



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0128390  
(43) 공개일자 2018년12월03일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>C07D 403/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/404</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/497</i> (2006.01) <i>C07C 205/57</i> (2006.01)<br/> <i>C07D 209/34</i> (2006.01) <i>C07D 413/12</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>C07D 403/12</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/404</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7020374<br/> (22) 출원일자(국제) 2016년12월23일<br/> 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년07월16일<br/> (86) 국제출원번호 PCT/GB2016/054069<br/> (87) 국제공개번호 WO 2017/109513<br/> 국제공개일자 2017년06월29일</p> <p>(30) 우선권주장<br/> 15202764.5 2015년12월24일<br/> 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>레스피버트 리미티드</b><br/> 영국 에이치피12 4이지 버킹엄셔 하이 와이컴 호<br/> 머스 팜 웨이 50-100</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>월터스 이언</b><br/> 영국 노팅엄셔 엔지1 1지에프 노팅엄 페니콧 스<br/> 트리트 바이오시티 노팅엄 시그나츄어 디스커버리<br/> 엘티디 내<br/> <b>버치 루이스</b><br/> 영국 노팅엄셔 엔지1 1지에프 노팅엄 페니콧 스<br/> 트리트 바이오시티 노팅엄 시그나츄어 디스커버리<br/> 엘티디 내<br/> (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>문두현</b></p> |
|---|---|

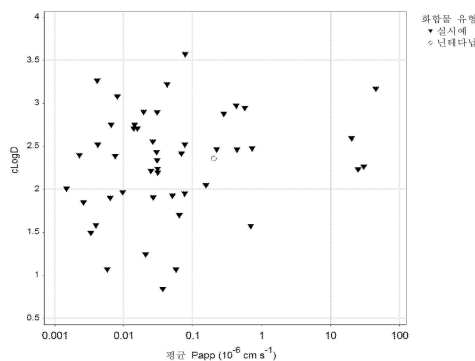
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 인돌리논 화합물과 섬유성 질환의 치료에서 이의 용도

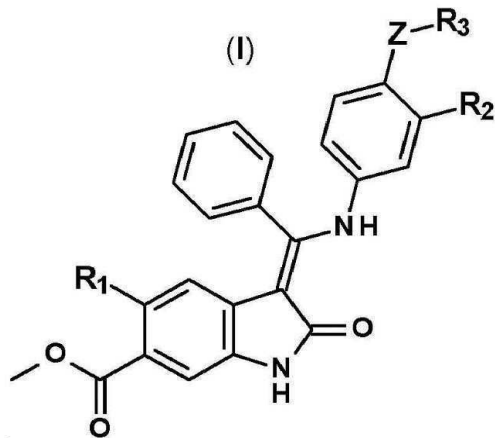
(57) 요약

본 발명은 특히  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및 Z가 본원의 명세서에 정의한 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 상기 화합물을 포함하  
(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



는 조성물, 및 치료, 예를 들어, 섬유성 질환 또는 간질성 폐질환, 특히 특발성폐섬유화증의 치료에서의 상기 화합물 및 상기 화합물의 조성물의 용도에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

*A61K 31/497* (2013.01)

*A61P 11/00* (2018.01)

*C07C 205/57* (2013.01)

*C07D 209/34* (2013.01)

*C07D 413/12* (2013.01)

(72) 발명자

**힐-커즌스 조셉**

영국 노팅엄셔 엔지1 1지에프 노팅엄 페니퓰 스트리트 바이오시터 노팅엄 시그나쥬어 디스커버리 엘티디 내

**콜링우드 스티븐 폴**

영국 버킹엄셔 에이치피12 4이지 하이 위컴 호머스팜 웨이 50-100 레스피버트 리미티드 내

**스티븐슨 크리스토퍼 스콧**

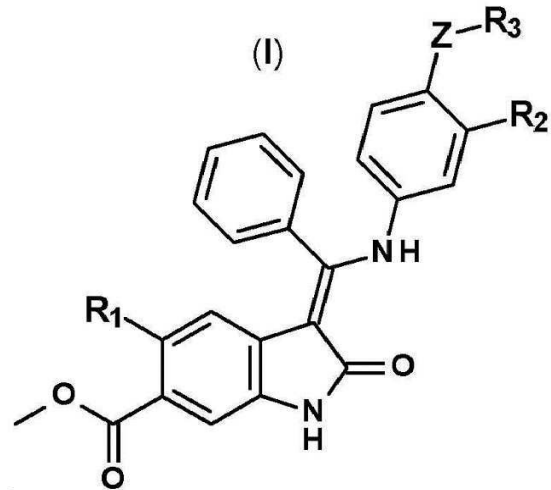
영국 버킹엄셔 에이치피12 4이지 하이 위컴 호머스팜 웨이 50-100 레스피버트 리미티드 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식(I)의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염:

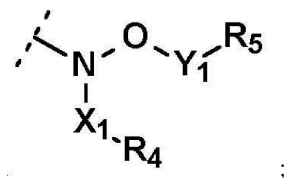


상기 식에서,

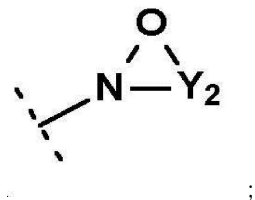
R<sub>1</sub>은 H, Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me를 나타내고,

R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬), 할로젠 또는 사이아노를 나타내고,

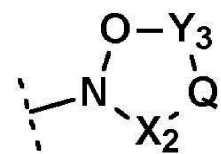
R<sub>3</sub>은 식 (i)



또는 식 (ii)



또는 식 (iii)



을 나타내고,

Q는 0, N 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 나타내고, N인 경우 임의로 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환될 수 있고;

Z는 CO 또는 SO<sub>2</sub>를 나타내고;

Y<sub>1</sub>은 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>을 나타내고, n이 0을 나타내는 경우를 제외하고는 Me로 임의로 치환될 수 있고;

X<sub>1</sub>은 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>을 나타내고, m이 0을 나타내는 경우를 제외하고는 Me로 임의로 치환될 수 있고;

n 및 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고;

Y<sub>2</sub>는 (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>를 나타내고, Me로 임의로 치환될 수 있고;

s는 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

Y<sub>3</sub>은 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>를 나타내고, Me로 임의로 치환될 수 있고;

X<sub>2</sub>는 (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>를 나타내고, Me로 임의로 치환될 수 있고;

t 및 v는 독립적으로 2 또는 3을 나타내며, 단 t + v = 4 또는 5이고;

R<sub>1</sub>은 H, OH, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, 또는 0, N 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클이고, 단 R<sub>4</sub>가 OH 또는 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>인 경우, m은 2, 3, 4 또는 5이고;

R<sub>5</sub>는 H, OH, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> 또는 0, N 및 S 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클을 나타내며, 단 R<sub>5</sub>가 OH 또는 NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>인 경우, n은 2, 3, 4 또는 5이고;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>가 나타낼 수 있는 상기 지방족 헤테로사이클 기는 카보닐 또는 설폰 기를 임의로 함유할 수 있고, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 하이드록시 알킬-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌 CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, CN, OH 및 NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> 중에서 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환될 수 있고;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 독립적으로 H, 또는 OH, 옥소, NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시로 임의로 치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬을 나타내고;

R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬을 나타낸다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, R<sub>1</sub>이 Me 또는 H를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

## 청구항 3

제2항에 있어서, R<sub>1</sub>이 Me를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

## 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>2</sub>가 H, Me 또는 F, 특히 H를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

## 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 CO를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

## 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 SO<sub>2</sub>를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

## 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>3</sub>가 식(i)를 나타내는 화학식(I)의 화합물.



#### 청구항 8

제7항에 있어서,  $X_1$ 이  $(CH_2)_0$ ,  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$  또는  $(CH_2)_2$ , 특히  $(CH_2)_0$  또는  $CH_2$ , 바람직하게는  $(CH_2)_0$ 를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서,  $R_4$ 가 H, N-메틸-피페리딘 또는 다이메틸아민, 특히 H를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 잔기  $-X_1-R_4$ 가 H, Me,  $CH_2CH_3$ , 이소프로필, 1-메틸-피페리딘-4-일 또는 N,N-다이메틸아민, 특히 H 또는 Me, 바람직하게는 H를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,  $Y_1$ 이  $(CH_2)_0$ ,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$  또는  $(CH_2)_3$ , 특히  $(CH_2)_2$ 를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_5$ 가 H, 다이메틸아민, N-메틸 에탄올아민, N-메틸-피페라진, N-메틸-피페리딘, 1,2,6-트라이메틸피페라진, N-에틸-피페라진, 3-(N,N-다이메틸아민)-피롤리딘, N-( $CH_2CH_2OH$ )-피페라진, 피페리딘, 모르폴린, 4-하이드록시-피페리딘, 4-사이아노-피페리딘, 2,6-다이메틸-피페리딘, N-메톡시에틸-피페라진, 2-메틸-피페라진, N-메틸-2-(N-피페라지닐)아세트아마이드, 4-(N,N-다이메틸아민)-피페리딘, 4-메톡시-피페리딘, S-다이옥시-싸이오모르폴린, N-피페라진-3-온, 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 또는 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐, 특히 다이메틸아민 또는 N-메틸-피페라진, 바람직하게는 다이메틸아민을 나타내는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 13

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 잔기  $-Y_1-R_5$ 가 Me,  $-(CH_2)_2$ -다이메틸아미노,  $-(CH_2)_3$ -다이메틸아미노,  $-(CH_2)_2$ -(N-메틸)-에탄올아미노,  $-(CH_2)_2$ -피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-메틸)-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(3-메틸)-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_3$ -(4-메틸)-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(1-메틸)-피페리딘-4-일, N-메틸-피페리딘-4-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-에틸)-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -3-(N,N-다이메틸아미노)-피롤리딘-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-( $CH_2CH_2OH$ )-피페라진-1-일),  $-(CH_2)_2$ -3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -피페리딘-1-일,  $-(CH_2)_3$ -피페리딘-1-일,  $-(CH_2)_2$ -모르폴린-4-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-하이드록시-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(4-사이아노-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(2,6-다이메틸-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(4-메톡시에틸-피페라진-1-일),  $-(CH_2)_2$ -4-(N,N-다이메틸아미노)-피페리딘-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-메톡시-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_3$ -(4-메톡시-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_2$ -4-(N-메틸아세트아미도)-피페라진-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(4-다이옥시-싸이오모르폴린-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(3-옥소피페라진-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일),  $-(CH_2)_2$ -(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일),  $-(CH_2)_2$ -(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일),  $-(CH_2)_2$ -3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일, 특히  $-(CH_2)_2$ -다이메틸 아미노 또는  $-(CH_2)_2$ -(4-메틸-피페라진-1-일), 보다 바람직하게는  $-(CH_2)_2$ -다이메틸아미노를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 14

제7항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 식(i)는 (a)  $-X_1-R_4$ 가 H를 나타내고,  $-Y_1-R_5$ 가  $-(CH_2)_2$ -다이메틸아미노,  $-(CH_2)_3$ -다이메틸아미노,  $-(CH_2)_2$ -(N-메틸)-에탄올아미노,  $-(CH_2)_2$ -4-메틸-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_3$ -(4-메틸)-피페라진-1-일, N-메틸-피페리딘-4-일,  $-(CH_2)_2$ -3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -4-에틸-피페라진-N-일,

$-(CH_2)_2-3-(N,N\text{-다이메틸아미노})\text{-피롤리딘-1-일}$ ,  $-(CH_2)_2-(4-(CH_2CH_2OH)\text{-피페라진-1-일})$ ,  $-(CH_2)_2\text{-피페리딘-1-일}$ ,  $-(CH_2)_3\text{-피페리딘-1-일}$ ,  $-(CH_2)_2\text{-모르폴린-4-일}$ ,  $-(CH_2)_2-(4\text{-하이드록시-피페리딘-1-일})$ ,  $-(CH_2)_2-4\text{-사이아노-피페리딘-1-일}$ ,  $-(CH_2)_2-(2,6\text{-다이메틸-피페리딘-1-일})$ ,  $-(CH_2)_2-4\text{-메톡시에틸-피페라진-1-일}$ ,  $-(CH_2)_2-4-(N,N\text{-다이메틸아미노})\text{-피페리딘-1-일}$ ,  $-(CH_2)_2-4\text{-메톡시-피페리딘-1-일}$ ,  $-(CH_2)_3-4\text{-메톡시-피페리딘-1-일}$ ,  $-(CH_2)_2-4\text{-다이옥시-싸이오모르폴린-1-일}$ ,  $-(CH_2)_2-(3\text{-옥소피페라진-1-일})$ 을 나타내고, 특히  $-X_1-R_4$ 가 H를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 가  $-(CH_2)_2\text{-다이메틸아미노}$  또는  $-(CH_2)_2-4\text{-메틸-피페라진-1-일}$ 을 나타내고, 보다 바람직하게는  $-X_1-R_4$ 가 H를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 가  $-(CH_2)_2\text{-다이메틸아미노}$ 를 나타내거나; 또는 (b)  $-X_1-R_4$ 가 Me를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 가 Me,  $-(CH_2)_2\text{-다이메틸아미노}$ ,  $-(CH_2)_2-(N\text{-메틸})\text{-에탄올아미노}$ ,  $-(CH_2)_2\text{-피페라진-1-일}$ ,  $-(CH_2)_2-4\text{-메틸-피페라진-1-일}$ ,  $-(CH_2)_2-(3\text{-메틸})\text{-피페라진-1-일}$ ,  $-(CH_2)_2-(4-(CH_2CH_2OH)\text{-피페라진-1-일})$ ,  $-(CH_2)_2-(4-(N\text{-메틸아세트아미도})\text{-피페라진-1-일})$ ,  $-(CH_2)_2-(2,5\text{-다이아자바이사이클로}[2.2.1]\text{헵탄-2-일})$ ,  $-(CH_2)_2-(3,8\text{-다이아자바이사이클로}[3.2.1]\text{옥탄-8-일})$ ,  $-(CH_2)_2-(3,8\text{-다이아자바이사이클로}[3.2.1]\text{옥탄-3-일})$ ,  $-(CH_2)_2-3,6\text{-다이아자바이사이클로}[3.1.1]\text{헵탄-3-일}$ 을 나타내고, 특히  $-X_1-R_4$ 가 Me를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 가  $-(CH_2)_2\text{-다이메틸아미노}$  또는  $-(CH_2)_2-4\text{-메틸-피페라진-1-일}$ 을 나타내고, 보다 바람직하게는  $-X_1-R_4$ 가 Me를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 가  $-(CH_2)_2-4\text{-메틸-피페라진-1-일}$ 을 나타내거나; 또는 (c)  $-X_1-R_4$ 가 1-메틸-피페리딘-4-일을 나타내고,  $-Y_1-R_5$ 가 Me를 나타내거나; 또는 (d)  $-X_1-R_4$ 가 N,N-다이메틸아미노를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 가  $-(CH_2)_2\text{-피페라진-1-일}$ 을 나타내거나, 또는 (f)  $-X_1-R_4$ 가 이소프로필을 나타내고  $-Y_1-R_5$ 가  $-(CH_2)_2\text{-피페라진-1-일}$ 을 나타내는 잔기, 특히 잔기 (a)를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_3$ 이 식(ii)로 나타내어지는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, s가 2를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 17

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_3$ 이 식(iii)으로 나타내어지는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, t가 2를 나타내고 v가 2를 나타내는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Q가 N 또는 O, 특히 N을 나타내는 화학식(I)의 화합물.

#### 청구항 20

제1항에 있어서, 하기한 것로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물 및 그것의 약학적으로 허용가능한 염:

(Z)-메틸 3-(((4-(메톡시(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-(N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)설펜모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 2-옥소-3-(페닐((4-((2-(피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-(N-메톡시-N-메틸설펜아모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-모르폴리노에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-(N-(2-(다이메틸아미노)에톡시)설펜아모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((3-메틸-4-((2-모르폴리노에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((3-메틸-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((3-메틸-4-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((3-(다이메틸아미노)프로폭시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)-3-플루오로페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-(메톡시(1-메틸피페리딘-4-일)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)(메틸)카바모일)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에틸)(메톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-(5-메틸-1,2,5-옥사다이아제판-2-카보닐)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-(N-메틸-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)설펜아모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((3-(다이메틸아미노)프로폭시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-3-(((3-메틸-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((3-(다이메틸아미노)프로폭시)카바모일)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-(((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-3-(((3-메틸-4-(((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((3-플루오로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((3-플루오로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-(메톡시(1-메틸피페리딘-4-일)카바모일)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-(메톡시(1-메틸피페리딘-4-일)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-(1,2-옥사아제티딘-2-카보닐)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(S,Z)-메틸 3-(((4-((2-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(1,1-다이옥사이드사이오모르폴리노)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 2-옥소-3-(((4-((2-(3-옥소피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-사이아노피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-((2S,6R)-2,6-다이메틸피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸-3-(((4-((2-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-(N-(2-(다이메틸아미노)에톡시)설파모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-2-옥소-3-(페닐((4-((2-(피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)메틸렌)인돌린-6-카복실

레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(S,Z)-메틸 3-(((4-((2-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-2-옥소-3-(페닐((4-((3-(피페리딘-1-일)프로폭시)카바모일)페닐)아미노)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((3-(4-메톡시피페리딘-1-일)프로폭시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(S,Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(3-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-사이아노피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-((3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(R,Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(3-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 5-메틸-2-옥소-3-(페닐((4-((2-((3R,5S)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트;

(Z)-메틸 3-(((4-(에틸(2-(피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트; 및

(Z)-메틸 3-(((4-(아이소프로필(2-(피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소

인돌린-6-카복실레이트;

(*R*,*Z*)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(3-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(*Z*)-메틸 3-(((4-((2-(3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(*Z*)-메틸

5-메틸-2-옥소-3-(페닐((4-((2-((3*R*,5*S*)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트;

(*Z*)-메틸 3-(((4-(에틸(2-(피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트; 및

(*Z*)-메틸 3-(((4-(아이스프로필(2-(피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트.

## 청구항 21

제1항에 있어서, 하기한 것으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물 및 그것의 약학적으로 허용가능한 염:

(*Z*)-메틸 5-메틸-2-옥소-3-(((4-((2-(3-옥소피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트;

(*Z*)-메틸 3-(((4-(메틸(2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(*Z*)-메틸

3-(((4-((2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

(*Z*)-메틸

5-메틸-3-(((4-((2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트;

## 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화합물을, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 조합하여, 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 23

의약으로 사용하기 위한 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물.

## 청구항 24

예를 들어, IPF, 거대세포간질성폐렴, 유육종증, 낭포성 섬유증, 호흡곤란증후군, 약물-유발 폐섬유증, 육아종증, 규폐증, 석면증, 전신성강피증에서 선택되는, 섬유성 질환 또는 간질성 폐질환, C형 간염 유발 간 경변증에서 선택되는 바이러스 유발 간 경변증, 또는 예를 들어, 피부경화증, 유육종증 및 전신홍반성루프스 중에서 선택되는, 섬유성 구성요소를 동반하는 피부 질환, 및 특히 IPF의 치료에 사용하기 위한, 또는 세포의 과증식으로 특징지어지는 질환, 예를 들어, 암, 특히 폐암의 치료에 사용하기 위한, 또는 COPD(만성 기관지염 및 폐기종 포함), 천식, 소아기 천식, 알레르기성 비염, 비염, 부비강염을 포함하는 호흡장애, 특히 천식, 만성 기관지염 및 COPD의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 제22항에 따른 조성물.

## 청구항 25

섬유성 질환, 예컨대 류마티스 관절염과 연관된 폐섬유증, 급성 호흡곤란증후군을 포함하는 호흡곤란증후군, 급성 폐손상, 방사선 유발 폐섬유증 또는 폐렴, 만성 과민성 폐렴, 전신성 경피증, 쇼그렌증후군, 간질성 폐질환,

PAH의 혈관 구성요소를 포함하는, 폐 동맥성 고혈압(PAH), 또는 예를 들어, 비후성 상처형성 및 켈로이드 중에서 선택되는, 섬유성 구성요소를 동반하는 피부 질환, 또는 녹내장, 나이관련황반변성, 당뇨병성 황반변성, 안구건조증 및 당뇨병성 망막증을 포함하는, 섬유증이 구성요소인 안질환, 또는 예를 들어, 염증성장질환과 연관된, 장에서의 섬유증의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 제22항에 따른 조성물.

#### 청구항 26

IPF, 거대세포간질성폐렴, 유육종증, 낭포성 섬유증, 호흡곤란증후군, 약물-유발 폐섬유증, 육아종증, 규폐증, 석면증, 전신성강피증 중에서 선택되는, 섬유성 질환 또는 간질성 폐질환, C형 간염 유발 간 경변증에서 선택되는 바이러스 유발 간 경변증, 또는 예를 들어, 피부경화증, 유육종증 및 전신홍반성루프스 중에서 선택되는, 섬유성 구성요소를 동반하는 피부 질환, 및 특히 IPF의 치료를 위한, 또는 세포의 과증식으로 특징지어지는 질환, 예를 들어, 암, 특히 폐암의 치료를 위한, 또는 COPD(만성 기관지염 및 폐기종 포함), 천식, 소아기 천식, 알레르기성 비염, 비염, 부비강염을 포함하는 호흡장애, 특히 천식, 만성 기관지염 및 COPD의 치료를 위한, 의약의 제조를 위한 제1항 내지 21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 제22항에 따른 조성물의 용도.

#### 청구항 27

섬유성 질환, 예컨대 류마티스 관절염과 연관된 폐섬유증, 급성 호흡곤란증후군을 포함하는 호흡곤란증후군, 급성 폐손상, 방사선 유발 폐섬유증 또는 폐렴, 만성 과민성 폐렴, 전신성 경피증, 쇼그렌증후군, 간질성 폐질환, PAH의 혈관 구성요소를 포함하는, 폐 동맥성 고혈압(PAH), 또는 예를 들어, 비후성 상처형성 및 켈로이드 중에서 선택되는, 섬유성 구성요소를 동반하는 피부 질환, 또는 녹내장, 나이관련황반변성, 당뇨병성 황반변성, 안구건조증 및 당뇨병성 망막증을 포함하는, 섬유증이 구성요소인 안질환, 또는 예를 들어, 염증성장질환과 연관된, 장에서의 섬유증의 치료용 의약의 제조를 위한 제1항 내지 21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 제22항에 따른 조성물의 용도.

#### 청구항 28

닌테다닙 또는 피르페니돈과 조합하여 IPF, 거대세포간질성폐렴, 유육종증, 낭포성 섬유증, 호흡곤란증후군, 약물-유발 폐섬유증, 육아종증, 규폐증, 석면증, 전신성강피증 중에서 선택되는 섬유성 질환 또는 간질성 폐질환, C형 간염 유발 간 경변증에서 선택되는 바이러스 유발 간 경변증, 또는 피부경화증, 유육종증 및 전신성홍반루프스에서 선택되는, 섬유성 구성요소를 동반하는 피부 질환, 및 특히 IPF의 치료에 사용하기 위한, 또는 세포의 과증식에 의해 특징지어지는 질환, 예를 들어, 암, 특히 폐암의 치료에 사용하기 위한, 또는 COPD(만성 기관지염 및 폐기종 포함), 천식, 소아기 천식, 알레르기성 비염, 비염, 부비강염을 포함하는 호흡장애, 특히 천식, 만성 기관지염 및 COPD의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 제22항에 따른 조성물.

#### 청구항 29

닌테다닙 또는 피르페니돈과 조합하여 섬유성 질환, 예컨대 류마티스 관절염과 연관된 폐섬유증, 급성 호흡곤란증후군을 포함하는 호흡곤란증후군, 급성 폐손상, 방사선 유발 폐섬유증 또는 폐렴, 만성 과민성 폐렴, 전신성 경피증, 쇼그렌증후군, 간질성 폐질환, PAH의 혈관 구성요소를 포함하는, 폐 동맥성 고혈압(PAH), 또는 예를 들어, 비후성 상처형성 및 켈로이드 중에서 선택되는, 섬유성 구성요소를 동반하는 피부 질환, 또는 녹내장, 나이관련황반변성, 당뇨병성 황반변성, 안구건조증 및 당뇨병성 망막증을 포함하는, 섬유증이 구성요소인 안질환, 또는 예를 들어, 염증성장질환과 연관된, 장에서의 섬유증의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 제22항에 따른 조성물.

#### 청구항 30

피검체에게 유효한 양의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 제22항에 따른 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 예를 들어, IPF, 거대세포간질성폐렴, 유육종증, 낭포성 섬유증, 호흡곤란증후군, 약물-유발 폐섬유증, 육아종증, 규폐증, 석면증, 전신성강피증에서 선택되는, 섬유성 질환 또는 간질성 폐질환의 치료 방법, C형 간염 유발 간 경변증에서 선택되는 바이러스 유발 간 경변증, 또는 예를 들어, 피부경화증, 유육종증 및 전신성홍반성루프스에서 선택되는, 섬유성 구성요소를 동반하는 피부 질환 및 특히 IPF의 치료 방법, 또는 세포의 과증식으로 특징지어지는 질환, 예를 들어, 암, 특히 폐암의 치료 방법, 또는 COPD(만성 기

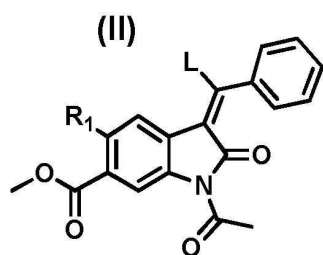
관지염 및 폐기종 포함), 천식, 소아기 천식, 알레르기성 비염, 비염, 부비강염, 특히 천식, 만성 기관지염 및 COPD를 포함하는 호흡장애의 치료방법.

### 청구항 31

피검체에게 유효한 양의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 제22항에 따른 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 섬유성 질환, 예컨대 류마티스 관절염과 연관된 폐섬유증, 급성 호흡곤란증후군을 포함하는 호흡곤란증후군, 급성 폐손상, 방사선 유발 폐섬유증 또는 폐렴, 만성 과민성 폐렴, 전신성 경피증, 쇼그렌증후군, 간질성 폐질환, PAH의 혈관 구성요소를 포함하는, 폐 동맥성 고혈압(PAH), 또는 예를 들어, 비후성 상처형성 및 켈로이드 중에서 선택되는, 섬유성 구성요소를 동반하는 피부 질환, 또는 녹내장, 나이관련황반변성, 당뇨병성 황반변성, 안구건조증 및 당뇨병성 망막증을 포함하는, 섬유증이 구성요소인 안질환, 또는 예를 들어, 염증성장질환과 연관된, 장에서의 섬유증의 치료 방법.

### 청구항 32

하기 화학식(II)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염:

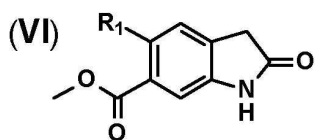


상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me, 특히 Me를 나타낸다.

### 청구항 33

하기 화학식(VI)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염:

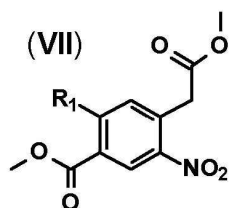


상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me를 나타낸다.

### 청구항 34

하기 화학식(VII)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염:



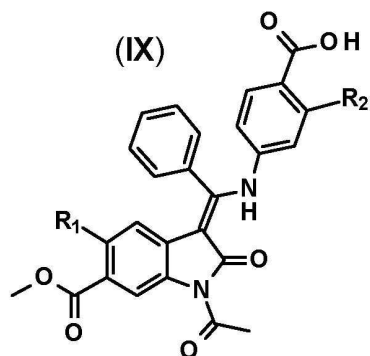
상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me, 특히 Me를 나타낸다.



청구항 35

하기 화학식(IX)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염:



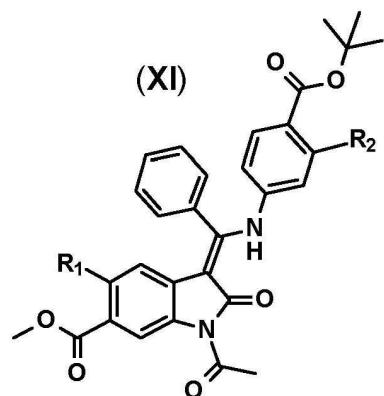
상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me, 특히 Me를 나타내고;

R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬), 할로겐 또는 사이아노를 나타낸다.

청구항 36

하기 화학식(XI)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염:



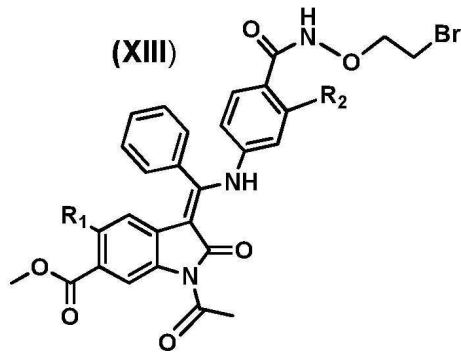
상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me, 특히 Me를 나타내고;

R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬), 할로겐 또는 사이아노를 나타낸다.

청구항 37

화학식(XIII)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염:



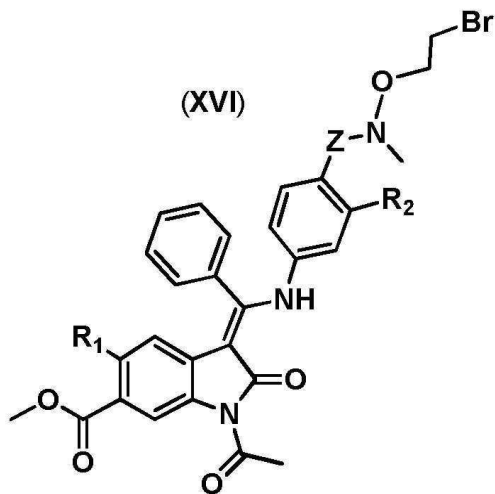
상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me, 특히 Me를 나타내고;

R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬), 할로겐 또는 사이아노를 나타낸다.

청구항 38

하기 화학식(XVI)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염:



상기 식에서,

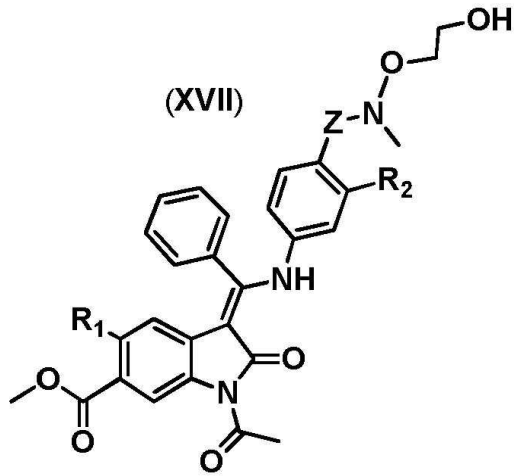
Z는 CO 또는 SO<sub>2</sub>를 나타내고;

R<sub>1</sub>은 Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me를 나타내고;

R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬), 할로겐 또는 사이아노를 나타낸다.

청구항 39

하기 화학식(XVII)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염:



상기 식에서,

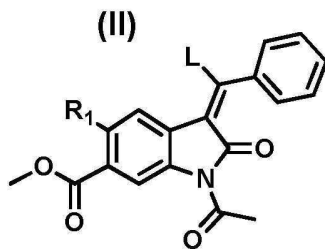
Z는 CO 또는 SO<sub>2</sub>를 나타내고;

R<sub>1</sub>은 Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me를 나타내고;

R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬), 할로겐 또는 사이아노를 나타낸다.

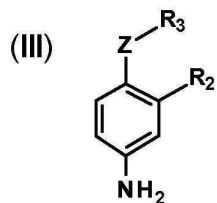
청구항 40

하기 화학식(II)의 화합물 또는 그것의 염을 하기 하기 화학식(III)의 화합물 또는 그것의 염과 반응시키는 것을 포함하는, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같고,

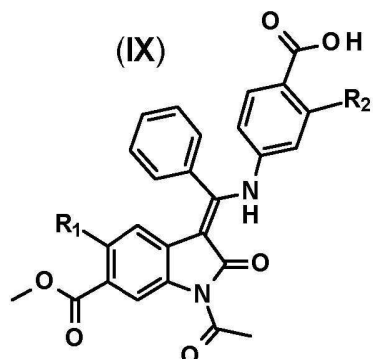


상기 식에서,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 Z는 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같다.

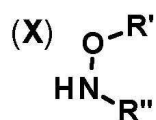
# 청구항 41

하기 화학식(IX)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염을 하기 화학식(X)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염과 반응시키는 것을 포함하는, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법.



상기 식에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같고,



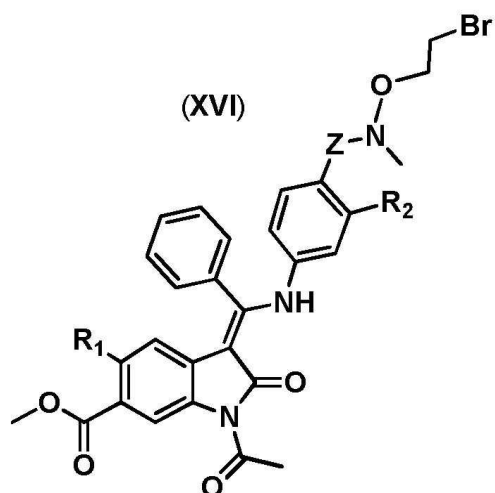
상기 식에서,

R'은 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은 Y<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>를 나타내고;

R''은 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은 X<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>를 나타낸다.

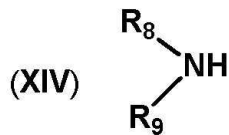
# 청구항 42

하기 화학식(XVI)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염을 하기 화학식(XIV)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체 또는 그것의 염과 반응시키는 것을 포함하는, R<sub>3</sub>가 식(i)이고 X<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>가 Me인, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 화학식(I)의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법.



상기 식에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같고,



상기 식에서,

R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같거나 NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>는, 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은, O, N 및 S 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클을 나타낸다.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 발명은, 특히, 단백질 키나아제를 억제하는 신규한 화합물 및 치료요법에서, 특히 섬유성 질환 또는 간질성 폐질환, 특히 특발성 폐섬유화증 및 호흡기 질환의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물에도 확장한다.

### 배경 기술

[0002]

간질성 폐질환(ILDs)은 중국에 호흡부전을 일으킬 수 있는, 폐 기능장애를 일으키는 폐의 상처형성(scarring)으로 특징지어진다. 특발성으로 명명되는, 원인이 알려지지 않은 많은 ILD가 있다. 특발성 폐섬유화증(IPF)은 가장 흔한 유형의 ILD이다. IPF는 유럽에서는 약 170,000명 그리고 미국에서는 130,000명에 영향을 미치고 있는데, 미국에서만 매년 대략 48,000명의 새로운 환자가 진단되고 미국에서 연간 40,000명이 사망에 이르고 있다. IPF 사망률은 중앙 생존기간이 진단부터 3 내지 5년으로 매우 높고 5년 생존율이 30% 미만인 것으로 보고되어 있는데, 이는 가장 치명적인 암과 동등하다. 최근까지 폐 이식 이외의 치료 옵션은 드물게 효과적인 것으로 나타났고 대부분의 환자에 대한 치료는 증상조절과 완화치료이었다.

[0003]

IPF는 천식 악화를 생기게 하는 폐 조직의 상처형성으로 인한 폐 기능의 점진적 감퇴로 주로 특징지어지는 만성적이고 치명적인 질환이다. 혈관내피성장인자(VEGF), 섬유아세포성장인자(FGF) 및 혈소판유래성장인자(PDGF)는 섬유아세포에 대한 공지된 강력한 마이트젠(mitogens)이며, 이들은 이후 섬유증 발생시 폐의 정상 조직을 교체한다. ILDs에서, PDGF, VEGF, 및 FGF에 대한 병원성 역할에 관한 증거는 임상적으로 입증되었다. 영향받는 일차 부위는, 폐의 폐포 사이의 조직인, 간질(interstitium)이지만, 공기공간(airspaces), 말초 기도 및 혈관도 영향을 받는다. 발병 과정은 폐의 폐포상피에 대한 일련의 미세상처에 의해 개시되는 것으로 믿어진다. 상처가 난 후, 증가된 혈관 투과성이 영김 형성을 야기하고 상주 내피 세포는 상처의 결과로 죽은 그러한 세포를 교체하려는 시도로 증식한다. 이 과정은 다양한 성장 인자(예를 들어, PDGF, VEGF, FGF, 및 전환성장인자β(TGFβ))의 방출을 촉발하여, 내피 세포의 이상 활성화, 비정상적 혈관 리모델링, 및 가장 현저하게는, 섬유아세포의 증식과 폐로의 이동을 야기시킨다. 성장 인자는 또한 상주 세포가 근섬유아세포로 전환되도록 유발하는데, 섬유아세포와 함께 병소(foci)로 조직화된다(King TE Jr, et al., *Lancet*, **2011**, 3;378(9807): 1949-61; Selman M, et al., *Ann Intern Med.*, **2001**, 16; 134(2): 136-51). 이러한 세포 변화는 결국 기저 막의 붕괴와 간질 내 세포외기질 단백질의 과도한 축적을 생기게 한다. 그 결과는 폐포 모세관 유닛의 정상 아키텍처의 종국적 붕괴와 폐상처형성이다. IPF의 특징적 섬유증의 통상형 간질 패턴(usual interstitial pattern, UIP)을 규정하는 병리학은 정상 폐의 교대 영역(alternating areas)의 이질적 패턴, 간질성 염증, 고밀도 섬유증, 섬유아세포성 병소, 및 특히 폐의 흉막하 영역에서, 벌집모양형성(honeycombing)이다(Du Bois RM., *Nat Rev Drug Discov.*, **2010**, 9(2): 129-40; Selman M, et al., *Ann Intern Med.*, **2001**, 16; 134(2): 136-51; King TE Jr, et al., *Lancet*, **2011**, 3;378(9807):1949-61). 정상 아키텍처의 손실과 간질의 상처형성은 질환의 전형적 증상의 발달, 즉 호흡장애, 만성 기침, 청진시 흡기 악설음(inspiratory crackles), 및 비정상 폐활량(spirometry)을 야기하는 기체교환 능력의 심각한 감퇴를 야기한다(Castriotta RJ, et al., *Chest*, **2010**, 138(3):693-703). 질환 과정이 이질적이면서, 중앙 생존기간은 대략 3-5년이고 가장 흔한 사망 원인은 정상적 폐 작동과 기체-교환에 지장을 초래하는 진행성 병리로 인한 호흡부전이다.

[0004] 폐 장애의 치료에서 더 좋은 내약성과 또한 더 좋은 효능을 달성하기 위해, 폐의 작용 부위에 직접적으로 약물을 전달하는 것이 유리할 수 있다. 이것은 더 높은 농도의 약물로 작용 부위에서 달성할 수 있게 하며, 전체 용량(overall dose)을 더 낮게 하여 전신 부작용을 저하시킨다.

[0005] 단백질 키나아제 억제제인, 닌테다닙은, 경구 투여에 의한 IPF 치료를 위해 2014년에 FDA에 의해 승인되었다. 그러나, 이것은 복통, 구토 및 설사를 포함하는, 심각한 전신 부작용과 연관이 있다. W02006/067165호는 닌테다닙과 같은, VEGFR, FGFR 및 PDGFR의 억제제가, IPF와 같은, 섬유성 질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다고 교시하고 있다. 문헌(Fehrenbach, H., et al., *Virchows Arch.*, **1999**, 435(1):20-31)은 VEGFR이 폐 섬유증의 원인과 관련되어 있다고 기재하고 있다. 문헌(Lindroos, P., *Am J Physio Lung Cell Mol Physiol.*, **2001**, 280:L354-L362)은 PDGF 수용체의 상향조절이 폐 섬유증 진행중의 근섬유아세포 과다형성의 기작이라고 교시하고 있다. W001/27081호는 VEGFR, PDGFR 및 FGFR을 포함하는, 키나아제에 대한 억제 효과를 갖는 화합물이 섬유성 질환을 치료하는데 적합함을 제시하고 있고 또 일련의 6-위치(position) 치환된 인돌리논을 개시하고 있다. 비슷하게, W02006/067165호와 W02006/067168호 또한 섬유성 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약(medicaments)으로 사용하기 위한 6-위치 치환된 인돌리논을 개시하고 있다.

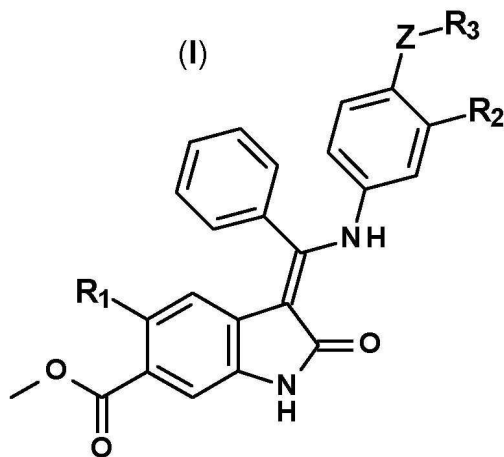
## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0006] 당해 기술 분야에는 섬유성 질환과 간질성 폐질환, 예컨대 IPF를 치료하기 위해 더 많은 화합물, 특히 닌테다닙보다 내약성이 더 우수한 화합물을 개발하고자 하는 필요성이 있다. 이와 같은 화합물은 낮은 용량, 1회, 2회 또는 3회 일단위 투약에 적합한 긴 작용 지속기간 및 폐로의 국소적 전달시 양호한 효능과 내약성을 갖는 것이 바람직할 것이다. 본 명세서에서 기재되는 화학식(I)의 화합물은 이러한 문제를 해결하고 있다.

### 과제의 해결 수단

[0007] 본 발명에 따르면, 하기 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 (이하 "본 발명의 화합물들" 또는 "본 발명의 화합물"이 제공된다:



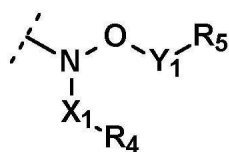
[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] R<sub>1</sub>은 H, Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me를 나타내고;

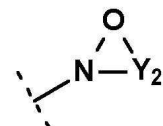
[0011] R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬), 할로겐 또는 사이아노를 나타내고;

[0012] R<sub>3</sub>는 식 (i)



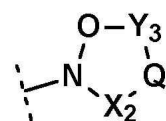
[0013]

[0014] 또는 식 (ii)



[0015]

[0016] 또는 식 (iii)



[0017]

을 나타내고;

[0018]

Q는 O, N 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자를 나타내고, N인 경우 C<sub>1-4</sub>알킬로 임의로 치환될 수 있고;

[0019]

Z는 CO 또는 SO<sub>2</sub>를 나타내고;

[0020]

Y<sub>1</sub>은 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>을 나타내고, n이 0을 나타내는 경우를 제외하고는, Me로 임의로 치환될 수 있고;

[0021]

X<sub>1</sub>은 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>을 나타내고, m이 0을 나타내는 경우를 제외하고는, Me로 임의로 치환될 수 있고;

[0022]

n 및 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5를 나타내고;

[0023]

Y<sub>2</sub>는 (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>를 나타내고 Me로 임의로 치환될 수 있고;

[0024]

s는 2, 3, 4, 5 또는 6을 나타내고;

[0025]

Y<sub>3</sub>는 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>를 나타내고 Me로 임의로 치환될 수 있고;

[0026]

X<sub>2</sub>는 (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub> 나타내고 Me로 임의로 치환될 수 있고;

[0027]

t 및 v는 독립적으로 2 또는 3을 나타내고, 단 t + v = 4 또는 5이고;

[0028]

R<sub>4</sub>는 H, OH, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> 또는 O, N 및 S 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클을 나타내고, 단 R<sub>4</sub>가 OH 또는 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>인 경우, m은 2, 3, 4 또는 5이고;

[0029]

R<sub>5</sub>는 H, OH, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> 또는 O, N 및 S 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클을 나타내고, 단 R<sub>5</sub>가 OH 또는 NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>인 경우, n은 2, 3, 4 또는 5이고;

[0030]

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>가 나타낼 수 있는 상기 지방족 헤테로사이클 기는 임의로 카보닐 또는 설폰 기를 함유할 수 있고, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>하이드록시알킬-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬-, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬렌CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, CN, OH 및 NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> 중에서 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환될 수 있고;

[0031]

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>은 독립적으로 H, 또는 OH, 옥소, NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬을 나타내고;

[0032]

R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬을 나타낸다.

## 도면의 간단한 설명

- [0033] 도 1: 본 발명의 대표 실시예 및 닌테다닙의 인공막 투과도를 나타낸다 (PsAMPA 투과도 분석 결과 및 표 8 참조: 반복된 실험에서 화합물에 대한 평균값을 사용하였음)
- 도 2: 래트에서 본 발명의 대표 실시예 및 닌테다닙의 정맥내 및 기도내 투여 후 총 폐 노출도를 나타낸다 (설치류에서 약동학 측정 결과 참조)
- 도 3: 래트에서 본 발명의 대표 실시예 및 닌테다닙의 정맥내 및 기도내 투여 후 총 폐 노출도를 나타낸다 (설치류에서 약동학 측정 결과 참조)
- 도 4: 마우스에서 본 발명의 대표 실시예 및 닌테다닙의 정맥내 및 비강내 투여 후 총 폐 노출도를 나타낸다 (설치류에서 약동학 측정 결과 참조)

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 발명의 상세한 설명
- [0035] 알킬 기는 분기쇄 또는 직쇄일 수 있다.  $C_{1-8}$ 알킬 기는, 예를 들어,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬 또는  $C_{1-3}$ 알킬을 나타낼 수 있다. 예시적 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸 및  $CH_2CHMe_2$ 를 포함한다. 일 구체예에서 알킬은 직쇄 알킬을 지칭한다. 알킬렌은 그것이 2가 기라는 것을 제외하고 알킬과 동일한 방식으로 이해된다.
- [0036] 본 명세서에서 사용되는 알콕시는 -O알킬을 의미하고, 직쇄 또는 분기쇄 알콕시, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시를 포함한다.
- [0037] 하이드록시알킬은 임의 위치에 하이드록실 치환기를 지니는 알킬을 의미한다. 예로는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시-n-프로필 및 4-하이드록시-n-부틸을 포함한다.
- [0038] 할로젠은 적절하게는 Br, Cl 또는 F, 특히 Cl 또는 F, 특히 F일 수 있다.
- [0039] O, S 및 N 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클 고리의 예로는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 다이옥세인, 테트라하이드로퓨란 및 싸이오모르폴린을 포함한다. 적절하게는 상기 헤테로사이클 고리는 1 또는 2개, 특히 1개의 헤테로원자를 포함한다. 그러한 고리는 카보닐 또는 설펜 기를 함유할 수 있고, 예로는 피롤리디논 또는 피페리디논을 포함한다.
- [0040]  $C_3-C_8$ 사이클로알킬은 임의의 분기와 총 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 전형적으로 3 내지 8개의 고리 구성원을 함유하는 지방족 탄소환 고리를 지칭한다. 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 메틸사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다.
- [0041] 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클 고리는 임의로 치환될 수 있다. 일 구체예에서 상기 고리는 비치환되어 있다. 또다른 구체예에서 상기 고리는 1개의 치환기를 지닌다. 치환기는 탄소 또는 질소 원자 상에 있을 수 있다. 치환된 헤테로사이클 고리의 예로는 N-메틸-피페라진, N-메틸-피페리딘, N-에틸-피페라진, 3-(N,N-다이메틸아민)-피롤리딘, N-( $CH_2CH_2OH$ )-피페라진, 4-하이드록시-피페리딘, 4-사이아노-피페리딘, 2,6-다이메틸-피페리딘, N-메톡시에틸-피페라진, 3-(N,N-다이메틸아민)-피페리딘 및 4-메톡시-피페리딘을 포함한다.
- [0042] 일 구체예에서 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.
- [0043] 본 발명의 화합물은 특정 원자가 자연적으로 생성되는 또는 비자연적으로 생성되는 동위원소인 것을 포함한다. 일 구체예에서 상기 동위원소는 안정한 동위원소이다. 따라서, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 수소 원자를 대신하여 하나 이상의 중수소 원자를 함유하는 것 등을 포함한다.
- [0044] 본 발명은 또한 그것의 염을 포함하는 본 명세서에 정의된 화합물의 모든 다형 형태에도 확장한다.
- [0045] 본 발명은 또한 본 명세서에 정의된 화합물의 모든 용매화물에도 확장한다. 용매화물의 예로는 수화물을 포함한다.
- [0046] 적절하게는  $R_1$ 은 Me 또는 H, 특히 Me를 나타낸다.

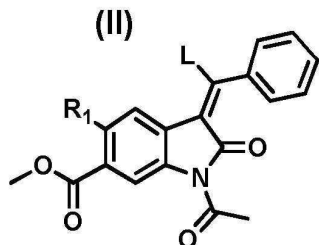


- [0047] 적절하게는  $R_2$ 는 H,  $C_1$ - $C_6$ 알킬,  $C_1$ - $C_6$ 알콕시,  $C_3$ - $C_6$ 사이클로알킬, 할로젠 또는 사이아노, 더 적절하게는 H,  $C_1$ - $C_4$ 알킬 또는 할로젠, 훨씬 더 적절하게는 H, Me 또는 할로젠, 가장 적절하게는 H, Me 또는 F, 특히 H를 나타낸다.
- [0048] 바람직한 구체예에서 Z는 CO를 나타낸다. 다른 구체예에서 Z는  $SO_2$ 이다.
- [0049] 한 바람직한 구체예에서  $R_3$ 는 식(i)이다.
- [0050] 적절하게는  $R_4$ 는  $NR_6R_7$  또는 O, N 및 S 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클 중 어느 하나를 나타내고, 단  $R_4$ 가  $NR_6R_7$ 인 경우, m은 2, 3, 4 또는 5이고,  $R_5$ 는 H 또는 OH를 나타내고, 단  $R_5$ 가 OH인 경우, n은 2, 3, 4 또는 5이거나; 또는  $R_5$ 는  $NR_8R_9$  또는 O, N 및 S 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클을 나타내고, 단  $R_5$ 가  $NR_8R_9$ 인 경우, n은 2, 3, 4 또는 5이고,  $R_4$ 는 H 또는 OH를 나타내고, 단  $R_4$ 가 OH인 경우, m은 2, 3, 4 또는 5이다.
- [0051] 적절하게는  $X_1$ 은  $(CH_2)_m$ 을 나타낸다.
- [0052] 적절하게는  $X_1$ 은  $(CH_2)_0$ ,  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$  또는  $(CH_2)_2$ , 특히  $(CH_2)_0$  또는  $CH_2$ , 바람직하게는  $(CH_2)_0$ 를 나타낸다.
- [0053] 적절하게는  $R_4$ 는 H, N-메틸-피페리딘 또는 다이메틸아민, 특히 H를 나타낸다.
- [0054] 적절하게는 잔기(moiety)  $-X_1-R_4$ 는 H, Me,  $CH_2CH_3$ , 아이소프로필, 1-메틸-피페리딘-4-일 또는 N,N-다이메틸아민, 특히 H 또는 Me, 바람직하게는 H를 나타낸다.
- [0055] 적절하게는  $Y_1$ 은  $(CH_2)_n$ 을 나타낸다.
- [0056] 적절하게는  $Y_1$ 은  $(CH_2)_0$ ,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$  또는  $(CH_2)_3$ , 특히  $(CH_2)_2$ 를 나타낸다.
- [0057] 적절하게는  $R_5$ 는 H, 다이메틸아민, N-메틸에탄올아민, N-메틸-피페라진, N-메틸-피페리딘, 1,2,6-트라이메틸피페라진, N-에틸-피페라진, 3-(N,N-다이메틸아민)-피롤리딘, N-( $CH_2CH_2OH$ )-피페라진, 피페리딘, 모르폴린, 4-하이드록시-피페리딘, 4-사이아노-피페리딘, 2,6-다이메틸-피페리딘, N-메톡시에틸-피페라진, 2-메틸-피페라진, N-메틸-2-(N-피페라지닐)아세트아마이드, 4-(N,N-다이메틸아민)-피페리딘, 4-메톡시-피페리딘, S-다이옥시-싸이오모르폴린, N-피페라진-3-온, 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 또는 3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵타닐 특히 다이메틸아민 또는 N-메틸-피페라진, 바람직하게는 다이메틸아민을 나타낸다.
- [0058] 적절하게는  $R_5$ 는 n이 0을 나타내는 경우 H를 나타내지 아니한다.
- [0059] 적절하게는 잔기  $-Y_1-R_5$ 는 Me,  $-(CH_2)_2$ -다이메틸아미노,  $-(CH_2)_3$ -다이메틸아미노,  $-(CH_2)_2$ -(N-메틸)-에탄올아미노,  $-(CH_2)_2$ -피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-메틸)-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(3-메틸)-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_3$ -(4-메틸)-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(1-메틸)-피페리딘-4-일, N-메틸-피페리딘-4-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-에틸)-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -3-(N,N-다이메틸아미노)-피롤리딘-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-( $CH_2CH_2OH$ )-피페라진-1-일),  $-(CH_2)_2$ -3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -피페리딘-1-일,  $-(CH_2)_3$ -피페리딘-1-일,  $-(CH_2)_2$ -모르폴린-4-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-하이드록시-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(4-사이아노-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(2,6-다이메틸-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(4-메톡시에틸-피페라진-1-일),  $-(CH_2)_2$ -4-(N,N-다이메틸아미노-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(4-메톡시-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_3$ -(4-메톡시-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_2$ -4-(N-메틸아세트아미노)-피페라진-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(4-다이옥시-싸이오모르폴린-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(3-옥소피페라진-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일),  $-(CH_2)_2$ -(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일),  $(CH_2)_2$ -(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일),  $(CH_2)_2$ -3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일 특히  $-(CH_2)_2$ -다이메틸아민 또는  $-(CH_2)_2$ -(4-메틸-피페라진-1-일), 더 바람직하게는  $-(CH_2)_2$ -다이메틸아미노를 나타낸다.

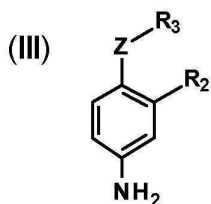
- [0060] 적절하게는 화학식(i)는, (a)  $-X_1-R_4$ 는 H를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 는  $-(CH_2)_2$ -다이메틸아미노,  $-(CH_2)_3$ -다이메틸아미노,  $-(CH_2)_2$ -(N-메틸)-에탄올아미노,  $-(CH_2)_2$ -4-메틸-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_3$ -(4-메틸)-피페라진-1-일, N-메틸-피페리딘-4-일,  $-(CH_2)_2$ -3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -4-에틸-피페라진-N-일,  $-(CH_2)_2$ -3-(N,N-다이메틸아미노)-피롤리딘-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-( $CH_2CH_2OH$ )-피페라진-1-일),  $-(CH_2)_2$ -피페리딘-1-일,  $-(CH_2)_3$ -피페리딘-1-일,  $-(CH_2)_2$ -모르폴린-4-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-하이드록시-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_2$ -4-사이아노-피페리딘-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(2,6-다이메틸-피페리딘-1-일),  $-(CH_2)_2$ -4-메톡시에틸-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -4-(N,N-다이메틸아미노)-피페리딘-1-일,  $-(CH_2)_2$ -4-메톡시-피페리딘-1-일,  $-(CH_2)_3$ -4-메톡시-피페리딘-1-일,  $-(CH_2)_2$ -4-다이옥시-싸이오모르폴린-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(3-옥소피페라진-1-일)을 나타내고, 특히  $-X_1-R_4$ 는 H를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 는  $-(CH_2)_2$ -다이메틸아미노 또는  $-(CH_2)_2$ -4-메틸-피페라진-1-일을 나타내고, 더 바람직하게는  $-X_1-R_4$ 는 H를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 는  $-(CH_2)_2$ -다이메틸아미노를 나타내거나; 또는 (b)  $-X_1-R_4$ 는 Me를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 는 Me,  $-(CH_2)_2$ -다이메틸아미노,  $-(CH_2)_2$ -(N-메틸)-에탄올아미노,  $-(CH_2)_2$ -피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -4-메틸-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(3-메틸)-피페라진-1-일,  $-(CH_2)_2$ -(4-( $CH_2CH_2OH$ )-피페라진-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(4-(N-메틸아세트아미도)-피페라진-1-일),  $-(CH_2)_2$ -(2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일),  $-(CH_2)_2$ -(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일),  $(CH_2)_2$ -(3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일),  $(CH_2)_2$ -3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일을 나타내고, 특히  $-X_1-R_4$ 는 Me를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 는  $(CH_2)_2$ -다이메틸아미노 또는  $-(CH_2)_2$ -4-메틸-피페라진-1-일을 나타내고, 더 바람직하게는  $-X_1-R_4$ 는 Me를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 는  $-(CH_2)_2$ -4-메틸-피페라진-1-일을 나타내거나; 또는 (c)  $-X_1-R_4$ 는 1-메틸-피페리딘-4-일을 나타내고  $-Y_1-R_5$ 는 Me를 나타내거나; 또는 (d)  $-X_1-R_4$ 는 N,N-다이메틸아미노를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 는 Me를 나타내거나; 또는 (e)  $-X_1-R_4$ 는  $CH_2CH_3$ 를 나타내고  $-Y_1-R_5$ 는  $(CH_2)_2$ -피페라진-1-일을 나타내거나, 또는 (f)  $-X_1-R_4$ 는 아이소프로필을 나타내고  $-Y_1-R_5$ 는  $(CH_2)_2$ -피페라진-1-일을 나타내는, 잔기:를 나타낸다. 상기 화학식(i)의 잔기는 바람직하게는 (a)로 나타내어진다.
- [0061] 일 구체예에서  $R_3$ 는 식(ii)이다.
- [0062] 적절하게는  $Y_2$ 는  $(CH_2)_s$ 를 나타낸다.
- [0063] 적절하게는 s는 2, 3, 또는 4, 더 적절하게는 2 또는 3, 특히 2이다.
- [0064] 적절하게는 식(ii)는 1,2-옥스아제티딘을 나타낸다.
- [0065] 일 구체예에서  $R_3$ 는 식(iii)이다.
- [0066] 적절하게는  $Y_3$ 는  $(CH_2)_t$ 를 나타낸다.
- [0067] 적절하게는  $X_2$ 는  $(CH_2)_v$ 를 나타낸다.
- [0068] 적절하게는 t는 2이고 v는 2이다.
- [0069] 적절하게는 Q는 N 또는 0, 특히 N이다. Q가 N을 나타내는 경우, 이것은 적절하게는 메틸로 치환될 수 있다.
- [0070] 일 구체예에서 식(iii)은 5-메틸-[1,2,5]-옥사다리아제판을 나타낸다.
- [0071] 적절하게는  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ 은 독립적으로 H, 또는 OH, 옥소,  $NR_{14}R_{15}$  또는 -OMe로 임의로 치환된  $C_1$ - $C_4$  알킬을 나타낸다.
- [0072] 적절하게는  $R_6$  및  $R_7$ 은 독립적으로 Me를 나타낸다.
- [0073] 적절하게는  $R_8$ 은 Me를 나타내고  $R_9$ 은 Me 또는  $CH_2CH_2OH$ , 특히 Me를 나타낸다.
- [0074] 적절하게는  $R_{10}$ 은 H를 나타내고  $R_{11}$ 은 Me를 나타낸다.
- [0075] 적절하게는  $R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 독립적으로 Me를 나타낸다.

[0076] 적절하게는  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 는 H 및 Me 중에서 독립적으로 선택된다.

[0077] 화학식(I)의 화합물은, L이 이탈기, 예컨대  $-OC_1-C_4$  알킬, 예를 들어, 0에틸인하기 화학식(II)의 화합물, 또는 그것의 보호된 유도체와, 하기 화학식(III)의 화합물을 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 편리하게 제조할 수 있다.



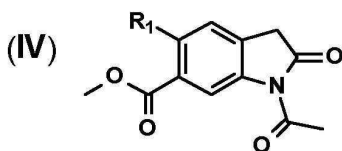
[0078]



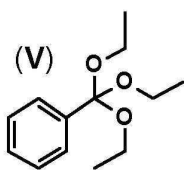
[0079]

[0080] 통상, 화학식(II) 및 (III)의 화합물은 용매, 예컨대, DMF 존재하에 반응시킨 다음, 약 80℃에서 대략 18시간 동안 가열할 수 있다. 이러한 단계를 거친 후, 보호기, 아세틸을 제거하기 위해 탈보호 단계를 수행한다. 이를 달성하기 위해, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 피페리딘 등의 친핵체를 첨가하고, 1 내지 24 시간 동안 교반할 수 있다.

[0081] L이 -0에틸을 나타내는 화학식(II)의 화합물은 하기 화학식(IV)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체를 하기 화학식(V)의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다.



[0082]



[0083]

[0084] 통상 화학식(IV) 및 (V)의 화합물은 아세트산 무수물 존재 하에 약 110℃에서 대략 4시간 동안 반응시킬 수 있다. 다른 화학식(II)의 화합물은 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

[0085] 화학식(IV)의 화합물은 하기 화학식(VI)의 화합물과 아세트산 무수물을 반응시켜 제조할 수 있다.

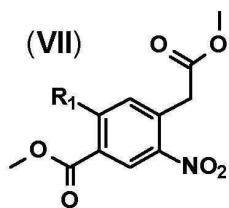


[0086]

[0087] 통상 반응은 약 110℃에서 수행한다. 대안적으로, L이 -0에틸을 나타내는 화학식(II)의 화합물은 약 110℃의 온도에서 대략 4시간 동안 아세트산 무수물 존재 하에 화학식(V)의 화합물로의 처리하여 화학식(VI)의 화합물로부터 직접 제조할 수 있다.

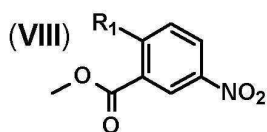
[0088] 화학식(VI)의 화합물은 하기 화학식(VII)의 화합물의  $-NO_2$  기를  $-NH_2$  기로 환원시킨 다음, 당해 기술 분야에 잘

알려져 있는 과정인, 아마이드 형성 고리화반응을 수행하여 제조할 수 있다.



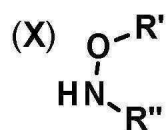
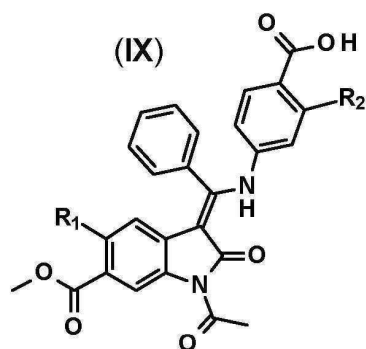
환원 조건은 통상 용매, 예컨대 아세트산 중에서 약 36시간 동안 5바의 압력, 실온에서 H<sub>2</sub>-Pd/C의 사용을 포함할 수 있는데, 이는 당해 기술 분야에서 잘 알려진 절차이다.

화학식(VII)의 화합물은 하기 화학식(VIII)의 화합물과 메틸클로로아세테이트를 반응시켜 제조할 수 있다.



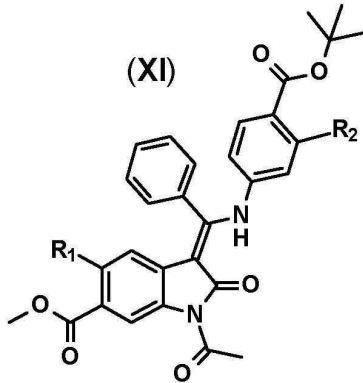
통상 이 반응은 대략 -20 내지 -10℃ 사이의 질소 대기 하에서 극성 유기 용매, 예컨대 DMF, 및 염기, 예컨대 KO<sup>t</sup>Bu의 존재 하에 일어난다.

대안적으로, Z가 CO이고 R<sub>3</sub>가 식(i) 또는 (iii)인 화학식(I)의 화합물인, 화학식(Ia)의 화합물은, 하기 화학식(IX)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체와, R'이 Y<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>를 나타낼 수 있고 R''이 X<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>를 나타낼 수 있거나, 또는 R' 및 R''이 상기 N 및 O 원자와 함께 결합하여 상기 열거된 예들로부터 선택되는 상기 헤테로사이클 고리를 형성하는, 화학식(X)의 화합물 또는 그것의 보호된 유도체를 반응시켜 제조할 수 있다.



다른 극성 유기 용매가 사용될 수 있지만, 이 화합물은 통상 극성 유기 용매, 예컨대 DMF 중의 커플링제, 예컨대 HATU 및 염기, 예컨대 휴니그 염기(DIPEA)의 존재 하에 실온에서 약 2 내지 18시간 동안 반응될 수 있다. 이 과정은, 필요에 따라, 탈보호를 수반할 있다.

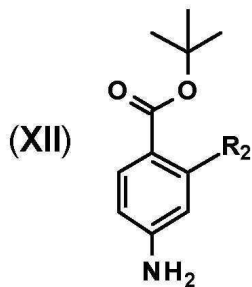
[0098] 화학식(IX)의 화합물은 하기 화학식(XI)의 화합물의 탈보호에 의해 제조할 수 있다.



[0099]

[0100] 탈보호는 당해 기술 분야에 표준 시약, 예컨대, TFA를 사용하여 수행할 수 있고, 이 화합물은 통상 DCM 등의 용매 중에서 약 16시간 동안 실온에서 교반된다.

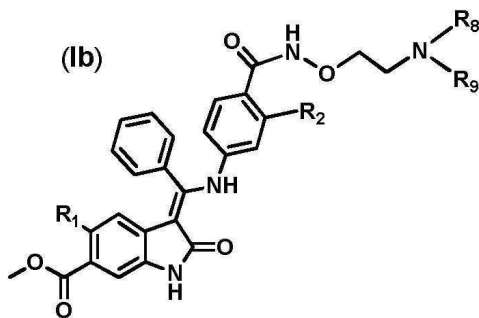
[0101] 화학식(XI)의 화합물은 화학식(II)의 화합물을 하기 화학식(XII)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.



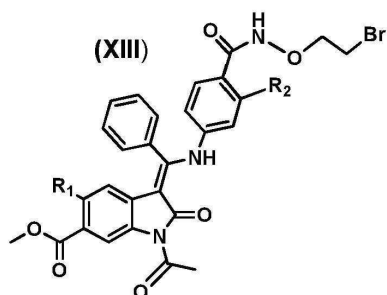
[0102]

[0103] 이 화합물은 DMF의 존재하에 100℃에서 약 18시간 동안 반응될 수 있다.

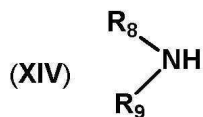
[0104] 대안적으로, R<sub>3</sub>가 화학식(i)이고 X<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>가 H를 나타내고, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>이 앞서 정의한 NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, 또는 앞서 정의한, O, N 및 S 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클을 나타내는 화학식(I)의 화합물인, 하기 화학식(Ib)의 화합물은 하기 화학식(XIII)의 화합물과, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>이 앞서 정의한, O, N 및 S 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클을 나타내는 하기 화학식(XIV)의 화합물을 반응시켜 제조될 수 있다.



[0105]

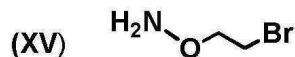


[0106]



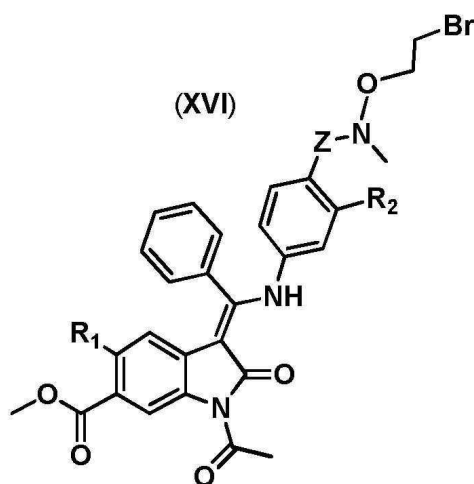
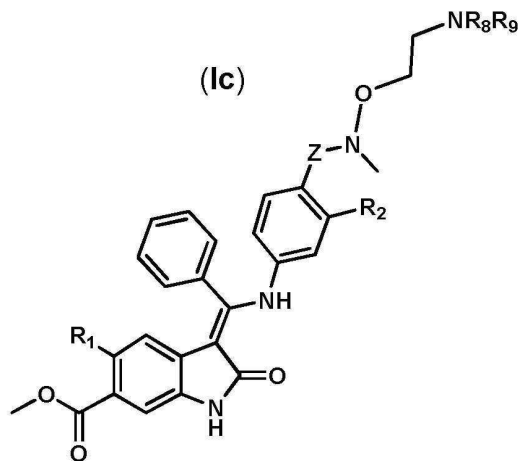
통상적 반응 조건은 상기 혼합물을 실온에서 약 16시간 동안 교환하는 것일 수 있다. 이 과정은, 필요에 따라, 탈보호를 수반할 수 있다.

화학식(XIII)의 화합물은 화학식(IX)의 화합물을 하기 화학식(XV)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.



이러한 화합물들은 통상 HATU, 휴니그 염기(DIPEA) 및 DMF, 또는 또다른 극성 유기 용매의 존재하에 반응될 수 있다.

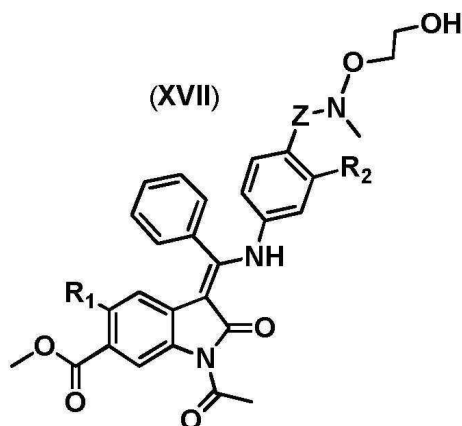
대안적으로, Z가 CO 또는 SO<sub>2</sub>를 나타내고 R<sub>3</sub>가 화학식(i)를 나타내고, X<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>가 Me를 나타내고 NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>이 앞에서 정의한 NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>을 나타내거나, 또는 앞서 정의한, O, N 및 S 중에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 지방족 4 내지 8 원 헤테로사이클을 나타내는 화학식(I)의 화합물인, 하기 화학식(Ic)의 화합물은, 하기 화학식(XVI)의 화합물을 화학식(XIV)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.



통상의 반응 조건은 상기 혼합물을 용매, 예컨대 DMF 존재 하에 대략 60℃에서 약 5시간 동안, 선택적으로 염기, 예컨대 휴니그 염기(DIPEA) 존재하에 교반시킨 다음, 탈보호 단계, 예컨대, 대략 60℃에서 약 18시간 동안, DMF와 같은 용매 중의 친핵체, 예컨대 피페리딘으로 처리할 수 있다.

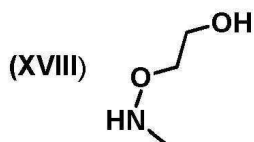
화학식(XVI)의 화합물은 하기 화학식(XVII)의 화합물과, CBr<sub>4</sub> 및 PPh<sub>3</sub>를, 당해 기술 분야에서 아펠(Appel) 반응

으로 알려져 있는 통상적 반응인, 온화한 조건 하에서 반응시켜 제조할 수 있다.



통상, 이 반응은 실온에서 2 내지 16 시간 동안 DCM과 같은 용매 중에서 교반할 수 있다.

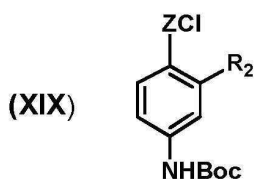
Z가 CO를 나타내는, 화학식(XVII)의 화합물은, 화학식(IX)의 화합물을 하기 화학식(XVIII)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.



이러한 화합물들은 통상 HATU, 휴니그 염기(DIPEA) 및 DMF, 또는 또 다른 극성 유기 용매의 존재 하에 반응될 수 있다. 통상, 이 반응은 실온에서 약 2시간 동안 교반될 수 있다.

Z가 SO<sub>2</sub>를 나타내는, 화학식(XVII)의 화합물은, 화학식(II)의 화합물과, Z가 SO<sub>2</sub>를 나타내고, R<sub>3</sub>가 화학식(i)(여기서 X<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>는 Me를 나타내고 Y<sub>1</sub>-R<sub>5</sub>는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH를 나타냄)인 화학식(III)의 화합물을 반응시켜 제조될 수 있다. 이 화합물들은 통상 휴니그 염기(DIPEA) 및 DMF, 또는 또 다른 극성 유기 용매의 존재하에 소정 온도, 예컨대 80°C에서 약 18시간 동안 반응될 수 있다.

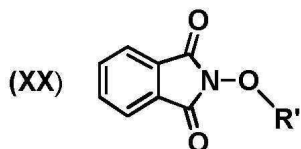
화학식(III)의 화합물의 합성은 화학식(X)의 화합물을 화학식(XIX)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.



이러한 화합물들은 통상 통상 휴니그 염기(DIPEA) 및 DMF 존재하에 실온에서 약 16시간 동안 반응 후, 당해 기술 분야에서 표준 시약, 예컨대 TFA를 사용하여 탈보호 단계를 거칠 수 있다.

R<sub>3</sub>가 화학식(ii) 및 (iii)인, 화학식(III)의 화합물은, R' 및 R"가 상기 N 및 O 원자와 함께 결합하여 상기 열거된 예들 중에서 선택되는 헤테로사이클 고리를 형성하는, 화학식(X)의 화합물과, 화학식(XIX)의 화합물을 반응시켜 제조될 수 있다. 이들 헤테로사이클 고리와 이들의 제조 방법은 당해 기술 분야에서 기술 상식이다.

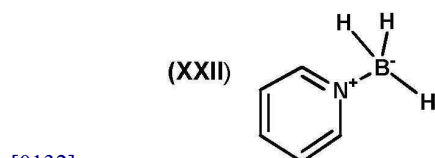
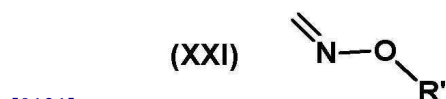
R"이 H인, 화학식(X)의 화합물은, 화학식(XX)의 화합물을 용매, 전형적으로 메탄올 및 DCM의 존재하에, 전형적으로 하이드라진 수화물과 실온에서 약 18시간 동안 반응시켜 제조할 수 있다.





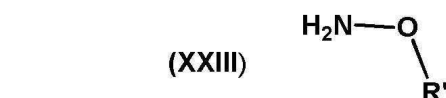
[0129] 화학식(XX)의 화합물은 HOR'의 화합물과 2-하이드록시아이소인돌린-1,3-다이온의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다. 이러한 화합물들은 트라이페닐포스핀, 아조다이크복실레이트, 예컨대 DIAD, 및 극성 용매, 예컨대 THF의 존재하에 반응될 수 있다. 통상, 이 반응은 0℃에서 1시간 동안 교반된 후 실온으로 가온되고 약 16시간 동안 교반된다.

[0130] R"이 Me인, 화학식(X)의 화합물은 당해 기술 분야에서 표준 방법을 이용하여, 예를 들어, 화학식(XXII)의 화합물 등의 환원제를 사용하여 하기 화학식(XXI)의 화합물을 환원시켜 제조할 수 있다.



[0133] 이 반응은 통상 극성 용매, 예컨대 THF, 산, 예컨대 염산 및 비양자성 용매, 예컨대 다이옥세인의 존재하에 일어날 수 있다.

[0134] 화학식(XXI)의 화합물은 화학식(XXIII)의 화합물을, 예를 들어, 포름알데하이드로 축합시켜 제조할 수 있다.



[0136] 이 반응은 통상 용매, 예컨대 에탄올 존재하 포름알데하이드의 공급원으로서 파라포름알데하이드의 사용과 약 18시간 동안 환류하 가열에 의해 일어날 수 있다.

[0137] 화학식(II), (VII), (IX), (XI)(XIII), (XVI) 및 (XVII)(여기서 R<sub>1</sub>은 Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me임), 및 화학식(VI)(여기서 R<sub>1</sub>은 Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H 또는 C≡C-Me임)의 화합물을 포함하는 신규한 중간체, 및 이의 염이 본 발명의 양상으로서 특허청구된다.

[0138] 화학식(V), (VIII), (X), (XII), (XIV), (XV), (XVIII), (XIX), (XXI) 및 (XXIII)의 화합물은 공지의 방법, 또는 본 명세서에 기재한 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0139] 화학식(I)의 화합물은 이 화학식(I)의 화합물이 형성할 수 있는 치료학적으로 활성의 무독성 산 부가염을 포함하는, 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 제조 또는 채용될 수 있다. 이들 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 유리 염기 형태를 적당한 용매 또는 용매 혼합물 중의 이러한 적절한 산으로 처리하여 간편하게 수득할 수 있다. 적절한 산은, 예를 들어, 에탄설폰산, 말레산, 말론산, L-타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 석신산, 아세트산, 트라이페닐 아세트산, 하이드로클로르산, 설푸르산, 포스포르산, 1-하이드록시-2-나프토산, 하이드로브롬산, 메탄설폰산, 타르타르산, 팔미트산, 이세티온산, 파모산, 포름산, 신남산, 벤조산, 아스코브산, 갈락타르산, 락트산, 말산, 옥살산, 파라-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 프로피온산, 푸로산, 포스폰산 및 글루타르산을 포함한다. 반대로 상기 염 형태는 적절한 염기로 처리하여 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.

[0140] 본 발명은 의약품으로 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0141] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을, 경우에 따라 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 조합하여, 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0142] 희석제와 담체는 비경구, 경구, 입을 통한 폐로의 흡입 또는 코를 통한 흡입에 의한 것을 포함하는 국소, 점막 및 직장 투여에 적절한 것들을 포함할 수 있고, 또 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0143] 일 구체예에서 조성물은, 예를 들어, 비경구 투여용, 예를 들어, 피하, 근내, 정맥내, 피내, 관절내 또는 관절 주위(pero-articular) 투여용, 특히 액체 용액 또는 현탁액의 형태로; 경구 투여용, 특히 정제, 캡슐, 파우더, 과립제, 고체 분산제의 형태 또는 나노현탁액을 포함하는 액체 용액 또는 현탁액의 형태로; 폐 또는 코로의 흡



입용, 예를 들어, 폐 또는 비강내 투여용, 특히 건조 파우더, 용액, 분무(nebulisation)용 나노현탁액을 포함하는 현탁액, 용액 또는 현탁액을 포함하는 비강 스프레이 또는 점액(drops), 또는 용액 가압 또는 비가압 에어로졸의 형태로; 국소 또는 경피 투여용, 예를 들어, 크림, 스프레이, 폼(foams), 젤, 연고, 액체, 패치로서; 또는 예를 들어, 구강, 설하 또는 질점막으로의 점막 투여용, 및 직장 투여용, 예를 들어, 폼 또는 좌약의 형태로 제조될 수 있다.

[0144] 본 조성물은 단위 복용제형(dosage form)으로 간편하게 투여될 수 있고 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985)]에 기재되어 있는 것과 같은, 약학 기술 분야에서 잘 알려진 방법의 어느 것으로 제조될 수 있다. 조성물은 또한 다회 단위 복용제형으로 간편하게 투여될 수 있다.

[0145] 비경구 투여용 제형은 부형제로 멸균수 또는 브라인, 버퍼, 강장-조절제, 보존제, 항산화제, 점도조절제, 알킬렌 글리콜, 에컨대, 프로필렌 글리콜, 폴리알킬렌 글리콜, 에컨대 폴리에틸렌 글리콜, 식물기원 오일, 수소화 나프탈렌 등을 함유할 수 있다.

[0146] 경구 투여에 적합한 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 적합한 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있고 고체 또는 액체 형태일 수 있다. 정제 및 캡슐은 결합제, 예를 들어, 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트래거캔스, 셀룰로스 또는 폴리비닐피롤리돈; 충전제, 에컨대 락토스, 수크로스, 옥수수 전 분, 칼슘 포스페이트, 소르비톨, 또는 글리신; 윤활제, 에컨대 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 폴레에틸렌 글리콜, 또는 실리카; 및 계면활성제, 에컨대 소듐 라우릴 설페이트로 제조될 수 있다. 액체 조성물은 통상의 첨가제, 에컨대 현탁제, 예를 들어 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 슈가 시럽, 젤라틴, 카복시메틸-셀룰로스, 또는 식용 지방; 유화제 및 계면활성제 에컨대 레시틴, 또는 아카시아; 식물성 오일, 에컨대 아몬드 오일, 코코넛 오일, 대구간 오일, 또는 피넛 오일; 보존제, 에컨대 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA) 및 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT)을 함유할 수 있다. 액체 조성물은 예를 들어, 단위 복용제형을 제공하기 위해 젤라틴에 캡슐화될 수 있다.

[0147] 고체 경구 복용제형은 정제, 투피스(two-piece) 하드셸 캡슐 및 연질 엘라스틴 젤라틴(SEG) 캡슐을 포함한다. 그러한 투피스 하드셸 캡슐은, 예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로부터 제조될 수 있다.

[0148] 건식 펄 제형은 통상 약 40%-60% 농도의 젤라틴, 약 20%-30% 농도의 가소제(에컨대 글리세린, 소르비톨 또는 프로필렌 글리콜) 및 약 30%-40% 농도의 물을 포함한다. 다른 물질, 에컨대 보존제, 염료, 유백제 및 향이 또한 존재할 수 있다. 액체 충전 재료는 (현탁제, 에컨대 밀납, 수소화 캐스터 오일 또는 폴레에틸렌 글리콜 4000으로) 용해, 가용화 또는 분산된 고체 약물 또는 미네랄 오일, 식물성 오일, 트리글리세라이드, 글리콜, 폴리올 및 표면-활성제와 같은 비히클 또는 비히클의 조합물 중의 액체 약물을 포함한다.

[0149] 비강내 투여용 제형은 파우더일 수 있고 부형제, 예를 들어, 락토스 또는 텍스트란을 함유할 수 있거나, 또는 비강내 점적 또는 정량 스프레이의 형태로 사용하기 위한 수성 또는 유성 용액일 수 있다. 비강내 투여용 제형은 또한 수성 현탁액 또는 가압된 비수성 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 구강 투여의 경우, 전형적인 부형제는 슈가, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 사전젤라틴화된 전 분 등을 포함한다.

[0150] 적절하게는 화학식(I)의 화합물은 국소적으로 폐에 투여된다. 그리하여 일 구체예에서는 본 발명의 화합물을, 선택적으로 하나 이상의 국소적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 조합하여, 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0151] 폐로의 국소 투여는 수성 용액 또는 현탁액과 같은 비가압된 제형의 사용으로 달성될 수 있다. 이들 제형은 네블라이저, 예를 들어, 핸드-헬드이고 휴대가능한 것이거나 또는 가정 또는 병원용(즉, 비휴대용)인 것을 이용하여 투여될 수 있다. 제형은 부형제, 에컨대 물, 버퍼, 강장 조절제, pH 조절제, 계면활성제, 보존제, 현탁제, 벌크화제(bulking agent) 및 공용매를 포함할 수 있다. 현탁액 및 에어로졸 제형(가압된 것이든 비가압된 것이든)은 통상 폐로의 침적에 적합한, 예를 들어 0.5 내지 10 $\mu$ m, 예를 들어, 약 1 내지 5 $\mu$ m의 D<sub>50</sub>을 지니는, 미세하게 분할된 형태로 본 발명의 화합물을 함유할 것이다. 미세하게 분할된 형태의 파우더는 미분화(micronization) 또는 밀링 과정, 분무 건조, 분무 동결, 또는 습식 밀링에 뒤이어 분무 건조에 의해 제조될 수 있다. 미 분화는 제트 밀, 에컨대 호소카와 알파인(Hosokawa Alpine)에 의해 제작된 밀을 이용하여 수행될 수 있다. 그 결과 얻어진 입자 크기 분포는 레이저 회절장치(예를 들어, Malvern Mastersizer 2000S 또는 Mastersizer 3000 장치)를 이용하여 측정될 수 있다. 입자 크기 분포는 D<sub>10</sub>, D<sub>50</sub> 및 D<sub>90</sub> 값을 이용하여 나타낼 수 있다. 입자 크기 분포의 D<sub>50</sub> 중앙값은 상기 분포를 절반으로 나눈 입자 크기로 정의된다. 레이저 회절장치로부터 나온 측정은 더 정확

하게 부피 분포로 기재되고, 결과적으로 이 절차를 이용하여 얻어진  $D_{50}$  값은 더 의미있게  $Dv_{50}$  값(부피 분포의 중앙값)으로 지칭된다. 본 명세서에서 사용되는  $Dv$  값은 레이저 회절장치를 이용하여 측정된 입자 크기 분포를 지칭한다. 유사하게, 레이저 회절장치의 문맥에서 사용되는,  $D_{10}$  및  $D_{90}$  값은  $Dv_{10}$  및  $Dv_{90}$  값을 의미하는 것으로 여겨지고, 각각 분포의 10%가  $D_{10}$  값 미만으로 존재하는 입자 크기, 분포의 90%가  $D_{90}$  값 미만으로 존재하는 입자 크기를 지칭한다. 또다른 구체예에서, 현탁 제형의 네블레이션에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 및 부형제의 복합 입자는 상기 화합물과 부형제를 함께 동시-밀링 및/또는 동시-분무 건조하여 형성될 수 있는데, 여기서 상기 활성제 및 부형제 둘 모두를 포함하는 복합 입자는 1-10 $\mu$ m의  $D_{50}$ 을 갖는다. 폐 전달을 위한 수성 현탁 제형은 또한 나노입자를 함유하는 복합 입자의 나노현탁액 또는 현탁액을 포함할 수 있다.

[0152] 폐로의 국소 투여는 또한 가압된 에어로졸 제형의 사용으로 달성될 수 있다. 에어로졸 제형은 통상 적합한 에어로졸 추진제, 예컨대 클로로플루오로카본(CFC) 또는 하이드로플루오로카본(HFC)에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 포함한다. 적합한 CFC 추진제는 트라이클로로모노플루오로메탄(추진제 11), 다이클로로테트라플루오로메탄(추진제 114), 및 다이클로로디플루오로메탄(추진제 12)을 포함한다. 적합한 HFC 추진제는 테트라플루오로에탄(HFC-134a) 및 헵타플루오로프로판(HFC-227)을 포함한다. 추진제는 통상 총 흡입 조성물의 중량을 기준으로 40%-99.5%, 예를 들어, 40%-90%로 포함된다. 제형은 공용매(예를 들어, 에탄올)를 포함하는 부형제 및 계면활성제 또는 안정화제(예를 들어, 레시틴, 소르비탄 트리올레이트 등)를 포함할 수 있다. 다른 가능한 부형제는 폴레에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 글리세린 등을 포함한다. 에어로졸 제형은 캐니스터로 포장되고 적합한 용량이 정량 밸브(예를 들어, Bepak, Aptar 또는 3M에 의해 또는 대안으로 Coster 또는 Vari에 의해 공급되는 것)를 사용하여 전달된다. 폐로의 전달을 위한 가압된 현탁액 제형은 또한 나노입자를 함유하는 복합 입자의 나노현탁액 또는 현탁액을 포함할 수 있다.

[0153] 폐로의 국소 투여는 또한 건식-파우더 제형의 사용으로 달성될 수 있다. 건식 파우더 제형은, 통상 0.5 내지 10  $\mu$ m, 예를 들어, 약 1 내지 5 $\mu$ m의  $D_{50}$ 을 지니는, 미세하게 분할된 형태로 본 발명의 화합물을 함유할 것이다. 미세하게 분할된 형태의 파우더는 미분화 또는 분쇄 과정, 분무 건조, 분무 동결, 또는 습식 분쇄에 뒤이어 분무 건조에 의해 제조될 수 있다. 미 분화는 제트 밀, 예컨대 호소카와 알파인에 의해 제작된 분쇄기를 이용하여 수행할 수 있다. 그 결과 얻어진 입자 크기 분포는 레이저 회절장치(예를 들어, Malvern Mastersizer 2000S 또는 Mastersizer 3000 장치)를 이용하여 측정될 수 있다. 제형은 통상, 일반적으로 양립가능하게 큰 입자 크기, 예를 들어,  $D_{50}$ 이 15 내지 250 $\mu$ m인, 하나 이상의 국소적으로 허용가능한 희석제, 예컨대 락토스, 글루코스, 트레할로스 또는 만니톨(바람직하게는 락토스)을 함유할 것이다. 또다른 구체예에서, 본 발명의 화합물 및 부형제의 복합 입자는 또한 상기 화합물과 부형제를 함께 동시-밀링하고/하거나 동시-분무 건조하여 형성될 수 있는데, 여기서 상기 활성제 및 부형제 둘 모두를 포함하는 복합 입자는 1-10 $\mu$ m의  $D_{50}$ 을 갖는다. 본 명세서에서 사용되는, 용어 "락토스"는  $\alpha$ -락토스 모노하이드레이트,  $\beta$ -락토스 모노하이드레이트, 무수  $\alpha$ -락토스, 무수  $\beta$ -락토스 및 무정형 락토스를 포함하는, 락토스-함유 성분을 지칭한다. 락토스 성분은 미분화, 체가름(sieving), 분쇄, 압축, 응집 또는 분무 건조에 의해 가공될 수 있다. 또한 다양한 형태의 상업적으로 이용가능한 락토스 형태에는, 예를 들어 Lactohale<sup>®</sup>(DFE Pharma), InhaLac<sup>®</sup>(Meggler), Pharmatose<sup>®</sup>(DFE Pharma) 및 Respitose<sup>®</sup>(DFE Pharma) 제품이 포함된다. 일 구체예에서, 락토스 성분은  $\alpha$ -락토스 모노하이드레이트, 무수  $\alpha$ -락토스 및 무정형 락토스로 구성된 군에서 선택된다. 바람직하게는, 락토스는  $\alpha$ -락토스 모노하이드레이트이다.

[0154] 건식 파우더 제형은 또한 다른 부형제, 예컨대 류신, 소듐 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 마그네슘 스테아레이트를 함유할 수 있다. 건식 파우더 입자는 복합 입자일 수 있고 복합 매트릭스 중의 나노입자로 구성될 수 있다.

[0155] 건식 파우더 제형은 통상 건식 파우더 흡입기(DPI) 장치를 이용하여 전달된다. 이 장치는, 캡슐이거나 아니면 블리스터로서, 제형이 개별 유닛 내에 존재하는 단위 용량 장치이거나, 아니면 대량 저장기(bulk reservoir)로 아니면 장치 내부의 다수 용기(예를 들어, 다수 블리스터 또는 포켓)로서, 일 용량 이상의 제형이 장치 내에 함유되어 있는 다회-용량 장치일 수 있다.

[0156] 건식 파우더 흡입기의 예로는 SPINHALER, DISKHALER, TURBOHALER, DISKUS, ELLIPTA.CLICKHALER, ECLIPSE, ROTAHALER, HANDIHALER, AEROLISER, CYCLOHALER, MONODOSE, BREEZHALER/NEOHALER, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-CAPS, TWISTER, TURBOSPIN, ELPHENHALER, TURBUHALER, MIATHALER, NEXTHaler, TWISTHALER, NOVOLIZER,

GENUAIR, SKYHALER, ORIEL 건식 파우더 흡입기, MICRODOSE, ACCUHALER, PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR 및 PROHALER를 포함한다.

- [0157] 본 발명의 화합물은 예를 들어, IPF, 거대세포간질성폐렴, 유육종증, 낭포성 섬유증, 호흡곤란증후군, 약물-유발 폐섬유증, 육아종증, 궤양증, 석면증, 전신성강피증 중에서 선택되는, 섬유성 질환, 예컨대 폐 섬유증 및 섬유성 구성요소를 동반한 폐 질환, C형 간염 유발 간 경변증에서 선택되는 바이러스 유발 간 경변증, 또는 예를 들어, 피부경화증, 유육종증 및 전신홍반성루프스 중에서 선택되는 섬유성 구성요소를 동반하는 피부 질환, 및 특히 IPF의 치료에 유용할 것으로 기대된다. 더 일반적으로, 본 발명의 화합물은 간질성 폐질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다. 또한, 본 발명의 화합물은 세포의 과증식으로 특징지어지는 질환, 예를 들어, 암 및 특히 폐암(상기 화합물이 흡입으로 전달됨)의 치료에 유용할 것으로 기대된다. 나아가, 본 발명의 화합물은 또한 COPD(만성 기관지염 및 폐기종 포함), 천식, 소아기 천식, 알레르기성 비염, 비염, 부비강염을 포함하는 호흡장애, 특별히 천식, 만성 기관지염 및 COPD의 치료에 유용할 수 있다.
- [0158] 본 발명의 화합물은 또한 다른 섬유성 질환, 예컨대 류마티스 관절염을 동반하는 폐섬유증, 급성 호흡곤란증후군을 포함하는 호흡곤란증후군, 급성 폐손상, 방사선 유발 폐섬유증 또는 폐렴, 만성 과민성 폐렴, 전신성 경피증, 쇼그렌(Sjogren) 증후군, 간질성 폐질환, PAH의 혈관 구성요소를 포함하는, 폐 동맥성 고혈압(PAH), 또는 예를 들어, 비후성 상처형성(hypertrophic scarring) 및 켈로이드(keloids) 중에서 선택되는, 섬유성 구성요소를 동반하는 피부의 질환, 또는 녹내장, 나이관련황반변성, 당뇨병성 황반변성, 안구건조증(dry eye disease) 및 당뇨병성 망막증을 포함하는, 섬유증이 구성요소인 안 질환, 또는 예를 들어, 염증성장질환과 연관된, 장 내 섬유증의 치료에 유용할 것으로 기대된다.
- [0159] 또한, 본 발명의 화합물은 세포의 과증식으로 특징지어지는 질환, 예를 들어, 암, 예를 들어, 상기 화합물이 흡입으로 전달되는, 특히 폐암의 예방에 유용할 것으로 기대된다.
- [0160] 본 발명은 하나 이상의 전술한 질환의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 전술한 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0161] 본 발명은 또한 치료학적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물을 필요로 하는 피검체(특히 인간 피검체)에게 투여하는 것을 포함하는 전술한 질환 중 하나를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0162] 단어 "치료(treatment)"에는 예방 뿐 아니라 치료학적 처치를 포함하는 것을 의도한다.
- [0163] 본 발명의 화합물은 일 당 1회, 2회 또는 3회, 특히 일 당 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 적합한 투여량(dosage amount)은 질환의 극심도 및 피검체의 사이즈를 고려하여 결정될 수 있다. 전형적인 투여량은 일 당 1회, 2회 또는 3회, 특별히 일 당 1회 또는 2회 전달되도록 사람 용량 당 0.01mg 내지 100mg, 예를 들어, 0.1mg 내지 10mg 예를 들어, 0.25mg 내지 5mg의 범위이다.
- [0164] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 다른 활성 성분, 예를 들어, 전술한 병태를 치료하는데 적합한 활성 성분과 조합하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 가능한 활성 성분은 다테다닙 또는 피르페니돈(이들은 IPF의 치료용으로 공지된 것임)을 포함할 수 있다. 조합 사용될 수 있는 다른 활성 성분은 점액용해성(secretolytic), 기관지약성 및/또는 항염증 활성을 지니는 물질, 예컨대 항콜린제, 베타-2 모방물질(mimetics), 스테로이드, PDE-IV 억제제, p38 MAP 키나아제 억제제, MK2 억제제, 갈락틴 억제제, NK<sub>1</sub> 길항제, LTD4 길항제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, PDGF 억제제, FGF 억제제, TGF베타 억제제, LPA1 길항제, LOXL2 억제제, CTGF 억제제, 펜톡시필린(pentoxyfylline), N-아세틸 시스테인, 항-IL13 작용제, 항 IL4 작용제, 알파 v β6 인테그린 억제제, IGF 억제제, PI3K 억제제, mTOR 억제제, JNK 억제제, 펜트라신2 및 엔도텔린-길항제를 포함한다.
- [0165] 조합 사용되는 다른 활성 성분은 항섬유증 활성을 지니는 물질, 예컨대 PDE-III 억제제, 조합된 항-IL4/13 작용제, 조합된 PI3k/mTOR 억제제, 오토탁신 억제제, P2X3 길항제, CTGF 길항제, 5-LO 길항제, 류코트리엔 길항제 및 ROCK 억제제를 포함한다.
- [0166] 일 구체예에서 활성 성분의 조합은 복합-제형화(co-formulation)된다.
- [0167] 일 구체예에서 활성 성분의 조합은 순차적으로 또는 동시적으로 병용-투여(co-administration)된다.
- [0168] 일 구체예에서 본 발명의 화합물은 흡입에 의해 전달되고 다른 가능한 활성 성분은 경구로 또는 비경구로 전달된다.
- [0169] 일 구체예에서는,

- [0170] (A) 본 발명의 화합물; 및
- [0171] (B) 추가의 활성 성분(위에서 언급함);을 포함하는 조합 제품으로서,
- [0172] 성분 (A) 및 (B)의 각각은 약학적으로 허용가능한 희석제(들) 및 담체(들)과 혼합되어 제형화되는 조합제품이 제공된다. 이러한 조합물은 임의로 추가의 적절한 부형제를 포함할 수 있다.
- [0173] 일 구체예에서는, 하나 이상의 추가 활성 성분(위에서 언급함)과 함께 조합하여 투여 대상 의약으로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다.
- [0174] 본 발명의 화합물은 하기 유리한 특성 중 하나 이상을 가질 것으로 기대된다:
- [0175] - VEGFR(예를 들어, VEGFR1 및 VEGFR2), FGFR 및 PDGFR 중에서 선택되는 키나아제의 양호한 억제 활성;
- [0176] - 예를 들어, 폐로의 국소적 전달시, 생체내(*in vivo*) 모델(예를 들어, 블레오마이신 섬유증 모델) 에서 측정된, 양호한 항-섬유화 활성;
- [0177] - 특히 폐로 국소적으로 전달되도록 의도시, 의약품용으로 적당한 물리적 및 화학적 특성 및 낮은 용량(dose);
- [0178] - 폐로의 국소적 투여시 폐 내에서 양호한 체류 시간 또는 작용 지속 기간;
- [0179] - PAMPA 투과도 분석에서의 낮은 투과도;
- [0180] - 예를 들어, 인간 태아 폐 섬유아세포에서 PDGFR $\beta$ 의 PDGF-BB 유발 인산화의 억제로 측정된, 양호한 작용 지속 기간;
- [0181] - 폐로의 국소적 투여시 양호한 안전성 및 내약성(tolerability);
- [0182] - 낮은 경구 생체이용률.

#### [0183] 실험 부문

- [0184] 본 명세서에 사용된 축약어는 아래(표 1)에 정의되어 있다. 정의되어 있지 않은 축약어는 이들의 일반적으로 허용되는 의미를 전달하는 것으로 의도된다.

#### [0185] 표 1: 축약어

AcOH	빙초산
aq	수성
BAL	기관지폐포세척
br	광(broad)
BEH	에틸렌 가교 혼성(ethylene bridged hybrid)
Boc	<del>tert</del> -부톡시카보닐
CSH	하전 표면 혼성(charged surface hybrid)
conc	농축(concentrated)
d	이중항(doublet)
$\delta$	화학이동(chemical shift)
DCM	다이클로로메탄
DIAD	다이아이소프로필 아조다이크복살레이트
DMF	<i>N,N</i> -다이메틸포름아마이드
DMSO	다이메틸 설펍사이드
(ES <sup>+</sup> )	전자분무 이온화, 양성 모드

[0186]

(ES <sup>-</sup> )	전자분무 이온화, 음성 모드
Et	에틸
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
h	시간(들)
HATU	1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1 <i>H</i> -1,2,3-트라이아졸로[4,5- <i>b</i> ]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
휴니그(Hünig) 염기	<i>N,N</i> -다이아이소프로필에틸아민
M	몰(molar)
m	다중항(multiplet)
(M+H) <sup>+</sup>	양성자화된 분자 이온
(M-H) <sup>-</sup>	탈양성자화된 분자 이온
Me	메틸
MeCN	아세트로나이트릴
MeOH	메탄올
MHz	메가헤르츠
min	분(들)
m/z	질량대전하비(mass-to-charge ratio)
MMR	핵자기공명(분광학)
p	5중항(pentuplet)
Ph	페닐
Py	피리딘
q	4중항(quantet)
rt	실온
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
s	단일항(singlet)
sat	포화
SAX	고체 지지체 음이온 교환(수지)
SCX	고체 지지체 양이온 교환(수지)
t	3중항(triplet)
tBu	터트-뷰틸
THF	테트라하이드로퓨란
TFA	트라이플루오로아세트산
UV	자외선
wt	중량

[0187]

## [0188] 화학 실시예

### [0189] 일반 절차

[0190] 모든 출발 물질과 용매를 상업적 공급원으로부터 입수하거나 아니면 문헌 인용에 따라 제조하였다. 달리 언급하지 않는한 반응물을 교환하였다. 유기 용매를 무수 마그네슘 설페이트 상에서 통상적으로 건조하였다. 수소첨가를 언급한 조건 하 또는 기체 오토클레이브(bomb) 내 압력 하에서 Thales H-큐브 유동식 반응기에서 진행하였다.

[0191] 컬럼 크로마토그래피를 제시한 양을 사용하여 사전-포장된 실리카(230-400 메쉬, 40-63 $\mu$ m) 카트리지에서 진행하였다. SCX를 Supelco로부터 구입하였고 사용하기 전에 1M 하이드로클로르산으로 처리하였다. 달리 언급하지 않는한 정제된 반응 혼합물을 제일먼저 MeOH로 희석하고 AcOH 몇 방울로 산성화하였다. 이 용액을 SCX 상에 직접 적하하였고 MeOH로 세척하였다. 그런 다음 원하는 물질을 MeOH 중의 1% NH<sub>3</sub>로 세척하여 용리시켰다.

[0192] 제조용 역상 고성능 액체 크로마토그래피

[0193] Waters X-Select Prep-C18, 5 $\mu$ m, 19x50mm 컬럼으로 10 분에 걸쳐 0.1% v/v 포름산 함유 H<sub>2</sub>O-MeCN 기울기로 용



리(방법 A)시키거나, 또는 Waters X-Bridge Prep-C18, 5 $\mu$ m, 19x50mm 컬럼으로 10 분에 걸쳐 0.1% 암모늄 바이카보네이트를 함유하는 H<sub>2</sub>O-MeCN 기울기로 용리(방법 B)시켜 215 및 254nm에서의 UV 검출을 이용하여 실시하였다.

[0194] 분석 방법

[0195] 역상 고성능 액체 크로마토그래피

[0196] 방법 1: 40℃에서 Waters XSelect CSH C18 2.5 $\mu$ m(4.6×30 mm); 유속 2.5-4.5ml·분<sup>-1</sup>로 4 분에 걸쳐 0.1% v/v 포름산 함유 H<sub>2</sub>O-MeCN 기울기로 용리시켜 254 및 215nm에서의 UV 검출을 이용함. 기울기 정보: 0-3.00 분, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN에서 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN로 경사형성함(ramped); 3.00-3.01 분, 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN로 유지함, 유속을 4.5 ml·분<sup>-1</sup>로 증가시킴; 3.01-3.50 분, 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN으로 유지함; 3.50-3.60 분, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN으로 되돌림, 유속을 3.50ml·분<sup>-1</sup>로 감소시킴; 3.60-3.90 분, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN로 유지함; 3.90-4.00 분, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN로 유지함, 유속을 2.5 ml·분<sup>-1</sup>로 감소시킴.

[0197] 방법 2: 40℃에서 Waters XBridge BEH C18, 2.5 $\mu$ m(4.6×30 mm); 유속 2.5-4.5ml·분<sup>-1</sup>로 4 분에 걸쳐 10 mM 암모늄 바이카보네이트 함유 H<sub>2</sub>O-MeCN 기울기로 용리시켜 254 nm에서의 UV 검출을 이용함. 기울기 정보: 0-3.00 분, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN에서 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN로 경사형성함; 3.00-3.01 분, 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN로 유지함, 유속을 4.5 ml·분<sup>-1</sup>로 증가시킴; 3.01-3.50 분, 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN로 유지함; 3.50-3.60 분, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN로 되돌림, 유속을 3.50 ml·분<sup>-1</sup>로 감소시킴; 3.60-3.90 분, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN로 유지함; 3.90-4.00 분, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN으로 유지함, 유속을 2.5 ml·분<sup>-1</sup>로 감소시킴.

[0198] <sup>1</sup>H NMR 분광학

[0199] 레퍼런스로서 잔여 중수소비치환 용매를 이용하여 400MHz에서 Bruker Avance III 분광기로 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 획득하였고 달리 명시하지 않는한 DMSO-d<sub>6</sub> 중에서 수행하였다.

[0200] 모든 화합물 명칭은 CambridgeSoft ENotebook 12.0을 사용하여 생성하였다.

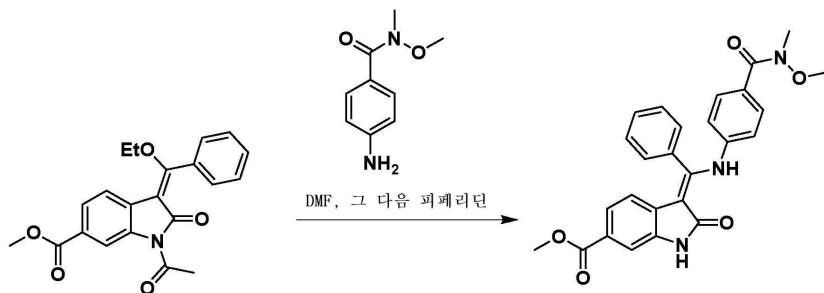
[0201] 실시예 1 : (Z)-메틸 3-(((4-(메톡시(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

[0202] 중간체 A: (E)-메틸 1-아세틸-3-(에톡시(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

[0203]

[0204] 아세트산 무수물(10.9 ml, 15 mmol) 중의 메틸 2-옥소인돌린-6-카복실레이트(1.00 g, 5.23 mmol)의 용액에 (트라이에톡시메틸)벤젠(3.55 ml, 15.7 mmol)을 첨가하고 이 혼합물을 110℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 냉각하고, 얻어진 침전물을 여과 수집하였다. 이 침전물을 헥산(100 ml)으로 세척하고 진공에서 건조하여 표제 화합물 (E)-메틸 1-아세틸-3-(에톡시(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 베이지색 고체(1.66 g, 82%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 2.61 분 (방법 1); m/z 366 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

[0205] (*Z*)-메틸 3-(((4-(메톡시(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

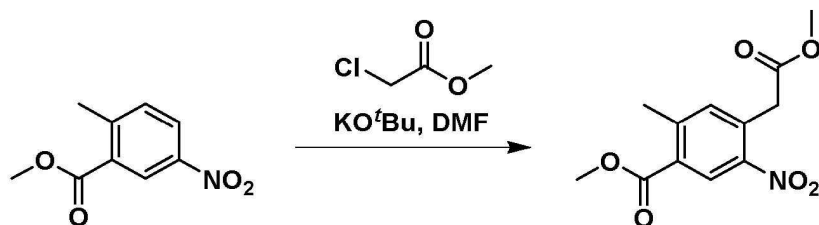


[0206]

[0207] DMF(1 ml) 중의 4-아미노-*N*-메톡시-*N*-메틸벤즈아마이드(32.6 mg, 0.181 mmol) 및 (*E*)-메틸 1-아세틸-3-(에톡시(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 A)(60 mg, 0.16 mmol)의 혼합물을 80℃에서 18 시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 피페리딘(45.0  $\mu$ l, 0.455 mmol)을 첨가하고 이 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 DCM(25 ml)과 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액(25 ml) 사이에 분획시키고 층들을 분리하였다. 유기층을 염수(25 ml)로 세척한 다음 감압 하에 농축하였다. 그렇게 얻어진 조생성물을 분취용 HPLC(방법 A, 수중의 30-50% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 (*Z*)-메틸 3-(((4-(메톡시(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(21 mg, 28%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 2.14 분 (방법 1); m/z 458 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 3.19 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.36-7.45 (3H, 중첩 m), 7.53 (2H, m), 7.56-7.68 (3H, 중첩 m), 11.01 (1H, s), 12.29 (1H, s).

[0208] 실시예 2: (*Z*)-메틸 5-메틸-3-(((4-(*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)설펜모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트

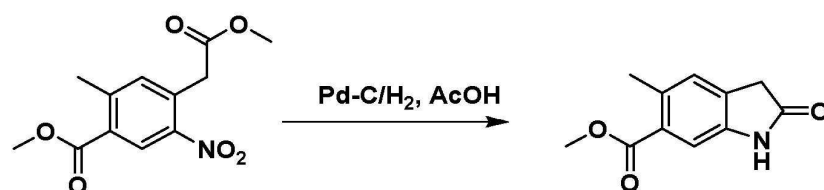
[0209] 중간체 B: 메틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-메틸-5-나이트로벤조에이트



[0210]

[0211] 질소 대기하 -20℃에서, DMF(350 ml) 중의 포타슘 *tert*-부톡사이드(35.9 g, 320 mmol)의 교반 용액에, DMF(300 ml) 중의 메틸 2-메틸-5-나이트로벤조에이트(25.0 g, 128 mmol) 및 메틸 2-클로로아세테이트(16.9 ml, 192 mmol)의 용액을 40 분에 걸쳐 적가하였다. 이 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 -10℃로 가온한 다음 얼음-HCl 슬러리(900 g 얼음, 500 ml 35 wt% HCl)에 쏟아부었다. 이 혼합물을 DCM(2×600 ml)로 추출하고 결합된 유기층을 염수(2×400 ml)로 세척한 다음 감압 하에서 증발시켰다. 그렇게 얻은 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 330 g, DCM 중의 0-10% EtOAc, 그라디언트 용출)로 정제하여 표제 화합물 메틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-메틸-5-나이트로벤조에이트를 오렌지색 시럽(31.0 g, 89%)으로 얻었다; R<sup>t</sup> 2.06 분 (방법 1); m/z 266 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.61 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, s), 7.59 (1H, s), 8.51 (1H, s).

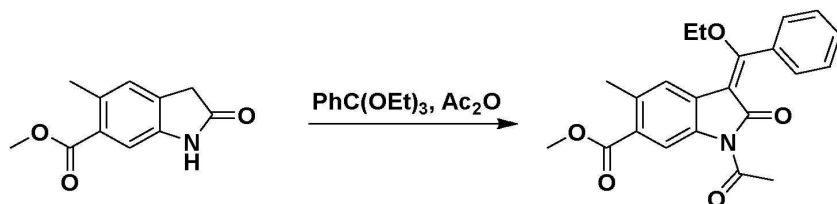
[0212] 중간체 C: 메틸 5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



[0213]

[0214] 아세트산 (301 ml, 5.25 mol) 중의 메틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)-2-메틸-5-나이트로벤조에이트(중간체 B)(23.0 g, 86.0 mmol)의 용액에 탄소상 팔라듐[5 중량%, 58% 물, 타입 87L](3.30 g, 1.55 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 H<sub>2</sub>의 대기(5 bar) 하에 실온에서 36시간 수소화시킨 다음 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 EtOAc(500 ml)로 세척하고 여액을 감압 하에서 농축하였다. 조잔사(crude residue)를 뜨거운 환류 MeOH(200 ml) 중에 용해시키고 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 수득된 고체를 MeOH(200 ml)로 행구면서 여과하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물 메틸 5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 갈색 파우더(7.00 g, 39%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 1.48 분 (방법 1); m/z 206 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ: 2.45 (3H, s), 3.32 (2H, s), 3.81 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.22 (1H, s), 10.43 (1H, s).

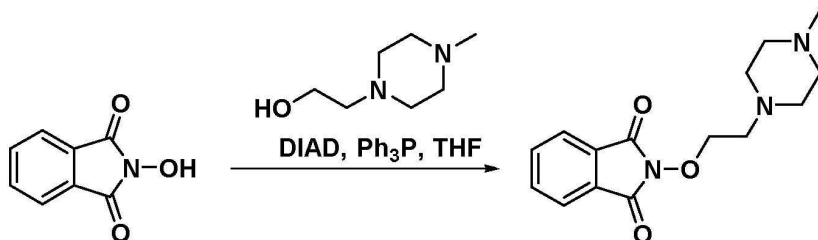
[0215] 중간체 D: (E)-메틸 1-아세틸-3-(에톡시(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



[0216]

[0217] 아세트산 무수물(50.6 ml, 536 mmol) 중의 메틸 5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 C)(5.00 g, 24.4 mmol)의 교반 용액에 (트라이에톡시메틸)벤젠(22.1 ml, 97.0 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 110℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 이후, 교반을 실온에서 18 시간 동안 지속하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 잔사를 MeOH(50 ml)로 마쇄하였다. 수득된 고체를 MeOH(50 ml)로 행구면서 여과하고, 진공하에서 건조하여 표제 화합물 (E)-메틸 1-아세틸-3-(에톡시(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 분말(4.50 g, 48%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 2.70 분 (방법 1); m/z 380 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ: 1.35 (3H, t), 2.42 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.01 (2H, q), 7.45-7.62 (5H, 중첩 m), 7.90 (1H, s), 8.64 (1H, s).

[0218] 중간체 E: 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)아이소인돌린-1,3-다이온

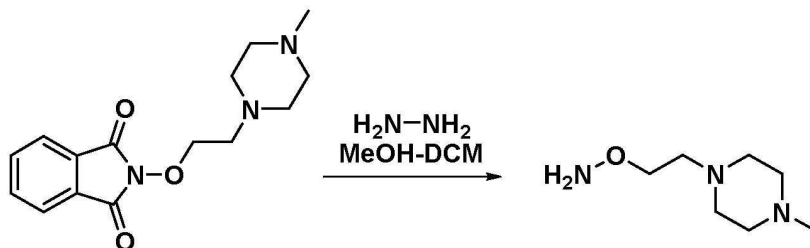


[0219]

[0220] 0℃에서 THF(40 ml) 중의 2-하이드록시아이소인돌린-1,3-다이온(2.04 g, 12.5 mmol) 및 트라이페닐포스핀(3.27 g, 12.5 mmol)의 용액에 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄올(1.50 ml, 10.4 mmol)을 적가하였다. 이어서 이 혼합물을 DIAD (2.43 ml, 12.5 mmol)을 적가하기 전까지 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 이 반응을 실온으로 가온하고 16 시간 동안 교반하기 전까지 0℃에서 추가로 30 분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고 잔사를 EtOAc(75 ml) 중에 재용해시켰다. 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액(2×50 ml)으로 세척한 다음 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 대략 30 ml로 농축하였다. 유기층을 0℃까지 냉각하고 차가운 1M HCl 수용액(30 ml)을 첨가하였다. 완전히 첨가시, 혼합물을 실온으로 가온하고 20 분 동안 교반하였다. 층을 분리하고 수성층을 Et<sub>2</sub>O(2×30 ml)로 세척하였다. 0℃로 냉각한 후, 수성층을 CHCl<sub>3</sub>(3×50 ml)로 추출하기 전까지 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 서서히 첨가하여 염기성화하였다. 유기 추출물을 결합시킨 다음 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)아이소인돌린-1,3-다이온을 베이지색 고체(1.96 g, 63%)로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR δ: 1.84-2.47 (8H, 중첩 m), 1.98 (3H, s), 2.65 (2H, t), 4.24 (2H, t), 7.85-7.87 (4H, 중첩 m).



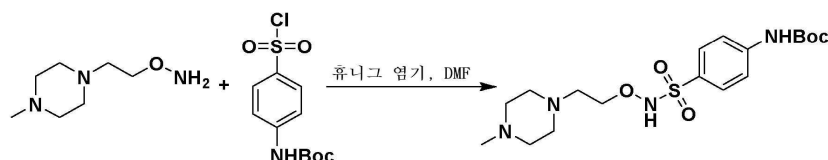
[0221] 중간체 F: *O*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)하이드록실아민



[0222]

[0223] MeOH/DCM(2:1, 15 ml) 중의 2-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)아이소인돌린-1,3-다이온(중간체 E)(1.88 g, 6.50 mmol)의 용액에 25% 하이드라진 수용액(2.45 ml, 19.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18h 동안 교반하고 난 다음, Et<sub>2</sub>O(100 ml)로 희석하였다. 침전물을 여과로 제거하고 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 DCM(30 ml) 중에 재용해시키고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 *O*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)하이드록실아민을 얻은 노란색 오일(0.902 g, 83%)로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR δ: 2.13 (3H, s), 2.18-2.47 (8H, 중첩 m), 2.43 (2H, t), 3.60 (2H, t), 5.96 (2H, s).

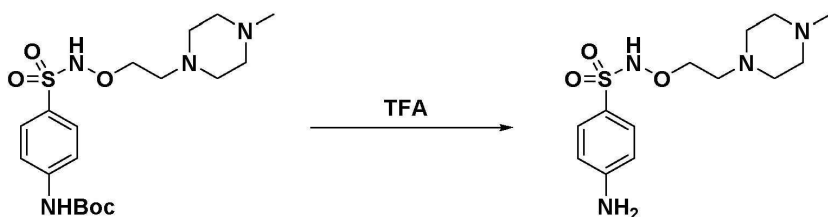
[0224] 중간체 G: *tert*-부틸 (4-(*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)설패모일)페닐)카바메이트



[0225]

[0226] DMF(15 ml) 중의 *O*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)하이드록실아민(중간체 F)(464 mg, 2.91 mmol)의 현탁액에 휴니그 염기(1.05 ml, 6.00 mmol)를 첨가한 다음 *tert*-부틸 (4-(클로로설패모일)페닐)카바메이트(500 mg, 1.71 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매의 대부분을 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 MeOH(50 ml)에 재용해시키고 MeOH(75 ml)로 세척하면서, SCX 컬럼(5 g)을 통해 여과하였다. 컬럼을 MeOH 중의 1% NH<sub>3</sub>(75 ml)로 세척하기 전에 여액을 버렸다. 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 *tert*-부틸 (4-(*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)설패모일)페닐)카바메이트를 얻은 무색 겔(552 mg, 70%)으로 얻었다; R<sup>t</sup> 1.77 분 (방법 1); m/z 415 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ: 1.49 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.16-2.46 (10H, 중첩 m), 3.93 (2H, t), 7.64 (2H, m), 7.74 (2H, m), 9.87 (1H, s), 10.19 (1H, br s).

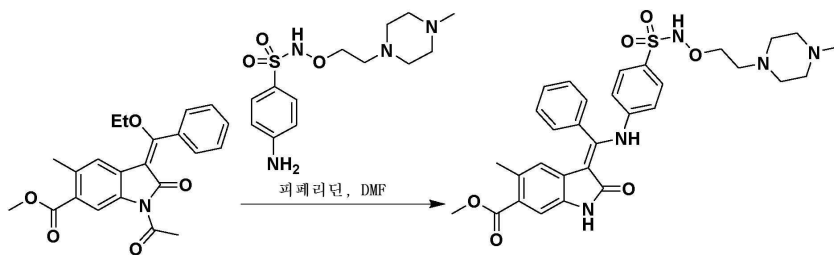
[0227] 중간체 H: 4-아미노-*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)벤젠설패아마이드, 다이-트라이플루오로아세트이트 염



[0228]

[0229] DCM(5 ml) 중의 *tert*-부틸 (4-(*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)설패모일)페닐)카바메이트(중간체 G)(334 mg, 0.806 mmol)의 용액에 TFA(1 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 4-아미노-*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)벤젠설패아마이드, 다이-트라이플루오로아세트이트 염을 깨끗한 오일(334 mg, 67%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 1.01 분 (방법 2); m/z 315 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

[0230] (*Z*)-메틸 5-메틸-3-(((4-(*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)설패모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트



[0231]

[0232]

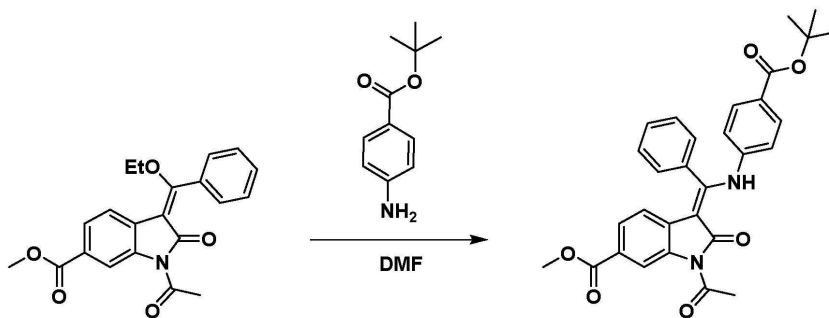
(*E*)-메틸 1-아세틸-3-(에톡시(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 D)(100 mg, 0.264 mmol) 및 4-아미노-*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)벤젠설포나마이드, 다이-트라이플루오로아세트이트 염(중간체 H)(172 mg, 0.316 mmol)을 DMF(3 ml) 중에 취합하였다. 혼합물을 80℃에서 24h 동안 가열하였다. 4-아미노-*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)벤젠설포나마이드, 다이-트라이플루오로아세트이트 염(50 mg)을 더 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 24 시간 동안 재가열하였다. 피페리딘(261  $\mu$ l, 2.64 mmol)을 첨가하고 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 물질을 DCM 중의 10% MeOH 용액(20 ml) 중에 취하고 물(20 ml)로 세척하였다. 상 분리기 카트리지를 사용하여 상을 분리하였다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 40 g, DCM 중의 0-10% MeOH, 그라디언트 용출)로 정제하였다. 컬럼을 거친 생성물을 분취용 HPLC(방법 A, 물 중의 20-50% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 (*Z*)-메틸 5-메틸-3-(((4-(*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)설포나모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트를 얹은 노란색 고체(17.4 mg, 10%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 1.64 분 (방법 1); m/z 606 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.18-2.36 (8H, 중첩 m), 2.42 (2H, t), 3.76 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.63 (1H, s), 6.95 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.53-7.60 (2H, 중첩 m), 7.60-7.73 (5H, 중첩 m), 8.20 (1H, s), 10.27 (1H, br s), 10.94 (1H, s), 12.28 (1H, s).

[0233]

실시예 3: (*Z*)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

[0234]

중간체 I: (*Z*)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(*tert*-부톡시카보닐)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



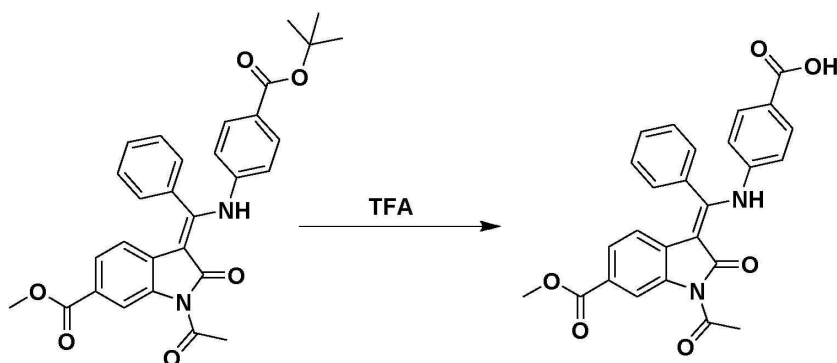
[0235]

[0236]

DMF(20 ml) 중의 (*E*)-메틸 1-아세틸-3-(에톡시(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 A)(4.00 g, 11.0 mmol) 및 *tert*-부틸 4-아미노벤조에이트(2.12 g, 11.0 mmol)를 100℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 침전물을 여과로 수집하고, Et<sub>2</sub>O(100 ml)로 세척하고 진공 하에서 건조하여 표제 화합물 (*Z*)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(*tert*-부톡시카보닐)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(3.68 g, 59%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 3.17 분 (방법 1); m/z 513 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

[0237]

중간체 J: (*Z*)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-2-옥소인돌린-3-일)에틸)페닐)아미노)벤조산, 트라이플루오로아세트이트 부가물



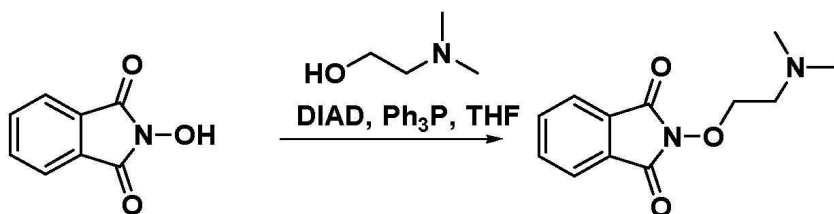
[0238]

[0239]

DCM(75 ml) 중의 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(tert-부톡시카보닐)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 I)(3.67 g, 7.16 mmol)의 용액에 TFA(5.52 ml, 71.6 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 (Z)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-2-옥소인돌린-3-일)에텐)(페닐)메틸)아미노)벤조산, 트라이플루오로아세트산 부가물을 노란색 고체(3.63 g, 84%)로 얻었다;  $R^1$  2.59 분 (방법 1);  $m/z$  457 (M+H) $^+$  (ES $^+$ ).

[0240]

중간체 K: 2-(2-(다이메틸아미노)에톡시)아이소인돌린-1,3-다이온



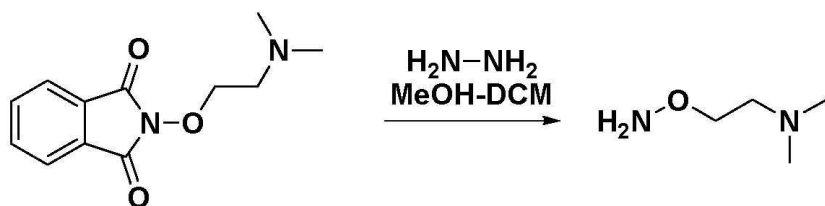
[0241]

[0242]

0℃에서 THF(40 ml) 중의 2-하이드록시아이소인돌린-1,3-다이온 (2.34 g, 14.3 mmol) 및 트라이페닐포스핀 (3.75 g, 14.3 mmol)의 용액에 2-(다이메틸아미노)에탄올(1.20 ml, 11.9 mmol)을 적가하였다. 이어서 DIAD(2.78 ml, 14.3 mmol)을 적가하기 전에 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 실온까지 가온하고 16 시간 동안 교반하기 전에 반응을 0℃에서 추가 30 분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔사를 EtOAc(75 ml)에 재용해하였다. 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액(2×50 ml)으로 세척한 다음 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에 거 건조하고, 여과하고 감압 하에서 대략 30ml로 농축하였다. 유기층을 0℃로 냉각시키고 차가운 1M HCl 수용액(20 ml)을 첨가하였다. 첨가 완료시, 혼합물을 실온으로 가온하고 20 분 동안 교반하였다. 층들을 분리하고 수성층을 Et<sub>2</sub>O(2×30 ml)로 세척하였다. 이어서 CHCl<sub>3</sub>(3×50 ml)로 추출하기 전에 수성층을 0℃로 냉각하고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 서서히 첨가하여 염기성화하였다. 유기 추출물을 결합시킨 다음 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 2-(2-(다이메틸아미노)에톡시)아이소인돌린-1,3-다이온을 노란색 오일(2.29 g, 78%)로 얻었다;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.34 (6H, s), 2.76 (2H, t), 4.31 (2H, t), 7.71-7.77 (2H, 중첩 m), 7.80-7.86 (2H, 중첩 m).

[0243]

중간체 L: 2-(아미노옥시)-N,N-다이메틸에탄아민, 2HCl



[0244]

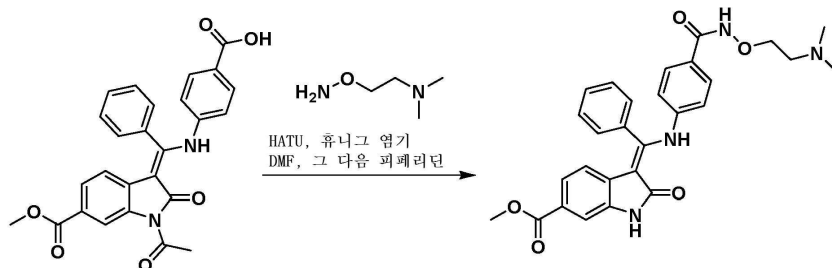
[0245]

MeOH/DCM(2:1, 30 ml) 중의 2-(2-(다이메틸아미노)에톡시)아이소인돌린-1,3-다이온 (중간체 K)(2.29 g, 9.78 mmol)의 용액에 25%의 하이드라진 수용액(3.68 ml, 29.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et<sub>2</sub>O(100 ml)로 희석하고 상 분리를 통해 여과하였다. 다이옥세인 중의 4M HCl(10

ml)을 첨가하기 전에 여액을 탈기하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔사를 Et<sub>2</sub>O(2×50 ml)와 함께 마쇄하여 표제 화합물 2-(아미노옥시)-N,N-다이메틸에탄아민, 2HCl을 흰 색 고체(891 mg, 50%)로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR δ : 2.79 (6H, s), 3.42 (2H, m), 4.45 (2H, m), 11.13 (4H, br s).

[0246]

(Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



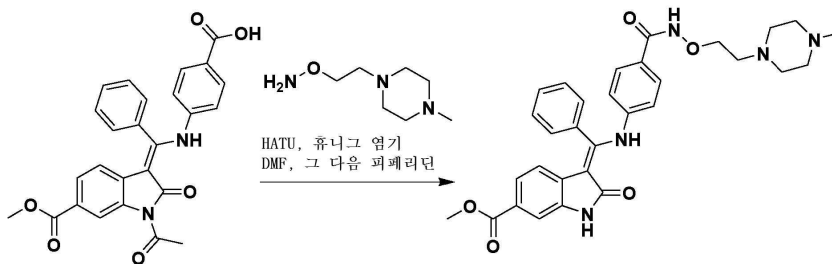
[0247]

[0248]

DMF(2 ml) 중의 (Z)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-2-옥소인돌린-3-일)에틸)에틸)아미노)벤조산, 트라이플루오로아세트산 부가물(중간체 J)(0.050 g, 0.088 mmol), 2-(아미노옥시)-N,N-다이메틸에탄아민, 2HCl(중간체 L)(0.031 g, 0.18 mmol) 및 HATU(0.067 g, 0.18 mmol)의 용액에 휴니그 염기(0.077 ml, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 피페리딘(0.087 ml, 0.876 mmol)을 첨가하기 전에 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하기 전에 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 잔사를 MeOH(5 ml)에 재용해시키고 MeOH(100 ml)로 세척하면서 SCX 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 MeOH 중의 1% NH<sub>3</sub>(100 ml)로 세척하기 전에 여액을 버렸다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조생성물을 분취용 HPLC(방법 B, MeCN 35-65%의 물)로 정제하여 표제 화합물 (Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(13 mg, 28%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 1.80 분 (방법 2); m/z 501 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ : 2.20 (6H, s), 2.54 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.94 (2H, t), 5.90 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.48-7.68 (7H, 중첩 m), 9.41 (1H, s), 10.73 (1H, s), 12.28 (1H, s).

[0249]

실시예 4: (Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



[0250]

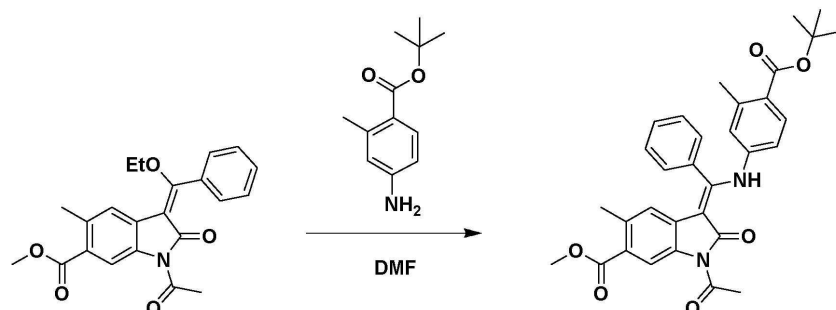
[0251]

DMF(3 ml) 중의 (Z)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-2-옥소인돌린-3-일)에틸)에틸)아미노)벤조산, 트라이플루오로아세트산 부가물(중간체 J)(100 mg, 0.18 mmol), O-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)하이드록실아민(중간체 F)(28 mg, 0.18 mmol) 및 HATU(73 mg, 0.19 mmol)의 용액에 휴니그 염기(0.092 ml, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 피페리딘(0.17 ml, 1.75 mmol)을 첨가하였다. 용매의 대부분을 감압 하에서 제거하기 전에 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 잔사를 EtOAc(10 ml)와 물/NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액(1:1, 10 ml) 사이에 분획시켰다. 층들을 분리하고 수성층을 EtOAc(3×10 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 취합하고 난 다음 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 MeOH(10 ml)에 재용해하고 MeOH(100 ml)로 세척하면서, SCX 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 MeOH 중의 1% NH<sub>3</sub>(100 ml)로 세척하기 전에 여액을 버렸다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 24 g, DCM 중의 10% MeOH 그 다음 MeOH 중의 1% NH<sub>3</sub>)로 정제하여 표제 화합물 (Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(64 mg, 64%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 1.45 분 (방법 1); m/z 556 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ : 2.13 (3H, s), 2.20-2.47 (8H, 중첩 m), 2.54 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd),

7.42 (1H, d), 7.49-7.56 (4H, 중첩 m), 7.57-7.68 (3H, 중첩 m), 11.03 (1H, s), 12.28 (1H, s).

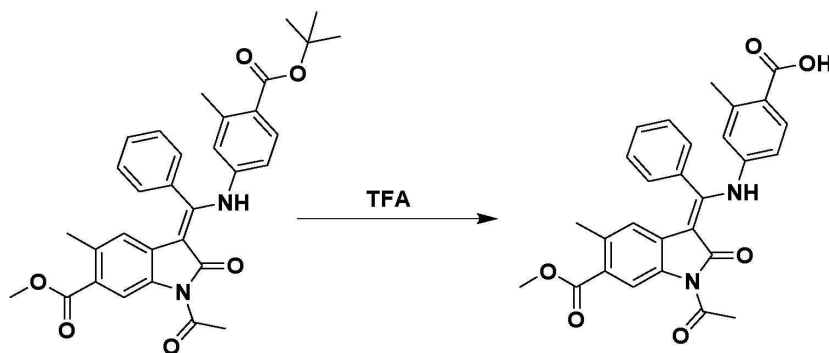
[0252] 실시예 5: (Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

[0253] 중간체 M: (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(tert-부톡시카보닐)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



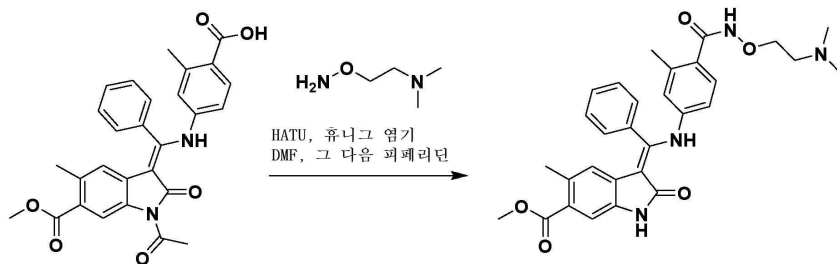
[0254] DMF(9 ml) 중의 (E)-메틸 1-아세틸-3-(에톡시(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 D)(1.11 g, 2.91 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노-2-메틸벤조에이트(604 mg, 2.91 mmol)의 혼합물을 100℃에서 18h 동안 가열하였다. rt까지 냉각한 후, 침전물을 여과 수집하고, Et<sub>2</sub>O(10 ml)로 세척하고 진공 하에서 건조하여 표제 화합물 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(tert-부톡시카보닐)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(1.05 g, 65%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 3.28 분 (방법 1); m/z 541 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ: 1.49 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.53 (1H, s), 6.74 (1H, dd), 6.92 (1H, m), 7.43-7.56 (3H, 중첩 m), 7.57-7.71 (3H, 중첩 m), 8.67 (1H, s), 11.87 (1H, s).

[0256] 중간체 N: (Z)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-옥소인돌린-3-일)에틸)(페닐)페닐)아미노)-2-메틸벤조산, 트라이플루오로아세트레이트 부가물



[0257] DCM(14 ml) 중의 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(tert-부톡시카보닐)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 M)(1.0 g, 1.85 mmol)의 용액에 TFA(1.42 ml, 18.5 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 16h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 (Z)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-옥소인돌린-3-일)에틸)(페닐)페닐)아미노)-2-메틸벤조산, 트라이플루오로아세트레이트 부가물을 노란색 고체(1.1 g, 97%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 2.85 분 (방법 1); m/z 485 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ: 2.13 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.53 (1H, s), 6.74 (1H, dd), 6.91 (1H, m), 7.48-7.56 (2H, 중첩 m), 7.55-7.73 (4H, 중첩 m), 8.68 (1H, s), 11.89 (1H, s).

[0259] (Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



[0260]

[0261]

DMF(20 ml) 중의 (Z)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-옥소인돌린-3-일)에틸)아미노)-2-메틸벤조산, 트라이플루오로아세트산 부가물 (중간체 N)(400 mg, 0.668 mmol), 2-(아미노옥시)-N,N-다이메틸에탄아민, 2HCl(166 mg, 0.936 mmol)(중간체 L) 및 HATU(305 mg, 0.802 mmol)의 용액에 휴니그 염기(0.584 ml, 3.34 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반하였다. 피페리딘(0.662 ml, 6.68 mmol)을 첨가하였다. 용매의 대부분을 감압 하에서 제거하기 전에 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 잔사를 DCM 중의 10% MeOH 용액(10 ml) 및 물/NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액(1:1, 10 ml) 사이에 분획시켰다. 층들을 분리하고 수성층을 DCM 중의 10% MeOH 용액(3×10 ml)으로 추출하였다. 유기 추출물을 취합한 다음 MeOH(50 ml)로 세척하면서, SCX 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 NH<sub>3</sub> 1% 의 MeOH(50 ml)로 세척하기 전에 여액을 버렸다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 24 g, DCM 중의 0-10% MeOH 그 다음 MeOH 중의 1% NH<sub>3</sub>)로 정제하여 표제 화합물 (Z)-메틸

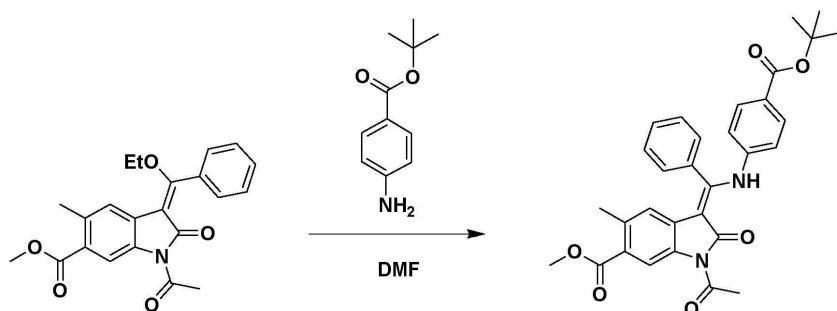
3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(100 mg, 28%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 1.66 분 (방법 1); m/z 529 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ: 2.13 (3H, s), 2.17 (9H, s), 2.44-2.48 (2H, 중첩 m), 3.75 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.58 (1H, s), 6.59 (1H, dd), 6.78 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.53 (2H, m), 7.57-7.71 (3H, 중첩 m), 10.86 (1H, s), 12.18 (1H, s).

[0262]

실시예 6: (Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

[0263]

중간체 O: (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(tert-부톡시카보닐)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



[0264]

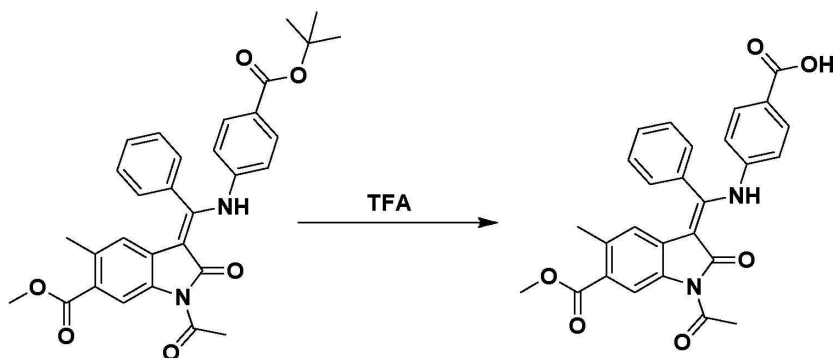
[0265]

DMF(9 ml) 중의 (E)-메틸 1-아세틸-3-(에톡시(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 D)(1.00 g, 2.64 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노벤조에이트(509 mg, 2.64 mmol)의 혼합물을 100℃에서 18h 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 침전물을 여과하여 취합하고, Et<sub>2</sub>O(10 ml)로 세척하고 진공에서 건조하여 표제 화합물 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(tert-부톡시카보닐)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(1.20 g, 86%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 3.23 분 (방법 1); m/z 527 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

[0266]

중간체 P: (Z)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-옥소인돌린-3-일)에틸)아미노)벤조산, 트라이플루오로아세트산 부가물





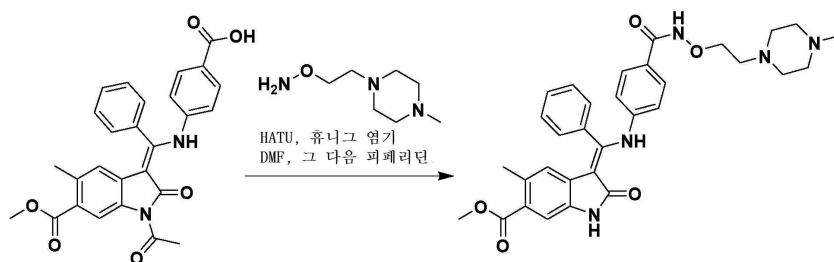
[0267]

[0268]

DCM(14 ml) 중의 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(*tert*-부톡시카보닐)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 O)(1.20 g, 2.28 mmol)의 용액에 TFA(1.76 ml, 22.8 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 (Z)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-옥소인돌린-3-일)에틸)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸)벤조산, 트라이플루오로아세트산 부가물을 노란색 고체(1.00 g, 72%)로 얻었다;  $R^t$  2.72 분 (방법 1);  $m/z$  471 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.54 (1H, s), 7.04 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.57-7.76 (5H, 중첩 m), 8.68 (1H, s), 11.89 (1H, s), 12.89 (1H, s).

[0269]

(Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



[0270]

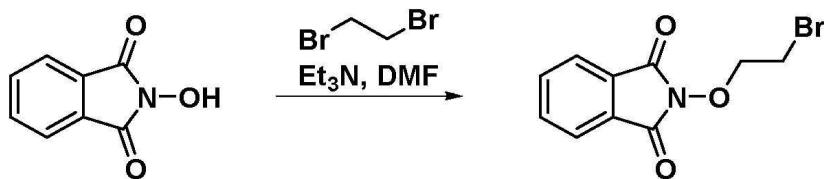
[0271]

DMF(3 ml) 중의 (Z)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-옥소인돌린-3-일)에틸)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸)벤조산, 트라이플루오로아세트산 부가물(중간체 P)(57 mg, 0.098 mmol), 0-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)하이드록실아민(중간체 F)(16 mg, 0.098 mmol) 및 HATU(41 mg, 0.107 mmol)의 용액에 휴니그 염기(0.051 ml, 0.293 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 피페리딘(0.097 ml, 0.975 mmol)을 첨가하였다. 용매의 대부분을 감압 하에서 제거하기 전에 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 잔사는 EtOAc(10 ml)와 물/포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(1:1, 10 ml) 사이에 분획되었다. 층들을 분리하고 수성층을 EtOAc(3×10 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 취합한 다음 MeOH(50 ml)로 세척하면서, SCX 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 MeOH 중의 1% NH<sub>3</sub>(50 ml)로 세척하기 전에 여액을 버렸다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 12 g, DCM 중의 0-10% MeOH 그 다음 MeOH 중의 1% NH<sub>3</sub>)로 정제하여 표제 화합물 (Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(36 mg, 64%)로 얻었다;  $R^t$  1.49 분 (방법 1);  $m/z$  570 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.17-2.35 (4H, 중첩 m), 2.34-2.47 (4H, 중첩 m), 2.54 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.47-7.56 (4H, 중첩 m), 7.57-7.71 (3H, 중첩 m), 10.88 (1H, s), 11.52 (1H, s), 12.22 (1H, s).

[0272]

실시예 7: (Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트

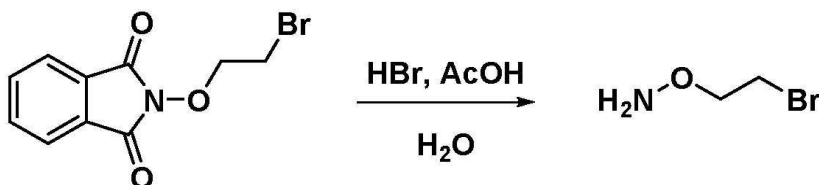
[0273] 중간체 Q: 2-(2-브로모에톡시)아이소인돌린-1,3-다이온



[0274]

[0275] 2-하이드록시아이소인돌린-1,3-다이온(5.00 g, 30.7 mmol), 트라이에틸아민(9.40 ml, 67.4 mmol) 및 1,2-다이브로모에탄(12.4 ml, 144 mmol)을 DMF(32 ml) 중에 취합하고 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 침전물을 DMF(3×5m L)로 세척하면서, 여과로 제거하고 고체를 버렸다. 여액을 물(250 ml)로 희석하고 EtOAc(50 ml)로 추출하였다. 유기층을 1M의 HCl 수용액(50 ml) 및 물(50 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 2-(2-브로모에톡시)아이소인돌린-1,3-다이온을 크림색 고체(6.28 g, 68%)로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR δ: 3.75 (2H, t), 4.45 (2H, t), 7.82-7.91 (4H, 중첩 m).

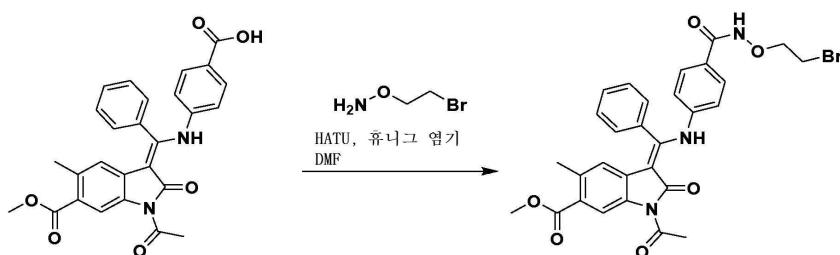
[0276] 중간체 R: O-(2-브로모에틸)하이드록실아민, HBr



[0277]

[0278] 2-(2-브로모에톡시)아이소인돌린-1,3-다이온(중간체 Q)(1.00 g, 3.70 mmol)을 진한 HBr(물 중의 48wt%, 4.5 ml) 및 아세트산(3 ml, 52.4 mmol)과 취합하였다. 혼합물을 120℃에서 15 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 침전물을 여과로 제거하고 여액을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 O-(2-브로모에틸)하이드록실아민, HBr을 황갈색 고체(550 mg, 74%)로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR δ: 3.72 (2H, m), 4.28 (2H, m), 10.70 (3H, br s).

[0279] 중간체 S: (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-((2-브로모에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

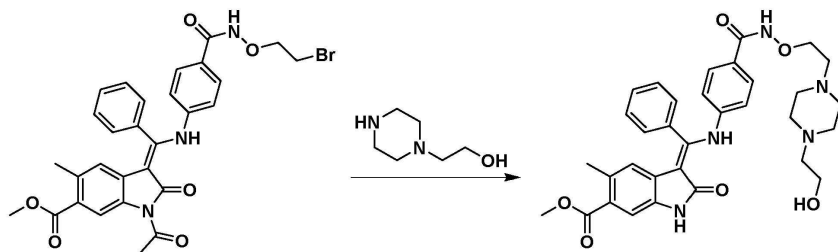


[0280]

[0281] DMF(2 ml) 중의 (Z)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-옥소인돌린-3-일)에틸)아미노)벤조산, 트라이플루오로아세트산 부가물(중간체 P)(300 mg, 0.638 mmol), HATU(291 mg, 0.765 mmol) 및 Hunig 염기(334 μl, 1.91 mmol)의 용액에 O-(2-브로모에틸)하이드록실아민, HBr(중간체 R)(211 mg, 0.956 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 중의 10% MeOH으로 희석하고 포화 암모늄 클로라이드 수용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 용매를 감압 하에서 증발시켜 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-((2-브로모에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 얻었다; R<sup>t</sup> 2.67 분 (방법 1); m/z 592/594 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>). 조물질을 정량적 수율을 추정하는 다음 단계에 직접적으로 사용하였다.

[0282] (Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트





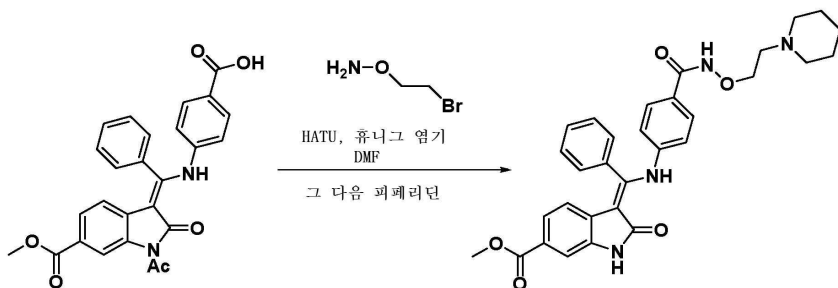
[0283]

[0284]

(*Z*)-메틸 1-아세틸-3-(((4-((2-브로모에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 S)(100 mg, 0.169 mmol)를 2-(피페라진-1-일)에탄올(659 mg, 5.06 mmol)와 취합하고 혼합물을 실온에서 16h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 중의 10% MeOH(10 ml)로 희석하고 물(5 ml)로 세척하였다. 수층을 DCM 중의 10% MeOH(10 ml)로 추가 추출하고 합모은 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 조생성물을 제조용 HPLC(방법 A, 물 중의 20-50% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 (*Z*)-메틸 3-(((4-((2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트를 노란색 고체(25 mg, 23%)로 얻었다;  $R^t$  1.86 분 (방법 2);  $m/z$  600 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.30-2.50 (8H, 중첩 m), 2.36 (2H, t), 2.54 (2H, m), 3.47 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.50-7.56 (4H, 중첩 m), 7.57-7.70 (4H, 중첩 m), 8.17 (1H, s), 10.89 (1H, s), 12.21 (1H, s).

[0285]

실시예 8: (*Z*)-메틸 2-옥소-3-(페닐((4-((2-(피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트, 0.7 포름산



[0286]

[0287]

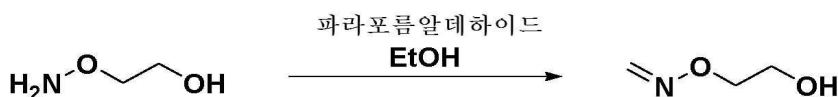
DMF(3 ml) 중의 (*Z*)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-2-옥소인돌린-3-일)에틸)(페닐)메틸)아미노)벤조산, 트라이플루오로아세트산 부가물(중간체 J)(100 mg, 0.2 mmol), HATU(80 mg, 0.21 mmol) 및 휴니그 염기(0.092 ml, 0.526 mmol)의 용액에 *O*-(2-브로모에틸)하이드록실아민, HBr(중간체 R)(27 mg, 0.123 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. *O*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)하이드록실아민, HBr(20 mg)을 더 첨가하였다. 반응 혼합물을 또다른 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 절반을 취하고 0.35 ml의 피페리딘에 첨가하고 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 제조용 HPLC(방법 A, 물 중의 15-70% MeCN)로 정제하여 표제 화합물 (*Z*)-메틸 2-옥소-3-(페닐((4-((2-(피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트, 0.7 포름산(1.6 mg, 2%)을 얻었다.  $R^t$  1.66 분 (방법 1);  $m/z$  541 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  1.33-1.42 (2H, 중첩 m), 1.45-1.52 (4H, 중첩 m), 2.40-2.47 (4H, 중첩 m), 2.57 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.94 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.50-7.56 (4H, 중첩 m), 7.57-7.69 (3H, 중첩 m), 8.19 (0.7 H, s), 11.04 (1H, s), 12.27 (1H, s).

[0288]

실시예 9: (*Z*)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

[0289]

중간체 T: 포름알데하이드 *O*-(2-하이드록시에틸) 옥심



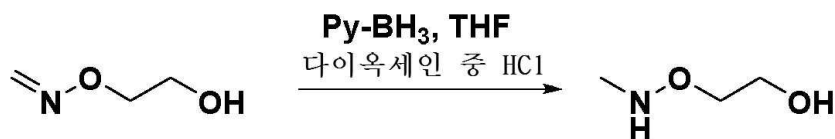
[0290]

[0291]

EtOH(50 ml) 중의 2-(아미노옥시)에탄올(3.16 g, 41.0 mmol) 및 파라포름알데하이드(1.23 g, 41.0 mmol)의 혼

합물을 환류 하에 18 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 포름알데하이드 0-(2-하이드록시에틸) 옥심을 무색 오일(3.56 g, 97%)로 얻었다;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 3.57 (2H, q), 4.05-3.96 (2H, m), 4.67 (1H, t), 6.57 (1H, d), 7.05 (1H, d).

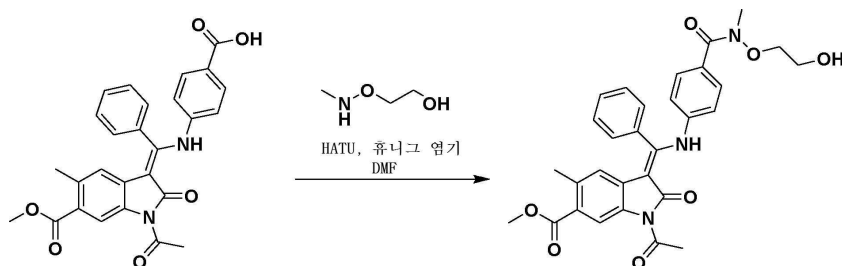
[0292] 중간체 U: 2-((메틸아미노)옥시)에탄올



[0293]

[0294] 0°C에서 THF(25 ml) 중의 포름알데하이드 0-(2-하이드록시에틸) 옥심 (중간체 T)(3.56 g, 40.0 mmol)의 용액에 Py-BH<sub>3</sub>(6.05 ml, 59.9 mmol)를 첨가하였다. HCl 4M의 다이옥세인(15 ml)을 1 시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 24 시간 동안 교반한 다음, MeOH(30 ml)로 서서히 희석하고 MeOH(250 ml)로 세척하면서, SCX 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 NH<sub>3</sub> 1% 의 MeOH(250 ml)로 세척하기 전에 여액을 버렸다. 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 2-((메틸아미노)옥시)에탄올을 무색 오일(0.833 g, 18%)로 얻었다;  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 2.51 (3H, m), 3.50 (2H, m), 3.57 (2H, m), 4.53 (1H, s), 6.45 (1H, m).

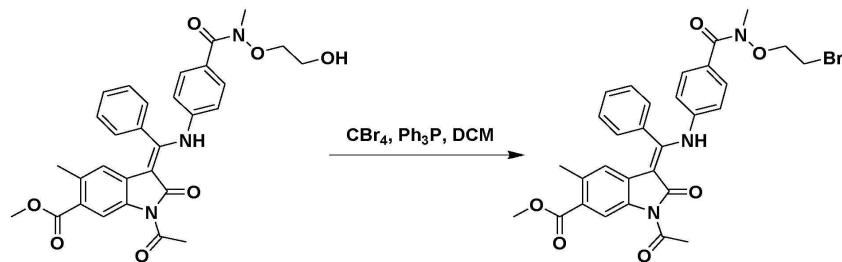
[0295] 중간체 V: (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-((2-하이드록시에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



[0296]

[0297] DMF(3 ml) 중의 (Z)-4-(((1-아세틸-6-(메톡시카보닐)-5-메틸-2-옥소인돌린-3-일)에틸)에틸)아미노)벤조산, 트라이플루오로아세트산 부가물 (중간체 P)(0.528 g, 0.903 mmol), 2-((메틸아미노)옥시)에탄올(중간체 U)(0.158 g, 1.36 mmol) 및 HATU(0.378 g, 0.99 mmol)의 용액에 휴니그 염기(0.47 ml, 2.71 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔사를 MeOH 10%의 EtOAc(10 ml)과 물(10 ml) 사이에 분획시켰다. 층들을 분리하고 수성층을 EtOAc(3×10 ml)로 세척하였다. 유기 추출물을 취합한 다음 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 24 g, DCM 중의 0-5% MeOH, 그라디언트 용출)로 정제하여 표제 화합물 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-((2-하이드록시에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(0.482 g, 88%)로 얻었다; R<sub>t</sub> 2.38 분 (방법 1); m/z 544 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

[0298] 중간체 W: (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-((2-브로모에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

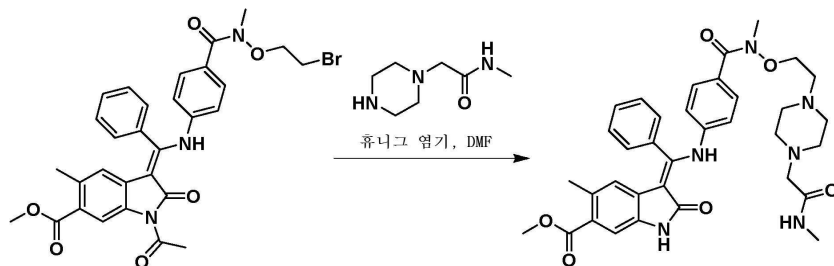


[0299]

[0300] 0°C에서 DCM(10 ml) 중의 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-((2-하이드록시에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 V)(0.482 g, 0.887 mmol)의 용액에 트라이페닐포스핀

(0.256 g, 0.975 mmol) 및  $\text{CBr}_4$  (0.323 g, 0.975 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 2h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 24 g, DCM 중의 0-2% MeOH, 그라디언트 용출)로 정제하여 표제 화합물 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-((2-브로모에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(681 mg, 4중항)로 얻었다; Rt 2.80 분 (방법 2);  $m/z$  606/608 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ ).

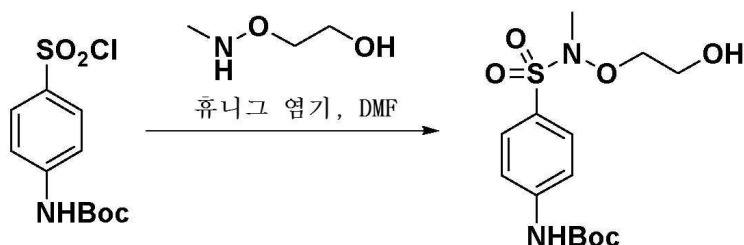
[0301] (Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



[0302] DMF(2 ml) 중의 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-((2-브로모에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 W)(75 mg, 0.124 mmol) 및 *N*-메틸-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드, 2HCl(142 mg, 0.618 mmol)의 혼합물에 휴니그 염기(0.259 ml, 1.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5h 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 피페리딘(0.245 ml, 2.47 mmol)을 첨가하고 혼합물을 60℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc(10 ml)과 물/ $\text{NaHCO}_3$  포화 수용액(1:1, 10 ml) 사이에 분획시켰다. 층들을 분리하고 수상을 EtOAc( $3 \times 10$  ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 취합하고 MeOH(50 ml)로 세척하면서, SCX 컬럼을 통해 직접적으로 여과하였다. 컬럼을 MeOH 중의 1%  $\text{NH}_3$ (50 ml)로 세척하기 전에 여액을 버렸다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 12 g, DCM 중 MeOH 중의 0-10% 0.7M 암모니아, 그라디언트 용출)로 정제하여 표제 화합물 (Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(11 mg, 13%)로 얻었다;  $R^t$  1.58 분 (방법 1);  $m/z$  641 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ( $\text{ES}^+$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$ : 2.14 (3H, s), 2.23-2.36 (8H, 중첩 m), 2.59 (3H, d), 2.87 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.31 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.78 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.58-7.66 (3H, 중첩 m), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s).

[0304] 실시예 10: (Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

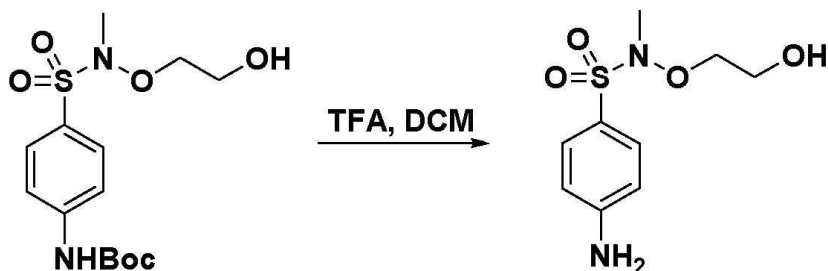
[0305] 중간체 X: *tert*-부틸 (4-(*N*-(2-하이드록시에톡시)-*N*-메틸설파모일)페닐)카바메이트



[0306] DMF(3 ml) 중의 2-((메틸아미노)옥시)에탄올(중간체 U)(0.116 g, 1.27 mmol)의 용액에 휴니그 염기(0.445 ml, 2.55 mmol)를 첨가하고 뒤이어 *tert*-부틸 (4-(클로로설포닐)페닐)카바메이트(0.371 g, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔사를 DCM(10 ml)과 1M HCl 수용액(10 ml) 사이에 분획시켰다. 층들을 분리하고 수상을 DCM( $2 \times 10$  ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 취합하고 상 분리를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피( $\text{SiO}_2$ , 24 g, 헥산 중의 0-70% EtOAc, 그라디언트 용출)로 정제하여 표제 화합물 *tert*-부틸 (4-(*N*-(2-하이드록

시에톡시)-*N*-메틸설파모일)페닐)카바메이트를 핑크색 검으로 얻었고, 이것을 밤새 방치하여 고체화시켰다(246 mg, 41 %);  $R^t$  1.97 분 (방법 2);  $m/z$  347 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 2.71 (3H, s), 3.54 (2H, q), 3.93 (2H, dd), 4.68 (1H, t), 7.69-7.76 (4H, 중첩 m), 9.97 (1H, s).

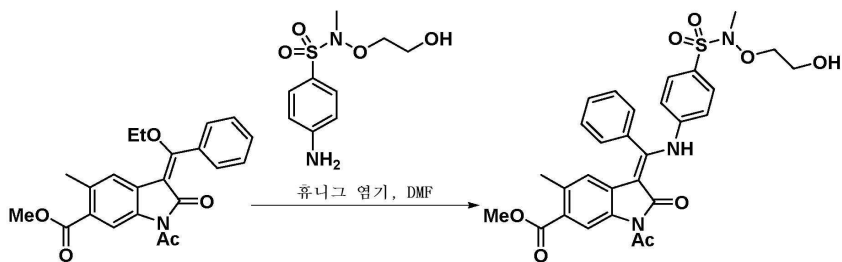
[0308] 중간체 Y: 4-아미노-*N*-(2-하이드록시에톡시)-*N*-메틸벤젠설포아마이드, 트라이플루오로아세트이트 염



[0309]

[0310] DCM(3 ml) 중의 *E*-부틸 (4-(*N*-(2-하이드록시에톡시)-*N*-메틸설파모일)페닐)카바메이트(중간체 X)(202 mg, 0.583 mmol)의 용액에 TFA(0.449 ml, 5.83 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 잔사를 MeOH(3 ml)에 재용해시키고, MeOH(75 ml)로 세척하면서 SAX 컬럼을 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 표제 화합물 4-아미노-*N*-(2-하이드록시에톡시)-*N*-메틸벤젠설포아마이드, 트라이플루오로아세트이트 염을 오렌지색 검(0.23 g, 95%)으로 얻었다;  $R^t$  1.13 분 (방법 2);  $m/z$  247 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ).

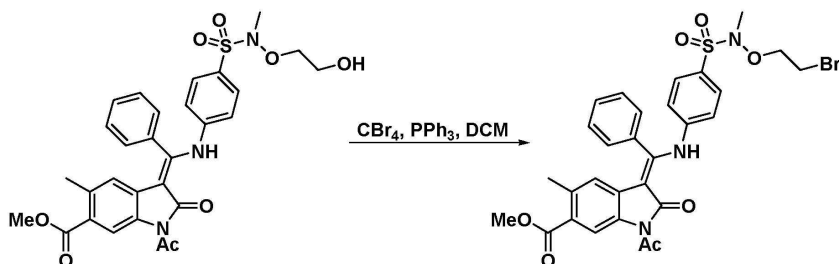
[0311] 중간체 Z: (*Z*)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(*N*-(2-하이드록시에톡시)-*N*-메틸설파모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트



[0312]

[0313] DMF(3 ml) 중의 (*E*)-메틸 1-아세틸-3-(에톡시(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 D)(0.231 g, 0.61 mmol) 및 4-아미노-*N*-(2-하이드록시에톡시)-*N*-메틸벤젠설포아마이드, 트라이플루오로아세트이트 염(중간체 Y)(0.219 g, 0.608 mmol)의 혼합물을 휴니그 염기(0.106 ml, 0.608 mmol)로 처리하고 80°C에서 18h 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피( $SiO_2$ , 24 g, DCM 중의 0-2% MeOH, 그라디언트 용출)로 정제하여 표제 화합물 (*Z*)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(*N*-(2-하이드록시에톡시)-*N*-메틸설파모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 오렌지색 검(226 mg, 63%)으로 얻었다;  $R^t$  2.58 분 (방법 2);  $m/z$  580 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ).

[0314] 중간체 AA: (*Z*)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(*N*-(2-브로모에톡시)-*N*-메틸설파모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

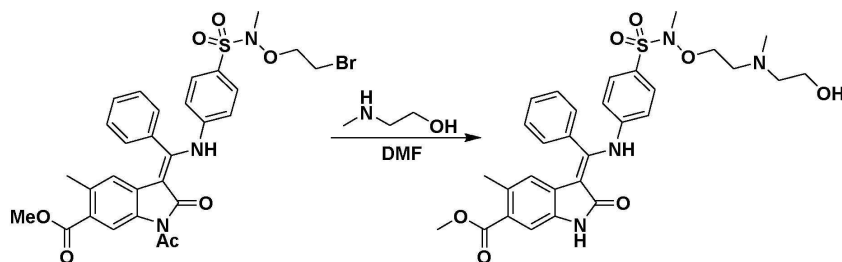


[0315]

[0316] DCM(4 ml) 중의 (*Z*)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(*N*-(2-하이드록시에톡시)-*N*-메틸설파모일)페닐)아미노)(페닐)메틸

렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(0.226 g, 0.390 mmol)(중간체 Z)의 용액에 트라이페닐포스핀(0.112 g, 0.429 mmol) 및 CBr<sub>4</sub> (41  $\mu$ l, 0.429 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16h 동안 교반하였다. PPh<sub>3</sub>(0.112 g, 0.429 mmol) 및 CBr<sub>4</sub>(41  $\mu$ l, 0.429 mmol)의 추가 분량을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2h 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 12 g, DCM 중의 0-2% MeOH, 그라디언트 용출)로 정제하여 표제 화합물 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(N-(2-브로모에톡시)-N-메틸설파모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(161 mg, 64%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 3.01 분 (방법 2); m/z 642/644 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(Z)-메틸 3-(((4-(N-(2-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)에톡시)-N-메틸설파모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트**



DMF(2 ml) 중의 (Z)-메틸 1-아세틸-3-(((4-(N-(2-브로모에톡시)-N-메틸설파모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트(중간체 AA)(77 mg, 0.120 mmol) 및 2-(메틸아미노)에탄올(0.096 ml, 1.20 mmol)의 용액을 60 °C에서 16h 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 용매를 감압 하에서 제거하고 잔사를 EtOAc(10 ml)과 물/포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(1:1, 10 ml) 사이에 분획시켰다. 층들을 분리하고 수상을 EtOAc(3×10 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 취합하고 MeOH(50 ml)로 세척하면서, SCX 컬럼을 통해 여과하였다. 컬럼을 MeOH 중의 1% NH<sub>3</sub>(50 ml)로 세척하기 전에 여액을 버렸다. 용매를 감압 하에서 제거하고 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 12 g, DCM 중 MeOH 중의 0-10% 0.7M 암모니아)로 정제하여 표제 화합물 (Z)-메틸 3-(((4-(N-(2-((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)에톡시)-N-메틸설파모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트를 노란색 고체(41 mg, 55%)로 얻었다; R<sup>t</sup> 1.72 분 (방법 1); m/z 595 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.14 (3H, s), 2.17-2.30 (4H, 중첩 m), 2.68 (3H, s), 3.43-3.54 (2H, 중첩 m), 3.76 (3H, s), 3.96-4.08 (2H, 중첩 m), 4.40 (1H, m), 5.65 (1H, s), 6.96 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.53-7.75 (7H, 중첩 m), 10.96 (1H, s), 12.29 (1H, s), (사라진 3H-용매와 중첩된 것으로 추정됨).

하기 화합물 예(표 2)는 전술한 예들과 유사한 합성 방법 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재한 방법으로 제조할 수 있다:

표 2: 본 발명의 추가 화합물 예

\*경로 코드 색인:

경로 1A: 실시예 1 또는 실시예 2 참조

경로 1B: 실시예 3, 실시예 4, 실시예 5 또는 실시예 6 참조

경로 1C: 실시예 7 또는 실시예 8 참조

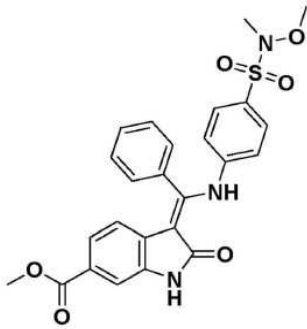
경로 1D: 실시예 9 참조

경로 1E: 실시예 10 참조

실시예 번호, 구조, 명칭, 경로 코드, LC-MS 분석 및 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 데이터



[0329] 실시예 11:

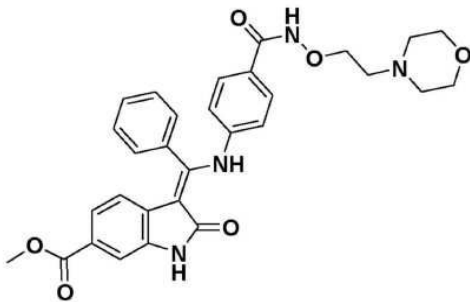


(Z)-메틸 3-(((4-(N-메톡시-N-메틸설푸라모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1A

R<sup>t</sup> 2.43 분 (방법 1); *m/z* 494  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ : 2.66 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.91 (1H, d), 6.98 (2H, d), 7.22 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.53-7.60 (4H, 중첩 m), 7.60-7.72 (3H, 중첩 m), 11.08 (1H, s), 12.34 (1H, s).

[0330]

[0331] 실시예 12:

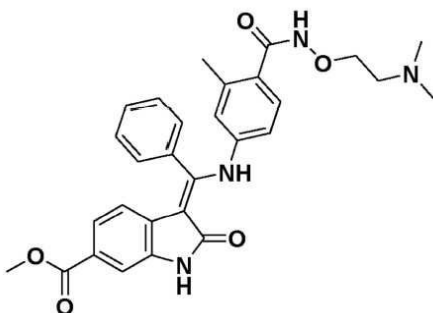


(Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1B

R<sup>t</sup> 1.56 분 (방법 1); *m/z* 543  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ : 2.39-2.46 (4H, 중첩 m), 2.54 (2H, t), 3.50-3.58 (4H, 중첩 m), 3.77 (3H, s), 3.94 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, d), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.50-7.56 (4H, 중첩 m), 7.57-7.68 (3H, 중첩 m), 11.05 (1H, s), 11.59 (1H, s), 12.27 (1H, s).

[0332]

[0333] 실시예 13:

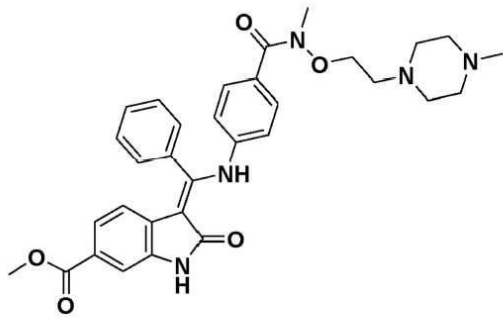


(Z)-메틸 3-(((4-((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)-3-메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1B

R<sup>t</sup> 1.56 분 (방법 1); *m/z* 515  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ : 2.16 (9H, s), 2.47 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.90 (2H, t), 5.84 (1H, m), 6.57 (1H, dd), 6.77 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.52 (2H, m), 7.55-7.68 (3H, 중첩 m), 11.02 (1H, s), 12.25 (1H, s).

[0334]

[0335] 실시예 14:



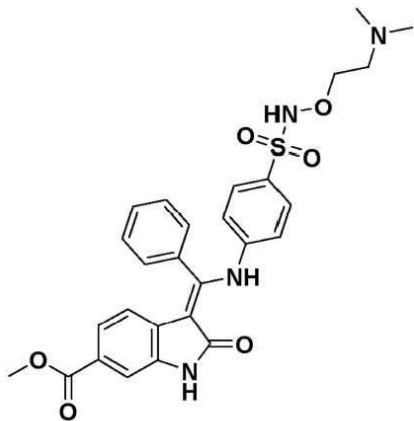
(Z)-메틸 3-(((4-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.50 분 (방법 1);  $m/z$  570  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.15-2.28 (8H, 중첩 m), 2.27 (2H, t), 3.21 (3H, s), 3.75-3.78 (5H, 중첩 m), 5.88 (1H, d), 6.85 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.35-7.46 (3H, 중첩 m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.55-7.69 (3H, 중첩 m), 11.03 (1H, s), 12.29 (1H, s).

[0336]

[0337] 실시예 15:



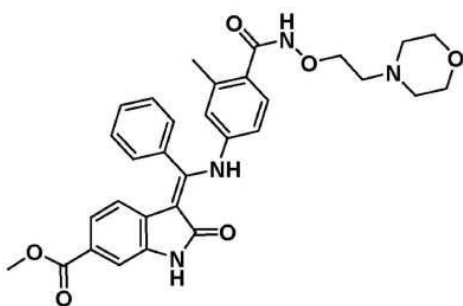
(Z)-메틸 3-(((4-(N-(2-(다이메틸아미노)에톡시)설펜모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1A

$R^t$  1.66 분 (방법 1);  $m/z$  537  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.12 (6H, s), 2.38-2.46 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.90 (2H, t), 5.89 (1H, d), 6.91-6.99 (2H, 중첩 m), 7.22 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.53-7.71 (7H, m), 10.34 (1H, s), 11.08 (1H, s), 12.31 (1H, s).

[0338]

[0339] 실시예 16:



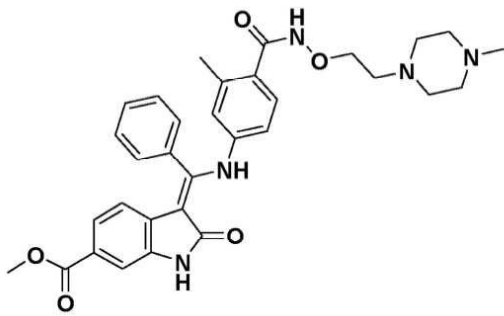
(Z)-메틸 3-(((3-메틸-4-((2-모르폴리노에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.50 분 (방법 1);  $m/z$  557  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.17 (3H, s), 2.40-2.45 (4H, 중첩 m), 2.54 (2H, t), 3.54-3.56 (4H, 중첩 m), 3.77 (3H, s), 3.95 (2H, t), 5.84 (1H, d), 6.57 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.51-7.53 (2H, 중첩 m), 7.56-7.70 (3H, 중첩 m), 11.02 (1H, s), 11.31 (1H, s), 12.25 (1H, s).

[0340]

[0341] 실시예 17:



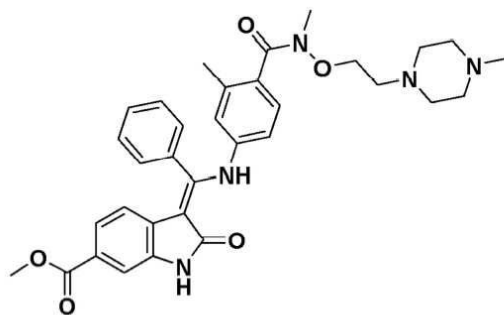
(Z)-메틸 3-(((3-메틸-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.46 분 (방법 1);  $m/z$  570  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.28-2.49 (8H, 중첩 m), 2.55 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.93 (2H, t), 5.84 (1H, d), 6.57 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.47-7.56 (2H, 중첩 m), 7.55-7.69 (3H, 중첩 m), 11.03 (1H, s), 11.25 (1H, s), 12.26 (1H, s).

[0342]

[0343] 실시예 18:



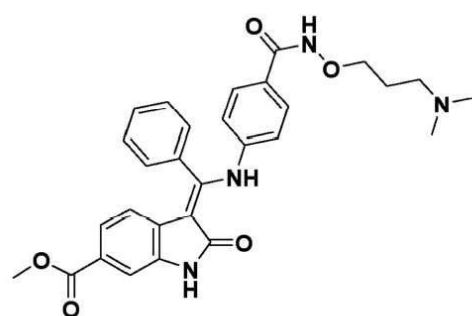
(Z)-메틸 3-(((3-메틸-4-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.53 분 (방법 1);  $m/z$  584  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 2.06 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.08-2.28 (10H, 중첩 m), 3.18 (3H, s), 3.64-3.72 (2H, 중첩 m), 3.77 (3H, s), 5.87 (1H, d), 6.59 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.51 (2H, m), 7.55-7.68 (3H, 중첩 m), 11.01 (1H, s), 12.25 (1H, s).

[0344]

[0345] 실시예 19:



(Z)-메틸 3-(((4-((3-(다이메틸아미노)프로폭시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

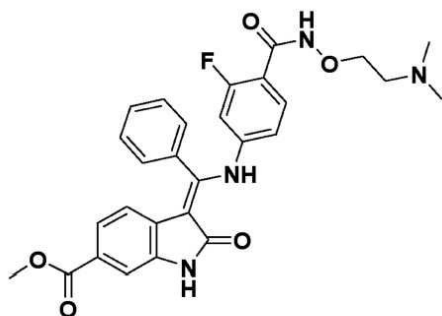
$R^t$  1.54 분 (방법 1);  $m/z$  515  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 1.69 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.31 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.84 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.50-7.55 (4H, 중첩 m), 7.57-7.68 (3H, 중첩 m), 11.03 (1H, s), 12.28 (1H, s).

[0346]



[0347]

실시예 20:



(Z)-메틸 3-(((4-((2-(  
(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)-3-  
플루오로페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-  
카복실레이트

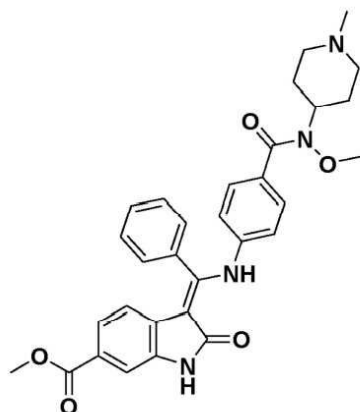
경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.55 분 (방법 1);  $m/z$  519  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 2.17  
(6H, s), 2.46-2.48 (2H, 중첩 m),  
3.78 (3H, s), 3.90 (2H, t), 5.89  
(1H, d), 6.58 (1H, d), 6.72-6.80  
(1H, 중첩 m), 7.22 (1H, dd),  
7.35-7.44 (2H, 중첩 m), 7.51-  
7.58 (2H, 중첩 m), 7.59-7.72  
(3H, m), 11.06 (1H, s), 12.21  
(1H, s).

[0348]

[0349]

실시예 21:



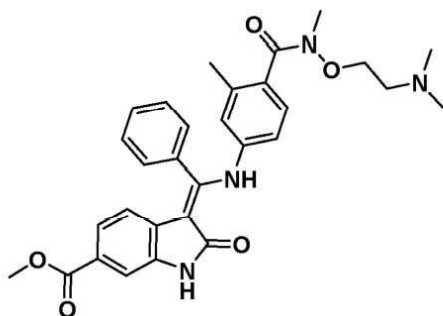
(Z)-메틸 3-(((4-(메톡시(1-메틸피페리딘-4-  
일)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-  
옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.57 분 (방법 1);  $m/z$  541  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 1.64-  
1.69 (2H, 중첩 m), 1.82-1.87  
(4H, 중첩 m), 2.14 (3H, s),  
2.79-2.84 (2H, 중첩 m), 3.45  
(3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80-3.90  
(1H, 중첩 m), 5.89 (1H, d),  
6.82-6.92 (2H, 중첩 m), 7.21  
(1H, dd), 7.30-7.38 (2H, 중첩  
m), 7.42 (1H, d), 7.50-7.53 (2H,  
중첩 m), 7.54-7.67 (3H, 중첩 m),  
11.02 (1H, s), 12.26 (1H, s).

[0350]

[0351] 실시예 22:



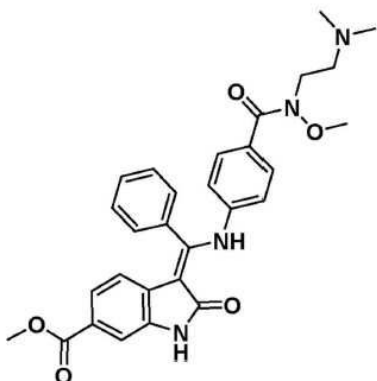
(Z)-메틸 3-(((4-((2-(  
(다이메틸아미노)에톡시)(메틸)카바모일)-3-  
메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-  
카복실레이트

경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.58 분 (방법 1);  $m/z$  529  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR (주  
회전이성질체)  $\delta$ : 1.97 (6H, s),  
2.17 (3H, s), 3.17 (3H, s),  
3.72-3.79 (5H, 중첩 m), 5.86  
(1H, d), 6.60 (1H, dd), 6.80  
(1H, d), 7.03 (1H, d), 7.20 (1H,  
dd), 7.42 (1H, d), 7.46-7.54  
(2H, 중첩 m), 7.55-7.69 (3H,  
중첩 m), 10.99 (1H, s), 12.23  
(1H, s). (사라진 2H-용매와  
중첩된 것으로 추정됨).

[0352]

[0353] 실시예 23:



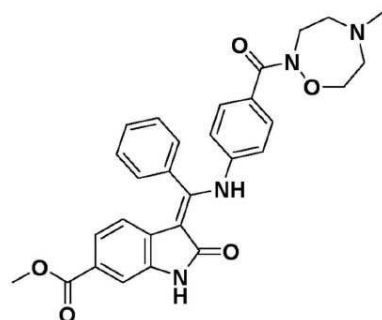
(Z)-메틸 3-(((4-((2-  
(다이메틸아미노)에틸)(메톡시)카바모일)페닐)아미노  
(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.57 분 (방법 1);  $m/z$  515  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.09  
(6H, s), 2.43 (2H, t), 3.46 (3H,  
s), 3.66 (2H, t), 3.77 (3H, s),  
5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21  
(1H, dd), 7.37 (2H, m), 7.42(1H,  
d), 7.51 (2H, m), 7.55-7.67 (3H,  
중첩 m), 11.02 (1H, s), 12.27  
(1H, s).

[0354]

[0355] 실시예 24:



(Z)-메틸 3-(((4-(5-메틸-1,2,5-옥사다이하제판-2-  
카보닐)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-  
카복실레이트

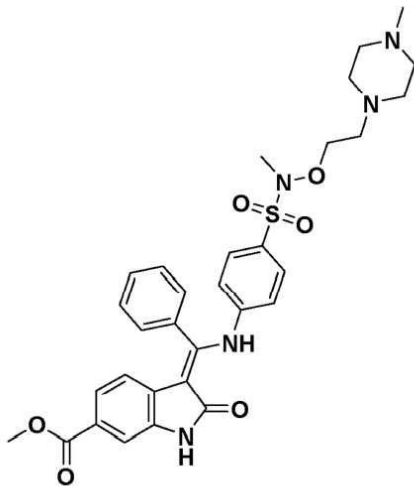
경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.55 분 (방법 1);  $m/z$  513  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.33  
(3H, s), 2.59-2.61 (2H, 중첩 m),  
2.68-2.71 (2H, 중첩 m), 3.77  
(3H, s), 3.74-3.79 (4H, 중첩 m),  
5.87 (1H, d), 6.85 (2H, m), 7.21  
(1H, dd), 7.37-7.45 (3H, 중첩  
m), 7.51 (2H, m), 7.56-7.70 (3H,  
중첩 m), 11.00 (1H, s), 12.29  
(1H, s).

[0356]

[0357]

실시예 25:



(Z)-메틸 3-((((4-(N-메틸-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)설펜모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

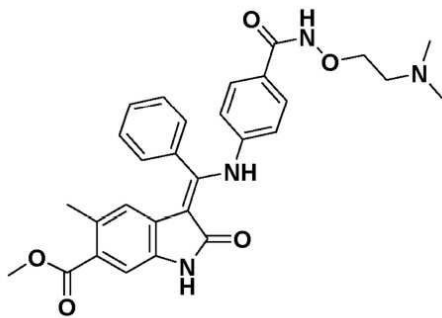
경로 코드\* : 1A

$R^t$  1.70 분 (방법 1);  $m/z$  606  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 2.30-2.48 (6H, 중첩 m), 2.67 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.00 (2H, t), 5.90 (1H, d), 6.96 (2H, m), 7.23 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.58 (2H, m), 7.61-7.75 (5H, 중첩 m), 11.09 (1H, s), 12.37 (1H, s). (사라진 7H-용매와 중첩된 것으로 추정됨).

[0358]

[0359]

실시예 26:



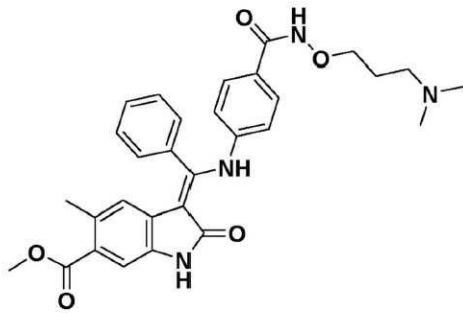
(Z)-메틸 3-((((2-(다이메틸아미노)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.95 분 (방법 1);  $m/z$  515  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 2.13 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.53 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.93 (2H, t), 5.58 (1H, s), 6.58 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.52 (2H, m), 7.57-7.71 (3H, 중첩 m), 10.87 (1H, s), 11.31 (1H, s), 12.19 (1H, s).

[0360]

[0361] 실시예 27:

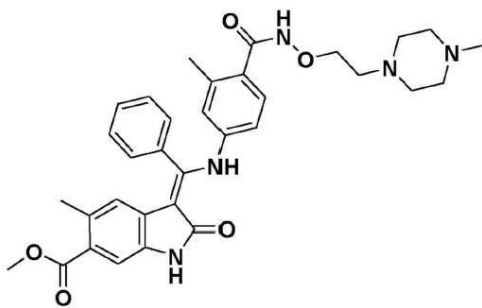


(Z)-메틸 3-(((4-((3-(  
(다이메틸아미노)프로폭시)카바모일)페닐)아미노)(페  
닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1B

$R^t$  2.00 분 (방법 1);  $m/z$  529  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 1.70  
(2H, m), 2.09-2.18 (9H, 중첩 m),  
2.34 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.84  
(2H, t), 5.61 (1H, s), 6.88 (2H,  
m), 7.36 (1H, s), 7.48-7.57 (4H,  
중첩 m), 7.58-7.70 (3H, 중첩 m),  
10.88 (1H, s), 12.22 (1H, s).

[0362]

[0363] 실시예 28:

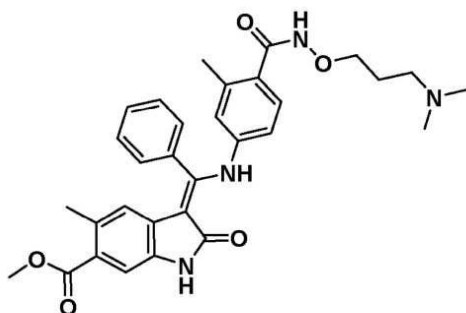


(Z)-메틸 5-메틸-3-(((3-메틸-4-((2-(4-  
메틸피페라진-1-  
일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-  
옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.93 분 (방법 1);  $m/z$  584  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 2.13  
(3H, s), 2.18 (6H, s), 3.75 (3H,  
s), 3.91 (2H, t), 5.61 (1H, s),  
6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s),  
7.49-7.57 (4H, 중첩 m), 7.57-  
7.70 (3H, 중첩 m), 10.89 (1H,  
s), 12.22 (1H, s), (사라진 10H-  
용매와 중첩된 것으로 추정됨).

[0364]

[0365] 실시예 29:



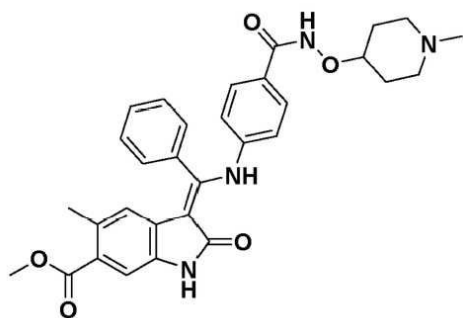
(Z)-메틸 3-(((4-((3-(  
(다이메틸아미노)프로폭시)카바모일)-3-  
메틸페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-  
옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1B

$R^t$  2.02 분 (방법 1);  $m/z$  543  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 1.69  
(2H, m), 2.12 (6H, s), 2.13 (3H,  
s), 2.16 (3H, s), 2.31 (2H, t),  
3.75 (3H, s), 3.85 (2H, t), 5.58  
(1H, s), 6.59 (1H, dd), 6.79  
(1H, d), 7.07 (1H, d), 7.36 (1H,  
s), 7.52 (2H, dd), 7.57-7.71  
(3H, 중첩 m), 10.87 (1H, s),  
12.18 (1H, s).

[0366]

[0367]

실시예 30:



(Z)-메틸 5-메틸-3-(((4-(((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

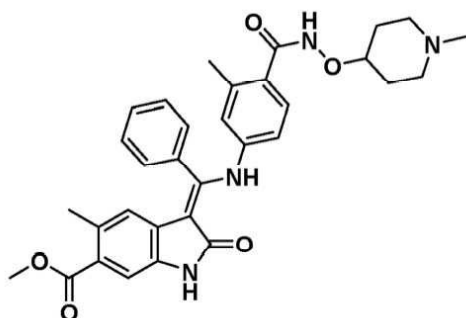
경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.96 분 (방법 1);  $m/z$  541  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 1.49-1.61 (2H, 중첩 m), 1.78-1.87 (2H, 중첩 m), 1.96-2.06 (2H, 중첩 m), 2.13 (6H, s), 2.55-2.64 (2H, 중첩 m), 3.75 (3H, s), 3.82 (1H, m), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.50-7.56 (4H, 중첩 m), 7.58-7.69 (3H, 중첩 m), 10.89 (1H, s), 11.36 (1H, s), 12.22 (1H, s).

[0368]

[0369]

실시예 31:



(Z)-메틸 5-메틸-3-(((3-메틸-4-(((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

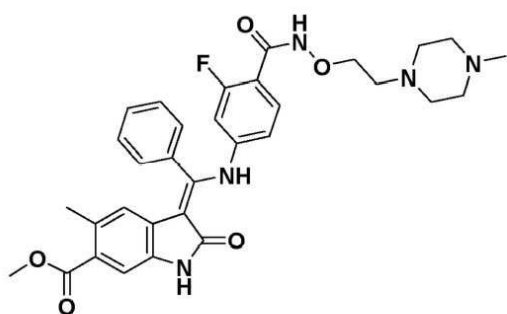
경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.99 분 (방법 1);  $m/z$  555  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 1.50-1.62 (2H, 중첩 m), 1.77-1.89 (2H, 중첩 m), 1.97-2.07 (2H, 중첩 m), 2.10-2.18 (9H, 중첩 m), 2.53-2.63 (2H, 중첩 m), 3.75 (3H, s), 3.82 (1H, m), 5.58 (1H, s), 6.58 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.52 (2H, m), 7.57-7.71 (3H, 중첩 m), 10.87 (1H, s), 11.13 (1H, s), 12.19 (1H, s).

[0370]

[0371]

실시예 32:



(Z)-메틸 3-(((3-플루오로-4-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.86 분 (방법 1);  $m/z$  588  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 2.10-2.15 (6H, 중첩 m), 2.19-2.46 (8H, 중첩 m), 2.52-2.55 (2H, 중첩 m), 3.76 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.63 (1H, s), 6.59 (1H, dd), 6.77 (1H, dd), 7.36 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.51-7.59 (2H, 중첩 m), 7.61-7.72 (3H, 중첩 m), 10.92 (1H, s), 12.15 (1H, s).

[0372]

CN1CCN(CC1)CCOC(=O)c2ccc(NC(=O)c3ccccc3)cc2

경로 코드\* : 1B

[0374]

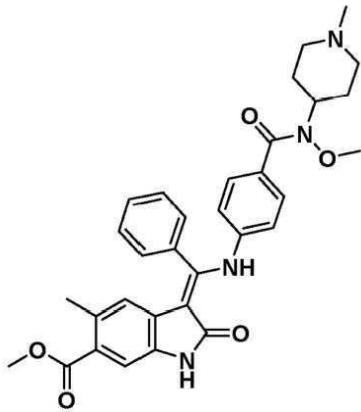
COC(=O)c1cc2c(c1)c(=O)[nH]c2C(=C3C=CC=CC=C3)NC(=C4C=CC=C(C=C4)C(=O)N(C)C)C

경로 코드\* : 1B

[0376]



[0377] 실시예 35:



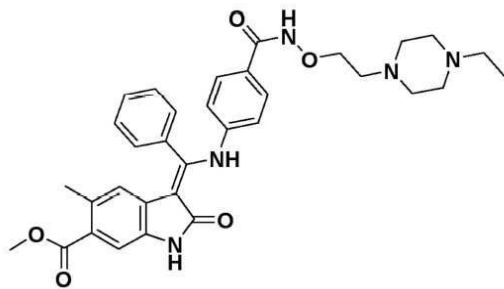
(Z)-메틸 3-((((4-(메톡시(1-메틸피페리딘-4-일)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.67 분 (방법 1);  $m/z$  555  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 1.61-1.69 (2H, 중첩 m), 1.74-1.89 (4H, 중첩 m), 2.13 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.74-2.83 (2H, 중첩 m), 3.45 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.85 (1H, m), 5.64 (1H, s), 6.89 (2H, d), 7.31-7.39 (3H, 중첩 m), 7.51 (2H, m), 7.56-7.68 (3H, 중첩 m), 10.87 (1H, s), 12.20 (1H, s).

[0378]

[0379] 실시예 36:



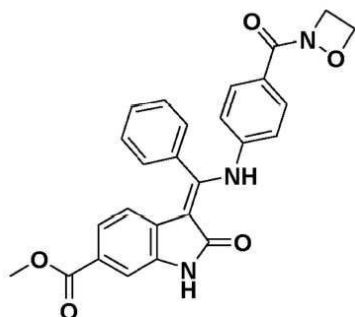
(Z)-메틸 3-((((2-(4-에틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.54 분 (방법 1);  $m/z$  584  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 0.97 (3H, m), 2.13 (3H, s), 2.22-2.48 (10H, 중첩 m), 2.54 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.56 (4H, 중첩 m), 7.58-7.69 (3H, 중첩 m), 10.89 (1H, s), 11.57 (1H, br s), 12.22 (1H, s).

[0380]

[0381] 실시예 37:



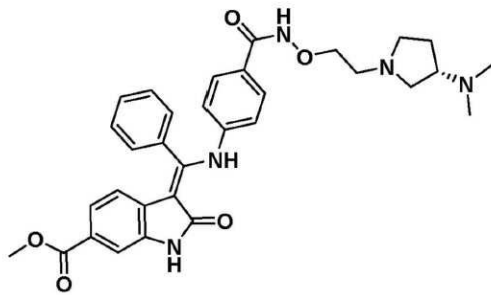
(Z)-메틸 3-((((1,2-옥사아제티딘-2-카보닐)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1C

$R^t$  2.35 분 (방법 1);  $m/z$  456  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 3.77 (3H, s), 4.05-4.12 (2H, 중첩 m), 4.40-4.47 (2H, 중첩 m), 5.88 (1H, d), 6.85 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.39-7.54 (5H, 중첩 m), 7.55-7.66 (3H, 중첩 m), 11.02 (1H, s), 12.26 (1H, s).

[0382]

[0383] 실시예 38:



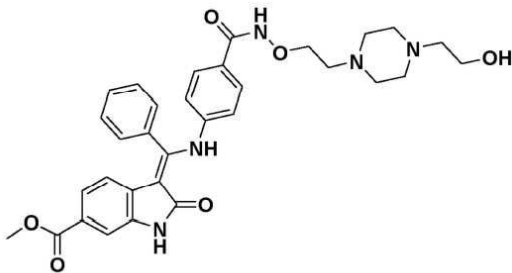
(*S,Z*)-메틸 3-(((4-((2-(3-(  
(다이메틸아미노)피롤리딘-1-  
일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-  
옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트

경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.30 분 (방법 1);  $m/z$  570  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ): <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 1.60  
(1H, m), 1.83 (1H, m), 2.13 (6H,  
s), 2.36 (1H, m), 2.57-2.79 (6H,  
중첩 m), 3.77 (3H, s), 3.91 (2H,  
t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m),  
7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d),  
7.50-7.56 (4H, 중첩 m), 7.57-  
7.68 (3H, 중첩 m), 8.20 (1H, s),  
11.04 (1H, s), 12.28 (1H, s).

[0384]

[0385] 실시예 39:



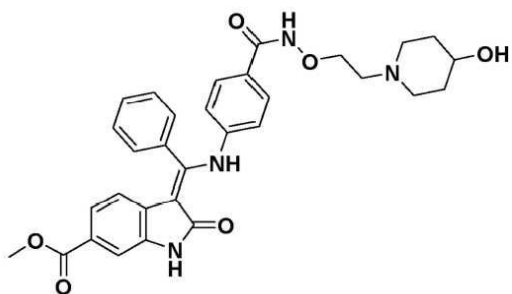
(*Z*)-메틸 3-(((4-((2-(4-(2-  
하이드록시에틸)피페라진-1-  
일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-  
옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.41 분 (방법 1);  $m/z$  586  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ): <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 2.30-  
2.47 (8H, 중첩 m), 2.53 (2H, m),  
3.47 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.92  
(2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H,  
m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d),  
7.50-7.56 (4H, 중첩 m), 7.57-  
7.70 (3H, 중첩 m), 8.23 (1H, s),  
11.04 (1H, s), 12.28 (1H, s).  
(사라진 2H-용매에 의해 방해받은  
것으로 추정됨).

[0386]

[0387] 실시예 40:



(*Z*)-메틸 3-(((4-((2-(4-하이드록시피페리딘-1-  
일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-  
옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1C

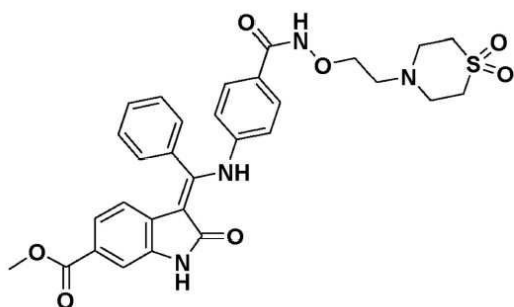
$R^t$  1.59 분 (방법 1);  $m/z$  557  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ): <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 1.27-  
1.44 (2H, 중첩 m), 1.60-1.76  
(2H, 중첩 m), 2.00-2.19 (2H,  
중첩 m), 2.54-2.58 (2H, 중첩 m),  
2.71-2.81 (2H, 중첩 m), 3.43  
(1H, m), 3.61 (1H, m), 3.77 (3H,  
s), 3.92 (2H, t), 5.86 (1H, d),  
6.86 (2H, m), 7.20 (1H, dd),  
7.42 (1H, d), 7.48-7.56 (4H,  
중첩 m), 7.56-7.68 (3H, 중첩 m),  
8.20 (1H, s), 11.03 (1H, s),  
12.28 (1H, s).

[0388]



[0389]

실시예 41:



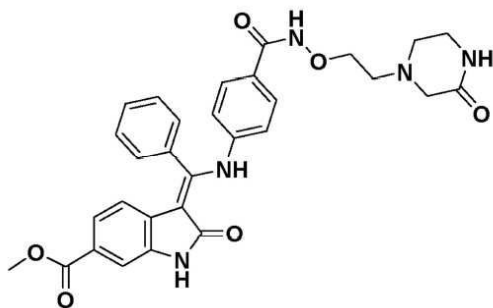
(Z)-메틸 3-(((4-((2-(1,1-  
다이옥사이드싸이오모르폴리노)에톡시)카바모일)페닐  
)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.75 분 (방법 1);  $m/z$  591  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 2.82-  
2.89 (2H, m), 3.05-3.17 (8H,  
중첩 m), 3.77 (3H, s), 3.97 (2H,  
t), 5.87 (1H, d), 6.87 (2H, m),  
7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d),  
7.50-7.56 (4H, 중첩 m), 7.57-  
7.68 (3H, 중첩 m), 11.03 (1H,  
s), 11.63 (1H, s), 12.28 (1H,  
s).

[0390]

[0391]

실시예 42:



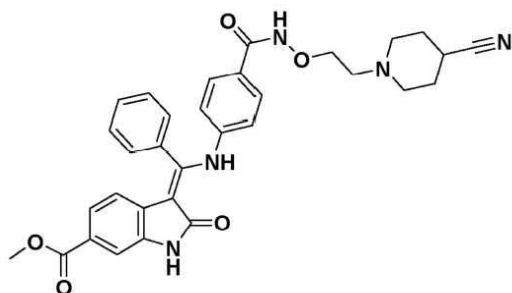
(Z)-메틸 2-옥소-3-(((4-((2-(3-옥소페라진-1-  
일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)인돌  
린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.47 분 (방법 1);  $m/z$  556  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 2.60-  
2.67 (4H, 중첩 m), 3.02 (2H, s),  
3.09-3.17 (2H, 중첩 m), 3.77  
(3H, s), 3.95 (2H, t), 5.87 (1H,  
d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd),  
7.42 (1H, d), 7.49-7.56 (4H,  
중첩 m), 7.57-7.68 (3H, 중첩 m),  
7.69-7.75 (1H, m), 11.03 (1H,  
s), 11.58 (1H, s), 12.28 (1H,  
s).

[0392]

[0393]

실시예 43:



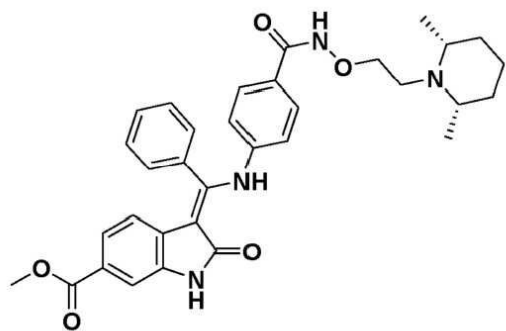
(*Z*)-메틸 3-(((4-(((2-(4-사이아노피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 헤미포름에이트  
경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.55 분 (방법 1);  $m/z$  566  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 1.59-2.00 (4H, 중첩 d), 2.52-2.96 (6H, 중첩 m), 3.77 (3H, s), 3.98 (2H, m), 5.87 (1H, d), 6.87 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.49-7.57 (4H, 중첩 m), 7.57-7.70 (3H, 중첩 m), 8.13 (0.5H, s), 11.02 (1H, d), 12.28 (1H, s). (사라진 1H-용매에 의해 방해받은 것으로 추정됨).

[0394]

[0395]

실시예 44:



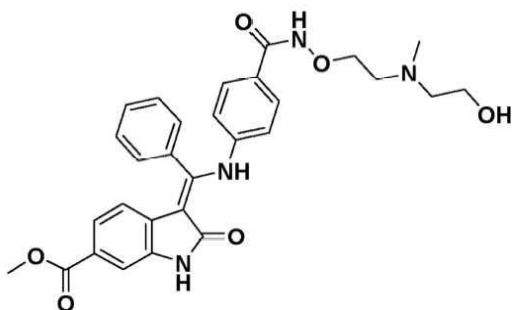
(*Z*)-메틸 3-(((4-(((2*S*,6*R*)-2,6-다이메틸피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.59 분 (방법 1);  $m/z$  569  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  (회전이성질체의 혼합물): 0.80 and 0.87 (3H, 2x d), 0.92-1.67 (9H, 중첩 m), 1.74-1.98 (2H, 중첩 m), 3.77 (3H, s), 5.85 and 5.89 (1H, 2 x d), 6.83 (2H, d), 6.92-7.19 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.54-7.68 (3H, 중첩 m), 8.45 (1H, s), 11.03 (1H, m), 12.28 (1H, m), (사라진 4H-용매에 의해 방해받은 것으로 추정됨).

[0396]

[0397]

실시예 45:



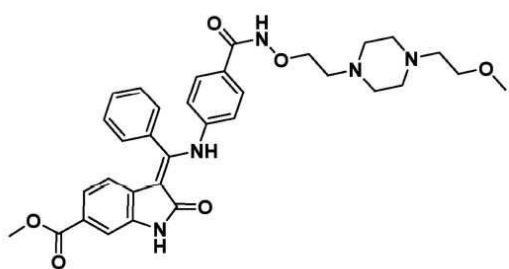
(*Z*)-메틸-3-(((4-(((2-(2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.40 분 (방법 1);  $m/z$  531  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.45 (2H, t), 2.62 (2H, t), 3.45 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.42 (1H, d), 7.47-7.57 (4H, 중첩 m), 7.57-7.70 (3H, 중첩 m), 8.32 (1H, s), 11.03 (1H, s), 12.28 (1H, s).

[0398]

[0399]

실시예 46:



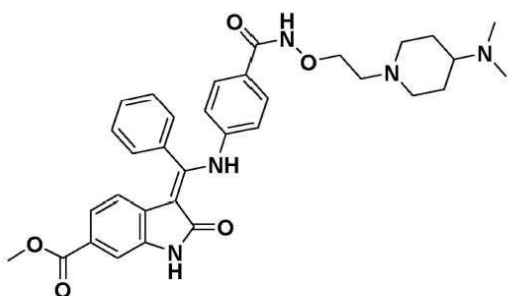
(Z)-메틸 3-((((2-(4-(2-메톡시에틸)피롤라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트  
경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.44 분 (방법 1);  $m/z$  600  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 2.31-2.47 (8H, 중첩 m), 2.51-2.56 (2H, 중첩 m), 3.22 (3H, s), 3.40 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.48-7.56 (4H, 중첩 m), 7.56-7.69 (3H, 중첩 m), 8.19 (1H, s), 11.03 (1H, s), 12.28 (1H, s).  
(사라진 2H- 용매에 의해 방해받은 것으로 추정됨).

[0400]

[0401]

실시예 47:



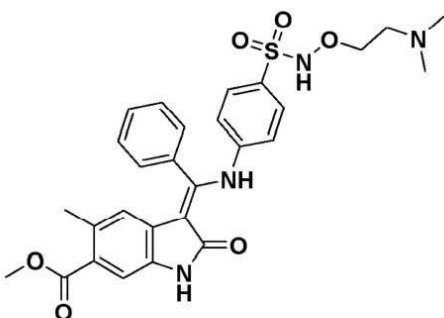
(Z)-메틸 3-((((2-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트  
경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.20 분 (방법 1);  $m/z$  584  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 1.25-1.45 (2H, 중첩 m), 1.68-1.78 (2H, 중첩 m), 1.88-2.03 (2H, 중첩 m), 2.27 (6H, s), 2.51-2.59 (3H, 중첩 m), 2.92-2.99 (2H, 중첩 m), 3.77 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.86 (1H, d), 6.85 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, m), 7.49-7.68 (7H, 중첩 m), 8.22 (1H, s), 11.04 (1H, s), 12.28 (1H, s).

[0402]

[0403]

실시예 48:

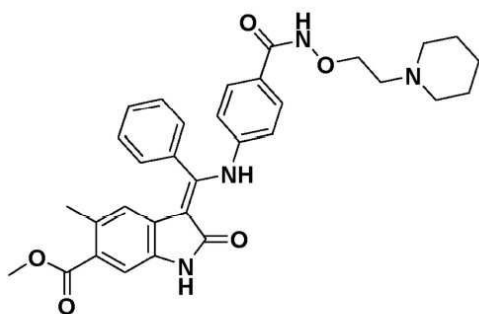


(Z)-메틸 3-((((N-(2-(다이메틸아미노)에톡시)설파모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1A

$R^t$  1.65 분 (방법 1);  $m/z$  551  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 2.09 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.39 (2H, t), 3.76 (3H, s), 3.89 (2H, t), 5.64 (1H, s), 6.96 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.52-7.73 (7H, 중첩 m), 8.20 (1H, s), 10.94 (1H, s), 12.25 (1H, s).

[0404]

[0405] 실시예 49:



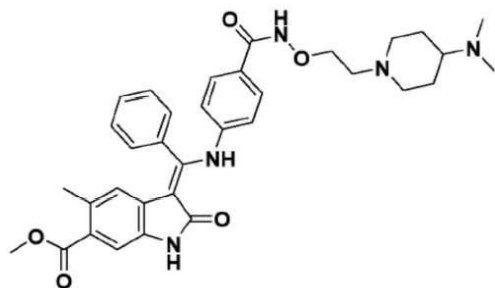
(Z)-메틸 5-메틸-2-옥소-3-(페닐((4-((2-(피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.73 분 (방법 1);  $m/z$  555  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 1.33-1.39 (2H, 중첩 m), 1.42-1.52 (4H, 중첩 m), 2.13 (3H, s), 2.34-2.44 (4H, 중첩 m), 2.53 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.56 (4H, 중첩 m), 7.57-7.69 (3H, 중첩 m), 8.20 (1H, s), 10.89 (1H, s), 12.21 (1H, s).

[0406]

[0407] 실시예 50:



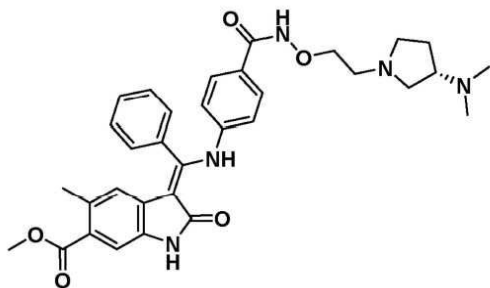
(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트

경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.33 분 (방법 1);  $m/z$  598  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 1.30-1.43 (2H, 중첩 m), 1.68-1.76 (2H, 중첩 m), 1.89-2.01 (2H, 중첩 m), 2.10-2.19 (5H, 중첩 m), 2.22 (6H, s), 2.90-2.98 (2H, 중첩 m), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.57 (4H, 중첩 m), 7.57-7.68 (3H, 중첩 m), 8.22 (1H, s), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s). (사라진 1H-용매에 의해 방해받은 것으로 추정됨).

[0408]

[0409] 실시예 51:



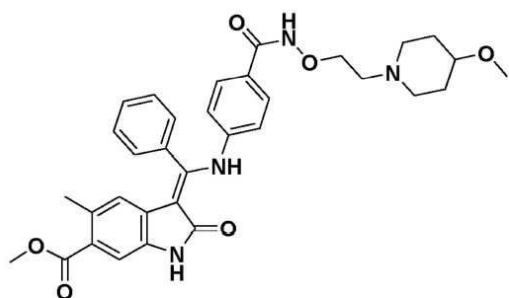
(S,Z)-메틸 3-(((4-((2-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트

경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.32 분 (방법 1);  $m/z$  584  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 1.59 (1H, m), 1.82 (1H, m), 2.08-2.17 (9H, 중첩 m), 2.35 (1H, m), 2.55-2.79 (5H, 중첩 m), 3.75 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.56 (4H, 중첩 m), 7.57-7.70 (3H, 중첩 m), 8.20 (1H, s), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s). (사라진 1H-용매에 의해 방해받은 것으로 추정됨).

[0410]

[0411] 실시예 52:

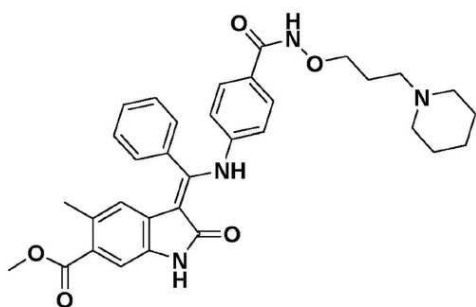


(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1C

$R^t$  2.05 분 (방법 2);  $m/z$  585  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 1.30-1.43 (2H, 중첩 m), 1.75-1.83 (2H, 중첩 m), 2.06-2.16 (5H, 중첩 m), 2.53 (1H, m), 2.68-2.76 (2H, 중첩 m), 3.07-3.17 (2H, 중첩 m), 3.21 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.57 (4H, 중첩 m), 7.57-7.68 (3H, 중첩 m), 8.34 (1H, s), 10.89 (1H, s), 12.21 (1H, s).

[0412]

[0413] 실시예 53:

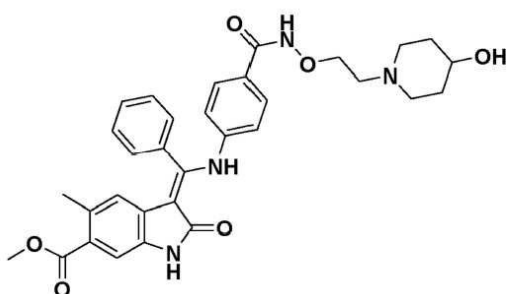


(Z)-메틸 5-메틸-2-옥소-3-(페닐((4-((3-(피페리딘-1-일)프로폭시)카바모일)페닐)아미노)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.77 분 (방법 1);  $m/z$  569  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 1.32-1.41 (2H, 중첩 m), 1.43-1.53 (4H, 중첩 m), 1.72 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.26-2.40 (6H, 중첩 m), 3.76 (3H, s), 3.85 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.88 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.48-7.57 (4H, 중첩 m), 7.59-7.69 (3H, 중첩 m), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s).

[0414]

[0415] 실시예 54:



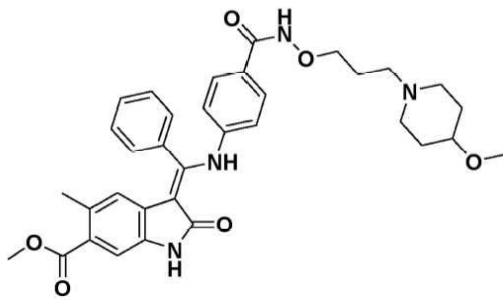
(Z)-메틸 3-(((4-((2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 포름에이트  
경로 코드\* : 1C

$R^t$  1.60 분 (방법 1);  $m/z$  571  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$  : 1.27-1.40 (2H, 중첩 m), 1.48 (1H, m), 1.60-1.70 (2H, 중첩 m), 1.81 (1H, m), 2.07 (1H, 중첩 m), 2.13 (3H, s), 2.70-2.84 (2H, 중첩 m), 3.10 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.85 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.47-7.56 (4H, 중첩 m), 7.58-7.67 (3H, 중첩 m), 8.31 (2H, s), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s).

[0416]



[0417] 실시예 55:

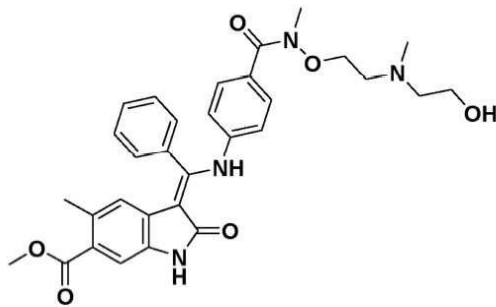


(Z)-메틸 3-((((3-(4-메톡시피페리딘-1-일)프로폭시)카바모일)페닐)아미노)-(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1B

$R^t$  1.74 분 (방법 1);  $m/z$  599  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.31-1.43 (2H, 중첩 m), 1.70 (2H, m), 1.76-1.83 (2H, 중첩 m), 1.96-2.09 (2H, 중첩 m), 2.14 (3H, s), 2.36 (2H, t), 2.60-2.70 (2H, 중첩 m), 3.14 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.84 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.88 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.48-7.57 (4H, 중첩 m), 7.59-7.69 (3H, 중첩 m), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s).

[0418]

[0419] 실시예 56:

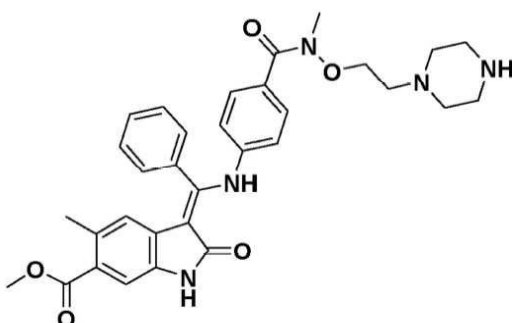


(Z)-메틸 3-((((2-(2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)-(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1D

$R^t$  1.61 분 (방법 1);  $m/z$  559  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.06 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.32-2.38 (4H, 중첩 m), 3.22 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.26 (1H, m), 5.62 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.57-7.69 (3H, 중첩 m), 10.84 (1H, s), 12.22 (1H, s).

[0420]

[0421] 실시예 57:



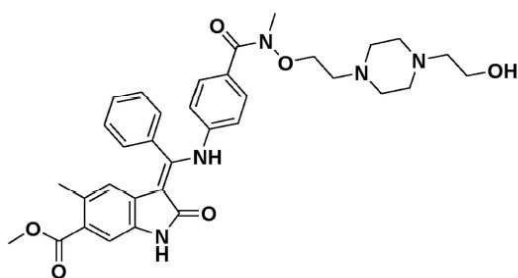
(Z)-메틸 5-메틸-3-((((2-(피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)-(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1D

$R^t$  1.51 분 (방법 1);  $m/z$  570  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 2.14 (3H, s), 2.26-2.34 (6H, 중첩 m), 2.77-2.79 (4H, 중첩 m), 3.21 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.79 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.43 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.57-7.69 (3H, 중첩 m), 10.87 (1H, s), 12.22 (1H, s).

[0422]

[0423]

실시예 58:



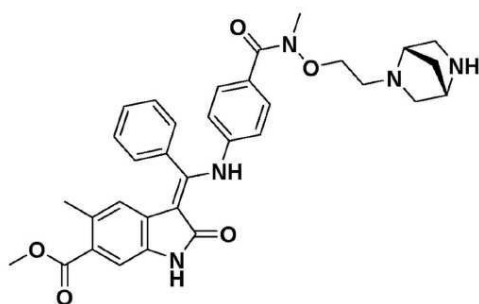
$R^t$  1.56 분 (방법 1);  $m/z$  614  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 2.14 (s, 3H), 2.17-2.44 (12H, 중첩 m), 3.21 (3H, s), 3.48 (2H, m), 3.70-3.83 (5H, 중첩 m), 4.36 (1H, m), 5.62 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.56-7.69 (3H, 중첩 m), 10.88 (1H, s), 12.22 (1H, s).

(Z)-메틸 3-((((4-((2-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1D

[0424]

[0425]

실시예 59:



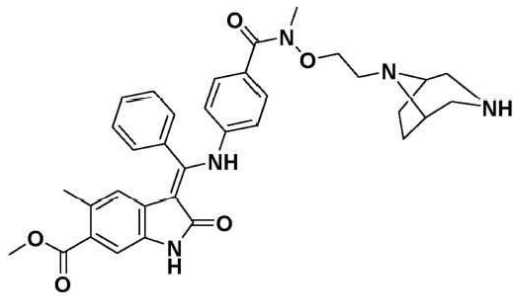
$R^t$  1.42 분 (방법 1);  $m/z$  582  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 1.38 (1H, m), 1.53 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.21 (1H, m), 2.42-2.54 (2H, 중첩 m), 2.58-2.70 (2H, 중첩 m), 2.85 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.70 (2H, t), 3.75 (3H, s), 5.61 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.57-7.68 (3H, 중첩 m), 10.87 (1H, s), 12.22 (1H, br. s).

(Z)-메틸 3-((((4-((2-((1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1D

[0426]

[0427]

실시예 60:



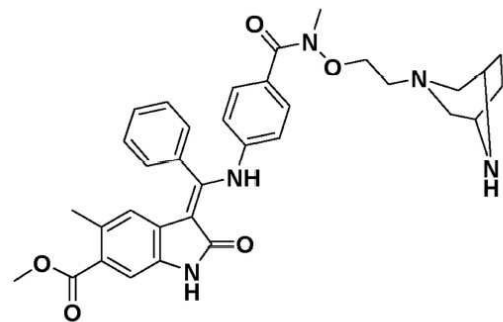
(Z)-메틸 3-((((4-((2-(3,8-  
다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-  
일)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌  
)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1D

$R^t$  1.47 분 (방법 1);  $m/z$  596  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 1.56-  
1.65 (2H, 중첩 m), 1.66-1.75  
(2H, 중첩 m), 2.13 (3H, s), 2.22  
(2H, t), 2.64-2.70 (2H, 중첩 m),  
2.89-2.94 (2H, 중첩 m), 3.22  
(3H, s), 3.72-3.78 (5H, 중첩 m),  
5.60 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.36  
(1H, s), 7.45 (2H, m), 7.53 (2H,  
m), 7.57-7.70 (3H, 중첩 m),  
10.88 (1H, s), 12.23 (1H, s),  
(사라진 2H-용매와 중첩된 것으로  
추정됨).

[0428]

[0429]

실시예 61:



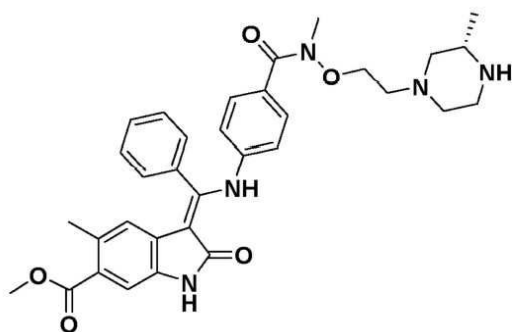
(Z)-메틸 3-((((4-((2-(3,8-  
다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-  
일)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌  
)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1D

$R^t$  1.65 분 (방법 1);  $m/z$  596  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 1.57  
1.67 (4H, 중첩 m), 2.04-2.10  
(2H, 중첩 m), 2.14 (3H, s), 2.27  
(2H, t), 2.45-2.48 (2H, 중첩 m),  
3.21 (3H, s), 3.39-3.45 (2H,  
중첩 m), 3.74 (2H, t), 3.75 (3H,  
s), 5.62 (1H, s), 6.86 (2H, m),  
7.32-7.42 (3H, 중첩 m), 7.52  
(2H, m), 7.56-7.70 (3H, 중첩 m),  
10.87 (1H, s), 12.21 (1H, s).

[0430]



[0431] 실시예 62:



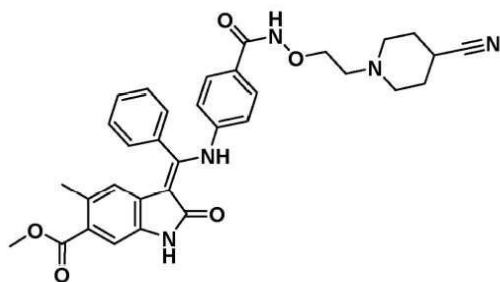
$R^t$  1.56 분 (방법 1);  $m/z$  584  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 0.88  
(3H, d), 1.43 (1H, m), 1.75 (1H,  
m), 2.13 (3H, s), 2.25 (2H, t),  
2.73 (1H, m), 3.21 (3H, s),  
3.71-3.83 (5H, 중첩 m), 5.61  
(1H, s), 6.85 (2H, m), 7.36 (1H,  
s), 7.44 (2H, m), 7.53 (2H, m),  
7.56-7.69 (3H, 중첩 m), 10.87  
(1H, s), 12.24 (1H, s), (사라진  
4H-용매와 중첩된 것으로 추정됨).

(*S,Z*)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(3-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\*: 1D

[0432]

[0433] 실시예 63:

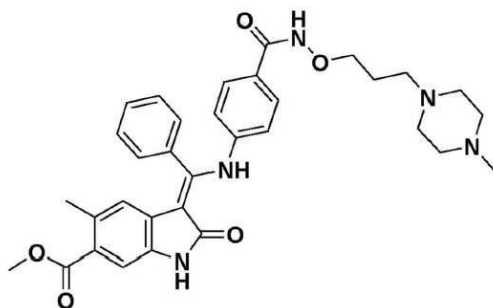


(*Z*)-메틸 3-(((4-((2-(4-사이아노피페리딘-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트, 0.4 포름에이트  
경로 코드\*: 1C

$R^t$  1.70 분 (방법 1);  $m/z$  580  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 1.60-  
1.72 (2H, 중첩 m), 1.77-1.87  
(2H, 중첩 m), 2.13 (3H, s), 2.32  
(2H, m), 2.52-2.63 (4H, 중첩 m),  
2.83 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.92  
(2H, t), 5.62 (1H, s), 6.87 (2H,  
m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.56 (4H,  
중첩 m), 7.58-7.68 (3H, 중첩 m),  
8.15 (0.4H, s), 10.88 (1H, s),  
12.21 (1H, s).

[0434]

[0435] 실시예 64:



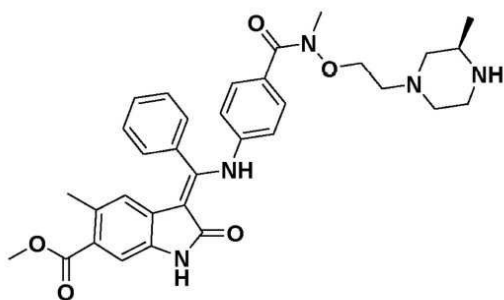
(*Z*)-메틸 5-메틸-3-(((4-((3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\*: 1B

$R^t$  1.42 분 (방법 1);  $m/z$  584  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 1.70  
(2H, m), 2.13 (6H, s), 2.21-2.42  
(10H, 중첩 m), 3.75 (3H, s),  
3.84 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.86  
(2H, m), 7.36 (1H, s), 7.48-7.56  
(4H, 중첩 m), 7.57-7.68 (3H,  
중첩 m), 10.88 (1H, s), 12.22  
(1H, s).

[0436]

[0437] 실시예 65:

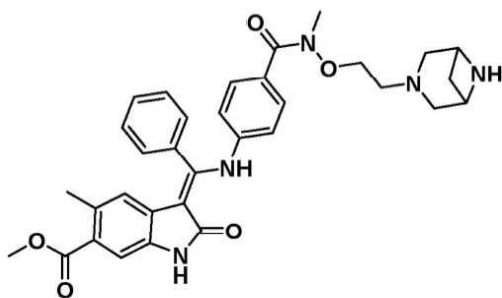


(*R,Z*)-메틸 5-메틸-3-(((4-(메틸(2-(3-메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1D

$R^t$  1.54 분 (방법 1);  $m/z$  584  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 0.88 (3H, d), 1.43 (1H, m), 1.75 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.24 (2H, t), 2.51-2.60 (2H, 중첩 m), 2.72 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.72-3.83 (5H, 중첩 m), 5.61 (1H, s), 6.84 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.57-7.69 (3H, 중첩 m), 10.87 (1H, s), 12.24 (1H, s), (사라진 2H-용매와 중첩된 것으로 추정됨).

[0438]

[0439] 실시예 66:



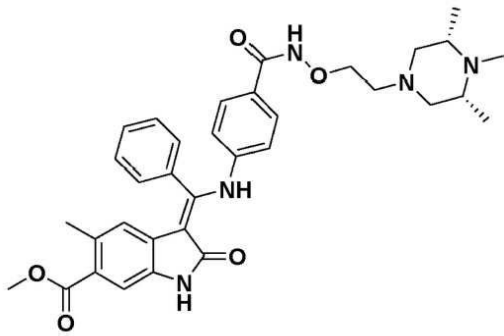
(*Z*)-메틸 3-(((4-((2-(3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)에톡시)(메틸)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트  
경로 코드\* : 1D

$R^t$  1.57 분 (방법 1);  $m/z$  582  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$ : 1.70 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.25 (1H, m), 2.51-2.57 (3H, 중첩 m), 2.79-2.87 (2H, 중첩 m), 3.23 (3H, s), 3.42-3.48 (2H, 중첩 m), 3.75 (3H, s), 3.81 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.83 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.57-7.69 (3H, 중첩 m), 10.87 (1H, s), 12.17 (1H, br s).  
(사라진 1H-용매와 중첩된 것으로 추정됨).

[0440]

[0441]

실시예 67:



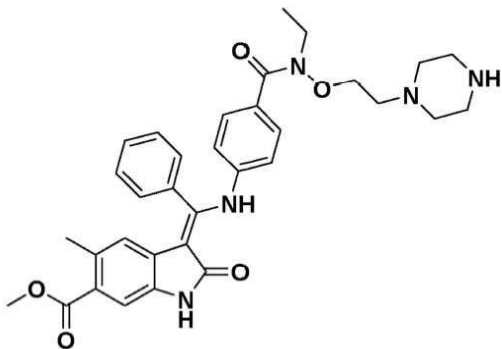
(Z)-메틸 5-메틸-2-옥소-3-(페닐((4-((2-((3R,5S)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1C

[0442]

[0443]

실시예 68:



(Z)-메틸 3-(((4-(에틸(2-(피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로 코드\* : 1B

[0444]

R<sup>t</sup> 2.05 분 (방법 1); *m/z* 598

(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ : 0.95

(6H, d), 1.77 (2H, t), 2.04-2.17

(8H, 중첩 m), 2.76 (2H, m), 3.76

(3H, s), 3.92 (2H, t), 5.62 (1H,

s), 6.88 (2H, m), 7.37 (1H, s),

7.49-7.58 (4H, 중첩 m), 7.58-

7.70 (3H, 중첩 m), 8.25 (1H, s),

10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s),

(사라진 2H-용매와 중첩된 것으로

추정됨).

R<sup>t</sup> 1.57 분 (방법 1); *m/z* 584

(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR δ : 1.13

(3H, t), 2.13 (3H, s), 2.16-2.24

(4H, 중첩 m), 2.27 (2H, t),

2.60-2.68 (4H, 중첩 m), 3.64

(2H, m), 3.73-3.78 (5H, 중첩 m),

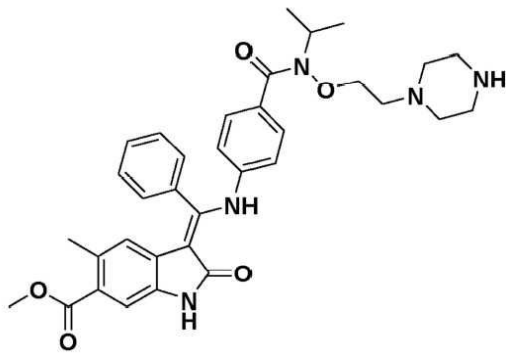
5.61 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.37

(1H, s), 7.41 (2H, m), 7.52 (2H,

m), 7.57-7.69 (3H, 중첩 m),

10.87 (1H, s), 12.24 (1H, s).

[0445] 실시예 69:



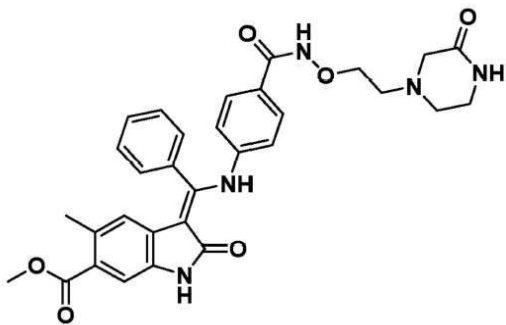
(Z)-메틸 3-(((4-(아이소프로필(2-(피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-5-메틸-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로\* : 1B

$R^t$  1.59 분 (방법 1);  $m/z$  598  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 1.18  
(6H, d), 2.14 (3H, s), 2.16-2.25  
(4H, 중첩 m), 2.26 (2H, t),  
2.60-2.69 (4H, 중첩 m), 3.71  
(2H, t), 3.75 (3H, s), 4.30 (1H,  
m), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m),  
7.29-7.39 (3H, 중첩 m), 7.53  
(2H, m), 7.56-7.69 (3H, 중첩 m),  
10.87 (1H, s), 12.23 (1H, s).

[0446]

[0447] 실시예 70:



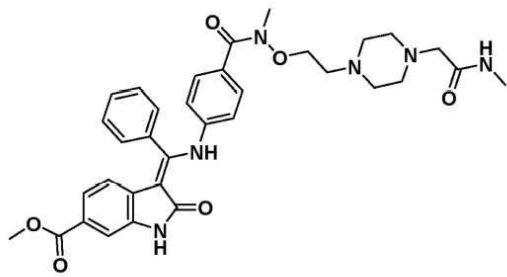
(Z)-메틸 5-메틸-2-옥소-3-(((4-((2-(3-옥소피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)인돌린-6-카복실레이트

경로\* : 1C

$R^t$  1.61 분 (방법 1);  $m/z$  570  
( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  : 2.13  
(3H, s), 2.59-2.67 (4H, 중첩 m),  
3.02 (2H, br s), 3.13 (2H, m),  
3.75 (3H, s), 3.95 (2H, m), 5.62  
(1H, s), 6.88 (2H, m), 7.36 (1H,  
s), 7.51-7.56 (4H, 중첩 m),  
7.59-7.69 (3H, 중첩 m), 7.72  
(1H, br s), 10.89 (1H, s), 11.58  
(1H, br s), 12.22 (1H, s).

[0448]

[0449] 실시예 71:



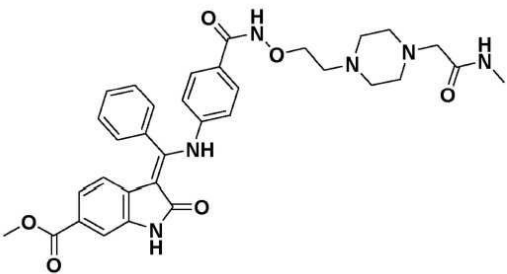
(Z)-메틸 3-((((4-(메틸(2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로\*: 1D

$R^t$  1.56 분 (방법 1);  $m/z$  627  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 2.24-2.36 (10H, 중첩 m), 2.59 (3H, d), 2.87 (2H, s), 3.21 (3H, s), 3.75-3.80 (5H, 중첩 m), 5.87 (1H, d), 6.85 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.40-7.44 (3H, 중첩 m), 7.51-7.55 (3H, 중첩 m), 7.57-7.67 (3H, 중첩 m), 11.03 (1H, s), 12.28 (1H, s).

[0450]

[0451] 실시예 72:



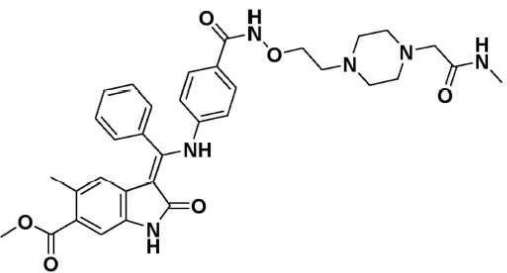
(Z)-메틸 3-((((2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로\*: 1C

$R^t$  1.52 분 (방법 1);  $m/z$  613  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 2.35-2.58 (10H, 중첩 m), 2.60 (3H, d), 2.86 (2H, br s), 3.77 (3H, s), 3.93 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.87 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.51-7.55 (4H, 중첩 m), 7.57-7.68 (4H, 중첩 m), 11.04 (1H, s), 11.56 (1H, br s), 12.28 (1H, s).

[0452]

[0453] 실시예 73:



(Z)-메틸5-메틸-3-((((4-(2-(4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)에톡시)카바모일)페닐)아미노)(페닐)메틸렌)-2-옥소인돌린-6-카복실레이트

경로\*: 1C

$R^t$  1.57 분 (방법 1);  $m/z$  627  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  NMR  $\delta$ : 2.14 (3H, s), 2.34-2.54 (8H, 중첩 m), 2.55 (2H, t), 2.60 (3H, s), 2.70 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.94 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.38 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.50-7.55 (4H, 중첩 m), 7.57-7.68 (4H, 중첩 m), 10.90 (1H, s), 11.56 (1H, br s), 12.22 (1H, s).

[0454]

[0455] 생물학적 시험: 실험 방법

[0456] 효소 억제 분석



- [0457] 본원에 개시한 화합물의 효소 억제 활성을 ADP-Glo™ 분석(Promega, UK)을 이용하여 측정하였다. FGFR1, PDGFR α, PDGFR β 및 VEGFR2에 대한 분석을 40 mM 트리스(pH 7.5), 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1 mg/ml BSA 및 1 mM DTT를 함유하는 버퍼 중에서 실시하였고; 한편 FGFR3 및 VEGFR1에 대한 분석을 2 mM MnCl<sub>2</sub>를 보충한 상기 버퍼 중에서 실시하였다.
- [0458] *FGFR1 효소 억제*
- [0459] FGFR1(FGFR1 키나아제 효소 시스템: Promega)에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성을, FGFR1 단백질(3.12 ng/ml, 2 μl), 기질(Poly(4:1 Glu<sub>4</sub>, Tyr<sub>1</sub>), 100 ng/ml, 2 μl)과 시험 화합물(각각 3 μM, 0.67 μM, 0.15 μM, 0.033 μM, 0.0073 μM, 0.0016 μM, 0.0036 μM 또는 0.00008 μM로 2 μl)을 혼합하여 25℃에서 90 분 동안 평가하였다. 그 다음 ATP(50 μM, 2 μl)을 첨가하여 키나아제 반응을 개시시키고 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. ADP-Glo™ 시약을 40 분(8 μl) 동안 첨가하고 난 다음 마이크로플레이트 판독기(EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer)에서의 검출에 앞서 발현 시약(16 μl)을 첨가하였다.
- [0460] *FGFR3 효소 억제*
- [0461] FGFR3(FGFR3 키나아제 효소 시스템: Promega)에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성을, FGFR3 단백질(12.5 ng/ml, 2 μl), 기질(Poly(Ala<sub>6</sub>, Glu<sub>2</sub>, Lys<sub>5</sub>, Tyr<sub>1</sub>), 100 ng/ml, 2 μl)과 시험 화합물(각각 3 μM, 0.67 μM, 0.15 μM, 0.033 μM, 0.0073 μM, 0.0016 μM, 0.0036 μM 또는 0.00008 μM로 2 μl)을 혼합하여 25℃에서 90 분 동안 평가하였다. ATP(50 μM, 2 μl)를 첨가하여 키나아제 반응을 개시시키고 혼합물을 25℃에서 90 분 동안 인큐베이션하였다. ADP-Glo™ 시약을 40 분(8 μl) 동안 첨가하고 난 다음 마이크로플레이트 판독기(EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer)에서의 검출에 앞서 발현 시약(16 μl)을 첨가하였다.
- [0462] *PDGFR α 효소 억제*
- [0463] PDGFR α(PDGFR α 키나아제 효소 시스템: Promega)에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성을, PDGFR α 단백질(12.5 ng/ml, 2 μl), 기질(Poly(4:1 Glu<sub>4</sub>, Tyr<sub>1</sub>), 100 ng/ml, 2 μl)과 시험 화합물(각각 3 μM, 0.67 μM, 0.15 μM, 0.033 μM, 0.0073 μM, 0.0016 μM, 0.0036 μM 또는 0.00008 μM로 2 μl)을 혼합하여 25℃에서 90 분 동안 평가하였다. ATP(50 μM, 2 μl)를 첨가하여 키나아제 반응을 개시시키고 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. ADP-Glo™ 시약을 40 분(8 μl) 동안 첨가한 다음 마이크로플레이트 판독기(EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer)에서의 검출에 앞서 발현 시약(16 μl)을 첨가하였다.
- [0464] *PDGFR β 효소 억제*
- [0465] PDGFR β(PDGFR β 키나아제 효소 시스템: Promega)에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성을, PDGFR β 단백질(6.25 ng/ml, 2 μl), 기질(Poly(4:1 Glu<sub>4</sub>, Tyr<sub>1</sub>), 100 ng/ml, 2 μl)과 시험 화합물(각각 3 μM, 0.67 μM, 0.15 μM, 0.033 μM, 0.0073 μM, 0.0016 μM, 0.0036 μM 또는 0.00008 μM로 2 μl)을 혼합하여 25℃에서 90 분 동안 평가하였다. ATP(25 μM, 2 μl)를 첨가하여 키나아제 반응을 개시시키고 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. ADP-Glo™ 시약을 40 분(8 μl) 동안 첨가하고 난 다음 마이크로플레이트 판독기(EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer)에서의 검출에 앞서 발현 시약(16 μl)을 첨가하였다.
- [0466] *VEGFR1 효소 억제*
- [0467] VEGFR1(VEGFR1 키나아제 효소 시스템: Promega)에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성을, VEGFR1 단백질(12.5 ng/ml, 2 μl), 기질(IGFIRtide, 100 ng/ml, 2 μl)과 시험 화합물(각각 3 μM, 0.67 μM, 0.15 μM, 0.033 μM, 0.0073 μM, 0.0016 μM, 0.0036 μM 또는 0.00008 μM로 2 μl)을 혼합하여 25℃에서 90 분 동안 평가하였다. ATP(50 μM, 2 μl)를 첨가하여 키나아제 반응을 개시시키고 혼합물을 25℃에서 90 분 동안 인큐베이션하였다. ADP-Glo™ 시약을 40 분(8 μl) 동안 첨가하고 난 다음 마이크로플레이트 판독기(EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer)에서의 검출에 앞서 발현 시약(16 μl)을 첨가하였다.
- [0468] *VEGFR2 효소 억제*
- [0469] VEGFR2(VEGFR2 키나아제 효소 시스템: Promega)에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성을, VEGFR2 단백질(1.56 ng/ml, 2 μl), 기질(Poly(4:1 Glu<sub>4</sub>, Tyr<sub>1</sub>), 100 ng/ml, 2 μl)과 시험 화합물(각각 3 μM, 0.67 μM, 0.15 μM, 0.033 μM, 0.0073 μM, 0.0016 μM, 0.0036 μM 또는 0.00008 μM로 2 μl)을 혼합하여 5℃에서 90 분 동안 평가하였다. ATP(50 μM, 2 μl)를 첨가하여 키나아제 반응을 개시시키고 혼합물을 25℃에서 1hr 동안

인큐베이션하였다. ADP-Glo™ 시약을 40 분(8  $\mu\text{l}$ ) 동안 첨가하고 난 다음 마이크로플레이트 판독기(EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer)에서의 검출에 앞서 발현 시약(16  $\mu\text{l}$ )을 첨가하였다.

[0470] 모든 경우에서, 키나아제는 ATP를 ADP로 전환하고 ADP-Glo™ 시약은 이때 임의의 잔여 ATP를 고갈시킨다. 검출 시약은 다시 생성된 ADP를 ATP로 전환하고 발광으로 검출가능한 루시페라제를 생성한다. 그러므로 발광 신호는 효소 반응에 의해 생산된 ADP 양에 직접적으로 비례하고 화합물 처리 후 이 신호의 감소는 억제를 입증한다. 각 농도의 화합물에 의해 생성된 억제율을 하기에 나타낸 식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{억제 \%} = 1 - \frac{(\text{Mean}_{\text{Min}} - \text{Mean}_{\text{Inh}})}{(\text{Mean}_{\text{Min}} - \text{Mean}_{\text{Max}})} \times 100$$

[0472] 다음에 억제율을 화합물 농도에 관해 플롯하였고, 상대적 50% 억제농도(RIC50)를 얻어진 농도-반응 곡선으로부터 결정하였다. 이 농도가 일단 결정되면, Ki를 하기 식을 이용하여 계산하였다:

$$Ki = \frac{RIC50}{1 + \left( \frac{[S]}{Km} \right)}$$

#### [0474] 세포 및 기타 시험관내 분석법

[0475] PDGF-BB 유발 정상 인간 폐 섬유아세포(NHFL) 증식

[0476] NHFL(Lonza group Ltd)를 2% FBS(더하여 SingleQuot™ 성장 인자; Lonza)를 보충한 FGM-2 성장 배지에서 최대 90% 밀집도(confluence)로 증식시킨다. 섬유아세포를 수확하고(트립신/EDTA), 성장 배지  $\text{mL}$  당  $25 \times 10^3$ 개로 현탁하고 200  $\mu\text{l}$ 를 96웰 조직 배양 플레이트의 각 웰에 첨가한다( $5 \times 10^3$  개 세포/웰). 24 시간 인큐베이션( $37^\circ\text{C}$ / 5%  $\text{CO}_2$ /95%  $\text{O}_2$ )한 후, 배양 배지 중의 FBS 농도를 0.1%로 감소시켜 세포에 혈청을 굶긴다(24hr). 세포를 1 시간 동안 시험화합물과 함께 예비-인큐베이션한 다음, 48hr 동안 rhuPDGF-BB(100 ng/mL, R&D Systems)로 자극한다. 세포 증식을 BrdU 도입(세포 증식 색체계측 ELISA, Roche)으로 평가한다. 각 농도에서 시험 화합물에 의한 rhuPDGF-BB-유발 NHFL 증식의 억제율을 비히클 대조군(기준 증식)에 대한 비교로 시험 화합물의 각 농도에서의 rhuPDGF-BB에 의해 달성된 백 분율로 계산한다. 상대 50% 억제농도(RIC<sub>50</sub>)를 얻어진 농도-반응 곡선으로부터 결정한다.

[0477] PDGF-BB/FGF-베이직 유발 MRC-5 태아 인간 폐 섬유아세포 증식

[0478] MRC-5 섬유아세포(LGC Standards)를 10% FBS가 보충된 DMEM 배지에서 최대 90% 밀집도로 증식시킨다. 세포를 수확하고(트립신/EDTA), 성장 배지  $\text{mL}$  당  $25 \times 10^3$ 개로 현탁하고 200  $\mu\text{l}$ 를 96웰 조직 배양 플레이트의 각 웰에 첨가한다( $5 \times 10^3$  개 세포/웰). 24hr 인큐베이션( $37^\circ\text{C}$ /5%  $\text{CO}_2$ /95%  $\text{O}_2$ )한 후, 성장 배양을 0.1% FBS를 함유하는 배지로 교체하여 세포에 혈청을 굶긴다(3 시간). 다음에 세포를 1 시간 동안 시험 화합물과 함께 예비-인큐베이션한 다음, 48 시간 동안 rhuPDGF-BB(100 ng/mL, R&D Systems) 또는 rhuFGF-베이직(5ng/mL; R&D Systems)으로 자극한다. 세포 증식을 BrdU 도입(세포 증식 색체계측 ELISA, Roche)으로 평가한다. 각 농도에서 시험 화합물에 의한 rhuPDGF-BB/rhuFGF-유발 MRC-5 증식의 억제율을 비히클 대조군(기준 증식)에 대한 비교로 시험 화합물의 각 농도에서의 rhuPDGF-BB/FGF-베이직에 의해 달성된 백분율로 계산한다. 상대 50% 억제농도(RIC<sub>50</sub>)를 얻어진 농도-반응 곡선으로부터 결정한다.

[0479] VEGF<sub>165</sub>/FGF-베이직 유발 내피 세포 증식

[0480] TeLoHAEC(텔로머라제 불멸화 인간 대동맥 내피 세포; ATCC)를 내피 세포 기아 배지(FGF와 VEGF 성장 인자 없이, 0.5% FBS)에서 웰(100  $\mu\text{l}$ ) 당 4000개 세포의 세포 밀도로 96 웰 조직 배양 플레이트에 파종하고 3 시간 동안 배양( $37^\circ\text{C}$ /5%  $\text{CO}_2$ /95%  $\text{O}_2$ )한다. 세포를 1 시간 동안 시험 화합물과 함께 예비-인큐베이션한 다음 48 시간 동안 rhuVEGF<sub>165</sub>(10 ng/mL, R&D Systems) 또는 rhuFGF-베이직(5ng/mL, R&D Systems)으로 자극한다. 세포 증식을 BrdU 도입(세포 증식 색체계측 ELISA, Roche)으로 평가한다. 각 농도에서 시험 화합물에 의한 rhuVEGF<sub>165</sub>/rhuFGF-베이



직-유발 TeloHAEC 증식의 억제율을 비히클 대조군(기준 증식)에 대한 비교로 시험 화합물의 각 농도에서의 rhuVEGF<sub>165</sub>/FGF-베이직에 의해 달성된 백 분율로 계산한다. 상대 50% 억제농도(RIC50)를 얻어진 농도-반응 곡선으로부터 결정한다.

[0481] 섬유아세포에서 PDGFR $\beta$ 의 PDGF-BB 유발 인산화

[0482] HTRF(Homogeneous Time Resolved Fluorescence) 포스포-PDGFR $\beta$ (Tyr751) 세포 분석 키트(Cisbio)를 사용하여 PDGFR $\beta$  인산화에 대한 시험 화합물의 억제 효과를 평가하기 위해 MRC-5/NHLF/NIH-3T3s(마우스 배아 섬유아세포, LGC Standards)를 사용하였다. MRC-5/NHLFs를 각각 DMEM 성장 배지(10% FBS) 또는 FGM-2 성장 배지(2% FBS)에서 웰 당 10000개 세포의 세포밀도로 96 웰 조직 배양 플레이트에 파종하고 48 시간 동안 배양(37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>)하였다. NIH-3T3s를 DMEM 성장 배지(10% FBS)에서 웰 당 7000개 세포의 세포밀도로 96 웰 조직 배양 플레이트에 파종하고 48hr 동안 배양(37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>)하였다. 세포 배지를 각각 0.1% FBS 함유 기아 배지로 교체하고, 플레이트를 MRC-5/NHLFs의 경우 24hr(37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>) 그리고 NIH-3T3s의 경우 3hr 동안 추가 인큐베이션하였다. 세포를 1hr 동안 시험 화합물과 함께 예비-인큐베이션한 다음 5 분 동안 rhuPDGF-BB(25-50 ng/ml, R&D Systems)로 그리고 NIH-3T3s의 경우 rmPDGF-BB(25 ng/ml, Life Technologies)로 자극하였다. 배지를 흡인하고 HTRF 분석 키트에서 제공하는 50  $\mu$ l 용해 버퍼를 첨가하여 세포를 즉시 용해하였다. 각 웰에서 16 $\mu$ l의 세포 용해물을 흰색 저 부피 384 웰 플레이트로 옮기고 적절 키트 시약을 키트 사용설명서에 따라 첨가하였다. PDGFR $\beta$ 의 인산화를 665nm와 620nm에서 관측된 형광의 비로 계산하여 정량하였다. 시험 화합물에 의한 rPDGF-BB 유발 PDGFR $\beta$  인산화의 억제율을 비히클 대조군에 대한 비교로 시험 화합물의 각 농도에서 rPDGF-BB에 의해 달성된 백 분율로 계산하였다. 상대 50% 억제농도(RIC50)를 얻어진 농도-반응 곡선으로부터 결정하였다.

[0483] 내피 세포에서 VEGFR2의 VEGF165 유발 인산화

[0484] HTRF(Homogeneous Time Resolved Fluorescence) 포스포-VEGFR2(Tyr1175) 세포 분석 키트(Cisbio)를 사용하여 EGFR2 인산화에 관한 시험 화합물의 억제 효과를 평가하기 위해 TeloHAECs(텔로머라제 불멸화 인간 대동맥 내피 세포; ATCC)를 사용하였다. TeloHAECs를 내피 성장 배지(ATCC; 2% FBS) 중의 웰 당 12000개 세포의 세포 밀도로 96 웰 조직 배양 플레이트에 파종하고 48hr(37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>) 동안 배양하였다. 세포 배지를 0.5% FBS 함유 기아 배지(VEGF 및 FGF 성장 인자 없이)로 교체하고 플레이트를 24 시간(37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>) 동안 추가 인큐베이션하였다. 세포를 1 시간 동안 시험 화합물과 함께 예비-인큐베이션하고 뒤이어 5 분 동안 rhuVEGF<sub>165</sub>(50 ng/ml, R&D Systems)로 자극하였다. 배지를 흡인하고 HTRF 분석 키트에서 제공하는 50  $\mu$ l 용해 버퍼를 첨가하여 세포를 즉시 용해하였다. 각 웰에서 16 $\mu$ l의 세포 용해물을 흰색 저 부피 384 웰 플레이트로 옮기고 전매(propriety) 키트 시약을 키트 사용설명서에 따라 첨가하였다. VEGFR2의 인산화를 665nm와 620nm에서 관측된 형광의 비로 계산하여 정량하였다. 시험 화합물에 의한 rhuVEGF<sub>165</sub> 유발 VEGFR2 인산화의 억제율을 비히클 대조군에 대한 대비로 시험 화합물의 각 농도에서 rhuVEGF<sub>165</sub>에 의해 달성된 백 분율로 계산하였다. 상대 50% 억제농도(RIC50)를 얻어진 농도-반응 곡선으로부터 결정하였다.

[0485] 섬유아세포 겔 수축 분석

[0486] NHLF를 2% FBS(이에 더하여 SingleQuot™ 성장 인자)가 보충된 FGM-2 성장 배지(Lonza) 중에서 최대 90% 밀도로 증식시킨다. 섬유아세포를 수확하고(트립신/EDTA) 무혈청 배지 ml 당 1x10<sup>6</sup>개로 현탁한다. 세포 수축 분석 키트(Cell Biolabs)에 근거하여, 키트 사용설명서에 따라 1파트의 세포 현탁액 + 4파트의 콜라겐 겔 용액으로 혼합하여 세포 격자를 제조한다. 콜라겐 격자의 0.9 ml의 분취액(aliquots)을 1.5 ml의 원심 분리 튜브에 첨가하고 시험 화합물의 최종 분석 농도로 처리한다. 그런 다음 화합물 처리 격자 250  $\mu$ l를 48 웰 조직 배양 플레이트(시험 농도 당 3벌)의 각 웰로 분주한다. 플레이트를 90 분(37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>) 동안 인큐베이션하여 겔이 중합되도록 한다. 다음에 최종 분석 농도의 시험 화합물을 함유하는 무혈청 배지 250  $\mu$ l를 각각의 상응하는 겔에 첨가한다. 추가 30 분 인큐베이션한 후, 겔을 TGF $\beta$ 1(10 ng/ml; R&D Systems)로 자극한다. 24 hr의 인큐베이션 기간(37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>)을 거친 후, 각각의 개별 겔을 꺼내고 정밀 저울에서 계량한다. 각 농도에서 시험 화합물의 효과를 비히클 처리 기준 수축 대비 TGF $\beta$ 1 유발 수축의 역 백 분율로 나타낸다.

[0487] 섬유아세포 IL-6 방출 분석

- [0488] NHLF를 2% FBS(이에 더하여 SingleQuot™ 성장 인자)가 보충된 FGM-2 성장 배지(Lonza) 중에서 최대 90% 밀도로 증식시킨다. 섬유아세포를 수확하고(트립신/EDTA) 성장 배지  $\text{ml}$  당  $50 \times 10^3$  개로 현탁하고 200  $\mu\text{l}$ 를 96 웰 조직 배양 플레이트의 웰( $10 \times 10^3$  개 세포/웰) 당 첨가한다. 24 시간 인큐베이션( $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2/95\% \text{O}_2$ )한 후, 배지 FBS 농도를 0.1%로 감소시켜 세포에게 혈청을 굶긴다(24 hr). 세포를 1hr 동안 시험 화합물과 함께 사전-인큐베이션한 다음, 24hr 동안  $\text{TGF} \beta 1$  (5 ng/ml, R&D Systems)으로 자극한다. 샌드위치 ELISA(Duo-set, R&D systems)로 IL-6 농도 측정을 위해 무세포 상청액을 회수한다. IL-6 생성 억제율 비히클 대조군에 대한 대비로 시험 화합물의 각 농도에서의 5ng/ml  $\text{TGF} \beta 1$ 에 의해 달성되는 백 분율로 계산한다. 상대 50% 억제농도( $\text{RIC}_{50}$ )를 얻어진 농도-반응 곡선으로부터 결정한다.
- [0489] *비만 세포 아포토시스*
- [0490] 비만 세포를 100 ng/ml의 SCF와 10 ng/ml의 IL-6가 보충된 성장 배지 중에서 8주 동안 제대혈 CD34+ 세포(Lonza)에서 분화시킨다. 비만 세포를 384 웰 흰색 투명 바닥 플레이트에 SCF(100 ng/ml) 함유 성장 배지 중의 2500개 내지 10000개 세포/웰로 파종한다. 아포토시스의 양성 대조군으로서, 8개 웰을 SCF 결핍 성장 배지 중에서 인큐베이션한다. 세포를 24hr 동안 시험 화합물 또는 비히클과 함께 인큐베이션한다( $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2/95\% \text{O}_2$ ). 발광 신호를 판독하기 전에, 카스파제-3/7 발광 기질(Caspase-Glo 3/7 Assay, Promega)을 상기 세포에 첨가하고 실온에서 30 분 동안 인큐베이션한다. 시험 화합물에 의한 아포토시스의 유발을 비히클(기준 아포토시스)과 대비하여 시험 화합물의 각 농도에 대한 SCF의 부재시 인큐베이션된 세포(최대 아포토시스 반응)에 의해 달성되는 백 분율로 계산한다. 상대적 50% 억제농도( $\text{RIC}_{50}$ )를 얻어진 농도-반응 곡선으로부터 결정한다.
- [0491] *세포 생존율에 대한 시험 화합물의 효과*
- [0492] MRC-5 세포를 DMEM 성장 배지(10% FBS) 중의 웰 당  $12 \times 10^3$  개 세포의 세포 밀도로 흰색 투명 바닥(형광/발광 판독용) 또는 투명(비색 판독용) 96 웰 조직 배양 플레이트에 파종하였다. 24 시간 인큐베이션( $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2/95\% \text{O}_2$ )한 후, 성장 배지를 0.1% FBS에 더하여 시험 화합물/비히클을 함유하는 배지로 교체하고 추가 48시간 동안 인큐베이션하였다. 색체계측 MTT 분석(세포 대사 활성의 평가) 경우, 각 웰로부터의 상청액을 흡인하고, 100  $\mu\text{l}$ /웰의 신선한 배지(0.1% FBS) 및 10  $\mu\text{l}$ /웰의 5 mg/ml MTT을 교체하였다. 1 시간의 인큐베이션( $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2/95\% \text{O}_2$ ) 기간을 거친 후, 배지를 흡인하고 100% DMSO(100  $\mu\text{l}$ )를 각 웰에 첨가하였다. 550 nm에서의 흡광도를 판독하기 전에 플레이트를 15 분 동안 가볍게 흔들었다. (흡광도 값에서의 감소로 나타나는) 세포 생존도 손상을 비히클(0.5% DMSO) 처리 세포와 대비하여 각 화합물 농도에 관해 계산하였다. 카스파제-Glo 3/7 분석(Promega)과 연계하여 멀티톡스-플루오르 다중 세포독성(MultiTox-Fluor Multiplex Cytotoxicity) 분석을 이용하여 세포 세포독성/생존도 및 아포토시스를 측정하였다. 멀티톡스-플루오르 다중 세포독성 분석은 세포 개체군 중의 생존 및 사망 세포의 상대적 숫자를 동시에 측정하는 단일-시약-부가 형광 분석이다. 이 분석은 세포 생존도 및 세포 독성도의 비율계량, 역상관관계 측정치를 제공한다. 생존 세포 대 사망 세포의 비율은 세포 개수와 독립적이고, 그러므로, 데이터를 정규화하는데 사용될 수 있다. "애드-믹스-측정(add-mix-measure)" 포맷에서 단일 카스파제-Glo® 3/7 시약의 첨가는 결과적으로 세포 용해, 뒤이어 기질의 카스파제 절단 및 "글로우형(glow-type)" 발광 신호의 생성을 일으킨다. 이 다중 세포독성 분석의 경우, 48hr 화합물 처리 세포로부터의 100  $\mu\text{l}$ 의 세포 상청액을 각 웰로부터 조심하여 옮기고 난 다음 50  $\mu\text{l}$ 의 멀티톡스 시약을 첨가하였다(전매 멀티톡스 시약의 작업 용액을 키트 사용설명서에 따라 10  $\mu\text{l}$ 의 GF-AFC 및 비스 AAF-R110을 10 ml의 분석 버퍼에 희석하여 제조하였음). 하기 2개의 별개 형광 판독을 얻기 전에 세포를 30 분 동안 암실에서 인큐베이션하였다:  $400_{\text{Ex}}/505_{\text{Em}}$  (생존 세포 판독) 및  $485_{\text{Ex}}/520_{\text{Em}}$  (사망 세포 판독). 그 다음, 100  $\mu\text{l}$ 의 상청액을 각 웰에서 조심스럽게 옮기고 50  $\mu\text{l}$ 의 카스파제 3/7 Glo 시약을 세포 플레이트에 첨가하고 암실에서 30 분 동안 인큐베이션하였다. 카스파제 3/7 활성을 형광 신호 판독에 의해 정량하였다. 비히클 처리 대조군 세포 보다 신호의 증가는 증가한 세포 아포토시스를 나타내었다.
- [0493] *섬유아세포에서 근섬유아세포로의 전환 분석*
- [0494] 시험 화합물의 항섬유화 활성을 평가하기 위해, 2가지 별개 프로토콜을 사용하였다. 첫번째에서, 분리된 폐 섬유아세포를 96-웰 플레이트에 3000개 세포/웰로 파종한다. 파종 오(5)일 후, 세포를 리프레이시시키고, 시험 화합물 또는 비히클을 세포에 첨가한다. 한(1) 시간 후,  $\text{TGF}-\beta 1$  (1.25 ng/ml)를 첨가하여 섬유아세포에서 근섬유아

세포로의 전환을 유발한다. 근섬유아세포 전환의 마커인,  $\alpha$  SMA의 발현을 72시간 후 면역염색으로 측정하고, IN Cell Analyzer 2200(GE Healthcare)에서 하이 콘텐츠 이미징으로 평가하고 IN Cell 개발자 소프트웨어(GE Healthcare)와 함께 전매(BioFocus) 알고리즘을 이용하여 정량한다. 알고리즘의 결과치(output)는 염색 강도에 염색 영역을 곱한 것을 나타낸다( $D \times A$  레벨). 잠재 독성의 척도로서, 세포 개수를 정량하고/거나  $\alpha$  SMA를 세포 밀도의 차이에 관해 정규화하기 위해 세포 핵의 동시-염색(co-staining)을 4',6-다이아미디노-2-페닐인돌(DAPI)로 실시한다.

[0495] 다른 프로토콜에서, 분리된 폐 섬유아세포를 96-웰 플레이트에 5100개 세포/웰로 파종한다. 24시간 후, 세포를 추가 24시간 동안 기아 배지로 리프레시시킨다. 시험 화합물 또는 비히클을 세포에 첨가한다. 한(1) 시간 후, TGF- $\beta$  1(0.1 ng/ml)을 첨가하여 섬유아세포에서 근섬유아세포로의 전환을 유발한다. 근섬유아세포 전이의 마커인,  $\alpha$  SMA의 발현을 48시간 후 면역염색으로 측정하고, ImageXpress 마이크로(Molecular Devices)에서 하이 콘텐츠 이미징으로 평가하고 MetaXpress 소프트웨어(Molecular Devices)를 이용하여 정량한다. 양성 세포 비율을 이용하여  $\alpha$  SMA 염색 및 그리하여 섬유아세포의 근섬유아세포 전이 정도를 평가한다. 잠재 독성의 척도로서, 세포 개수를 정량하고/거나  $\alpha$  SMA를 세포 밀도의 차이에 관해 정규화하기 위해 세포 핵의 동시-염색을 4',6-다이아미디노-2-페닐인돌(DAPI)로 실시한다.

[0496] 인간 태아 폐 섬유아세포에서 PDGFR $\beta$ 의 PDGF-BB 유발 인산화에 대한 시험 화합물의 작용 지속기간의 평가

[0497] PDGF-BB 유발 PDGFR $\beta$  인산화에 대한 약물 노출의 효과의 상대적 지속성을 측정하기 위해, MRC-5 인간 태아 폐 섬유아세포 및 PDGFR $\beta$ 의 PDGF-BB 유발 인산화의 수용체 조절을 검출하는, 균질 HTRF(Homogeneous Time Resolved Fluorescence) 포스포-PDGFR $\beta$ (Tyr751) 세포 분석 키트(Cisbio)를 활용하는 세척(washout) 실험을 이용한다.

[0498] 세척 프로토콜

[0499] MRC-5 세포를 처음에 트립신으로 몰아내고 완전 배지(DMEM 성장 배지, 10% FBS)로 중화한다.  $1.2 \times 10^6$  개 세포를 원심 분리(microfuge) 튜브에 위치시키고, 벤치 탑 원심 분리를 이용하여 10,000 rpm으로 30초 동안 원심 분리하고, 상청액을 따라내고 세포를 1ml의 예열된(37°C) 세척 버퍼(HBSS pH7.4, 0.1% BSA 및 0.04% 플루론산)로 세척하여 임의의 잔여 FBS를 제거한다. 세포를 다시 원심 분리한 다음, 상청액을 따라 내고 37°C에서 온화한 진탕과 더불어 1시간 동안 (70% 억제력을 부여하는 농도로) 비히클, 시험 대조 화합물 및 시험 화합물 500  $\mu$ l와 함께 인큐베이션한다. 인큐베이션에 뒤이어, 무세척 대조군의 경우, 세포를 균등하게 분산시키고 분취액 100  $\mu$ l를 각 튜브에서 따라낸다. 세포가 원심 분리되는 세척 단계를 잔여 세포가 5회 반복하여 거치도록 한 다음, 상청액을 따라내고 신선한 예열된(37°C) 세척 버퍼 1 ml에 재현탁한다. 플라스틱에 들러붙음으로 인한 화합물 반출(carry over) 효과를 회피하기 위해, 세포를 각 세척 단계 후 새 튜브로 옮기고 세척 중간의 인큐베이션 10분 동안 37°C 진탕기(900 rpm)에 위치시켜 세포와 버퍼 사이에 재평형이 이뤄지게 한다. 최종 세척 단계 후, 세포를 예열 세척 버퍼 360  $\mu$ l에 재현탁한다. 무세척 및 세척 튜브 양쪽으로부터 5  $\mu$ l씩 384 흰색 폴리프로필렌 마이크로타이타(microtitre) 플레이트(Greiner)에 담아 37°C에서 15분 동안 인큐베이션한다. 세포를 5분 동안 5  $\mu$ l의 rhuPDGF-BB(3ng/ml, R&D 시스템즈)로 자극한 다음, 그 후 세포는 HTRF 분석 키트에서 제공된 용해 버퍼 10  $\mu$ l의 첨가로 즉시 용해된다. 세포는 1시간 동안 플레이트 진탕기(rpm 1450)에 위치하게 되는데, 그 후 플레이트는 30초(3000rpm) 동안 잠시 원심 분리되고 전매 HTRF 키트 시약이 키트 사용설명서에 따라 첨가된다. PDGFR $\beta$ 의 인산화를 665nm와 620nm에서의 형광의 비율로 계산하여 정량한다. 시험 화합물에 의한 rhuPDGF-BB 유발 PDGFR $\beta$  인산화의 억제율을 시험 비히클 대조군에 대한 3  $\mu$ g/ml의 rhuPDGF-BB로 달성되는 억제율의 백 분율로 계산한다. 표 7은 (100에서 전술한 억제율을 빼서 계산한) 대조군의 최대 인산화 대비 세척 후 인산화 비율로서 데이터를 제시한다.

[0500] PAMPA 투과도 분석

[0501] 이 분석은 인공막을 가로지르는 투과도를 측정하고 병렬 인공막 투과도 분석을 이용하는 사이프로텍스(Cyprotex)에 의해 실시되었다. 이것은 인공 헥사데칸 막을 통한 수동적, 관세포(transcellular) 투과의 시험관내(*in vitro*) 모델이다(Wohnsland F et al., *Med. Chem.*, 2001 44; 923-930). 화합물은 저 및 고 투과도인 것으로 분류될 수 있다. 일반적으로,  $P_{app} < 10 \times 10^{-6}$  cm/s인 화합물은 저 투과도인 것으로 분류되고  $P_{app} > 10 \times 10^{-6}$  cm/s인 화합물은 고 투과도인 것으로 분류된다. 저 투과도를 갖는 화합물은 이들의 느린 흡수로 인해 폐에서 긴 체류 시간을 가질 것으로 믿어진다(Tronde Ann et al., *J Pharm. Sci.*, 2003, 92(6), 1216-33).

[0502] **프로토콜 요약**

[0503] 시험 화합물을 인공 PAMPA 막으로 코팅된 필터의 도너부(donor side)에 첨가하고, 투과도를 LC-MS/MS를 이용하여 세포막의 역셉터부 상에 시험 화합물의 출현여부를 감시하여 측정한다.

[0504] **실험 절차**

[0505] 헥산 중의 헥사데칸 용액(5 % v/v)을 제조하고 분취액을 필터(도너) 플레이트(투과용 멀티스크린 필터 플레이트, Millipore) 내의 각 웰의 막 상에 첨가하였다. 그런 다음 헥산 증발이 확실하게 이루어지도록 도너 플레이트를 건조하였다. DMSO(5%)를 함유하는 버퍼(pH 7)를 역셉터 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 10 mM DMSO 농축액을 버퍼에 희석하여 시험 화합물의 최종 농도가 10 μM(최종 DMSO 농도 5%)인 시험 화합물 용액을 제조하였다. 또한 형광 무결성 마커 루시퍼 엘로우를 시험 화합물 용액에 포함시켰다. 도너 플레이트를 역셉터 플레이트에 삽입하고 난 다음 실온에서 5시간 동안 인큐베이션하였다. 분석 표준(standards)을 시험 화합물 용액으로부터 제조하였다. 시험 화합물 투과도를 4번 거듭하여 평가하였다. 각 플레이트 상에, 공지의 투과도 특성을 갖는 화합물을 대조군으로 삼았다.

[0506] 인큐베이션 기간의 종료 시점에, 도너 플레이트를 역셉터 플레이트에서 빼내었다. 시험 및 대조 화합물에 대한 도너 및 역셉터 샘플을 적절한 샘플 희석과 함께 5-점 보정을 이용하여 LC-MS/MS 카세트 분석으로 정량하였다.

[0507] 루시퍼 엘로우 투과도가 1, 2, 또는 3개의 개별 시험 화합물 웰에 대한 QC 한계를 초과하면, n = 3, 2 또는 1로 결과를 기록하였다.

[0508] **데이터 분석**

[0509] 각 화합물에 대한 겉보기 투과 계수(P<sub>app</sub>)를 다음 식으로 계산하였다:

$$P_{app} = \left\{ C \times -\ln \left( 1 - \frac{[\text{약물}]_{\text{역셉터}}}{[\text{약물}]_{\text{평형}}} \right) \right\}$$

[0510]

$$C = \frac{V_D \times V_A}{(V_D + V_A) \text{면적} \times \text{시간}}$$

[0511]

상기 식에서

[0512] 여기서 V<sub>D</sub> 및 V<sub>A</sub>는 각각 도너와 역셉터 구획의 부피이고, 면적은 다공을 곱한 막의 표면적이고, 평형 약물 농도는 도너와 역셉터 구획의 총 부피 중의 시험 화합물의 농도이다.

[0513] **생체내(in vivo) 스크리닝: 약리학 및 약동학**

[0514] *마우스에서 블레오마이신-유발 섬유증(폐 섬유증에 관한 마우스 모델)*

[0515] C57BL6/J 마우스에 0일째에 비히클 또는 블레오마이신 설페이트(MP Biomedicals, 2U/kg)를 기도내 경로로 투약한다. 화합물을 5일째부터 20일째까지 일일 1회 (수용액 또는 현탁액으로, 25-50 μl) 비강내로 투여한다. 추가 24시간 후, 동물을 마취하고, 이들의 기도에 캐뉼러를 삽입하고 동물을 컴퓨터-제어 피스톤 인공호흡기(SCIREQ Inc., flexiVent, Montreal, CANADA)를 이용하여 기계적으로 인공호흡시킨다. 폐 기능 측정 후, 마우스에서 피를 뽑고 기관지폐포세척액(BALF)을 추출한다. BALF 샘플 중의 총(total) 및 감별(differential) 백혈구 수치를 Neubaur 혈구계산기(hemocytometer)를 이용하여 측정한다. BALF 샘플의 세포원심 분리기(cytospin) 도말(smears)을 원심 분리로 제조하고 DiffQuik 염색 시스템(Dade Behring)을 사용하여 염색한다. 세포를 유침현미경을 이용하여 계수한다. 나머지 BALF 상청액은 사이토카인 분석을 위해 저장해 둔다.

[0516] 폐 전체를 10% 중성 완충 포르말린과 함께 25 cm의 H<sub>2</sub>O 압력 하에서 기도 캐뉼라를 통해 팽창시키고 적어도 24 시간 동안 포르말린에 함침시킨다. 파라핀 블록으로 가공한 후, 폐를 박편화(5 μm)하고 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 또는 피크로시리우스 레드(PSR)로 염색한다. 일정한 수의 그림을 4개 횡단 박편(transversal sections)에서 무작위로 얻는다. 2명의 맹검자들로 하여금 그림에 0(무 PF)부터 8(최대 PF)까지 점수를 매기게 하여 폐의 섬유성 변화를 평가한다. 추가로, 알파 평활근 액틴 염색(Thermo Scientific, Freemont, CA)을 표준 방법학을 이용하여 진행한다. 폐 전체 균질현탁액(homogenate) 중의 가용성 콜라겐을 서콜(Sircol) 콜라겐 분석(Biocol Ltd, Carrickfergus, UK)으로 평가한다.

[0517] *마우스에서 PDGFBB-유발 PDGFR 인산화*



[0518] 7 내지 12-주령 C57BL/6 마우스(Charles River)를 12-시간 명/암 주기 하에 가두어 두고 자유급식으로(*ad libitum*) 음식과 물을 공급한다. 화합물의 수용액 또는 현탁액을 제조하여 그룹 내 마우스의 평균 체중에 기초하여 지정 용량(mg/kg)을 전달한다. 동물을 마취시키고 화합물 또는 비히클을 비강내로 투여한다( $50 \mu\text{l}$ ). 지정된 시점에 회복 후, 동물을 다시 마취시키고 재조합 마우스 PDGF-BB( $50 \mu\text{g}$ /동물, Cambridge Biosciences) 또는 비히클을 기도내로 투여하고, 그런 다음, PDGF-BB를 점적주입 후 5 내지 30 분에, 최종 혈액 샘플을 채취하고 폐 전체를 적출한다. 원심 분리로 혈액에서 혈장을 분리한다. 대략 좌엽의 절반을 매트릭스 D 용해 튜브 내 FastPrep-24 5G 장치(MP Biomedicals)를 이용하여 균질화한다. PDGFR $\beta$ 의 인산화 수준을 항-포스포-PDGFR  $\alpha$  (Y849)/ $\beta$  (Y857), 항-총 PDGFR $\beta$ / $\alpha$  및 항 GAPDH 항체(Cell Signaling)를 이용하여 웨스턴 블랏으로 측정한다. PDGFR $\beta$ 의 인산화 수준을 총 PDGFR $\beta$  수준 또는 GAPDH에 대한 비율로 기록한다. 비히클 처리와 대비하여 각각의 처리에 관한 PDGFR $\beta$  인산화의 억제율을 계산한다. 혈장 또는 폐 균질현탁액 중의 화합물 측정 수준을 LC-MS/MS로 결정한다.

[0519] 설치류에서의 약동학 측정

[0520] 수컷 CD 래트 또는 C57BL/6J 마우스를 약동학 연구에 사용하였는데, 동물에게 래트의 경우 기도내, 경구 또는 정맥내로 그리고 마우스의 경우 비강내, 경구 또는 정맥내로 투약하였다.

[0521] 동물에게 측면 꼬리 정맥을 통해 정맥내로 투약하였다. 래트 연구에서는 이소플루란, 및 아산화질소, 또는 마우스 연구에서는 산소를 이용하여 투약하기에 앞서 기도내 또는 비강내 경로를 통해 투약한 동물을 마취하였다.

[0522] 측면 꼬리 정맥에 캐뉼러를 삽입하고 꼬리 정맥이 부풀어 오르는 각 샘플링 시점 전까지 동물을 핫-박스( $37-40^{\circ}\text{C}$ )에 대략 5 분간 놓아 두었다. 화합물을 정맥내 투여를 위한 용액으로 또 다른 모든 방법을 위한 용액 또는 현탁액으로 제형화하였다. 동물에게 투약 당일 체중측정을 하고 개개의 체중에 따라 조정된 부피로 제형을 단위 투여하였다(표 3). 일련의 샘플의 경우,  $150-200 \mu\text{l}$ 의 래트 혈액 샘플 또는  $20 \mu\text{l}$ 의 마우스 혈액 샘플(동일한 부피로 첨가된 물을 지님)을 24시간에 걸쳐 사전결정된 시점에 캐뉼라 포트로부터  $\text{K}_2\text{EDTA}$ -코팅 마이크로테이너(microtainers)로 채취하였다. 래트 연구에서만, 원심 분리(5 분 동안  $8200\text{rcf}$ )로 혈장을 분리하였다.

[0523] 종료시, 혈액 샘플을 하행 대정맥(descending vena cava)을 통해  $\text{K}_2\text{EDTA}$ -코팅 마이크로테이너로 취합하고, 래트의 경우  $3 \times 4 \text{ ml}$ 의 PBS 중의 4% BSA 점적주입 그리고 마우스의 경우  $3 \times 0.4 \text{ ml}$ 의 PBS 중의 4% BSA 점적주입으로 기도를 통해 폐를 씻어 내어 BAL 유체를 얻었다. 폐를 적출하고, 계량하고, 무게를 기록하고, 액체 질소에 순간(snap)-동결시켰다.

[0524] 혈장 또는 혈액, 폐 균질현탁액 및 BAL 유체 중의 측정 화합물 수준을 LC-MS/MS로 결정하였다. 적절한 내부 표준물질은 함유하는 과량의 용매를 이용하여 단백질을 침전으로 약물을 추출하였다. 약물 농도를 외부 매트릭스-매치(external matrix-matched) 표준 곡선에 관해 결정하였다.

[0525] 약물 농도를 세미-로그(semi-logarithmic) 그래프 상에서 시간에 대해 도시하였다(도 1, 2, 및 3 참조). 비구획적 분석을 이용하여 표준 약동학 파라미터를 계산하였다. 각 시점에 폐와 BAL 유체 중의 농도를 투여한 용량(dose)의 백 분율로 나타내었다.

표 3. 투여 부피		
투여 경로	마우스	래트
비강내 (i.n.)	$1.5\text{ml/kg}$	이용하지 않음
기도내 (i.t.)	이용하지 않음	$0.5\text{ml/kg}$
경구 (p.o.)	$10\text{ml/kg}$	$10\text{ml/kg}$
정맥내 (i.v.)	$2\text{ml/kg}$	$1\text{ml/kg}$

[0526]

[0527] **결과**

[0528] 효소 억제 분석 및 세포내 그리고 다른 시험관내(*in vitro*) 분석에서의 시험 결과는 아래 표 4 내지 10 및 도 1 내지 4에 제시된다.

[0529] 표 4FGFR1, FGFR3, PDGFR  $\alpha$ , PDGFR  $\beta$ , VEGFR1 및 VEGFR2에 대한 본 발명의 화합물 및 다펜테의 억제 활성.

효소 분석						
실시예 번호	$K_i$ (nM)					
	FGFR1	FGFR3	PDGFR $\alpha$	PDGFR $\beta$	VEGFR1	VEGFR2
다테다님 *	32	5.9	8.4	8.0	113	3.8
1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	161	22	24.5	19.2	295	36.4
3	84.7	8.32	12.8	11.4	137	37.6
4	80.4	9.94	14.5	9.66	88.9	25.2
5	10.2	6.78	4.57	7.13	30.3	9.88
6	11.7	9.92	8.8	8.31	27.1	9.26
7	30.7	8.85	8.8	6.6	56.1	19.8
8	235	25.4	34.8	27.8	399	219
9	65.7	16.5	13.2	9.95	202	10.7
10	127	26.9	37.7	17.4	258	40
11	1580	158	ND	ND	1580	794
12	123	21.4 (n=1)	13.6	11.6	186	58.1
13	63.8	8.65	13.4	11.5	152	32.8
14	94.2	11	10.5	11.1	77.7	22.7

[0530]

15	134	34.2	19	21.7	341	102
16	228	15.7	14.9	14.1	313	83.8
17	75.5	14.6	16	11.7	100	37.4
18	166	7.42	14	11	177	38.6
19	68.7	11.7	15.9	9.62	126	33.7
20	63.7	16.7	15.2	11.1	125	39.8
21	80.8	13.2	13.8	10.2	121	31.7
22	66	8.14	7.54	10	145	29.8
23	49.9	13.3	17.8	12.2	85.7	32
24	67.8	15.2	18.1	15.5	146	51
25	314	16.2	25.5	19.8	304	76.8
26	17.8	12.6	12	8.61	96.3	11.4
27	20	10.2	9.11	4.77	71.5	13.8
28	29.1	10.7	12.4	7.88	125	18.2
29	25	9.56	9.33	7.48	87.8	22.5
30	27.3	9.56	9.37	7.32	49	20.4
31	27	10.7	8.74	6.58	76.5	20
32	28.7	10.7	10.5	4.92	106	19.6
33	94	20.8	14.4	8.47	259	44.5
34	91.9	26.4	19.6	15.8	158	43.9
35	94.2	30.6	39.6	22.1	99.6	58.4
36	52.3	23.7	13.6	8.46	111	37.5
37	1070	347	238	244	1330 (n=1)	661
38	90.7	7.68	13.6	6.91	115	43.3
39	63.9	7.06	6.71	5.39	101	45
40	68.7	17.9	10.6	7.66	123	49.5
41	187	27.6	20	15	270	91.1
42	118	20.2	9.62	7.06	186	49.1
43	350	50.3	34.6	32.4	329	155
44	858	105	137	103	534	409
45	160	29.4	26.2	14.1	256	73.2
46	346	45.8	53.3	28.1	664	194
47	122	21.9	15.3	10.2	172	42.6
48	53.7	18.3	16.6	18.3	231	70
49	91.6	28	31.3	31.1	206	61.3

[0531]



50	26.7	9.69	11	9.24	77.7	18.4
51	38.3	9.39	11.3	9.44	72.3	31.6
52	79.2	33	27.3	17	241	52
53	97.3	36.4	33.4	20.3	184	70.3
54	56.7	25.7	20.2	18.1	120	37.4
55	96.5	23.1	30	21.3	166	71.1
56	29.6	12.4	11.4	7.19	66.7	12.8
57	38.4	11.2	11.2	9.84	57.5	5.36
58	53.3	8.96	11.3	8.87	74.8	3.86
59	34.1	11.5	14.7	9.19	44.7	5.43
60	54.2	12.2	16.6	13	63.7	5.24
61	97.5	16.4	27.3	18.3	110	11.8
62	47.7	6.78	11.6	11.2	72.6	5.74
63	67.5	22	16.4	15.7	182	16.7
64	ND	ND	ND	ND	ND	ND
65	25	7.9	13	13	79	79
66	50	6.3	20	16	100	20
67	ND	ND	ND	ND	ND	ND
68	63	63	ND	ND	126	32
69	79	32	ND	ND	200	40
70	32	13	ND	ND	200	25
71	126	25	ND	ND	398	100
72	126	16	ND	ND	200	79
73	40	7.9	13	7.9	100	16

[0532]

[0533] ND: 측정되지 아니함; 달리 명시하지 않는 한 n=2 (평균); \*n=34

[0534] 표 5MRC5 세포에서 PDGFBB에 의해 유발된 섬유아세포의 PDGFR $\beta$ 의 인산화 및 VEGF<sub>165</sub>에 의해 유발된 내피 세포에서의 VEGFR2의 인산화에 대한 본 발명의 화합물 및 닌테다닙의 억제 효과.

수용체 인산화 (IC <sub>50</sub> nM)		
실시예 번호	MRC5 세포에서 PDGFBB-유발 PDGFR $\beta$ 인산화	HAEC 세포에서 VEGF <sub>165</sub> -유발 VEGFR2 인산화
닌테다닙	7.07 (n=8)	0.594 (n=13)

[0535]

1	ND	32.2
2	39.6	ND
3	7.14	13.9 (n=2)
4	15.2 (n=3)	23.9 (n=2)
5	7.74	4.17 (n=2)
6	6.95 (n=2)	6.58 (n=6)
7	10.4 (n=2)	12.5
8	21.5	39.5
9	8.45	ND
10	13.6	ND
11	15.3	22.6 (n=2)
12	ND	31.1
13	4.4	13.9 (n=2)
14	ND	9.32
15	19.9	30.1 (n=1)
16	ND	ND
17	ND	ND
18	3.68	4.47
19	5.95	54.7 (n=2)
20	ND	ND
21	6.79	25
22	6.68	8.26
23	ND	ND
24	ND	8.21
25	19.4	52.1
26	5.39	5.47 (n=2)
27	10.4	ND
28	5.03	5.1
29	3.18	30.7
30	7.43	10.2
31	7.72	46.4
32	3.09	11.4
33	8.99	83.5
34	13.4	24.2
35	26.9	94.2
36	9.44	12.6

[0536]

37	24.1	71.1
38	14.6	56.7
39	33.8	38.1
40	29.2	157
41	37.4	ND
42	56.3	103
43	25.7	33.8
44	73.9	ND
45	27.2	124
46	31.7	128
47	39	371
48	38.8	ND
49	40.2	23.5
50	9.42	26.8
51	9.39	19.1
52	21.8	17
53	43.8	33.6
54	34.1	38.1
55	17.3	17
56	3.95	7.54
57	5.04	ND
58	4.06	ND
59	25.4	ND
60	5.6	ND
61	7.84	ND
62	4.61	ND
63	4.74	ND
64	ND	32.2
65	9.3	15.5
66	15.5	17.8
67	ND	ND
68	16.5	ND
69	14.3	12.9
70	9.98	8.87
71	23.2	102
72	36.7	172

[0537]

73	12.7	7.83
----	------	------

[0538]

[0539] ND: 측정되지 아니함; 달리 명시하지 않는한 n=1

[0540] 표 6 MRC5 세포의 세포 생존도에 관한 본 발명의 화합물 및 닌테다닙의 효과(MTT 분석).

MRC5 세포에서 세포 생존도 분석(MTT)			
실시예 번호	1000nM에서 세포 생존도(%)	300nM에서 세포 생존도(%)	100nM에서 세포 생존도(%)
Nintedanib (n=30)	92.7	105.6	104.6
1	87 (n=2)	97 (n=2)	116.6
2	101.2	104.4	124.5
3 (n=3)	67.2	85.4	106
4 (n=3)	88.8	94.8	99.2
5 (n=3)	71.5	92.5	100.6
6 (n=12)	77	88.5	98.1
7 (n=2)	86.8	98	90.7
8	91	95.7	93.4
9	88.6	96.3	129.9
10	42	100.9	105.9
11	94.8 (n=2)	91.5 (n=2)	104.8
12 (n=3)	79.4	101.7	104.8
13 (n=2)	61.2	98.8	110.2
14 (n=2)	87.5	96.9	110.8
15 (n=2)	97.5	99	106.9
16	51.9	59.9	79
17	92.5	90.5	83
18	68.7	90.3	104.5
19	76.9	92.7	108.3
20	90.7	81.7	75.5
21 (n=2)	53	86.6	95.5
22	39.2	74.1	102
23	67.9	85.9	93.1
24 (n=2)	103.1	104.7	85.4
25	79.3	104.8	108.5

[0541]

26	88	111.4	111.8
27 (n=3)	86.4	88.6	94.9
28	104.8	117	110.2
29	91.8	85.8	92
30	26	87.7	96.1
31	95.7	97.3	111.7
32	66.3	82.3	93.5
33 (n=2)	91.3	101.3	110.7
34	61.5	80	114.8
35	75.7	77.2	92.9
36	65.9	93	108.8
37	106	98.9	95.2
38	93	90.8	89.3
39	90.8	90.1	89.9
40	110.5	103.8	103.8
41	86.8	96.1	112.3
42	118.3	109.6	114.5
43	83.9	91.8	96.5
44	109.8	105.9	103
45	80.7	104.7	98.9
46	86.3	109.5	120.7
47	93	102.4	112
48	103.5	121	132.6
49	69.4	110.8	124.5
50	69.7	92.6	107.5
51	71.2	85.8	86.5
52	59.8	50.9	62
53	97.8	96.8	124.2
54	92.9	99.8	101
55	92.3	111.1	106.7
56	70.5	121	132
57	91.2	123.2	123.5
58	55.6	116.9	110.2
59	103.8	107.7	123.5
60	0.2	84.4	88.8
61	35.2	86.6	83

[0542]

62	-0.2	73.8	80.7
63	12.1	116.9	99
64	73.7	88.6	86.5
65	70.5	110.3	118.6
66	53.8	92.9	102.8
67	ND	ND	ND
68	ND	ND	ND
69	74.0	93.1	92.5
70	94.0	99.7	91.7
71	ND	ND	ND
72	ND	ND	ND
73	96.8	104	82.9

[0543]

[0544]

ND: 측정되지 아니함; 달리 명시하지 않는한 n=1

[0545]

표 7인간 태아 폐 섬유아세포에서 PDGFR $\beta$ 의 PDGF-BB 유발 인산화의 억제제로서 실시예 화합물의 작용 지속기간. 3 $\mu$ g/ml의 rhuPDGF-BB의 시험 비히클 대조군의 최대 인산화(100%) 대비 세척 후 인산화 백 분율.

그룹 1			
실시예 번호	인산화 %	n	SEM
닌테다닙	52.4	4	3.1
6	31.6	4	5.4
4	52.3	4	8.3
그룹 2			
실시예 번호	인산화 %	n	SEM
닌테다닙	29.5	4	2.2
7	84.7	3	14.6
5	37.3	3	4.6
그룹 3			
실시예 번호	인산화 %	n	SD
닌테다닙	33.2	2	2.0
3	34.6	2	5.1
9	56.8	2	3.2
그룹 4			
실시예 번호	인산화 %	n	SD

[0546]

닌테다닙	30.9	2	4.8
57	73.1	2	7.3
73	69.3	2	1.7
4	15.9	1	

[0547]

[0548]

더 낮은 수치는 PDGFR $\beta$ 의 인산화의 억제율이 더 높다는 것을 나타내므로, 표 7의 데이터는 실시예 화합물 4와 6이 본 분석에서 닌테다닙 보다 PDGFR $\beta$ 의 억제제로서 더 긴 작용 지속기간을 갖는다는 것을 제시한다.

[0549] 표 8PAMPA 투과도 분석에서 본 발명의 화합물에 대한  $P_{app}$  결정

실시에 번호*	PAMPA 분석 데이터			
	평균 $P_{app}$ ( $10^{-6} \text{ cm s}^{-1}$ )	$P_{app}$ SD	$P_{app}$ N	회수율 %
닌텐다닙	0.277	0.151	4	83.5
닌텐다닙	0.129	0.0547	4	64
1	ND	ND	ND	ND
2	0.0261	0.0119	4	54.1
3	0.0384	0.0164	4	76
3	0.023	0.00388	3	55.3
4	0.00862	0.00122	3	44.9
4	0.0524	0.00825	2	75.6
5	0.0227	0.00987	4	50.4
5	0.0615	0.00588	3	60.9
6	0.00649	0.0019	4	42
7	0.0245	0.00257	4	58.1
8	ND	ND	ND	ND
9	0.0761	0.0494	3	82.9
10	24.8	6.61	4	92.6
11	ND	ND	ND	ND
12	0.564	0.254	3	41
13	0.0138	0.00726	4	91
14	0.434	0.198	4	57.2
15	0.0756	0.0371	2	37.6
16	ND	ND	ND	ND

[0550]



17	0.0142	0.00675	4	91.9
18	0.424	0.138	4	51.5
19	0.00329	0.000375	4	54.6
20	0.0305	0.0153	4	91.7
20	0.0296	0.0159	4	66.5
21	ND	ND	ND	ND
22	ND	ND	ND	ND
23	20	2.73	4	51.8
24	44.8	13.6	4	71.8
25	30	6.72	4	41.5
26	0.0156	0.0047	4	40.2
27	0.00146	0.000782	4	61.2
28	0.00407	0.00136	4	69.0
29	0.00415	0.00238	4	65.1
30	0.00225	0.000845	4	87.0
31	ND	ND	ND	ND
32	0.0192	0.0103	4	42.8
33	0.00743	0.00316	3	71.9
34	ND	ND	ND	ND
35	ND	ND	ND	ND
36	0.0301	0.00466	3	53.1
37	ND	ND	ND	ND
38	0.00569	0.00194	3	55.4
39	ND	ND	ND	ND
40	0.00954	0.00451	4	75.0
41	0.00258	ND	1	59.6
42	0.0264	ND	1	76.8
43	0.00798	0.00642	4	75.3
44	ND	ND	ND	ND
45	ND	ND	ND	ND
46	ND	ND	ND	ND
47	ND	ND	ND	ND
48	0.220	0.107	4	67.4
49	0.0768	0.0158	4	75.2
50	0.0566	0.0253	2	179
51	0.00306	0.00084	4	62

[0551]

51	0.00474	0.00333	4	74.7
52	0.279	0.0567	4	76.2
53	ND	ND	ND	ND
54	ND	ND	ND	ND
55	0.154	0.0407	2	59.1
56	0.719	0.154	4	69.7
57	0.688	ND	1	50.5
58	0.0296	0.00422	2	49.5
59	0.0364	0.0120	4	69.6
60	0.0503	0.0105	3	69.2
61	0.0205	0.00130	3	64.4
62	0.00628	0.000584	4	72.8
63	ND	ND	ND	ND
64	0.0679	0.0169	2	59.4

[0552]

[0553]

ND = 측정되지 않음 \*일부 화합물의 경우 중복물(repeat)로부터의 수치가 제시됨

[0554]

표 9본 발명의 화합물 또는 다테다닙을 정맥내(i.v.) 및 기도내(i.t.) 투약한 래트에서 24시간의 기간에 걸친 약동학 측정.

실시예 번호	다테다닙	5	6	4	3	15	7
i.v. 용량	0.42	0.1	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
CL (ml/min/kg)	124	48	132	462	285	ND	ND
Vss (L/kg)	28	23	63	39	51	ND	ND
t1/2 (h)	3.9	7.6	8.1	2.2	3.1	ND	ND
MRT (h)	3.8	8	7.9	2.4	3.0	ND	ND
시간 (h) 에서 폐 농도 (nM)							
0.1	2304	475	2994	419	719	501	329
1.5	1392	251	1875	266	325	209	172
6	ND	92	ND	ND	ND	ND	69
24	66	52	173	12	28	66	30
시간 (h) 에서 폐/혈장 비							
0.1	92	24	103	77	126	55	17
1.5	226	36	315	285	315	62	15
6	ND	26	ND	ND	ND	ND	10

[0555]

24	NC	98	198	BLQ	NC	103	ND
시간(h)에서 투여 용량 중 BAL %							
0.1	0.06	0.04	0.06	0.01	0.03	0.09	BLQ
1.5	0.03	0.01	0.03	BLQ	0.02	0.02	BLQ
6	ND	0.01	ND	ND	ND	ND	BLQ
24	BQL	0.01	BQL	BLQ	BLQ	0.01	BLQ
i.t. 용량 연구							
i.t. 용량	0.42	0.1	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
i.t. BAV (%)	43	70	115	67	325	ND	ND
시간(h)에서 폐 농도 (nM)							
0.1	12396	3593	30413	5543	6693	3433	2100
1.5	7699	1710	11876	1538	1684	1370	881
6	ND	629	ND	ND	ND	ND	1005
24	152	747	4724	218	247	135	519
시간(h)에서 폐/혈장 농도비							
0.1	1227	74	288	279	176	177	233
1.5	1607	362	2893	1321	1426	884	114
6	ND	461	ND	ND	ND	ND	114
24	NC	1519	3282	NC	503	314	ND
시간(h)에서 투여 용량 중 BAL %							
0.1	2	3.1	6	3	3	2.4	5.3
1.5	1	0.6	3	0.3	0.3	0.6	0.2
6	ND	0.3	ND	ND	ND	ND	0.3
24	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
시간(h)에서 폐 농도 i.t./i.v. 비							
0.1	5.4	7.6	10.2	13.2	9.3	6.9	6
1.5	5.5	6.8	6.3	5.8	5.2	6.6	5
6	ND	6.8	ND	ND	ND	ND	15
24	2.3	14.4	27.3	18.2	8.8	2.0	17
경구 용량 연구							
경구 용량 (mg/kg)	-	3	3	-	-	-	3

경구 BAV (%)	-	4	<1	-	-	-	ND
------------	---	---	----	---	---	---	----

ND: 측정되지 않음

NC: 한 파라미터가 BLQ임으로 인해 계산불가

BLQ: 정량 수준 미만

표 10본 발명의 화합물 또는 다테다닙을 정맥내(i.v.) 및 비강내(i.n.) 투약한 마우스에서 24시간의 기간에 걸친 약동학 측정.

실시에 번호	넌텐다닙		6		5	
	평균	sd	평균	sd	평균	sd
i.v. 용량	1	ND	0.2	ND	0.2	ND
CL (ml/min/kg)	81	6	ND	ND	111	20
Vss (L/kg)	10	2.3	ND	ND	21	4
t1/2 (h)	2	0.3	ND	ND	2.6	0.2
MRT (h)	2	0.4	ND	ND	3.2	0.1
시간(h)에서 폐 농도(nM)						
0.1	2378	128	580	55	868	ND
1.5	1345	430	168	36	416	84
6	ND	ND	46	36	306	202
24	10	9	13	11	20	4
시간(h)에서 폐/혈장 비						
0.1	7	ND	11	ND	13	ND
1.5	26	ND	40	ND	39	ND
6	ND	ND	65	ND	152	ND
24	NC	ND	NC	ND	NC	ND
시간(h)에서 투여 용량 중 BAL %						
0.1	0.3	ND	0.1	ND	0.07	ND
1.5	0.03	ND	0.01	ND	0.02	ND
6	ND	ND	NC	ND	0.01	ND
24	NC	ND	NC	ND	0.02	ND
i.n. 용량 연구						
i.n. 용량	1	ND	0.2	ND	0.2	ND
BAV (%)	29	6	~50	ND	14	19
시간(h)에서 폐 농도(nM)						
0.1	2755	4460	1493	2138	3507	ND

[0562]

1.5	804	1006	986	593	1728	ND
6	ND	ND	258	219	1322	ND
24	15	2	84	17	363	ND
시간(h)에서 폐/혈장 농도비						
0.1	42	ND	79	ND	209	ND
1.5	27	ND	398	ND	688	ND
6	ND	ND	607	ND	1127	ND
24	NC	ND	NC	ND	NC	ND
시간(h)에서 투여 용량 중 BAL %						
0.1	0.5	ND	1	ND	1	ND
1.5	0.1	ND	0.3	ND	0.1	ND
6	ND	ND	0.1	ND	0.3	ND
24	NC	ND	0.04	ND	0.1	ND
시간(h)에서 폐 농도 i.n./i.v.비						
0.1	1.2	ND	2.6	ND	4.0	ND
1.5	0.6	ND	5.9	ND	4.2	ND
6	ND	ND	5.6	ND	4.3	ND
24	1.5	ND	6.5	ND	18.2	ND
경구 용량 연구						
경구 용량(mg/kg)	60	ND	10	ND	10	ND
BAV (%)	32	5	<5		13	5

[0563]

ND: 측정되지 않음

[0564]

NC: 한 파라미터가 BLG임으로 인해 계산불가

[0565]

BLQ: 정량 수준 미만

[0566]

sd: 표준 편차

[0567]

#### 결과의 요약

[0568]

본 명세서에 개시한, 본 발명의 화합물은 FGFR1, FGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , VEGFR1 및 VEGFR2에 대한 억제 활성(표 4 및 표 5)과 나노몰 효과(nanomolar potency)를 발휘한다. 대다수의 시험 화합물이 세포 생존도 분석에서 부정적 효과를 나타내지 아니한다(표 6). 뿐만 아니라, 본 화합물은 일반적으로 막을 가로지르는 투과도가 낮다(표 8 및 도 1). 특정 화합물은 인간 태아 폐 섬유아세포의 PDGF-BB-유발 인산화의 억제에 대해 측정된 것과 같이 다팀다닙에 대해 증가된 작용 지속기간에 대한 증거를 제시하였다(표 7 참조). 약동학 측정은 일반적으로 본 발명의 화합물은 피검체에게 해당 용량을 투여 후 국소적 전달 24시간 경과 후에 폐에 남아 있어 상대함량(relative content)이 다팀다닙 보다 더 높게 나타나는 것으로 확인된다는 것을 제시한다(표 9 및 10 그리고 도 2 내지 4). 24시간의 기간에 걸쳐 감소되는 양과 더불어 주목되는 낮은 BAL 수준은 본 발명의 화합물에서 폐 조직 내로의 급속한 분해와 흡수가 일어난다는 것을 제시한다.

[0570]

프로파일은 본 발명의 화합물이 특히(*inter alia*), 폐로의 국소적 전달시, 의약, 특히 섬유성 질환 또는 간질성 폐질환, 예컨대 IPF, 또는 호흡장애의 치료를 위한 의약으로 적합할 것으로 기대됨을 제시한다.

[0571]

#### 참고문헌

[0572]

Castriotta RJ, et al., *Chest*, **2010**, 138(3):693-703

[0573]

Du Bois RM., *Nat Rev Drug Discov.*, **2010**, 9(2): 129-40

[0574]

Fehrenbach. H., et al., *Virchows Arch.*, **1999**, 435(1):20-31

[0575]

King TE Jr, et al., *Lancet*, **2011**, 3;378(9807): 1949-61

[0576] Lindroos. P., *Am J Physio Lung Cell Mol Physiol.*, **2001**, 280:L354-L362

[0577] Tronde Ann et al., *J Pharm. Sci.*, **2003**, 92(6), 1216-33

[0578] Selman M, et al., *Ann Intern Med.*, **2001**, 16;134(2): 136-51

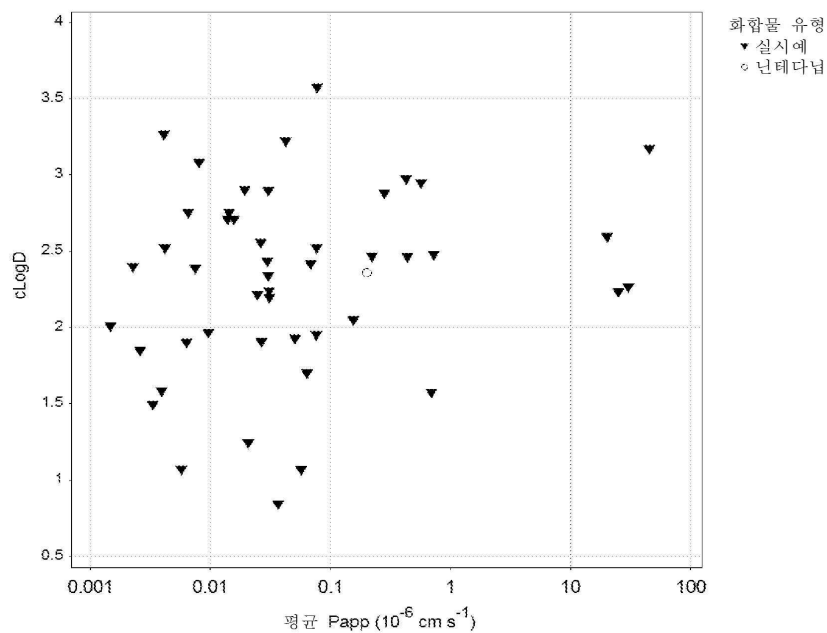
[0579] Wohnsland F et aL, *Med Chem.*, **2001**, 44:923~930

[0580] 본 명세서와 청구범위 전체에서, 문맥에서 달리 요구하지 않는 한, 하기 용어 '포함하다(comprise)'와, '포함하다(compries)' 및 '포함하는(comprising)'과 같은 변형용어는 기술한 정수, 단계, 정수들의 그룹 또는 단계들의 그룹을 포함하되, 임의의 다른 정수, 단계, 정수들의 그룹 또는 단계들의 그룹을 배제하지 않는다는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

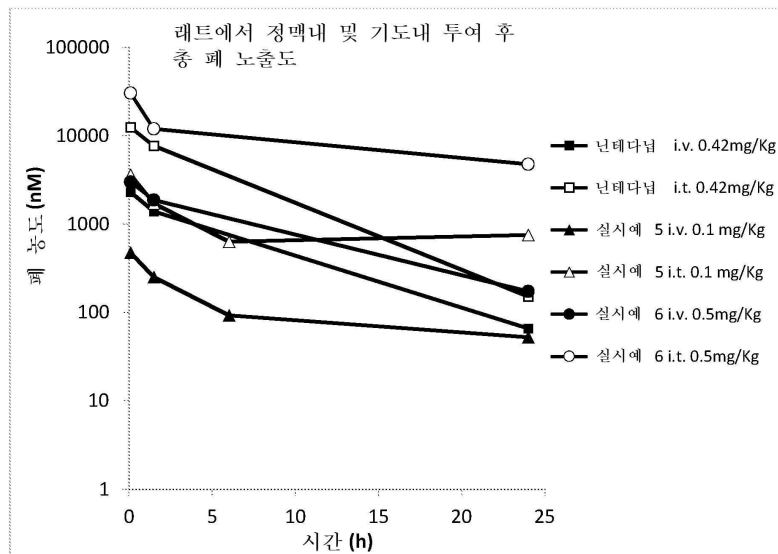
[0581] 본 명세서에서 참조한 모든 특허 및 특허 출원은 그들 전체로 참조하여 포함된다.

## 도면

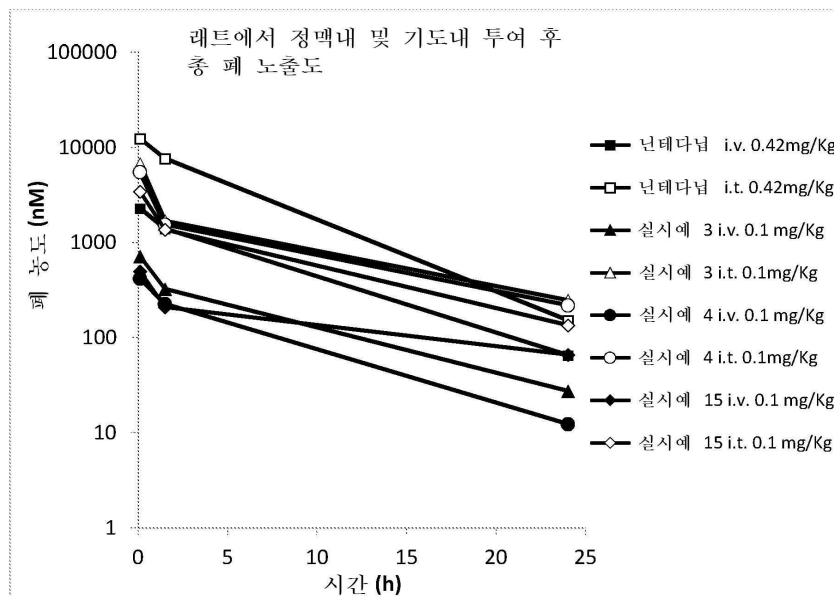
### 도면1



도면2



도면3





도면4

