H), 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.09 (br. s., 3H), 1.02 (br. s., 3H).

[1157] 라세미 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-4,5,5-트리메틸모르폴린을 키랄 HPLC에 의해 하기 칼럼을 사용하여 정제하였다: 키랄셀 OJ-H(250 X 4.6)mm, 5 μm , % CO_2 : 70%, % 공 용매: 30%의 (IPA 중 0.2% DEA), 총 유량: 80.0g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30°C, UV: 230 nm. 분획을 수집하고, 농축시키고, 동결건조시켜 두 거울상이성질체를 수득하였다.

[1158] 실시예 375 (거울상이성질체 1): 연백색 고체로서 (1.2 mg, 2.52% 수율).

[1159] LCMS 체류 시간 1.563분 [E], MS m/z: 418 (M+H);

[1160] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.22 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.59 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.20 (br. s., 3H), 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.09 (br. s., 3H), 1.02 (br. s., 3H).

[1161] 실시예 376 (거울상이성질체 2): 연백색 고체로서 (0.5 mg, 2.02% 수율).

[1162] LCMS 체류 시간 1.56분 [E], MS m/z: 418 (M+H);

[1163] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.22 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.20 (br. s., 3H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.44 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.1 Hz, 1H), 1.12-0.88 (m, 6H).

[1164] 하기 실시예를 실시예 375 및 376을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

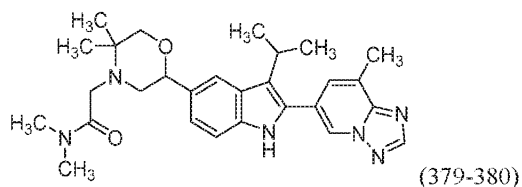
[1165] 표 39

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 377 | | 433.6 | 434.3 | 1.52 | E |
| 378 | | 475.6 | 476.3 | 1.59 | E |

[1166]

[1167] 실시예 379 및 380

[1168] 2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드



[1169]

[1170] THF (1) 및 DMF (1 mL) 중 2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴린 (75 mg, 0.186 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.078 mL, 0.558 mmol), 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (45.2 mg, 0.372 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 생성된 흑색 현탁액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 샘플을 역상 정제용 HPLC에 의해 방법 D1을 사용하여 정제하였다. 화합물을 함유하는 분획을 합하고, 진백을 사용하여 증발 건조시켜 라세미 2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드 (0.001g, 1.02% 수율)을 얻은 백색 고체로서 수득하였다.

[1171] LCMS 체류 시간 1.43분 [E], MS m/z: 489 (M+H);

[1172] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.79 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.61 (br. s., 2H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (br. s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (dd, J=7.1, 2.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.16 (d, J=7.3 Hz, 6H).

[1173] 라세미 2-(2-(3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-5-일)-5,5-디메틸모르폴리노)-N,N-디메틸아세트아미드를 키랄 HPLC에 의해 하기 칼럼을 사용하여 정제하였다: 키랄셀 OJ-H(250 X 4.6)mm, 5 μm, % CO₂: 70%, % 공 용매: 30%의 (IPA 중 0.2% DEA), 총 유량: 80.0g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30°C, UV: 230 nm. 분획을 수집하고, 농축시키고, 동결건조시켜 두 거울상이성질체를 수득하였다.

[1174] 실시예 379 (거울상이성질체 1): 연백색 고체로서 (0.011g, 0.023 mmol, 12% 수율).

[1175] LCMS 체류 시간 1.43분 [E], MS m/z: 489 (M+H);

[1176] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.79 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.61 (br. s., 2H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.58

(br. s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (dd, J=7.1, 2.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.16 (t, J=7.3 Hz, 6H).

[1177] 실시예 380 (거울상이성질체 2): 연백색 고체로서 (0.08 g, 0.016 mmol, 8% 수율).

[1178] LCMS 체류 시간 1.44분 [E], MS m/z: 489 (M+H);

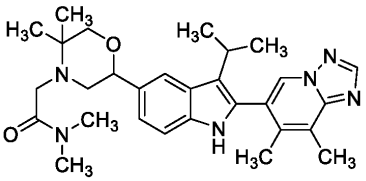
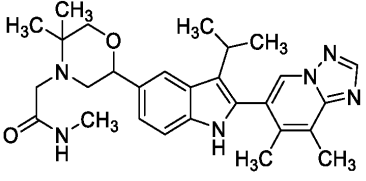
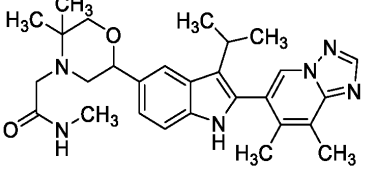
[1179] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=11.0, 3.2 Hz, 1H), 3.79 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.61 (br. s., 2H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (br. s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (dd, J=7.1, 2.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.16 (d, J=7.3 Hz, 6H).

[1180] 하기 실시예를 실시예 379 및 380을 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1181] 표 40

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 381 | | 509.7 | 510.3 | 1.661 | E |
| 382 | | 461.6 | 462.3 | 1.821 | E |
| 383 | | 461.6 | 462.2 | 1.82 | E |
| 384 | | 509.7 | 510.3 | 1.662 | E |
| 385 | | 475.6 | 476.4 | 1.93 | E |
| 386 | | 502.7 | 503.0 | 1.691 | E |

[1182]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|-------|---|
| 387 |  | 502.7 | 503.0 | 1.692 | E |
| 388 |  | 488.6 | 489.3 | 1.625 | E |
| 389 |  | 488.6 | 489.3 | 1.62 | E |

[1183]

[1184]

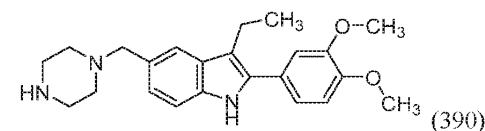
[1185]

실시예 390

2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-([5-(프로판-2-일)-옥타히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일]메틸)-1H-인돌

[1186]

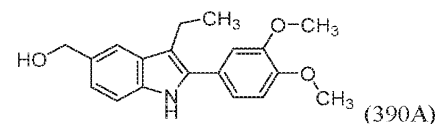
[1187]



중간체 390A: 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)메탄올

[1188]

[1189]



THF (10 mL) 중 메틸 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르복실레이트 (1g, 2.95 mmol)의 용액에 -78°C 에서 LiAlH_4 (2.95 mL, 5.89 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉수로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 패드에 통과시키고, 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 40g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하고, 화합물을 에틸 아세테이트 중 50% 석유에테르로 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)메탄올 (0.7 g, 2.203 mmol, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1190]

LCMS 체류 시간 2.06분 [G].

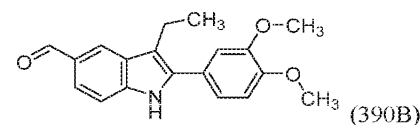
[1191]

MS m/z : 312 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[1192]

중간체 390B 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르브알데히드

[1193]



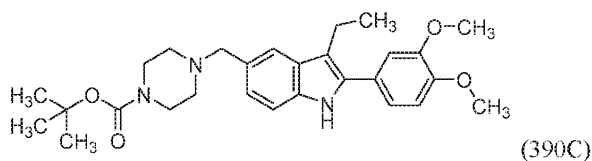
[1194]

DCM (4 mL) 중 (2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)메탄올 (250 mg, 0.803 mmol)의 용액에 실온에서 이산화망가니즈 (698 mg, 8.03 mmol)를 첨가하고, 슬러리를 동일한 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 셀라이트의 패드에 통과시켰다. 유기 층을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르브알데히드 (0.2 g, 0.388 mmol, 80%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1195] LCMS 체류 시간 2.35분 [G].

[1196] MS m/z: 310 [M+H]⁺.

[1197] 중간체 390C: tert-부틸 4-((2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일) 메틸)피페라진-1-카르복실레이트



[1198]

[1199] 메탄올 (5 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-카르보알데히드 (70 mg, 0.226 mmol)의 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (105 mg, 0.566 mmol), 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (0.166 mL, 0.566 mmol)를 첨가하고, 반응물 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 소듐 시아노보로하이드라이드 (35.5 mg, 0.566 mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가로 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 고체를 셀라이트에 통과시키고, 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 24 g 실리카 칼럼, 용리액으로서 CHCl₃:MeOH (9:1)을 이용하여 정제하고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-((2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.050 g, 0.089 mmol, 40% 수율)을 수득하였다.

[1200] LCMS 체류 시간 2.1분 [E], MS m/z: 480 (M+H).

[1201] 실시예 390:

[1202] 4M 디옥산-HCl (5 mL) 중 tert-부틸 4-((2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-1H-인돌-5-일) 메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (30mg, 0.063 mmol)의 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 조 샘플을 역상 정제용 HPLC에 의해 방법 D1을 사용하여 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 합하고, 진백을 사용하여 증발 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-(피페라진-1-일메틸)-1H-인돌 (0.005 g, 0.012mmol, 19%,수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1203] LCMS 체류 시간 1.91분 [E], MS m/z: 416 (M+H).

[1204] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.94 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.27 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 7.12-7.18 (m, 2 H), 7.07-7.11 (m, 1 H), 7.03 (dd, J=8.25, 1.47 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=12.61 Hz, 6 H), 3.50 (s, 2 H), 2.84 (q, J=7.61 Hz, 2 H), 2.69-2.74 (m, 4 H), 2.27-2.38 (m, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.25 (t, J = 9.60 Hz, 3H).

[1205] 하기 실시예를 실시예 390에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

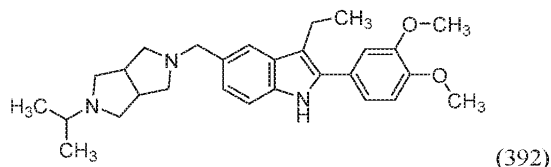
[1206] 표 41

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|---------|----------------------|-----------|---------|
| 391 | | 405 | 406 | 1.29 | E |

[1207]

[1208] 실시예 392

[1209] 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-([5-(프로판-2-일)-옥타히드로피롤로 [3,4-c]피롤-2-일]메틸)-1H-인돌



[1210]

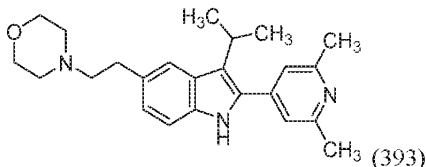
[1211] 메탄올 (5 mL) 중 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-((헥사히드로피롤로[3,4-c] 피롤-2(1H)-일) 메틸)-1H-인돌 (15 mg, 0.037 mmol)의 용액에 프로판-2-온 (5.37 mg, 0.092 mmol), 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (0.027 mL, 0.092 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60℃로 8시간 동안 가열하였다. 반응물에 소듐 시아노보로하이드라이드 (5.81 mg, 0.092 mmol)를 첨가하고, 이어서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 역상 정제용 HPLC에 의해 방법 D1을 사용하여 정제하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 합하고, 진백을 사용하여 증발 건조시켜 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-에틸-5-((5-이소프로필헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메틸)-1H-인돌 (0.003g, 6.37 μ mol, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1212] LCMS 체류 시간 1.51분 [E], MS m/z: 448 (M+H);

[1213] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.94 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.27 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 7.12-7.18 (m, 2 H), 7.07-7.11 (m, 1 H), 7.03 (dd, J=8.25, 1.47 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=12.61 Hz, 6 H), 3.50 (s, 2 H), 2.84 (q, J=7.61 Hz, 2 H), 2.69-2.74 (m, 4 H), 2.27-2.38 (m, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3 H).

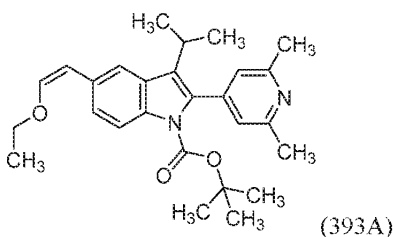
[1214] 실시예 393

[1215] 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-[2-(모르폴린-4-일)에틸]-3-(프로판-2-일)-1H-인돌



[1216]

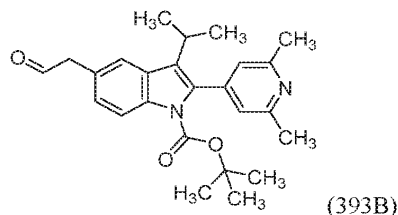
[1217] 중간체 393A: (Z)-tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-(2-에톡시비닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1218]

[1219] 스크류 마개 바이알에 들은 tert-부틸 5-브로모-2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.226 mmol), (Z)-1-에톡시-2-(트리부틸스탄닐)에텐 (0.094 mL, 0.282 mmol), 테트라-n-부틸암모늄 클로라이드 (69.0 mg, 0.248 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)염화팔라듐 (II) (4.75 mg, 6.77 μ mol)을 함유하는 혼합물에 DMF (2 mL)를 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝된 격막 마개를 장착하였다. 시스템을 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터의 바늘을 통해) 진공 하에 배기시키고, 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 3회 반복하였다. 바늘을 제거하고, 바이알을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 분리 깔때기에 붓고, 수성 10% LiCl 용액 (3 X 10 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (10 mL)으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4) 시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고 이스코 실리카 겔 24 g 이스코 칼럼에 충전하고, 이를 15분에 걸쳐 0%-50% 헥산/에틸아세테이트의 구배로 용리시켜 (Z)-tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-(2-에톡시비닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[1220] 중간체 393B: tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(2-옥소에틸)-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1221]

[1222] (Z)-tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-(2-에톡시비닐)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트를 THF (1 mL) 및 1 N HCl 수성 (100 μ L)에 재현탁시키고, 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 가열하였다, 실온으로 냉각시키고, 수성 K_2HPO_4 1.5 M (5 mL)을 사용하여 염기성화시키고, 에틸아세테이트로 추출하여 tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(2-옥소에틸)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.123 mmol, 54.5% 수율)을 수득하였다.

[1223] m/e (407, M+1).

[1224] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.84-9.82 (m, 1H), 8.29 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.96-6.91 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.61-2.59 (m, 6H), 1.36 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.27-1.24 (m, 9H).

[1225] 실시예 393:

[1226] tert-부틸 2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-5-(2-옥소에틸)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (35 mg, 0.086 mmol), 모르폴린 (15 mg, 0.17 mmol), 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (73.0 mg, 0.35 mmol)를 함유하는 혼합물을 THF (1 mL) 중에 현탁시키고, 한 방울의 아세트산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 에틸아세테이트 (4 mL)로 희석하고, 1N NaOH 수성 (2 X 1 mL)으로 세척하고, 에틸아세테이트 층을 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 50% TFA (1 mL)로 30분 동안 처리하고, 반응 혼합물을 농축 건조시키고, HPLC 용매 A 및 B의 혼합물 (4/1, 2 mL) (이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함) 중에 재용해시켰다. 샘플을 아크로디스크(Acrodisc), 13 mm, 0.45 마이크로미터 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하고, HPLC 정제를 위해 제공하였다. 조 물질을 하기 조건을 사용하여 정제용 LC/MS를 통해 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 4-(2-(2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)에틸)모르폴린 (18.5 mg, 0.049 mmol, 57% 수율)을 수득하였다.

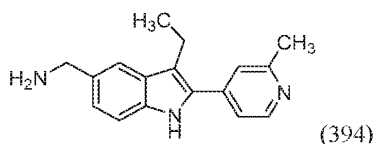
[1227] LCMS 체류 시간 0.84분 QC-ACN-TFA-XB].

[1228] MS m/z: 378.3 (M+H).

[1229] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09-11.04 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.01-6.94 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.48 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 3.34 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.81 (br t, J=7.7 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.50-2.40 (br m, 10H), 1.45-1.43 (d, J=7.0 Hz, 6H).

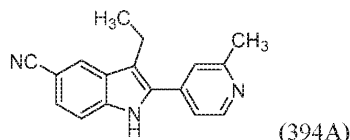
[1230] 실시예 394

[1231] [3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일]메탄아민



[1232]

[1233] 중간체 394A: 3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보니트릴



[1234]

[1235] 감압 격막이 장착된 20 ml 바이알에 tert-부틸 5-클로로-3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.270 mmol), 2 세대 Xphos 전촉매 (149 mg, 0.189 mmol), 페로시안화칼륨 (49.7 mg, 0.135 mmol), 및 디옥산 (4 mL)을 첨가하였다. 바이알을 배기시키고 N₂로 수회 퍼징하였다. 물 (4 mL) 중 아세트산 칼륨 (3.31 mg, 0.034 mmol)을 바이알에 첨가하였다. 바이알을 배기시키고 N₂로 수회 퍼징하였다. 바이알을 100℃로 1시간 동안 가열하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 염수 (25 ml) 및 EtOAc (25 ml)로 희석하였다. 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2x20 ml)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 발포체를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 이스코 기기 상에서 (25 g 실리카, 건조 로딩, 100% 헥산 → 100% EtOAc)을 사용하여 정제하였다. 유사 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 황갈색 고체를 수득하였다. 3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보니트릴 (64 mg, 0.245 mmol, 91% 수율)을 단리하였다.

[1236] LCMS (방법 A1) (t= 0.66분에서) (m+1 = 262)은 예상된 질량을 갖는 하나의 주요 생성물을 나타내었다.

[1237] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 2.95 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[1238] 실시예 394:

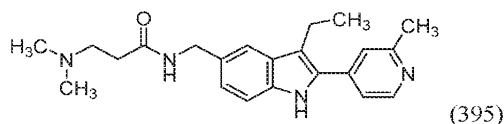
[1239] 건조되고, N₂ 플러싱된 25 ml 둥근 바닥 플라스크에 LAH (56 mg, 1.475 mmol) 및 THF (3 mL)를 첨가하였다. 플라스크를 빙조에서 0℃로 냉각시켰다. 3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-카르보니트릴 (64 mg, 0.245 mmol)을 THF (3 mL) 중에 용해시키고, 10분에 걸쳐 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 교반을 0℃에서 1시간 동안 계속하였다. LCMS는 출발 물질만이 존재함을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가의 LAH (56 mg, 1.475 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 1시간 동안 가열하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 천천히 얼음에 첨가하고, 수성 혼합물을 EtOAc (3x25 ml)로 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 건조시켜 갈색 오일 (42 mg)을 수득하였다. 오일을 DMF (2 ml)로 희석하고, 용액 중 1 ml를 SCP에 제공하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 용스트롬 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메탄아민 (9.8 mg, 0.037 mmol, 15% 수율)을 수득하였다.

[1240] LCMS 체류 시간 0.78분, M+H= 266 [방법 QC-ACN-TFA-XB].

[1241] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.27 (br. s., 1H), 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.27 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[1242] 실시예 395

[1243] 3-(디메틸아미노)-N-([3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일]메틸)프로판아미드



[1244]

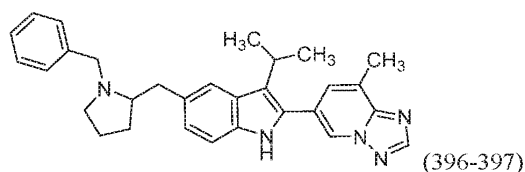
[1245] 1 드램 바이알에 3-(디메틸아미노)프로판산, HCl (17.37 mg, 0.113 mmol), EDC (21.67 mg, 0.113 mmol), HOBT (17.31 mg, 0.113 mmol), DMF (1 mL), 및 DIEA (0.026 mL, 0.151 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. (3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메탄아민 (20 mg, 0.075 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고, EtOAc (3x5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 수성 층을 N₂의 스트림 하에 농축시켰다. 두 분획 모두를 DMF (2mL) 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 옹스트롬 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 5-100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 3-(디메틸아미노)-N-((3-에틸-2-(2-메틸피리딘-4-일)-1H-인돌-5-일)메틸) 프로판아미드 (11.2 mg, 0.031 mmol, 41% 수율)을 수득하였다. LCMS 분석에 의한 추정 순도는 100%이었다.

[1246] LCMS 체류 시간 0.637분, M+H=365 [방법 QC-ACN-TFA-XB].

[1247] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 7.47 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.91 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 5H), 2.32 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.90 (s, 1H), 1.26 (t, J=7.4 Hz, 3H).

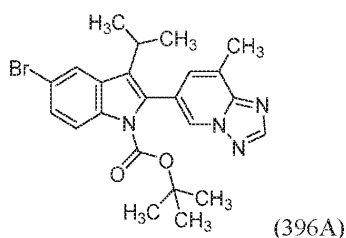
[1248] 실시예 396 및 397

[1249] 5-[(1-벤질피롤리딘-2-일)메틸]-2-{8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일}-3-(프로판-2-일)-1H-인돌



[1250]

[1251] 중간체 396A: tert-부틸 5-브로모-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트



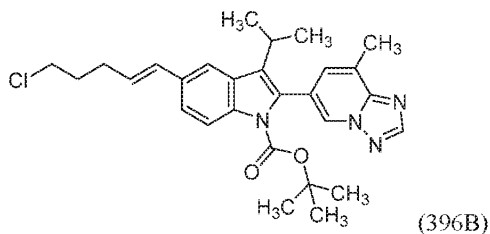
[1252]

[1253] 디옥산 (6.55 mL) 중 tert-부틸 5-브로모-2-아이오도-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.456 g, 0.983 mmol), 8-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (0.255 g, 0.983 mmol), 및 PdCl₂(dppf) (0.036 g, 0.049 mmol)의 용액에 3 M 수성 삼염기성 인산칼륨 (0.98 mL, 2.95 mmol)을 첨가하고, 2상 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 바이알을 밀봉하고, 70℃에서 교반하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 일부 불순물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/EtOAc 0-100%)를 통해 제거하여 정량적 수율 초과로 물질을 수득하였다 (추가된 반응에서 그대로 사용됨). tert-부틸 5-브로모-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.461 g, 0.983 mmol, 100% 수율)의 후속 반응을 위해 정량적인 회수를 고려하였다.

[1254] LCMS 체류 시간 1.22분 [방법 TS1].

[1255] MS (E+) m/z 469.1/471.1 (M+H/(M+2)+H).

[1256] 중간체 396B: (E)-tert-부틸 5-(5-클로로펜트-1-엔-1-일)-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1257]

[1258]

디옥산 (6.55 mL) 중 tert-부틸 5-브로모-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a] 피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.461 g, 0.983 mmol), (E)-2-(5-클로로펜트-1-엔-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.295 g, 1.278 mmol), 및 PdCl₂(dppf) (0.036 g, 0.049 mmol)의 용액에 3 M 수성 삼염기성 인산 칼륨 (0.983 mL, 2.95 mmol)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 90℃에서 교반하였다. 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 추가의 (E)-2-(5-클로로펜트-1-엔-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.100 g, 0.433 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 탈기하고, 90℃로 1시간 동안 더 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/EtOAc 0 - 60%)에 의해 정제하여 (E)-tert-부틸 5-(5-클로로펜트-1-엔-1-일)-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[1259]

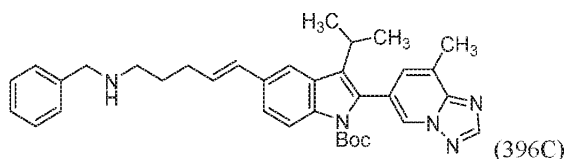
LCMS 체류 시간 1.24분 [방법 TS1].

[1260]

MS (E+) m/z 493.3 (M+H).

[1261]

중간체 396C: (E)-tert-부틸 5-(5-(벤질아미노)펜트-1-엔-1-일)-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트



[1262]

[1263]

(E)-tert-부틸 5-(5-클로로펜트-1-엔-1-일)-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (107 mg, 0.217 mmol)를 DMSO (0.54 mL) 중에 용해시켰다. TBAI (16 mg, 0.043 mmol) 및 벤질아민 (95 μl, 0.868 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 교반하면서 90℃로 가열하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석하였다. 반응 혼합물을 물로 2회 세척하고, 유기층을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, Hex/EtOAc 0-100%)에 의해 정제하여 (E)-tert-부틸 5-(5-(벤질아미노)펜트-1-엔-1-일)-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (68 mg, 0.121 mmol, 55.6% 수율)을 수득하였다.

[1264]

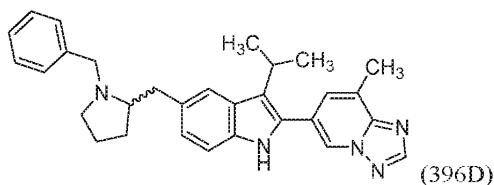
LCMS 체류 시간 0.93분 [방법 TS1].

[1265]

MS (E+) m/z 564.4 (M+H).

[1266]

중간체 396D: 6-(5-((1-벤질피롤리딘-2-일)메틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, TFA



[1267]

[1268]

DCM 중 (E)-tert-부틸 5-(5-(벤질아미노)펜트-1-엔-1-일)-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (68 mg, 0.121 mmol), TRIP 티오펜올 (28.5 mg, 0.121 mmol), 및 Ir(dF(CF₃)ppy)₂(bpy)PF₆ (2.4 mg, 2.4 μmol)의 용액을 4개의 반응 바이알에 균등하게 나누고, 농축 건조시켰다.

다. 각각의 바이알에 디옥산 0.6 mL를 첨가하고, 이어서 각각의 바이알을 용액을 통해 질소를 버블링시킴으로써 10분 동안 탈기하였다. 각각의 바이알을 밀봉하고, 케실(Kessil) 브랜드 34 W 청색 LED 램프로 조사하였다. 2개의 바이알을 30분에 정지시키고, 나머지 2개를 60분에 정지시켰다. 4개의 모든 바이알을 합하고, 농축시키고, DCM (3 mL) 중에 녹였다. TFA (3 mL)을 첨가하였다. 1시간 후, 용액을 농축시키고, DCM에 녹이고, 1.5 M K_2HPO_4 용액으로 중화시켰다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이 물질을 DMF에 녹이고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 다음 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 6-(5-((1-벤질피롤리딘-2-일)메틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로 [1,5-a]피리딘, TFA (15.5 mg, 0.025 mmol, 21.13% 수율)을 수득하였다.

[1269] LCMS 체류 시간 1.37 [QC-ACN-TFA-XB].

[1270] MS (E+) m/z 464.4 (M+H).

[1271] 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40-8.17 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.39 (br d, J=12.7 Hz, 1H), 4.27 (br d, J=12.5 Hz, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.10-1.74 (m, 4H), 1.45 (dd, J=18.8, 6.9 Hz, 6H).

[1272] 실시예 396 및 397:

[1273] 이 물질 6-(5-((1-벤질피롤리딘-2-일)메틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, TFA (14.1 mg, 0.024 mmol)의 일부를 DCM에 녹이고, 수성 1.5 M K_2HPO_4 이염기성 용액으로 중화시켰다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5.72 mg을 수득하였다. 물질을 키랄 분해에 의해 베르게르(Berger) 정제용 SFC MGII 상에서 키랄 OD 25 x 3 cm, 5 μ m 칼럼으로 분리하였다. 이동상 70/30 CO_2 /MeOH, 0.1% DEA 포함, 유량 85.0 mL/분. 220 nm에서 검출. 주입 부피 MeOH 2.5 mL 중에 용해시킨 5.72 mg 중 1 mL. 분획을 농축시켜 실시예 396 및 397을 수득하였다.

[1274] 실시예 396 (이성질체 1): (1.35 mg, 2.65 μ mol, 10.86% 수율).

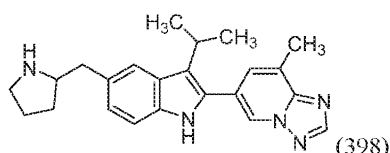
[1275] LCMS 체류 시간 0.76분 [방법 TS1] MS (E+) m/z 464.2

[1276] 실시예 397 (이성질체 2): (1.28 mg, 2.485 μ mol, 10.18% 수율).

[1277] LCMS 체류 시간 0.76분 [방법 TS1] MS (E+) m/z 464.3 (M+H).

[1278] 실시예 398

[1279] 2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-(프로판-2-일)-5-[(피롤리딘-2-일) 메틸]-1H-인돌



[1280]

[1281] (E)-tert-부틸 5-(5-(벤질아미노)펜트-1-엔-1-일)-3-이소프로필-2-(8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카복실레이트 (62 mg, 0.110 mmol), TRIP 티오페놀 (26.0 mg, 0.110 mmol), 및 $Ir(dF(CF_3)ppy)_2(bpy)PF_6$ (2.2 mg, 2.2 μ mol)을 반응 바이알에 첨가하였다. 물질을 디옥산 (2.2 mL) 중에 용해시키고, 생성된 용액을 용액을 통해 질소를 10분 동안 버블링시킴으로써 탈기하였다. 바이알을 밀봉하고, 2개의 케실 브랜드 34 W 청색 LED 램프로 22시간 동안 조사하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, DCM (2.2 mL) 중에 녹이고, TFA (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고,

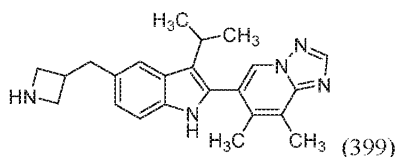
DCM 중에 녹이고, 1.5 M K_2HPO_4 수용액으로 중성화시켰다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 DMF 중에 녹이고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 10-70% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 다음 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 0-60% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 6-(3-이소프로필-5-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-인돌-2-일)-8-메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (2.4 mg, 6.36 μ mol, 5.78% 수율)을 수득하였다.

[1282] LCMS 체류 시간 1.19분 [QC-ACN-TFA-XB] MS (E+) m/z 374.1 (M+H).

[1283] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 3.24 (dt, J=13.9, 7.0 Hz, 1H), 3.09 (br s, 1H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.84 (br dd, J=13.3, 7.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.92-1.68 (m, 4H), 1.54 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 1.46-1.35 (m, 6H).

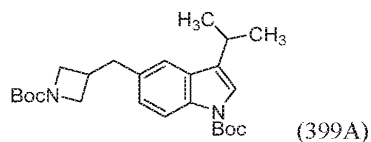
[1284] 실시예 399

[1285] 5-[(아제티딘-3-일)메틸]-2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-(프로판-2-일)-1H-인돌



[1286]

[1287] 중간체 399A: tert-부틸 5-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)메틸)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



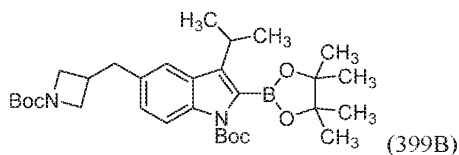
[1288]

[1289] tert-부틸 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (310 mg, 0.917 mmol), tert-부틸 3-(브로모메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (458 mg, 1.833 mmol), 트리스(트리메틸실릴)실란 (342 mg, 1.375 mmol), $Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy)PF_6$ (10 mg, 9.2 μ mol), 및 Na_2CO_3 (389 mg, 3.67 mmol)을 교반용 막대가 들은 테플론 스크류 마개 바이알에 넣었다. 디옥산 (7.3 mL)을 첨가하고, 현탁액을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 개별 바이알에 니켈(II) 클로라이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물 (10.1 mg, 0.046 mmol) 및 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘 (14.8 mg, 0.055 mmol)을 첨가하고, 이를 배기시키고, 질소 기체에 이어서 디옥산 (1.8 mL)으로 재충전하였다. 이 용액을 질소 기체로 10분 동안 탈기하고, 교반하였다. 생성된 용액을 반응 용액에 첨가한 다음, 반응 혼합물을 질소 기체로 추가로 10분 동안 탈기하였다. 생성된 현탁액을 교반하면서 블록에 두고, 2 케실 브랜드 34 W 청색 LED 램프로 17시간 동안 조사하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 큰 시린지 필터를 통해 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (Hex/DCM 0 - 100%)에 의해 정제하여 tert-부틸 5-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)메틸)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (반응의 부산물로서 tert-부틸 3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트로 오염됨)를 수득하였다.

[1290] LCMS 체류 시간 1.20분 [방법 TS1] MS (E+) m/z 429.1 (M+H).

[1291] 1H NMR (499 MHz, 클로로포름- d) δ 8.06-7.95 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.09 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.69 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 3.00 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[1292] 중간체 399B: tert-부틸 5-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)메틸)-3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트



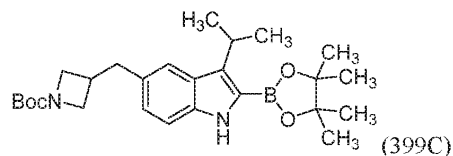
[1293]

[1294] 질소 분위기 하에 건조 THF (7.25 mL) 중 tert-부틸 5-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)메틸)-3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (1.45 mmol) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.59 mL, 2.90 mmol)을 함유하는 용액을 -78℃로 냉각시키고, LDA (THF 중 2M) (3.63 mL, 7.26 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 -30℃로 30분에 걸쳐 가온하고, -30℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액, 물, 및 DCM으로 처리하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/EtOAc 0-40%)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/DCM 0-60%)에 의해 다시 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하여 tert-부틸 5-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일) 메틸)-3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (이전 반응으로부터의 부산물인 tert-부틸 3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트로 오염됨)를 수득하였다.

[1295] LCMS 체류 시간 1.27분 [방법 TS1] MS (E+) m/z 555.1 (M+H).

[1296] ¹H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.68 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 3.18 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 2.98 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.90-2.79 (m, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (s, 12H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[1297] 중간체 399C: tert-부틸 3-((3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트

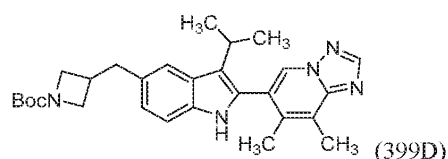


[1298]

[1299] tert-부틸 5-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)메틸)-3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (1.35 mmol)를 교반하면서 질소 분위기 하에 테플론 스크류 마개 바이알에 넣었다. 바이알을 160℃에서 가열 블록에 넣고, 반응 혼합물을 2.5시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 이 물질을 냉각시키고, DCM에 녹이고, 농축시켜 회백색 발포체, tert-부틸 3-((3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (이전 단계로부터의 부산물인 tert-부틸 3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트로 오염됨)를 수득하였다.

[1300] LCMS 체류 시간 1.17분 [방법 TS1] MS (E+) m/z 455.1 (M+H).

[1301] 중간체 399D: tert-부틸 3-((2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트



[1302]

[1303] 디옥산 (2.64 mL) 중 tert-부틸 3-((3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (0.396 mmol), 6-브로모-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (99 mg, 0.436 mmol), 및 XPhos 2 세대 전촉매 (15.6 mg, 0.020 mmol)의 용액에 3 M 수성 삼염기성 인산칼륨

(0.40 mL, 1.19 mmol)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 65°C에서 교반하였다. 1.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산/EtOAc 0-100%)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-((2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (128 mg, 0.270 mmol, 68.2% 수율)을 수득하였다.

[1304] LCMS 체류 시간 1.02분 [방법 TS1] MS (E+) m/z 474.3 (M+H).

[1305] 실시예 399:

[1306] 실온에서 DCM (5.4 mL) 중 tert-부틸 3-((2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (128 mg, 0.270 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl, 4M (1.35 mL, 5.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 농축시켜 조 6-(5-(아제티딘-3-일메틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, HCl을 수득하였다.

[1307] LCMS 체류 시간 0.73분 [방법 TS1] MS (E+) m/z 374.3 (M+H).

[1308] 이 물질 중 일부 (대략 1/9, 0.030 mmol)을 몇 방울의 Et₃N과 함께 DMF 중에 녹이고, 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 6-(5-(아제티딘-3-일메틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘 (4.0 mg, 10.28 μmol, 34% 수율)을 수득하였다.

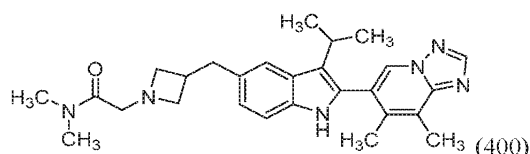
[1309] LCMS 체류 시간 1.18분 [QC-ACN-AA-XB].

[1310] MS (E+) m/z 373.9 (M+H).

[1311] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.94 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 3.84-3.51 (m, 3H), 3.06-2.78 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.30 (br s, 6H).

[1312] 실시예 400

[1313] 2-{3-[(2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-(프로판-2-일)-1H-인돌-5-일)메틸]아제티딘-1-일}-N,N-디메틸아세트아미드



[1314]

[1315] 6-(5-(아제티딘-3-일메틸)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-7,8-디메틸-[1,2,4] 트리아졸로[1,5-a]피리딘, HCl (15.8 mg, 0.0384 mmol)을 DMF (1 mL) 중에 용해시켰다. Et₃N (0.04 mL, 0.3 mmol) 및 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (9.34 mg, 0.077 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 몇 방울의 물 및 DMF로 희석하고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 2-(3-((2-(7,8-디메틸-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)메틸)아제티딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (3.1 mg, 6.42 μmol, 16.72% 수율)을 수득하였다.

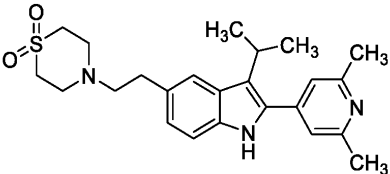
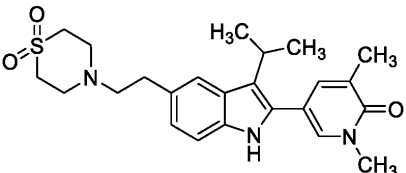
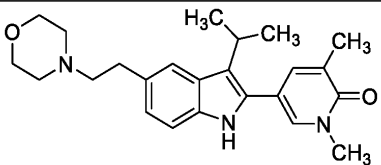
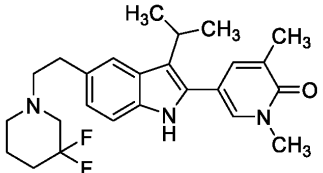
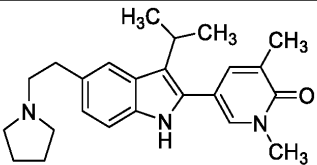
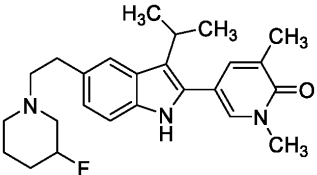
[1316] LCMS 체류 시간 1.25 [QC-ACN-AA-XB] MS (E+) m/z 459.1 (M+H).

[1317] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.94 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.2

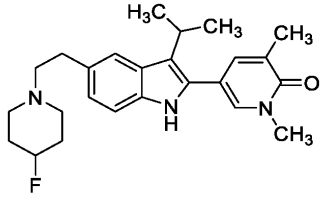
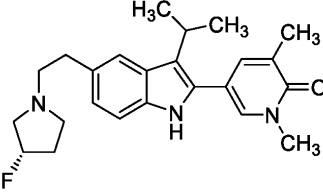
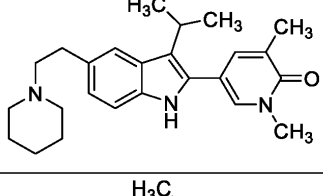
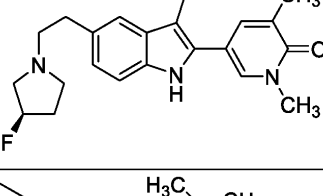
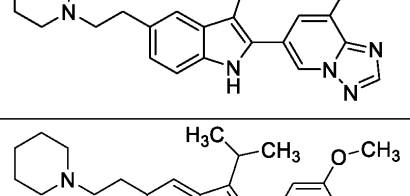
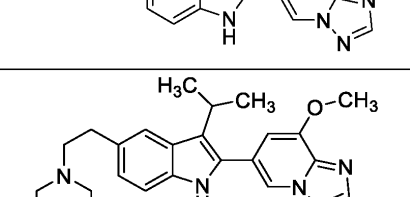

Hz, 1H), 6.92 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.29 (br s, 6H).

[1318] 하기 실시예를 상기 실시예를 제조하기 위해 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

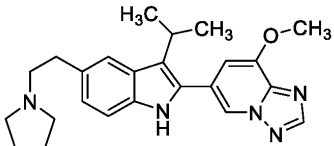
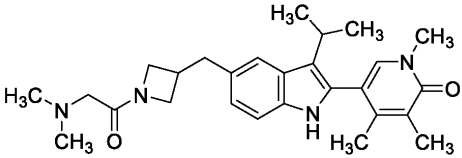
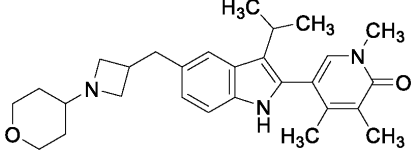
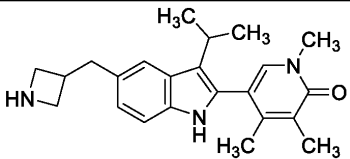
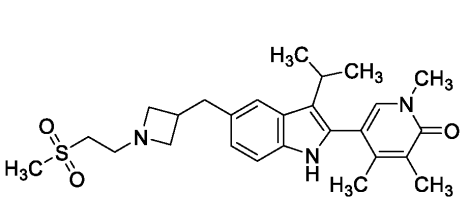
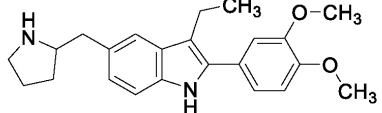
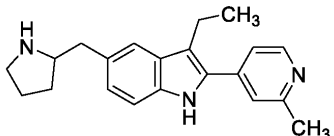
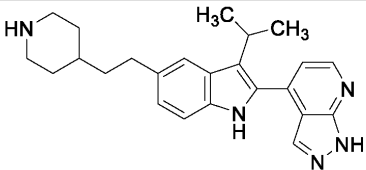
[1319] 표 42

| Ex. No. | 구조 | Mol Wt. | LCMS MH ⁺ | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|---|---------|----------------------|-----------|---------------|
| 401 |  | 425.6 | 426.1 | 0.84 | QC-ACN-TFA-XB |
| 402 |  | 441.6 | 442.2 | 1.91 | QC-ACN-AA-XB |
| 403 |  | 393.5 | 394.0 | 1.59 | QC-ACN-AA-XB |
| 404 |  | 427.5 | 428.0 | 2.11 | QC-ACN-AA-XB |
| 405 |  | 377.5 | 378.1 | 1.28 | QC-ACN-AA-XB |
| 406 |  | 409.5 | 410.1 | 1.25 | QC-ACN-TFA-XB |

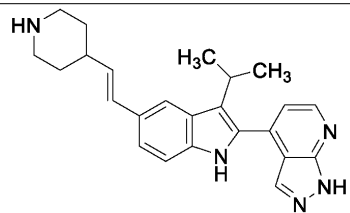
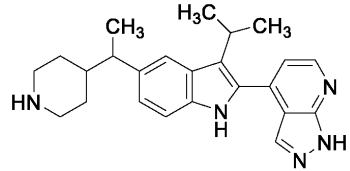
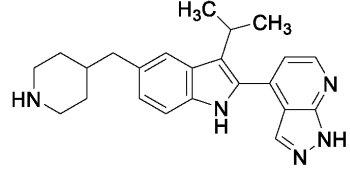
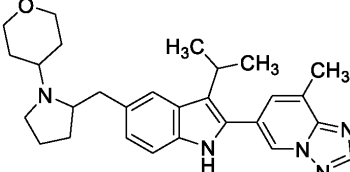
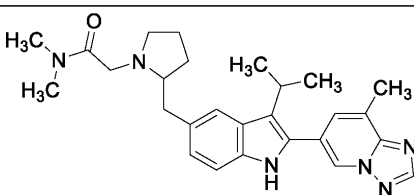
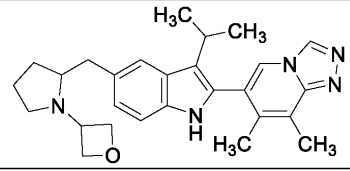
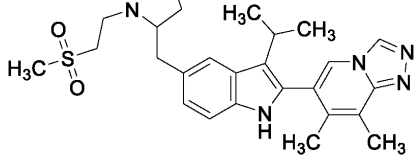
[1320]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 407 |  | 409.5 | 410.4 | 1.46 | QC-ACN-AA-XB |
| 408 |  | 395.5 | 396.3 | 1.43 | QC-ACN-AA-XB |
| 409 |  | 391.6 | 392.4 | 1.25 | QC-ACN-TFA-XB |
| 410 |  | 395.5 | 396.3 | 1.41 | QC-ACN-AA-XB |
| 411 |  | 419.5 | 419.9 | 1.56 | QC-ACN-AA-XB |
| 412 |  | 417.6 | 417.9 | 1.41 | QC-ACN-AA-XB |
| 413 |  | 432.6 | 433.2 | 1.3 | QC-ACN-AA-XB |

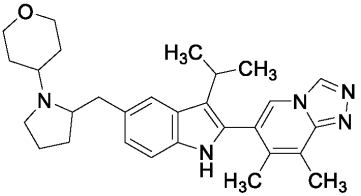
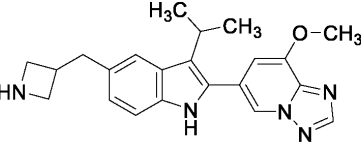
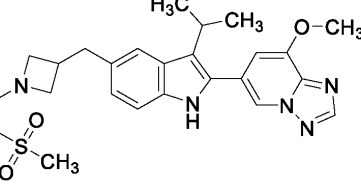
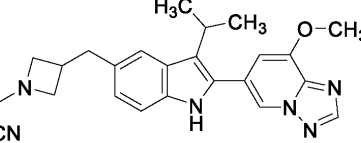
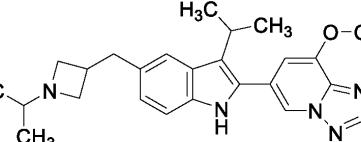
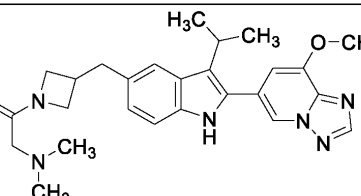
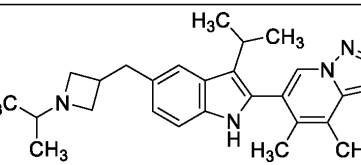
[1321]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 414 |  | 403.5 | 404.0 | 1.17 | QC-ACN-AA-XB |
| 415 |  | 448.6 | 449.1 | 1.26 | QC-ACN-AA-XB |
| 416 |  | 447.6 | 448.0 | 1.23 | QC-ACN-AA-XB |
| 417 |  | 363.5 | 364.3 | 1.08 | QC-ACN-TFA-XB |
| 418 |  | 469.6 | 470.5 | 1.23 | QC-ACN-AA-XB |
| 419 |  | 364.5 | 365.4 | 1.25 | QC-ACN-AA-XB |
| 420 |  | 319.5 | 320.2 | 0.7 | QC-ACN-TFA-XB |
| 421 |  | 387.5 | 388.1 | 1.17 | QC-ACN-AA-XB |

[1322]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 422 |  | 385.5 | 386.1 | 1.09 | QC-ACN-AA-XB |
| 423 |  | 387.5 | 388.3 | 1.14 | QC-ACN-TFA-XB |
| 424 |  | 373.5 | 374.2 | 1.03 | QC-ACN-TFA-XB |
| 425 |  | 457.6 | 458.4 | 1.29 | QC-ACN-AA-XB |
| 426 |  | 458.6 | 458.9 | 1.4 | QC-ACN-AA-XB |
| 427 |  | 443.6 | 444.1 | 1.3 | QC-ACN-AA-XB |
| 428 |  | 493.7 | 494.3 | 1.12 | QC-ACN-TFA-XB |

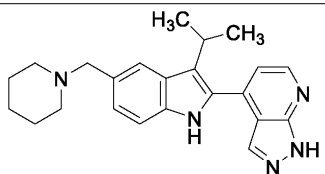
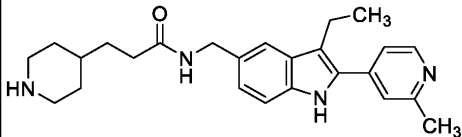
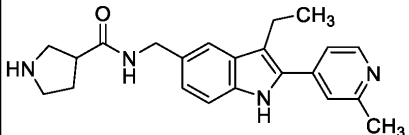
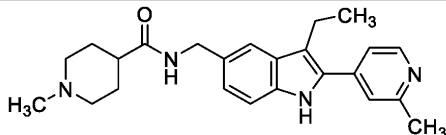
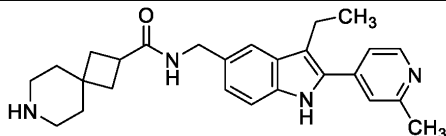
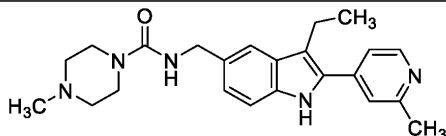
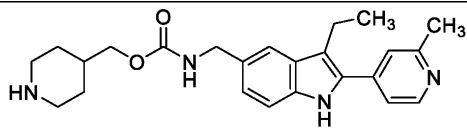
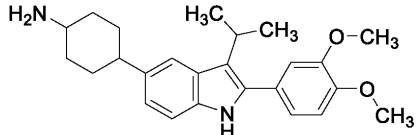
[1323]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 429 |  | 471.6 | 472.5 | 0.94 | QC-ACN-TFA-XB |
| 430 |  | 375.5 | 376.3 | 1.05 | QC-ACN-AA-XB |
| 431 |  | 481.6 | 482.4 | 1.13 | QC-ACN-TFA-XB |
| 432 |  | 414.5 | 414.9 | 1.68 | QC-ACN-AA-XB |
| 433 |  | 417.6 | 418.2 | 1.25 | QC-ACN-AA-XB |
| 434 |  | 460.6 | 461.0 | 1.26 | QC-ACN-AA-XB |
| 435 |  | 415.6 | 416.4 | 1.28 | QC-ACN-AA-XB |

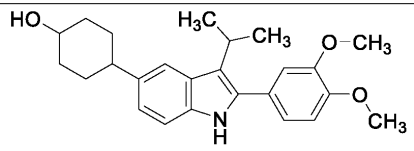
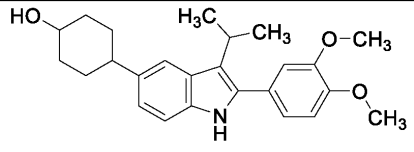
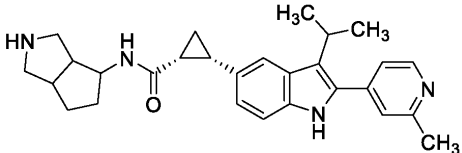
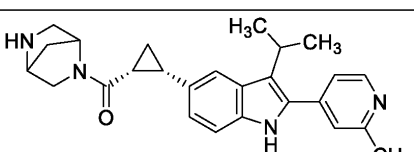
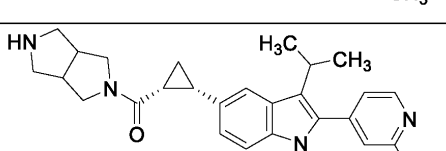
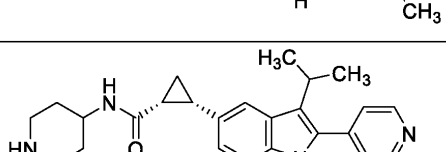
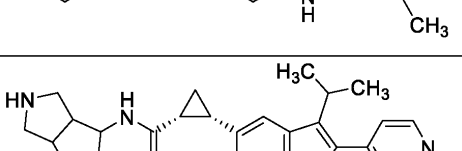
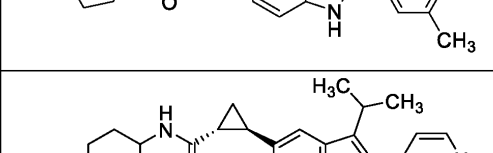
[1324]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|------|---------------|
| 436 | | 458.6 | 459.1 | 1.22 | QC-ACN-TFA-XB |
| 437 | | 479.6 | 480.0 | 1.17 | QC-ACN-TFA-XB |
| 438 | | 403.5 | 404.1 | 1.31 | QC-ACN-TFA-XB |
| 439 | | 474.6 | 475.4 | 1.31 | QC-ACN-TFA-XB |
| 440 | | 389.5 | 390.1 | 1.18 | QC-ACN-AA-XB |
| 441 | | 461.6 | 462.2 | 1.38 | QC-ACN-AA-XB |
| 442 | | 388.5 | 389.1 | 1.09 | QC-ACN-AA-XB |

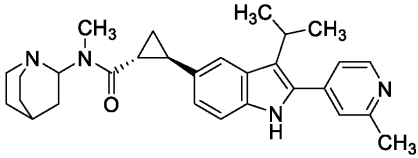
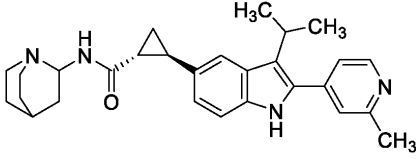
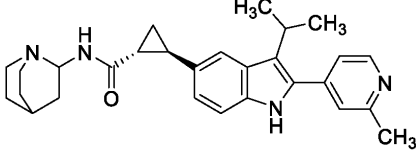
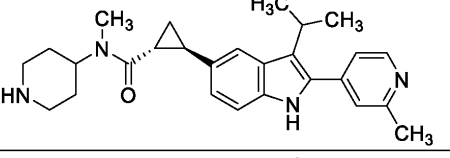
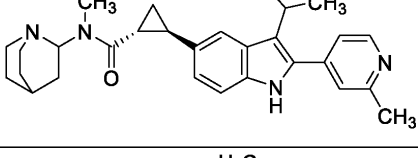
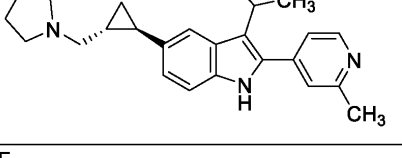
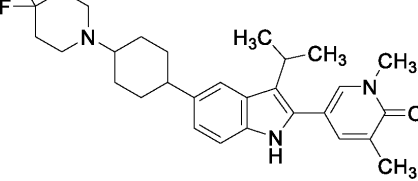
[1325]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 443 |  | 373.5 | 374.1 | 1.13 | QC-ACN-AA-XB |
| 444 |  | 404.6 | 405.3 | 0.96 | QC-ACN-AA-XB |
| 445 |  | 362.5 | 363.4 | 0.94 | QC-ACN-AA-XB |
| 446 |  | 390.5 | 391.4 | 0.93 | QC-ACN-AA-XB |
| 447 |  | 416.6 | 417.2 | 0.76 | QC-ACN-TFA-XB |
| 448 |  | 391.5 | 392.1 | 1.33 | QC-ACN-AA-XB |
| 449 |  | 406.5 | 407.4 | 0.78 | QC-ACN-TFA-XB |
| 450 |  | 392.5 | 393.1 | 1.5 | QC-ACN-AA-XB |

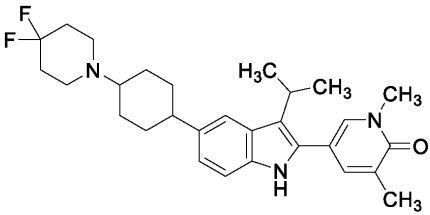
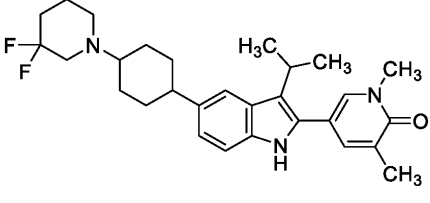
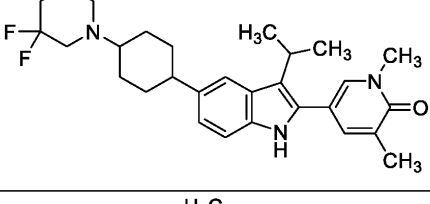
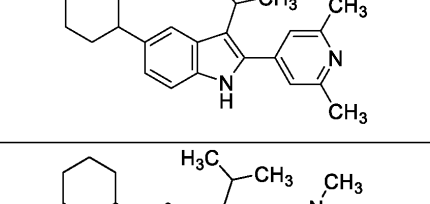
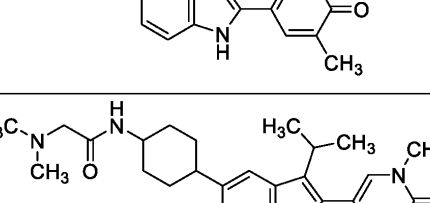
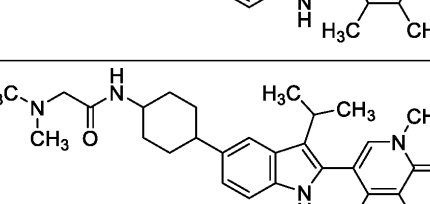

[1326]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 451 |  | 393.5 | 394.3 | 1.87 | QC-ACN-AA-XB |
| 452 |  | 393.5 | 394.1 | 2.01 | QC-ACN-TFA-XB |
| 453 |  | 442.6 | 443.4 | 1.7 | QC-ACN-AA-XB |
| 454 |  | 414.6 | 415.0 | 1.17 | QC-ACN-AA-XB |
| 455 |  | 428.6 | 429.3 | 0.86 | QC-ACN-TFA-XB |
| 456 |  | 416.6 | 417.3 | 0.88 | QC-ACN-TFA-XB |
| 457 |  | 442.6 | 443.1 | 0.9 | QC-ACN-TFA-XB |
| 458 |  | 458.7 | 459.2 | 0.98 | QC-ACN-TFA-XB |

[1327]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 459 |  | 456.6 | 457.4 | 0.96 | QC-ACN-TFA-XB |
| 460 |  | 442.6 | 443.4 | 1.63 | QC-ACN-AA-XB |
| 461 |  | 442.6 | 443.4 | 1.64 | QC-ACN-AA-XB |
| 462 |  | 430.6 | 431.4 | 1.59 | QC-ACN-AA-XB |
| 463 |  | 456.6 | 457.1 | 1.28 | QC-ACN-AA-XB |
| 464 |  | 373.5 | 374.2 | 1.36 | QC-ACN-AA-XB |
| 465 |  | 481.6 | 482.4 | 2.16 | QC-ACN-AA-XB |

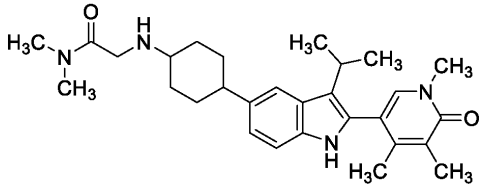
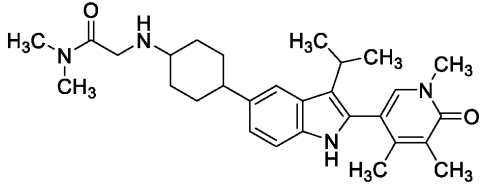
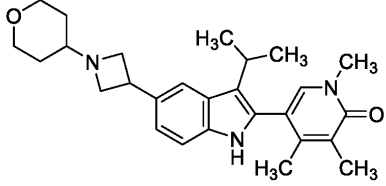
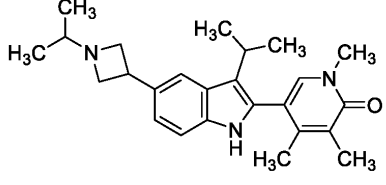
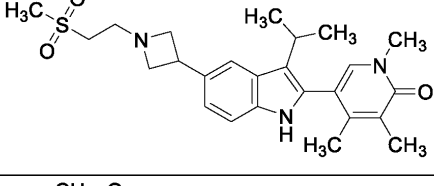
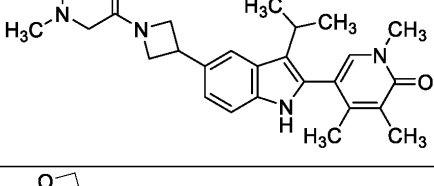
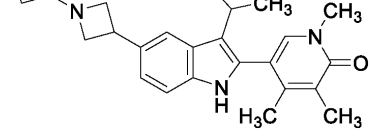
[1328]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 466 |  | 481.6 | 482.1 | 1.4 | QC-ACN-TFA-XB |
| 467 |  | 481.6 | 481.9 | 1.34 | QC-ACN-TFA-XB |
| 468 |  | 481.6 | 482.4 | 2.59 | QC-ACN-AA-XB |
| 469 |  | 346.5 | 346.9 | 2.18 | QC-ACN-TFA-XB |
| 470 |  | 362.5 | 363.4 | 2.62 | QC-ACN-TFA-XB |
| 471 |  | 476.7 | 477.2 | 1.51 | QC-ACN-AA-XB |
| 472 |  | 476.7 | 477.2 | 1.36 | QC-ACN-AA-XB |

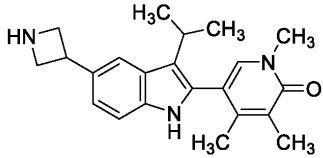
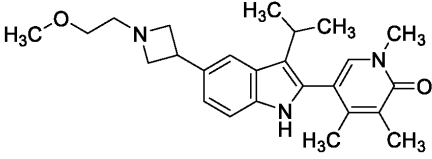
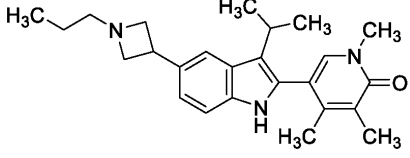
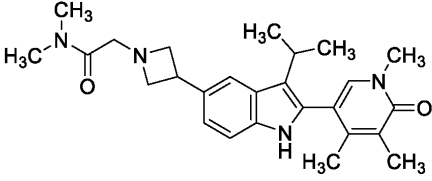
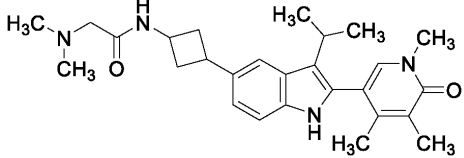
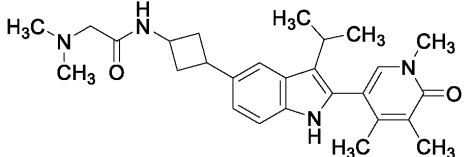
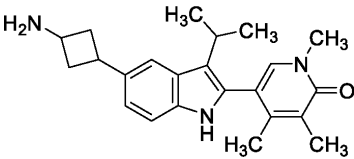
[1329]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|------|---------------|
| 473 | | 476.7 | 477.5 | 1.47 | QC-ACN-AA-XB |
| 474 | | 447.6 | 447.9 | 1.49 | QC-ACN-AA-XB |
| 475 | | 419.6 | 420.3 | 1.31 | QC-ACN-AA-XB |
| 476 | | 419.6 | 420.3 | 1.21 | QC-ACN-AA-XB |
| 477 | | 447.6 | 448.1 | 1.34 | QC-ACN-AA-XB |
| 478 | | 447.6 | 448.0 | 1.37 | QC-ACN-TFA-XB |

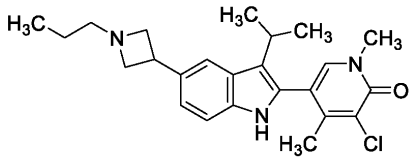
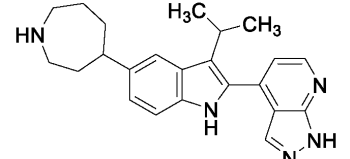
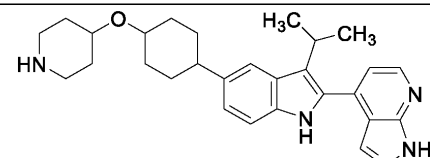
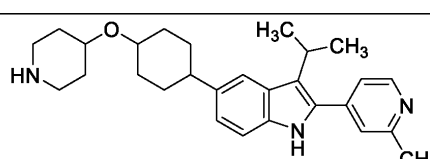
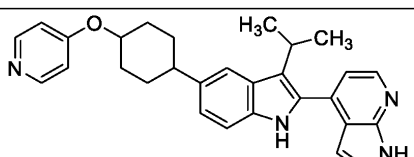
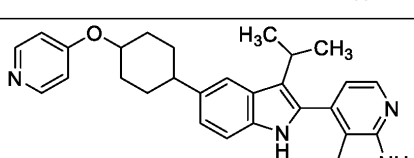
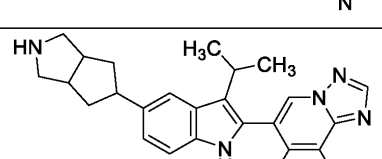
[1330]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 479 |  | 476.7 | 477.5 | 1.21 | QC-ACN-AA-XB |
| 480 |  | 476.7 | 477.4 | 1.4 | QC-ACN-AA-XB |
| 481 |  | 433.6 | 434.2 | 1.23 | QC-ACN-TFA-XB |
| 482 |  | 391.6 | 392.2 | 1.27 | QC-ACN-TFA-XB |
| 483 |  | 455.6 | 455.9 | 1.28 | QC-ACN-AA-XB |
| 484 |  | 434.6 | 435.0 | 1.18 | QC-ACN-AA-XB |
| 485 |  | 405.5 | 406.3 | 1.33 | QC-ACN-AA-XB |

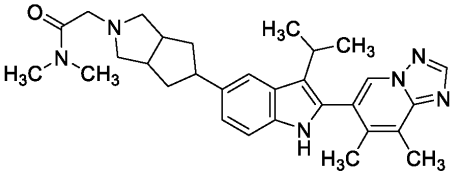
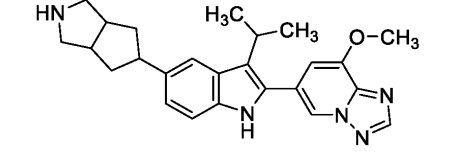
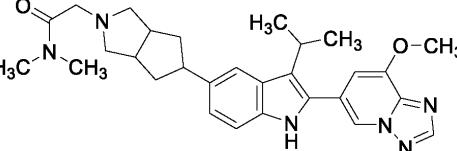
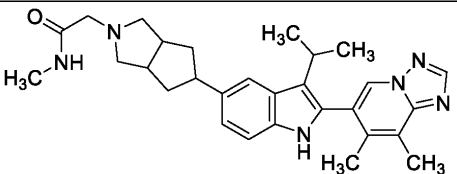
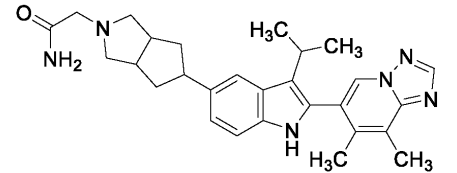
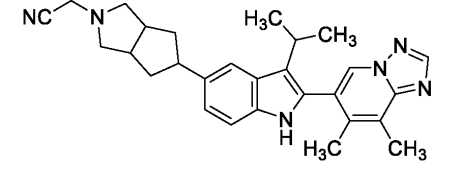
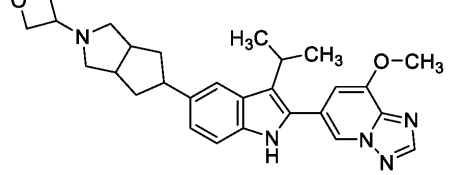
[1331]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 486 |  | 349.5 | 350.3 | 0.95 | QC-ACN-AA-XB |
| 487 |  | 407.6 | 408.5 | 1.2 | QC-ACN-AA-XB |
| 488 |  | 391.6 | 391.9 | 1.38 | QC-ACN-AA-XB |
| 489 |  | 434.6 | 435.4 | 1.06 | QC-ACN-TFA-XB |
| 490 |  | 448.6 | 449.6 | 1.48 | QC-ACN-AA-XB |
| 491 |  | 448.6 | 449.2 | 1.46 | QC-ACN-AA-XB |
| 492 |  | 363.5 | 364.1 | 1.24 | QC-ACN-AA-XB |

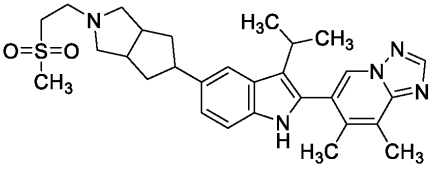
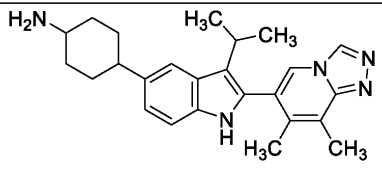
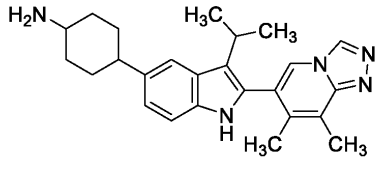
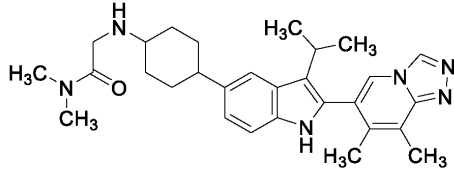
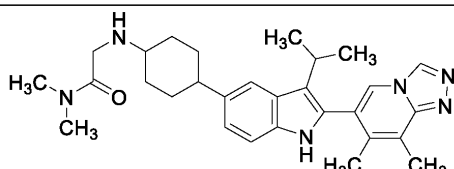
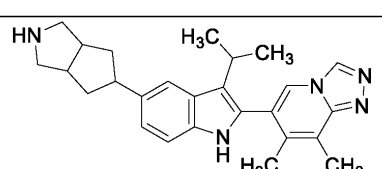
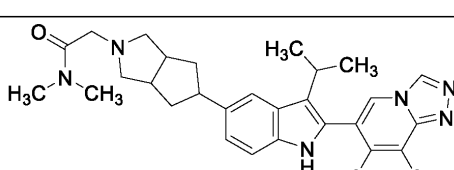
[1332]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 500 |  | 412.0 | 412.1 | 1.38 | QC-ACN-AA-XB |
| 501 |  | 373.5 | 374.3 | 0.94 | QC-ACN-TFA-XB |
| 502 |  | 457.6 | 458.3 | 1.47 | QC-ACN-AA-XB |
| 503 |  | 431.6 | 432.3 | 1.24 | QC-ACN-TFA-XB |
| 504 |  | 451.6 | 452.1 | 1.92 | QC-ACN-AA-XB |
| 505 |  | 451.6 | 452.3 | 1.98 | QC-ACN-AA-XB |
| 506 |  | 413.6 | 414.4 | 1.36 | QC-ACN-AA-XB |

[1334]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 507 |  | 498.7 | 499.0 | 1.75 | QC-ACN-AA-XB |
| 508 |  | 415.5 | 416.3 | 1.26 | QC-ACN-TFA-XB |
| 509 |  | 500.6 | 501.6 | 1.46 | QC-ACN-AA-XB |
| 510 |  | 484.6 | 485.4 | 1.82 | QC-ACN-AA-XB |
| 511 |  | 470.6 | 471.4 | 1.72 | QC-ACN-AA-XB |
| 512 |  | 452.6 | 453.4 | 1.42 | QC-ACN-TFA-XB |
| 513 |  | 471.6 | 472.4 | 1.77 | QC-ACN-AA-XB |

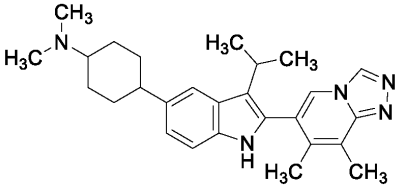
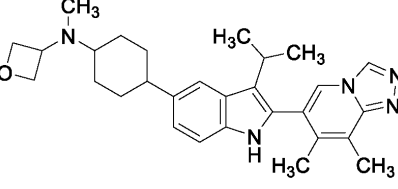
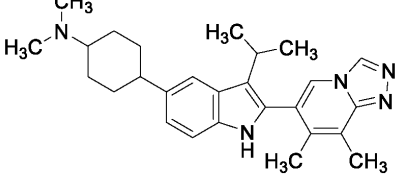
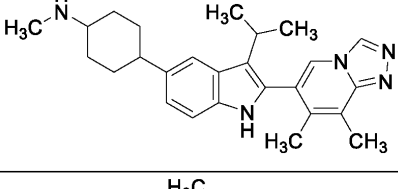
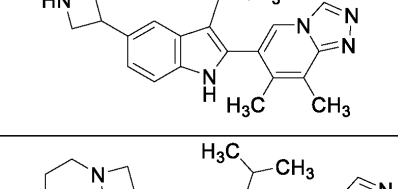
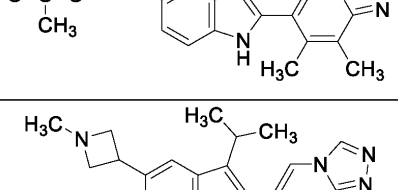
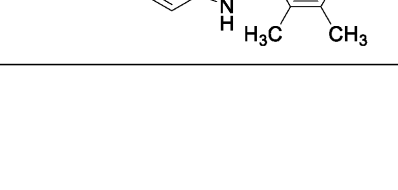
[1335]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 514 |  | 519.7 | 520.2 | 2 | QC-ACN-AA-XB |
| 515 |  | 401.6 | 402.1 | 1.28 | QC-ACN-AA-XB |
| 516 |  | 401.6 | 402.1 | 1.15 | QC-ACN-TFA-XB |
| 517 |  | 486.7 | 487.3 | 1.12 | QC-ACN-TFA-XB |
| 518 |  | 486.7 | 487.2 | 1.29 | QC-ACN-AA-XB |
| 519 |  | 413.6 | 413.9 | 1.16 | QC-ACN-AA-XB |
| 520 |  | 498.7 | 499.4 | 1.41 | QC-ACN-AA-XB |

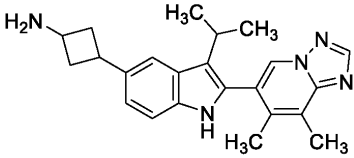
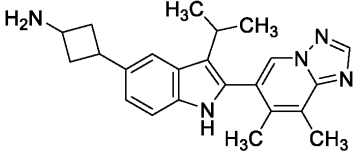
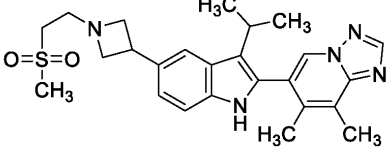
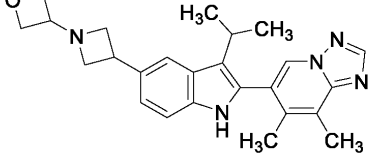
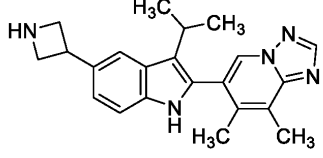
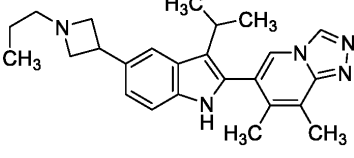
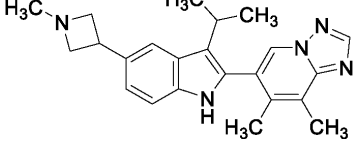
[1336]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|------|---------------|
| 521 | | 498.7 | 499.3 | 1.16 | QC-ACN-TFA-XB |
| 522 | | 469.6 | 470.0 | 1.83 | QC-ACN-AA-XB |
| 523 | | 457.6 | 458.4 | 1 | QC-ACN-TFA-XB |
| 524 | | 457.6 | 458.4 | 1.59 | QC-ACN-AA-XB |
| 525 | | 415.6 | 416.0 | 1.33 | QC-ACN-AA-XB |
| 526 | | 471.6 | 472.2 | 1.08 | QC-ACN-TFA-XB |

[1337]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 527 |  | 429.6 | 430.2 | 1.01 | QC-ACN-TFA-XB |
| 528 |  | 471.6 | 472.2 | 1.4 | QC-ACN-AA-XB |
| 529 |  | 429.6 | 430.4 | 1.09 | QC-ACN-TFA-XB |
| 530 |  | 415.6 | 416.0 | 1.22 | QC-ACN-AA-XB |
| 531 |  | 359.5 | 360.2 | 1.02 | QC-ACN-TFA-XB |
| 532 |  | 465.6 | 465.9 | 1.39 | QC-ACN-AA-XB |
| 533 |  | 373.5 | 374.2 | 1.13 | QC-ACN-AA-XB |

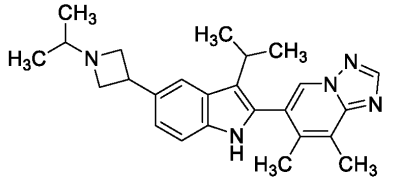
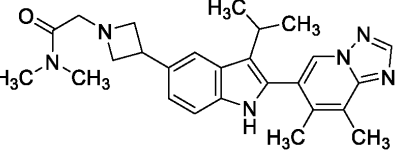
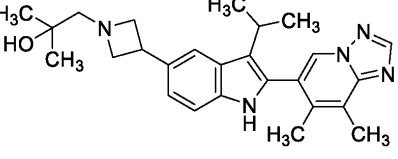
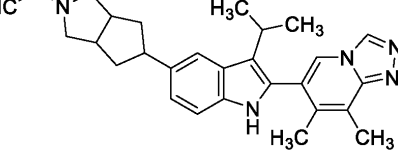
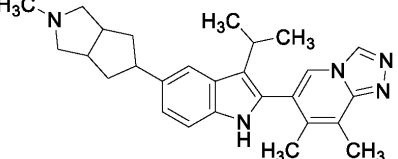
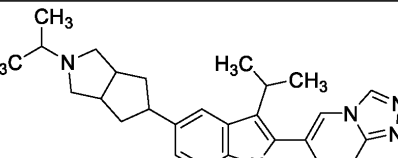
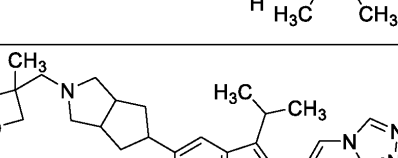
[1338]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 541 |  | 373.5 | 373.9 | 1.1 | QC-ACN-AA-XB |
| 542 |  | 373.5 | 374.1 | 1.19 | QC-ACN-AA-XB |
| 543 |  | 465.6 | 466.4 | 1.08 | QC-ACN-TFA-XB |
| 544 |  | 415.5 | 416.4 | 1.45 | QC-ACN-AA-XB |
| 545 |  | 359.5 | 360.2 | 1.08 | QC-ACN-AA-XB |
| 546 |  | 401.6 | 402.0 | 1.12 | QC-ACN-AA-XB |
| 547 |  | 373.5 | 374.0 | 1.22 | QC-ACN-TFA-XB |

[1340]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|------|---------------|
| 548 | | 416.5 | 417.2 | 1.33 | QC-ACN-AA-XB |
| 549 | | 415.6 | 416.2 | 1.22 | QC-ACN-AA-XB |
| 550 | | 417.6 | 418.0 | 1.04 | QC-ACN-AA-XB |
| 551 | | 440.6 | 441.2 | 1.2 | QC-ACN-TFA-XB |
| 552 | | 430.6 | 431.1 | 1.2 | QC-ACN-TFA-XB |
| 553 | | 398.5 | 399.2 | 1.73 | QC-ACN-AA-XB |
| 554 | | 469.6 | 470.4 | 1.46 | QC-ACN-AA-XB |

[1341]

| | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|---------------|
| 555 |  | 401.6 | 402.3 | 1.21 | QC-ACN-TFA-XB |
| 556 |  | 444.6 | 445.1 | 1.33 | QC-ACN-AA-XB |
| 557 |  | 431.6 | 432.4 | 1.12 | QC-ACN-TFA-XB |
| 558 |  | 452.6 | 453.4 | 1.18 | QC-ACN-TFA-XB |
| 559 |  | 427.6 | 428.4 | 1.2 | QC-ACN-AA-XB |
| 560 |  | 455.7 | 456.2 | 1.41 | QC-ACN-AA-XB |
| 561 |  | 497.7 | 498.0 | 1.61 | QC-ACN-AA-XB |

[1342]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|------|---------------|
| 562 | | 483.7 | 484.4 | 1.58 | QC-ACN-AA-XB |
| 563 | | 497.7 | 498.2 | 1.48 | QC-ACN-AA-XB |
| 564 | | 444.6 | 445.4 | 1.31 | QC-ACN-AA-XB |
| 565 | | 480.6 | 481.0 | 1.18 | QC-ACN-AA-XB |
| 566 | | 458.6 | 459.2 | 1.37 | QC-ACN-AA-XB |
| 567 | | 412.5 | 413.4 | 1.66 | QC-ACN-AA-XB |
| 568 | | 375.5 | 376.1 | 1.2 | QC-ACN-TFA-XB |

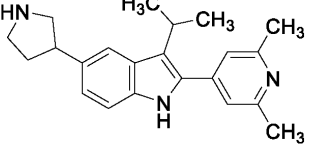
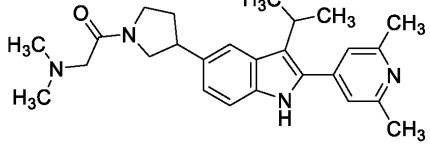
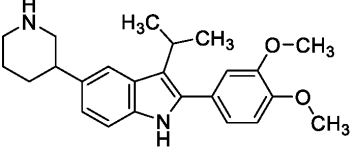
[1343]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|------|--------------|
| 569 | | 460.6 | 460.9 | 1.56 | QC-ACN-AA-XB |
| 570 | | 460.6 | 461.0 | 1.39 | QC-ACN-AA-XB |
| 571 | | 481.6 | 482.2 | 1.48 | QC-ACN-AA-XB |
| 572 | | 479.6 | 480.4 | 1.51 | QC-ACN-AA-XB |
| 573 | | 458.6 | 459.5 | 1.51 | QC-ACN-AA-XB |
| 574 | | 401.6 | 402.4 | 1.3 | QC-ACN-AA-XB |
| 575 | | 429.6 | 430.4 | 1.49 | QC-ACN-AA-XB |

[1344]

| | | | | | |
|-----|--|-------|-------|------|---------------|
| 576 | | 429.6 | 430.1 | 1.6 | QC-ACN-AA-XB |
| 577 | | 412.5 | 413.3 | 1.69 | QC-ACN-AA-XB |
| 578 | | 458.6 | 459.2 | 1.37 | QC-ACN-AA-XB |
| 579 | | 431.5 | 432.4 | 1.3 | QC-ACN-AA-XB |
| 580 | | 403.5 | 404.4 | 1.15 | QC-ACN-TFA-XB |
| 581 | | 403.5 | 404.5 | 1.19 | QC-ACN-TFA-XB |
| 582 | | 493.7 | 494.2 | 1.19 | QC-ACN-TFA-XB |

[1345]

| | | | | | |
|-----|---|--------|-------|------|---------------|
| 590 |  | 333.5 | 334.3 | 0.8 | QC-ACN-TFA-XB |
| 591 |  | 418.6 | 419.3 | 1.4 | QC-ACN-AA-XB |
| 592 |  | 378.52 | 379 | 0.88 | L |

[1347]

[1348]

생물학적 검정

[1349]

본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에 의해 확인할 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정은 본 발명의 화합물을 사용하여 수행하였다.

[1350]

TLR7/8/9 억제 리포터 검정

[1351]

인간 TLR7, TLR8 또는 TLR9 수용체를 과다발현하는 HEK-블루(Blue)TM-세포 (인비보젠(Invivogen))를 사용하여, 5개의 NF- κ B 및 AP-1-결합 부위에 융합된 IFN- β 최소 프로모터의 제어 하에 유도성 SEAP (분비 배아 알칼리성 포스파타제) 리포터 유전자를 사용하여 이들 수용체의 억제제를 스크리닝하였다. 간략하게, 세포를 그라이너 (Greiner) 384 웰 플레이트 내에 시딩한 다음 (TLR7의 경우 웰당 15000개 세포, TLR8의 경우 20,000개 세포 및 TLR9의 경우 25,000개 세포), 0.05 nM - 50 μ M의 최종 용량 반응 농도 범위를 생성하도록 DMSO 중의 시험 화합물로 처리하였다. 실온에서 30분 동안 화합물 사전-처리 후, 이어서 세포를 TLR7 리간드 (최종 농도 7.5 μ M의 가르디퀴모드(gardiquimod)), TLR8 리간드 (최종 농도 15.9 μ M의 R848) 또는 TLR9 리간드 (최종 농도 5 nM의 ODN2006)로 자극하여 SEAP의 생산을 유도하는 NF- κ B 및 AP-1을 활성화시켰다. 37°C, 5% CO₂에서 22시간 인큐베이션 후, SEAP 수준을 제조업체의 설명서에 따라, SEAP의 검출을 가능하게 하는 세포 배양 배지인 HEK-블루TM 검출 시약 (인비보젠)을 첨가하여 결정하였다. 퍼센트 억제는 공지된 억제제로 처리된 웰과 비교하여, 효능제 + DMSO 단독으로 처리된 웰에 존재하는 HEK-블루 신호의 % 감소로서 결정하였다.

[1352]

표 43

[1353] TLR7/8/9 리포터 검정 데이터 (NT = 시험하지 않음)

| Ex. No. | TLR7 IC ₅₀ (nM) | TLR8 IC ₅₀ (nM) | TLR9 IC ₅₀ (nM) | | Ex. No. | TLR7 IC ₅₀ (nM) | TLR8 IC ₅₀ (nM) | TLR9 IC ₅₀ (nM) |
|------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 0.49 | 1.3 | 793 | | 297 | 2 | 0.61 | 6630 |
| 2 | 0.37 | 1.1 | 3418 | | 299 | 2 | 3.3 | 5570 |
| 3 | 0.15 | 1 | 1288 | | 300 | 2 | 6.4 | 2497 |
| 4 | 6 | 45 | 3174 | | 301 | 2 | 0.56 | 6143 |
| 5 | 1 | 14 | 597 | | 302 | 2 | 0.42 | 2597 |
| 6 | 0.33 | 1 | 1208 | | 303 | 15 | 12 | 699 |
| 7 | 1 | 4.4 | 2005 | | 304 | 89 | 108 | >50000 |
| 8 | 6 | 16 | 3689 | | 305 | 32 | 0.94 | 1013 |
| 9 | 0.36 | 1.8 | 1882 | | 306 | 8 | 39 | >50000 |
| 10 | 0.17 | 0.47 | 1263 | | 307 | 8 | 47 | >50000 |
| 11 | 2 | 3.7 | 2074 | | 308 | 8 | 18 | >50000 |
| 12 | 0.7 | 1.6 | 2129 | | 309 | 18 | 50 | >50000 |
| 13 | 1 | 4.8 | 2805 | | 310 | 15 | 57 | >50000 |
| 14 | 5 | 3.5 | 4085 | | 311 | 17 | 38 | >50000 |
| 15 | 4 | 8.9 | 3593 | | 312 | 46 | 21 | >50000 |
| 16 | 0.15 | 0.47 | 661 | | 313 | 25 | 60 | >50000 |
| 17 | 0.73 | 0.7 | 3528 | | 314 | 24 | 13 | >50000 |
| 18 | 5 | 38 | 33590 | | 315 | 9 | 26 | >50000 |
| 19 | 26 | 218 | 29152 | | 316 | 9 | 55 | >50000 |
| 20 | 0.3 | 0.81 | 346 | | 317 | 12 | 90 | >50000 |
| 21 | 0.41 | 1.2 | 2380 | | 318 | 6 | 48 | >50000 |
| 22 | 0.85 | 3.9 | 1199 | | 319 | 14 | 24 | >50000 |
| 23 | 2 | 9.2 | 2838 | | 320 | 16 | 54 | >50000 |
| 24 | 7 | 21 | 24922 | | 321 | 15 | 25 | >50000 |
| 25 | 49 | 180 | >50000 | | 322 | 69 | 86 | 20281 |
| 26 | 0.92 | 0.84 | 260 | | 323 | 35 | 54 | >50000 |
| 27 | 2 | 2.8 | 1761 | | 324 | 44 | 114 | 45045 |

[1354]

| | | | | | | | | |
|----|------|------|-------|--|-----|------|-----|--------|
| 28 | 0.17 | 0.26 | 328 | | 325 | 29 | 21 | 36816 |
| 29 | 0.26 | 1.9 | 909 | | 326 | 75 | 28 | 19392 |
| 30 | 3 | 5 | 824 | | 327 | 54 | 48 | >50000 |
| 31 | 1 | 6.1 | 2113 | | 328 | 0.85 | 8.2 | 5490 |
| 32 | 0.14 | 0.16 | 170 | | 329 | 1 | 3.4 | 4142 |
| 33 | 2 | 3.4 | 491 | | 330 | 1 | 3.4 | 3326 |
| 34 | 5 | 23 | 20453 | | 331 | 1 | 4.6 | 3622 |
| 35 | 55 | 122 | 17958 | | 332 | 0.65 | 6.2 | 2803 |
| 36 | 2 | 3.9 | 417 | | 333 | 0.71 | 4.7 | 4375 |
| 37 | 29 | 56 | 583 | | 334 | 0.83 | 3.1 | 2747 |
| 38 | 1 | 2.1 | 2093 | | 335 | 5 | 12 | 729 |
| 39 | 2 | 5.8 | 2231 | | 336 | 10 | 10 | 530 |
| 40 | 0.75 | 1.2 | 2514 | | 337 | 1 | 7.1 | 3283 |
| 41 | 4 | 7.7 | 2280 | | 338 | 0.78 | 7.1 | 2052 |
| 42 | 0.2 | 1 | 2612 | | 339 | 1 | 6 | 863 |
| 43 | 1 | 13 | 4373 | | 340 | 2 | 5.1 | 4835 |
| 44 | 0.21 | 0.76 | 1957 | | 341 | 2 | 5 | 5967 |
| 45 | 1 | 3.8 | 1987 | | 342 | 3 | 16 | 1719 |
| 46 | 0.1 | 0.84 | 1514 | | 343 | 10 | 34 | >50000 |
| 47 | 2 | 7.5 | 4652 | | 344 | 7 | 14 | >50000 |
| 48 | 0.55 | 0.4 | 1854 | | 345 | 6 | 12 | 8612 |
| 49 | 7 | 22 | 391 | | 346 | 25 | 24 | >50000 |
| 50 | 68 | 149 | 622 | | 347 | 22 | 14 | >50000 |
| 51 | 4 | 11 | 602 | | 348 | 66 | 61 | >50000 |
| 52 | 0.42 | 1.8 | 331 | | 349 | 22 | 1.7 | >50000 |
| 53 | 0.55 | 2.9 | 600 | | 350 | 40 | 5.8 | >50000 |
| 54 | 2 | 3.3 | 618 | | 351 | 28 | 31 | 48269 |
| 55 | 8 | 15 | 480 | | 352 | 42 | 15 | 3698 |
| 56 | 0.17 | 0.81 | 1368 | | 353 | 95 | 31 | >50000 |
| 57 | 1 | 8.2 | 6061 | | 354 | 49 | 2 | 3939 |
| 58 | 2 | 6.6 | 3100 | | 355 | 5 | 1.4 | 28883 |
| 59 | 0.14 | 0.88 | 3137 | | 356 | 6 | 4.6 | 6993 |

[1355]

| | | | | | | | | |
|----|------|------|-------|--|-----|------|------|--------|
| 60 | 0.26 | 1.8 | 501 | | 357 | 36 | 5.4 | 1973 |
| 61 | 1 | 3.9 | 201 | | 358 | 91 | 1.9 | 4837 |
| 62 | 0.98 | 6.3 | 1835 | | 359 | 0.56 | 4.7 | 3627 |
| 63 | 0.81 | 5.9 | 5918 | | 360 | 11 | 68 | >50000 |
| 64 | 0.15 | 0.87 | 3027 | | 361 | 0.91 | 2.5 | 5321 |
| 65 | 0.23 | 1.3 | 1149 | | 362 | 6 | 14 | 432 |
| 66 | 0.85 | 4.4 | 1175 | | 363 | 2 | 5.3 | 438 |
| 67 | 0.17 | 1.3 | 5757 | | 364 | 0.64 | 3.8 | 1055 |
| 68 | 0.85 | 6.8 | 11631 | | 365 | 0.22 | 1.6 | 745 |
| 69 | 0.22 | 0.59 | 1666 | | 366 | 6 | 183 | 21677 |
| 71 | 0.68 | 2.7 | 4411 | | 368 | 0.45 | 1.6 | 2480 |
| 72 | 0.3 | 1.2 | 1285 | | 369 | 0.5 | 0.48 | 2616 |
| 73 | 0.32 | 0.58 | 1585 | | 370 | 2 | 0.35 | 14750 |
| 74 | 3 | 13 | 24465 | | 371 | 0.92 | 1.3 | 15510 |
| 75 | 0.87 | 2 | 4764 | | 372 | 8 | 11 | 26662 |
| 76 | 1 | 5.7 | 2250 | | 373 | 6 | 36 | >50000 |
| 77 | 1 | 3.1 | 1916 | | 374 | 20 | 110 | 5895 |
| 78 | 3 | 32 | 16761 | | 375 | 1 | 4.7 | 2063 |
| 79 | 2 | 5.7 | 2575 | | 376 | 2 | 2.1 | 2674 |
| 80 | 0.85 | 2.1 | 1445 | | 377 | 2 | 5.2 | 4724 |
| 81 | 17 | 104 | 25514 | | 378 | 50 | 176 | >50000 |
| 82 | 7 | 23 | 5774 | | 379 | 12 | 70 | 5370 |
| 85 | 0.35 | 0.53 | 2885 | | 382 | 15 | 3.4 | 7169 |
| 86 | 2 | 2.6 | 5215 | | 383 | 9 | 41 | 13681 |
| 87 | 0.32 | 0.63 | 1911 | | 384 | 13 | 11 | 30063 |
| 88 | 2 | 4.7 | 1984 | | 385 | 14 | 48 | 20445 |
| 89 | 0.23 | 0.58 | 1325 | | 386 | 34 | 49 | >50000 |
| 90 | 0.48 | 1.7 | 1790 | | 387 | 86 | 44 | >50000 |
| 91 | 0.86 | 2.7 | 2704 | | 388 | 37 | 41 | >50000 |
| 92 | 0.39 | 0.33 | 2682 | | 389 | 22 | 51 | >50000 |
| 93 | 3 | 3.8 | 3795 | | 390 | 138 | 73 | 5883 |
| 95 | 2 | 3.6 | 1825 | | 391 | 164 | 354 | 527 |

[1356]

| | | | | | | | | |
|-----|------|------|--------|--|-----|------|------|--------|
| 96 | 2 | 3.3 | 1744 | | 392 | 2386 | 553 | 1184 |
| 99 | 7 | 53 | 15291 | | 393 | 18 | 9.3 | 883 |
| 100 | 32 | 431 | 14603 | | 394 | 2556 | 1076 | 2589 |
| 101 | 0.18 | 0.36 | 1139 | | 395 | 966 | 182 | 823 |
| 102 | 0.23 | 0.71 | 1889 | | 396 | 2 | 2.8 | 2381 |
| 103 | 2 | 7.4 | 4120 | | 397 | 3 | 5.4 | 1597 |
| 104 | 3 | 6.5 | 6412 | | 398 | 1 | 3.5 | 1581 |
| 105 | 0.75 | 1.8 | 2066 | | 399 | 11 | 9.8 | 1963 |
| 106 | 0.67 | 0.28 | 1393 | | 400 | 18 | 5.1 | 2822 |
| 107 | 0.22 | 1.5 | 1393 | | 401 | 27 | 86 | 3427 |
| 108 | 7 | 38 | 19828 | | 402 | 108 | 74 | >50000 |
| 109 | 0.83 | 4.1 | 1603 | | 403 | 36 | 7.5 | 23010 |
| 110 | 24 | 396 | 36978 | | 404 | 50 | 31 | >50000 |
| 111 | 1 | 2.6 | 4102 | | 405 | 35 | 8.4 | 13745 |
| 112 | 6 | 2 | 2323 | | 406 | 14 | 3.2 | 8808 |
| 113 | 1 | 0.79 | 3252 | | 407 | 9 | 1.4 | 13623 |
| 114 | 4 | 20 | 515 | | 408 | 15 | 2.3 | 13025 |
| 115 | 1 | 13 | 16132 | | 409 | 23 | 3 | 15629 |
| 116 | 9 | 61 | >50000 | | 410 | 13 | 0.72 | 15576 |
| 117 | 0.7 | 9.8 | 14055 | | 411 | 7 | 7.9 | 8958 |
| 118 | 2 | 22 | 15592 | | 412 | 5 | 2.9 | 5271 |
| 119 | 0.95 | 7.2 | 976 | | 413 | 2 | 0.9 | 2748 |
| 120 | 4 | 21 | 323 | | 414 | 3 | 4 | 4506 |
| 121 | 0.41 | 2.6 | 7149 | | 415 | 40 | 38 | 5023 |
| 122 | 0.24 | 2.4 | 8705 | | 416 | 115 | 6.4 | 4088 |
| 123 | 0.52 | 1 | >50000 | | 417 | 76 | 36 | 2108 |
| 124 | 9 | 12 | 8176 | | 418 | 77 | 7 | 9212 |
| 125 | 11 | 10 | 6978 | | 419 | 418 | 27 | 3756 |
| 126 | 0.51 | 2.3 | >50000 | | 420 | 306 | 38 | 1057 |
| 127 | 2 | 3.2 | 3160 | | 421 | 14 | 4 | 1095 |
| 128 | 0.37 | 1.4 | 2246 | | 422 | 13 | 2.1 | 457 |
| 129 | 0.3 | 3.9 | 544 | | 423 | 34 | 16 | 2084 |

[1357]

| | | | | | | | | |
|-----|------|------|--------|--|-----|------|------|-------|
| 130 | 5 | 33 | 236 | | 424 | 24 | 2.9 | 2098 |
| 131 | 0.45 | 1 | 2991 | | 425 | 0.72 | 1.4 | 2488 |
| 132 | 0.44 | 1.5 | 6038 | | 426 | 2 | 13 | 11162 |
| 133 | 0.28 | 0.75 | 2024 | | 427 | 12 | 19 | 17607 |
| 134 | 1 | 2.5 | 4305 | | 428 | 49 | 15 | 16221 |
| 135 | 2 | 12 | 43812 | | 429 | 11 | 17 | 6783 |
| 136 | NT | 7.2 | 19207 | | 430 | 12 | 41 | 860 |
| 137 | 2 | 4.9 | 26601 | | 431 | 2 | 3.5 | 2775 |
| 138 | 0.41 | 2.5 | 4441 | | 432 | 8 | 49 | 5353 |
| 139 | 18 | 40 | >50000 | | 433 | 2 | 3 | 2193 |
| 140 | 0.7 | 5.6 | 14159 | | 434 | 1 | 7.4 | 7494 |
| 141 | 2 | 18 | 4316 | | 435 | 10 | 2.5 | 3408 |
| 142 | 2 | 14 | 4415 | | 436 | 3 | 11 | 10828 |
| 143 | 2 | 8 | 27748 | | 437 | 8 | 4.2 | 4716 |
| 144 | 3 | 9.7 | 33285 | | 438 | 5 | 37 | 2100 |
| 145 | 0.22 | 0.73 | 569 | | 439 | 1 | 6.3 | 2237 |
| 146 | 0.79 | 3.7 | 1616 | | 440 | 4 | 16 | 1481 |
| 147 | 0.43 | 5.1 | 1488 | | 441 | 2 | 3.8 | 2573 |
| 148 | 1 | 7.7 | 2445 | | 442 | 26 | 4.6 | 7598 |
| 149 | 0.43 | 4.6 | 2299 | | 443 | 279 | 158 | 2851 |
| 150 | 0.35 | 0.44 | 1683 | | 444 | 3055 | 9240 | 4956 |
| 151 | 0.62 | 0.37 | 3341 | | 445 | 2684 | 3239 | 1625 |
| 152 | 4 | 3.4 | 2849 | | 446 | 541 | 70 | 406 |
| 153 | 0.5 | 0.72 | 2142 | | 447 | 4009 | 14 | 1137 |
| 154 | 4 | 12 | 5677 | | 448 | 1521 | 134 | 1250 |
| 155 | 6 | 24 | 3697 | | 449 | 1602 | 228 | 480 |
| 156 | 0.82 | 6.7 | 3636 | | 450 | 8 | 11 | 2199 |
| 157 | 0.38 | 2.5 | 6253 | | 451 | 139 | 238 | 19521 |
| 158 | 0.47 | 3.2 | 2286 | | 452 | 242 | 737 | 46478 |
| 159 | 1691 | 1851 | 28625 | | 453 | 77 | 66 | 191 |
| 160 | 9 | 154 | 30291 | | 454 | 96 | 5.5 | 363 |
| 161 | 3 | 59 | 4797 | | 455 | 188 | 16 | 326 |

[1358]

| | | | | | | | | |
|-----|------|------|--------|--|-----|------|------|--------|
| 162 | 0.56 | 1.2 | 2115 | | 456 | 124 | 56 | 224 |
| 163 | 0.63 | 0.64 | 2239 | | 457 | 189 | 50 | 646 |
| 164 | 1 | 7.1 | 1916 | | 458 | 57 | 21 | 2267 |
| 165 | 0.31 | 1.7 | 1994 | | 459 | 19 | 10 | 174 |
| 166 | 4 | 18 | 16887 | | 460 | 51 | 31 | 179 |
| 167 | 0.22 | 0.62 | 1295 | | 461 | 86 | 30 | 467 |
| 168 | 15 | 265 | 34385 | | 462 | 25 | 27 | 116 |
| 169 | 29 | 293 | 41334 | | 463 | 35 | 15 | 406 |
| 170 | 13 | 590 | NT | | 464 | 28 | 3.4 | 271 |
| 171 | 27 | 212 | >50000 | | 465 | 3 | 3.3 | >50000 |
| 172 | 8 | 35 | 15822 | | 466 | 32 | 26 | >50000 |
| 173 | 46 | 56 | >50000 | | 467 | 48 | 33 | 46970 |
| 174 | 164 | 518 | >50000 | | 468 | 280 | 219 | >50000 |
| 175 | 37 | 119 | 2141 | | 469 | 1106 | 3125 | 9021 |
| 176 | 26 | 55 | 8886 | | 470 | 568 | 3125 | 18258 |
| 177 | 5 | 24 | 7020 | | 471 | 43 | 14 | 38309 |
| 178 | 0.23 | 2.4 | 1784 | | 472 | 3 | 4.6 | 23717 |
| 179 | 2 | 3.5 | 767 | | 473 | 34 | 15 | 8968 |
| 180 | 2 | 4.5 | 277 | | 474 | 45 | 19 | 28883 |
| 181 | 0.4 | 2.8 | 1210 | | 475 | 26 | 28 | 10573 |
| 182 | 1 | 5.3 | 2370 | | 476 | 3 | 2.6 | 4771 |
| 183 | 2 | 7.9 | 4627 | | 477 | 2 | 1.8 | 8206 |
| 184 | 12 | 3.8 | 866 | | 478 | 20 | 7.6 | 10214 |
| 185 | 18 | 1.9 | 1237 | | 479 | 5 | 4.1 | 8614 |
| 186 | 4 | 3.6 | 280 | | 480 | 20 | 6.3 | 6196 |
| 187 | 2 | 3.9 | 274 | | 481 | 109 | 27 | 32810 |
| 188 | 161 | 66 | 7046 | | 482 | 34 | 9.2 | 10300 |
| 189 | 0.34 | 0.23 | 1027 | | 483 | 61 | 8.8 | 22748 |
| 190 | 0.43 | 0.35 | 851 | | 484 | 41 | 9.5 | 16501 |
| 191 | 0.34 | 2.6 | 1872 | | 485 | 46 | 27 | 48026 |
| 192 | 0.49 | 5.9 | 2826 | | 486 | 19 | 13 | 5310 |
| 193 | 1 | 2.9 | 6417 | | 487 | 45 | 5.8 | 10510 |

[1359]

| | | | | | | | | |
|-----|-----|------|--------|--|-----|------|------|--------|
| 194 | 6 | 23 | 12006 | | 488 | 22 | 6 | 4238 |
| 195 | 20 | 43 | 2207 | | 489 | 128 | 20 | 14931 |
| 196 | 16 | 84 | 31641 | | 490 | 2 | 1 | 13451 |
| 197 | 2 | 16 | 44554 | | 491 | 20 | 4.7 | >50000 |
| 198 | 384 | 1099 | 23834 | | 492 | 4 | 1.6 | 6072 |
| 199 | 89 | 427 | 36908 | | 493 | 16 | 4.6 | 4200 |
| 200 | 40 | 244 | 26514 | | 494 | 5 | 0.48 | 12023 |
| 201 | 7 | 109 | 19253 | | 495 | 38 | 1.3 | 20695 |
| 202 | 4 | 35 | 12221 | | 496 | 57 | 4.3 | >50000 |
| 203 | 56 | 345 | 43927 | | 497 | 1 | 2.3 | 649 |
| 204 | 4 | 55 | >50000 | | 498 | 5 | 18 | 531 |
| 205 | 120 | 402 | >50000 | | 499 | 43 | 25 | 9974 |
| 206 | 428 | 717 | NT | | 500 | 16 | 13 | 5375 |
| 207 | 24 | 97 | 43536 | | 501 | 12 | 4.3 | 739 |
| 208 | 6 | 43 | >50000 | | 502 | 71 | 23 | 313 |
| 209 | 11 | 70 | >50000 | | 503 | 28 | 44 | 2863 |
| 210 | NT | NT | NT | | 504 | 98 | 162 | 5014 |
| 211 | 3 | 11 | 8005 | | 505 | 347 | 774 | 13851 |
| 212 | 3 | 13 | 8468 | | 506 | 1 | 21 | 6595 |
| 213 | 3 | 5 | 6521 | | 507 | 3 | 14 | 8180 |
| 214 | 2 | 2.9 | 5882 | | 508 | 0.43 | 11 | 1489 |
| 215 | 19 | 123 | 677 | | 509 | 0.27 | 2.4 | 2343 |
| 216 | 7 | 18 | 303 | | 510 | 2 | 12 | 20722 |
| 217 | 5 | 51 | 697 | | 511 | 0.94 | 6.1 | 12307 |
| 218 | 15 | 80 | 699 | | 512 | 3 | 15 | 16348 |
| 219 | 2 | 8.5 | 519 | | 513 | 0.96 | 20 | 12455 |
| 220 | 1 | 11 | 339 | | 514 | 1 | 18 | 15675 |
| 221 | NT | 4.4 | 357 | | 515 | 6 | 59 | 1229 |
| 222 | 2 | 9.2 | 3101 | | 516 | 3 | 13 | 707 |
| 223 | 2 | 13 | 7498 | | 517 | 5 | 42 | 2461 |
| 224 | 2 | 16 | 1833 | | 518 | 2 | 16 | 1308 |
| 225 | 4 | 12 | 4728 | | 519 | 6 | 127 | 2513 |

[1360]

| | | | | | | | | |
|-----|------|------|-------|--|-----|------|------|-------|
| 226 | 17 | 7.4 | 9774 | | 520 | 29 | 66 | 17718 |
| 227 | 156 | 51 | 3767 | | 521 | 4 | 37 | 7025 |
| 228 | 2 | 10 | 4868 | | 522 | 9 | 85 | 12720 |
| 229 | 4 | 8.1 | 6381 | | 523 | 0.48 | 5.1 | 2715 |
| 230 | 13 | 13 | 5795 | | 524 | 12 | 21 | 11085 |
| 231 | 9 | 4.6 | 17305 | | 525 | 7 | 50 | 4412 |
| 232 | 9 | 8.1 | 16322 | | 526 | 6 | 34 | 6967 |
| 233 | 15 | 56 | 1348 | | 527 | 0.52 | 4.5 | 765 |
| 234 | 3 | 5.7 | 7367 | | 528 | 2 | 16 | 5598 |
| 235 | 40 | 12 | 693 | | 529 | 12 | 39 | 9127 |
| 236 | 1 | 0.46 | 1247 | | 530 | 2 | 12 | 696 |
| 237 | 15 | 38 | 21189 | | 531 | 57 | 137 | 10214 |
| 238 | 0.81 | 0.75 | 1245 | | 532 | 13 | 20 | 16898 |
| 239 | 2 | 3 | 1368 | | 533 | 8 | 42 | 2185 |
| 240 | 5 | 4.2 | 11604 | | 534 | 9 | 28 | 7168 |
| 241 | 0.53 | 1.9 | 1304 | | 536 | 26 | 21 | 11039 |
| 242 | 8 | 2.4 | 25432 | | 537 | 51 | 40 | 27812 |
| 243 | 10 | 16 | 12948 | | 538 | 33 | 45 | 16495 |
| 244 | 4 | 0.69 | 1191 | | 539 | 64 | 132 | 1888 |
| 245 | 104 | 19 | 419 | | 540 | 19 | 36 | 18583 |
| 246 | 10 | 16 | 56 | | 541 | 2 | 0.79 | 5737 |
| 247 | 8 | 6.9 | 116 | | 542 | 3 | 1.2 | 5100 |
| 248 | 0.76 | 2.1 | 2006 | | 543 | 4 | 5.1 | 9488 |
| 249 | 2 | 1.2 | 2333 | | 544 | 5 | 12 | 21036 |
| 250 | 19 | 5.1 | 5856 | | 545 | 2 | 3.8 | 2042 |
| 251 | 3 | 3.2 | 5264 | | 546 | 4 | 5.8 | 3873 |
| 252 | 2 | 1.6 | 1164 | | 547 | 0.37 | 0.67 | 4551 |
| 253 | 5 | 4.4 | 6219 | | 548 | 4 | 5.1 | 8052 |
| 254 | 107 | 16 | 742 | | 549 | 6 | 9.3 | 2188 |
| 255 | 19 | 5.2 | 157 | | 550 | 17 | 13 | 13589 |
| 256 | 226 | 3.2 | 611 | | 551 | 2 | 3.2 | 3354 |
| 257 | 0.44 | 1.9 | 760 | | 552 | 4 | 3.4 | 5567 |

[1361]

| | | | | | | | | |
|-----|------|------|--------|--|-----|------|------|-------|
| 258 | 2 | 9.5 | NT | | 553 | 4 | 7.2 | 32335 |
| 259 | 4 | 11 | 700 | | 554 | 18 | 15 | 5196 |
| 260 | 2 | 3.9 | 5254 | | 555 | 9 | 10 | 7726 |
| 261 | 4 | 11 | 3315 | | 556 | 6 | 4.9 | 5124 |
| 262 | 618 | 66 | 22904 | | 557 | 9 | 3.6 | 6752 |
| 263 | 2 | 4 | 3623 | | 558 | 6 | 117 | 3715 |
| 264 | 3 | 19 | 8173 | | 559 | 2 | 9.2 | 2116 |
| 265 | 1 | 2.9 | 3423 | | 560 | 1 | 27 | 2331 |
| 266 | 0.31 | 2.9 | 1446 | | 561 | 5 | 25 | 4679 |
| 267 | 0.96 | 5.5 | 2004 | | 562 | 4 | 28 | 3706 |
| 268 | 0.72 | 5.9 | 396 | | 563 | 1268 | 3125 | 38208 |
| 269 | 5 | 8.3 | 3668 | | 564 | 3 | 7 | 7309 |
| 270 | 14 | 20 | 888 | | 565 | 2 | 2.1 | 2553 |
| 271 | 5 | 22 | 29133 | | 566 | 1 | 0.6 | 4447 |
| 272 | 0.84 | 2.1 | 1308 | | 567 | 2 | 1.1 | 26696 |
| 273 | 28 | 97 | 5249 | | 568 | 0.53 | 0.76 | 980 |
| 274 | 1 | 2.7 | 3876 | | 569 | 0.32 | 0.62 | 4550 |
| 275 | 0.86 | 0.23 | 1271 | | 570 | 0.93 | 0.9 | 3447 |
| 276 | 0.64 | 0.9 | 468 | | 571 | 0.53 | 0.33 | 2315 |
| 277 | 2 | 4.4 | 801 | | 572 | 0.93 | 0.31 | 4958 |
| 278 | 2 | 1.5 | 1415 | | 573 | 3 | 2.3 | 12564 |
| 279 | 37 | 73 | 3127 | | 574 | 1 | 0.58 | 4253 |
| 280 | 15 | 111 | 1163 | | 575 | 4 | 1.1 | 22334 |
| 281 | 0.38 | 1.1 | 4021 | | 576 | 23 | 7.4 | NT |
| 282 | 0.66 | 1 | 3804 | | 577 | 4 | 4.5 | NT |
| 283 | 0.95 | 1.3 | 2671 | | 578 | 0.59 | 0.61 | 6445 |
| 284 | 1 | 0.85 | 1821 | | 579 | 1 | 0.73 | 7412 |
| 285 | 0.43 | 0.56 | 959 | | 580 | 0.55 | 0.19 | 2172 |
| 286 | 1 | 0.73 | 5388 | | 581 | 1 | 2 | 1602 |
| 287 | 0.7 | 0.62 | 2547 | | 582 | 3 | 0.56 | 35651 |
| 288 | 0.61 | 0.52 | 3161 | | 583 | 0.99 | 0.32 | 31017 |
| 289 | 9 | 24 | >50000 | | 584 | 2 | 3.8 | 5653 |

[1362]

| | | | | | | | | |
|-----|----|------|--------|--|-----|------|-----|-------|
| 290 | 36 | 177 | >50000 | | 585 | 0.55 | 2.9 | 2813 |
| 291 | 20 | 26 | >50000 | | 586 | 13 | 3.8 | 43974 |
| 292 | 22 | 2.8 | 34235 | | 587 | 5 | 5.7 | 21263 |
| 293 | 2 | 1.1 | 10053 | | 588 | 0.4 | 1.4 | 1866 |
| 294 | 4 | 12 | 3815 | | 589 | 2 | 2.8 | 5409 |
| 295 | 6 | 0.39 | 5950 | | 590 | 5 | 0.5 | 930 |
| 296 | 3 | 6.3 | 8265 | | 591 | 8 | 8.7 | 1011 |
| - | - | - | - | | 592 | 31 | 10 | 1470 |

[1363]