



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0049667
 (43) 공개일자 2010년05월12일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07D 209/42</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/404</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7006703</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년08월27일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년03월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/010130</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/032116
 국제공개일자 2009년03월12일</p> <p>(30) 우선권주장
 60/968,745 2007년08월29일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 쉐링 코포레이션
 미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로
 드 2000</p> <p>(72) 발명자
 아닐쿠마 고포나단 엔.
 미국 뉴저지 08820 에디슨 다윈 블러바드 560
 벤넷 프랭크
 미국 뉴저지 07016 크랜포드 키이쓰 제프리스 애
 비뉴 38
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 박병석, 서장찬, 최재철</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 바이러스 감염 치료용 2,3-치환된 인돌 유도체

(57) 요약

본 발명은 2,3-치환된 인돌 유도체, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체를 포함하는 조성물, 및 환자에서 바이러스 감염 또는 바이러스-관련 장애를 치료 또는 예방하기 위한 2,3-치환된 인돌 유도체의 사용방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

찬 틴-야우

미국 뉴저지 08817 에디슨 발로우 로드 26

첸 케빈 엑스.

미국 뉴저지 08820 에디슨 글로리아 애비뉴 9

산니그라히 마우수미

미국 뉴저지 07901 서미트 뉴 프로비던스 애비뉴 2

벨라즈퀘즈 프란시스코

미국 뉴저지 08809 클린톤 알렉산드라 웨이 4

벤카트라만 스리칸쓰

미국 뉴저지 07095 우드브릿지 로아노크 스트리트 35

썩 칭베이

미국 뉴저지 08820 에디슨 신더 로드 509

듀카 호세 에스.

미국 뉴저지 07016 크랜포드 텍시도 플레이스 3

레스버그 찰스 에이.

미국 뉴저지 07078 쇼트 힐스 엘름우드 플레이스 40

코즐로우스키 조지프 에이.

미국 뉴저지 08540 프린스턴 스투어트 로드 1066

엔조로지 에프. 조지

미국 뉴저지 07059 워렌 소프트우드 웨이 11

로젠블럼 스투어트 비.

미국 뉴저지 07052 웨스트 오렌지 스티븐 테라스 16

쉬이 뱁-양

미국 매사추세츠 02420 렉싱턴 타일러 로드 2

가발라스 스티븐 제이.

미국 뉴욕 11030 맨하셋 스토니타운 로드 240

장 웨형

미국 뉴저지 08889 화이트하우스 스테이션 밀스톤 레인 5

핀토 패트릭 에이.

미국 뉴저지 07950 모리스 플레인스 배틀 리즈 로드 34

푸 하이엔

미국 뉴저지 07039 리빙스톤 펠스우드 드라이브 115

셀유티 올레그 비.

미국 뉴저지 08550 웨스트 윈저 메리 코오트 14133

비블만 반차

미국 뉴저지 07033 케널워쓰 노쓰 24번가 201

왕 리

미국 뉴욕 10954 나누엣 블루 헤론 로드 14

우 완리

미국 뉴저지 08816 이스트 브런즈윅 모간 플레이스 27

양 웨이잉

미국 뉴저지 08852 몬마우쓰 정션 킹스랜드 서클 31

황 위화

미국 뉴저지 07090 웨스트필드 로저 로드 132

황 웨-청

미국 뉴욕 10583 스카스데일 코탈린 로드 6

팔러모 로버트

미국 워싱턴 98121 시애틀 포쓰 애비뉴 2515 아파 트먼트 2505

펠드 보리스

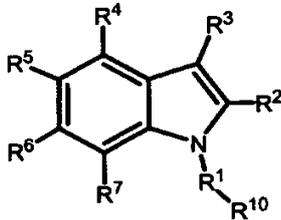
미국 뉴저지 07646 뉴 밀포드 찰스 스트리트 434

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물:

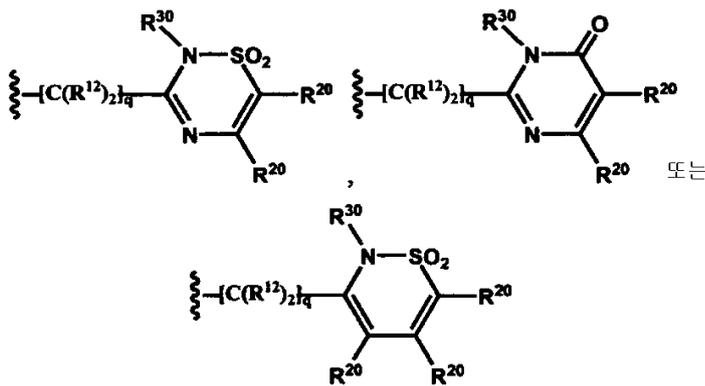
화학식 1



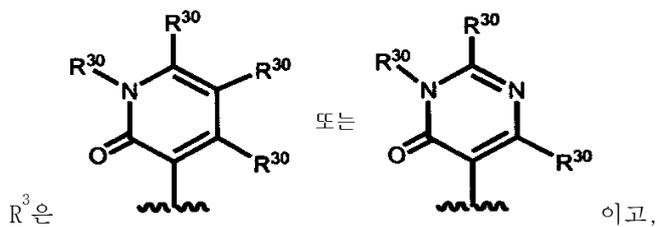
위의 화학식 1에서,

R¹은 결합, $-[C(R^{12})_2]_r-$, $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$, $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$, $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$, $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ 이고;

R²는 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^9)_2$,



이고;



R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, $-OH$, $-OR^9$, $-CN$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 또는 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 이고;

R⁸은 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬,

$-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

R^9 는 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -O-알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(알킬)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

R^{10} 은 H, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, -OH, $-OR^9$, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NR⁸C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂R¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -S(O)_pR¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -SO₂N(R⁹)₂ 및 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고, 단, R¹이 결합인 경우, R¹⁰은 H가 아니며;

R^{11} 은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 헤테로아릴, 할로알킬, 하이드록시 또는 하이드록시알킬이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, -OH, $-OR^9$, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NR⁸C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -SO₂N(R⁹)₂ 및 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

R^{12} 는 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(R⁹)₂, $-OR^9$, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐 그룹은 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시알킬, -OH, -CN, -C(O)알킬, -C(O)O알킬, -C(O)NH-알킬, -C(O)N(알킬)₂, -O-알킬, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NHC(O)알킬, -NHSO₂알킬, -SO₂알킬 또는 -SO₂NH-알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있거나, 또는 2개의 R¹² 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 C=O 그룹을 형성하고;

R^{20} 은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R²⁰ 그룹 둘다와 이들이 부착되는 탄소원자는 결합하여 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, -OH, $-OR^9$, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸,

$-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 및 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 그룹으로 치환될 수 있고;

R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, $-OH$, $-OR^9$, $-CN$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 또는 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 3원 내지 7원 환을 형성하고;

p 는 각각의 발생시 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

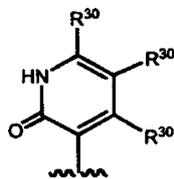
q 는 각각의 발생시 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

r 은 각각의 발생시 독립적으로 1 내지 4의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 가 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, 여기서, R^9 가 H, 알킬, $-알킬-N(알킬)_2$, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R^{11} 이 알킬, $-알킬-N(알킬)_2$, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬인 화합물.

청구항 3



제2항에 있어서, R^3 이  인 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, R^1 이 $-[C(R^{12})_2]_r$ -인 화합물.

청구항 5



제4항에 있어서, R^1 이 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 또는  인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^1 이 $-CH_2-$ 인 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, R^4 및 R^7 이 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로 또는 $-OH$ 이고; R^5 가 H, 알킬, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, $-OH$, 하이드록시알킬, $-NH_2$ 또는 $-CN$ 이고; R^6 이 H, 알킬,

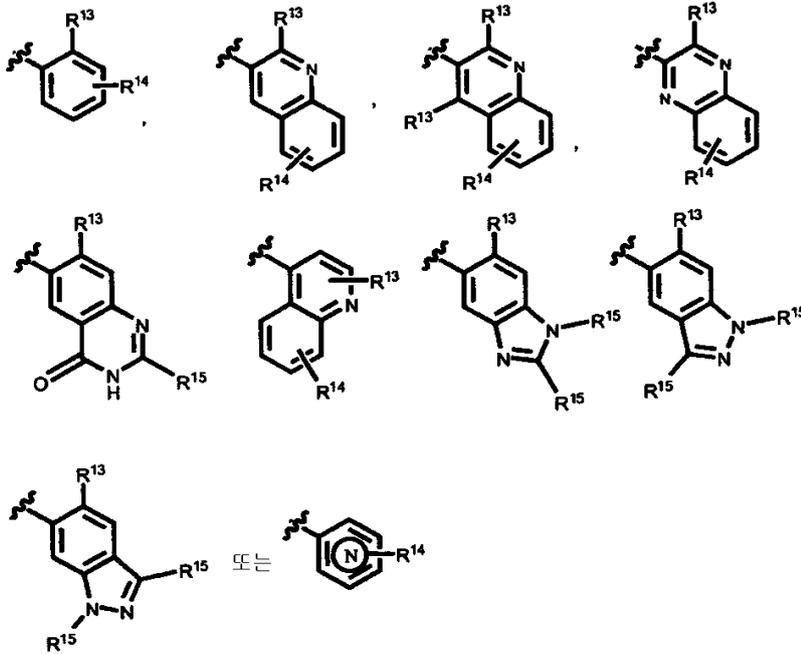
-O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN인 화합물.

청구항 8

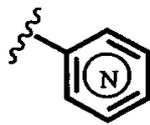
제2항에 있어서, R¹⁰이 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R¹⁰이

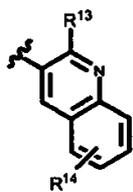


이고, 여기서, R¹³이 H, F, Br 또는 Cl이고; R¹⁴가 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵가 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬



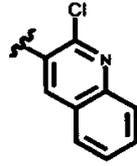
또는 헤테로아릴이고; 가 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있는 화합물.

청구항 10



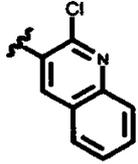
제9항에 있어서, R¹⁰이 인 화합물.

청구항 11



제10항에 있어서, R¹⁰이 인 화합물.

청구항 12



제6항에 있어서, R¹⁰이 인 화합물.

청구항 13



제9항에 있어서, R¹이 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는 인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R¹이 -CH₂-인 화합물.

청구항 15

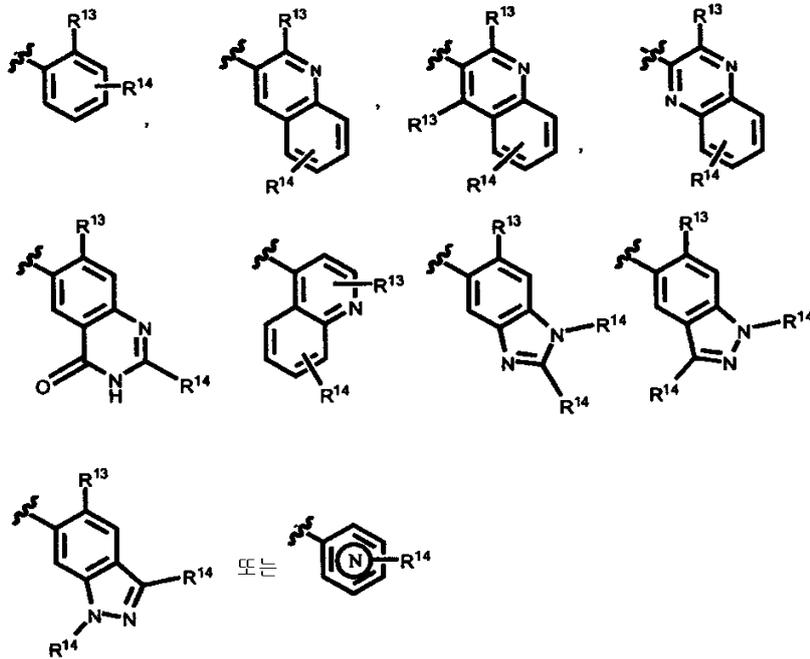
제9항에 있어서, R⁴ 및 R⁷이 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로 또는 OH이고, R⁵가 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고, R⁶이 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN인 화합물.

청구항 16

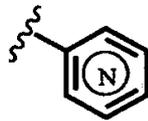
제15항에 있어서, R¹⁰이 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

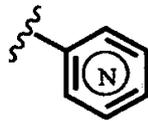
청구항 17

제16항에 있어서, R¹⁰이

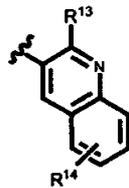


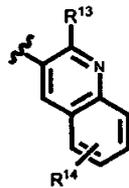
이고, 여기서, R¹³이 H, F, Br 또는 Cl이고; R¹⁴가 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로



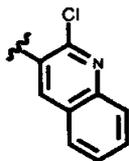
선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; 가 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있는 화합물.

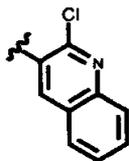
청구항 18



제17항에 있어서, R¹⁰이 인 화합물.

청구항 19



제18항에 있어서, R¹⁰이 인 화합물.

청구항 20

제3항에 있어서, R³⁰이 각각의 발생시 H인 화합물.

청구항 21

제9항에 있어서, R³⁰이 각각의 발생시 H인 화합물.

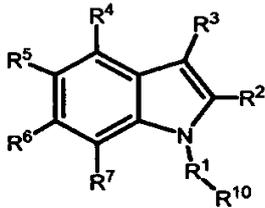
청구항 22

제17항에 있어서, R³⁰이 각각의 발생시 H인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, 화학식 3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물:

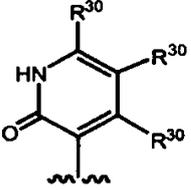
화학식 3



위의 화학식 3에서,

R¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는  이고;

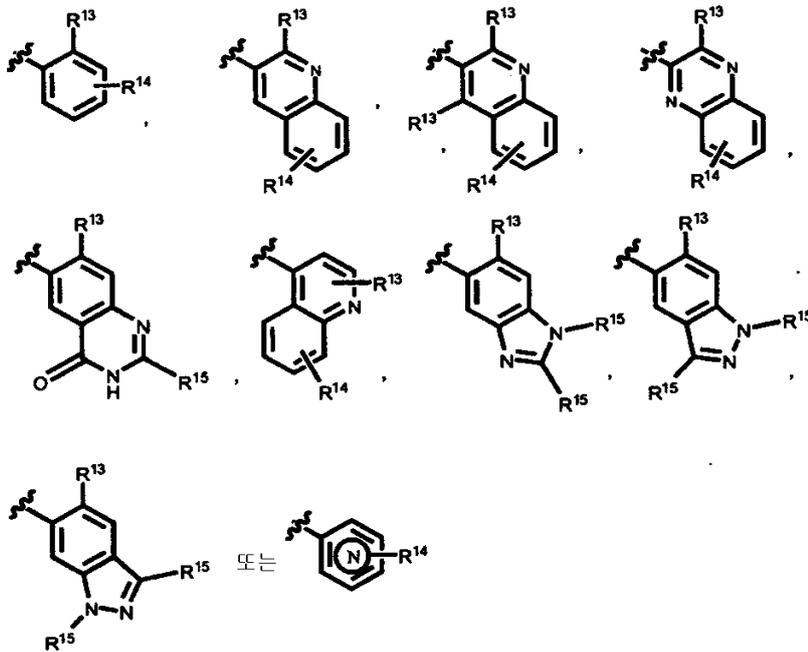
R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹, -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂, -C(O)N(알킬)SO₂R¹¹ 또는 -C(O)N(알킬)SO₂N(R⁹)₂이고;

R³은  이고;

R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 알킬, -[C(R¹²)₂]_q-사이클로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 할로, -OH, -OR⁹ 또는 -N(R⁹)₂이고;

R⁹는 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

R¹⁰은



이고, 단, R¹이 결합인 경우, R¹⁰은 H가 아니며;

R¹¹은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

R¹²는 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 R¹² 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 C=O 그룹을 형성하고;

R¹³은 H, F, Br 또는 Cl이고;

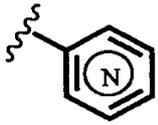
R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고;

R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

R³⁰은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R³⁰ 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 3원 내지 7원 환을 형성하고;

q는 각각의 발생시 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

r은 각각의 발생시 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;



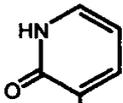
는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있다.

청구항 24

제23항에 있어서,

R^1 이 $-CH_2-$ 이고;

R^2 가 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고;



R^3 이 이고;

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

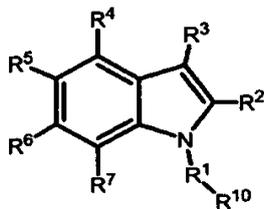
R^9 가 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

R^{11} 이 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴 또는 사이클로알킬인 화합물.

청구항 25

화학식 2의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물:

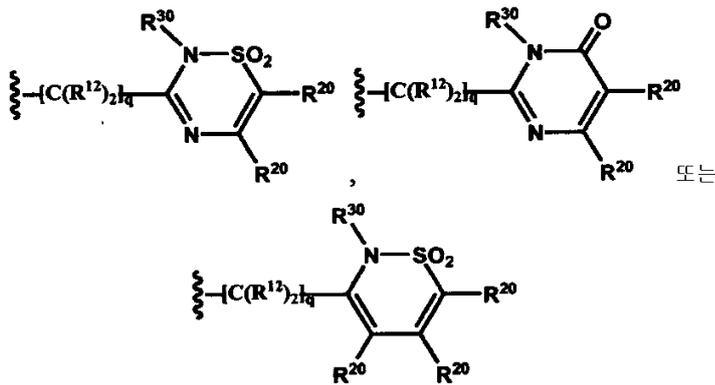
화학식 2



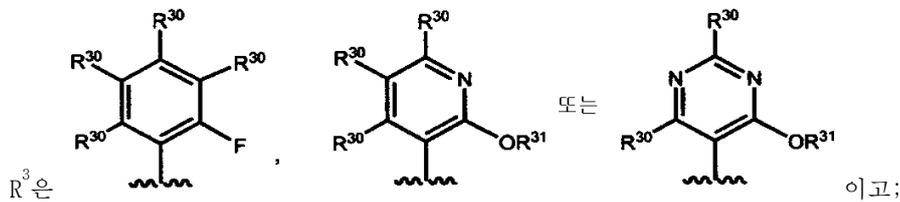
위의 화학식 2에서,

R^1 은 결합, $-[C(R^{12})_2]_r-$, $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$, $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$, $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$, $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ 이고;

R^2 는 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^9)_2$,



이고;



R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, $-OH$, $-OR^9$, $-CN$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 또는 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 이고;

R^8 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

R^9 는 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -O-알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(알킬)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

R^{10} 은 H, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 $-H$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, $-OH$, $-OR^9$, $-CN$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 및 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치

환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고, 단, R¹이 결합인 경우, R¹⁰은 H가 아니며;

R¹¹은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 헤테로아릴, 할로알킬, 하이드록시 또는 하이드록시알킬이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, -OH, -OR⁹, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NR⁸C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -SO₂N(R⁹)₂ 및 -SO₂N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

R¹²는 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(R⁹)₂, -OR⁹, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐 그룹은 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시알킬, -OH, -CN, -C(O)알킬, -C(O)O알킬, -C(O)NH-알킬, -C(O)N(알킬)₂, -O-알킬, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NHC(O)알킬, -NHSO₂알킬, -SO₂알킬 또는 -SO₂NH-알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있거나, 또는 2개의 R¹² 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 C=O 그룹을 형성하고;

R²⁰은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R²⁰ 그룹 둘다와 이들이 부착되는 탄소원자는 결합하여 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, -OH, -OR⁹, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NR⁸C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂R¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -S(O)_pR¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -SO₂N(R⁹)₂ 및 -SO₂N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 그룹으로 치환될 수 있고;

R³⁰은 각각의 발생시 독립적으로 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, -OH, -OR⁹, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NR⁸C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂R¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -S(O)_pR¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -SO₂N(R⁹)₂ 및 -SO₂N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂로부터 선택되거나, 또는 2개의 인접한 R³⁰ 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 3원 내지 7원 환을 형성하고;

R³¹은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬 또는 $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬이고;

p는 각각의 발생시 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
 q는 각각의 발생시 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;
 r은 각각의 발생시 독립적으로 1 내지 4의 정수이다.

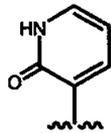
청구항 26

제25항에 있어서, R²가 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹가 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹이 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, R³⁰이 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R³⁰ 그룹이, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하는 화합물.

청구항 28



제27항에 있어서, R³이 인 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, R¹이 -[C(R¹²)₂]_r-인 화합물.

청구항 30



제29항에 있어서, R¹이 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는 인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, R¹이 -CH₂-인 화합물.

청구항 32

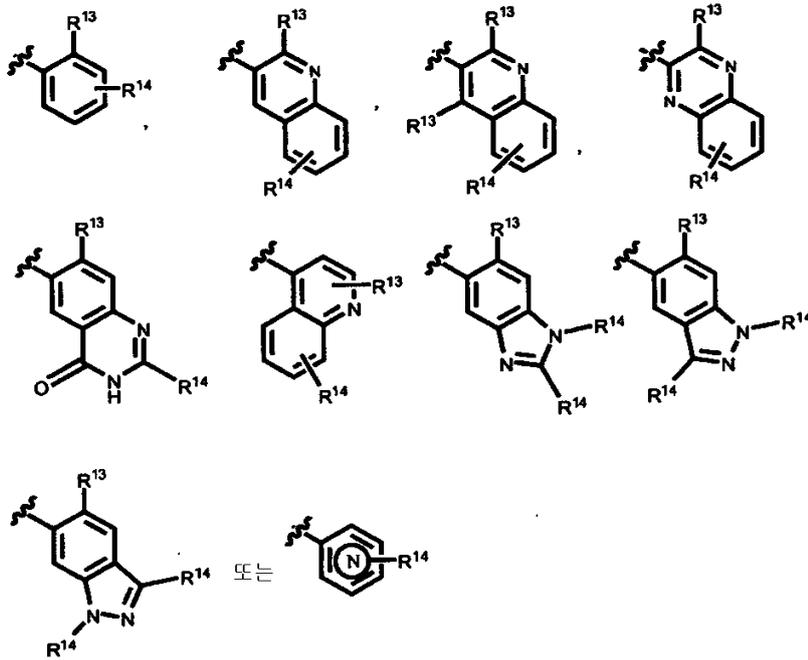
제29항에 있어서, R⁴ 및 R⁷이 각각 독립적으로 H, 할로 또는 -OH이고, R⁵가 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고, R⁶이 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN인 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, R¹⁰이 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

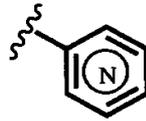
청구항 34

제33항에 있어서, R¹⁰이



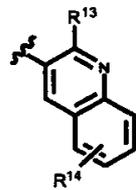
이고, 여기서, R¹³이 H, F, Br 또는 Cl이고, R¹⁴가 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂-알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로

선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고,



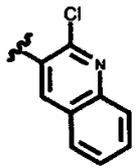
가 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있는 화합물.

청구항 35



제34항에 있어서, R¹⁰이 인 화합물.

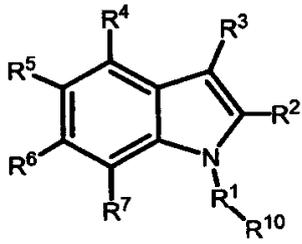
청구항 36



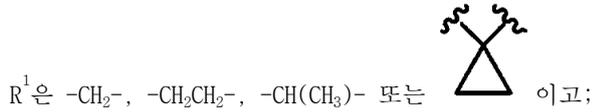
제35항에 있어서, R¹⁰이 인 화합물.

청구항 37

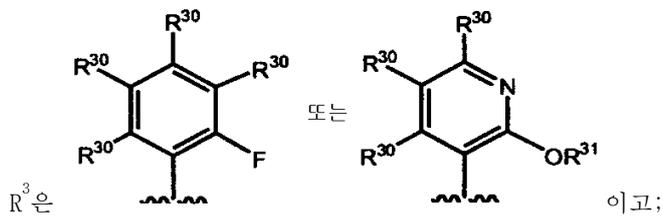
제25항에 있어서, 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구 약물:



위의 화학식에서,



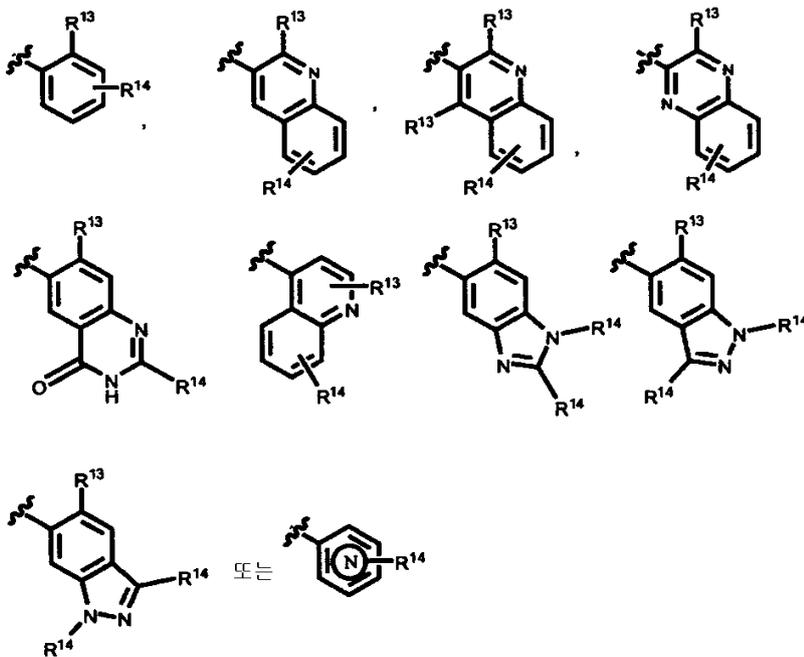
R^2 은 $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{알킬})\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{알킬})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 이고;



R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 할로, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -알킬, $-\text{O}$ -할로알킬, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -알킬 또는 $-\text{N}(\text{알킬})_2$ 이고;

R^9 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

R^{10} 은



이고, 단, R^1 이 결합인 경우, R^{10} 은 H가 아니며;

R^{11} 은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하

이드록시알킬이고;

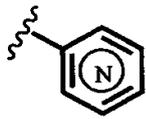
R¹³은 H, F, Br 또는 Cl이고;

R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고;

R³⁰은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R³⁰ 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

q는 각각의 발생시 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

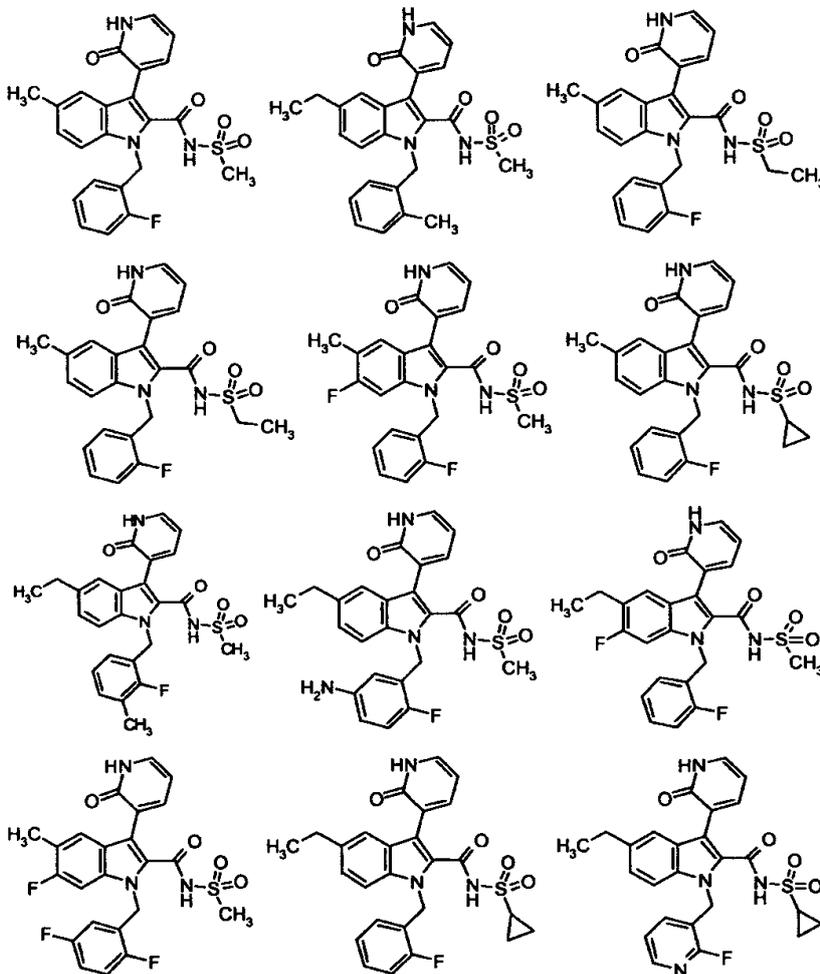
r은 각각의 발생시 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

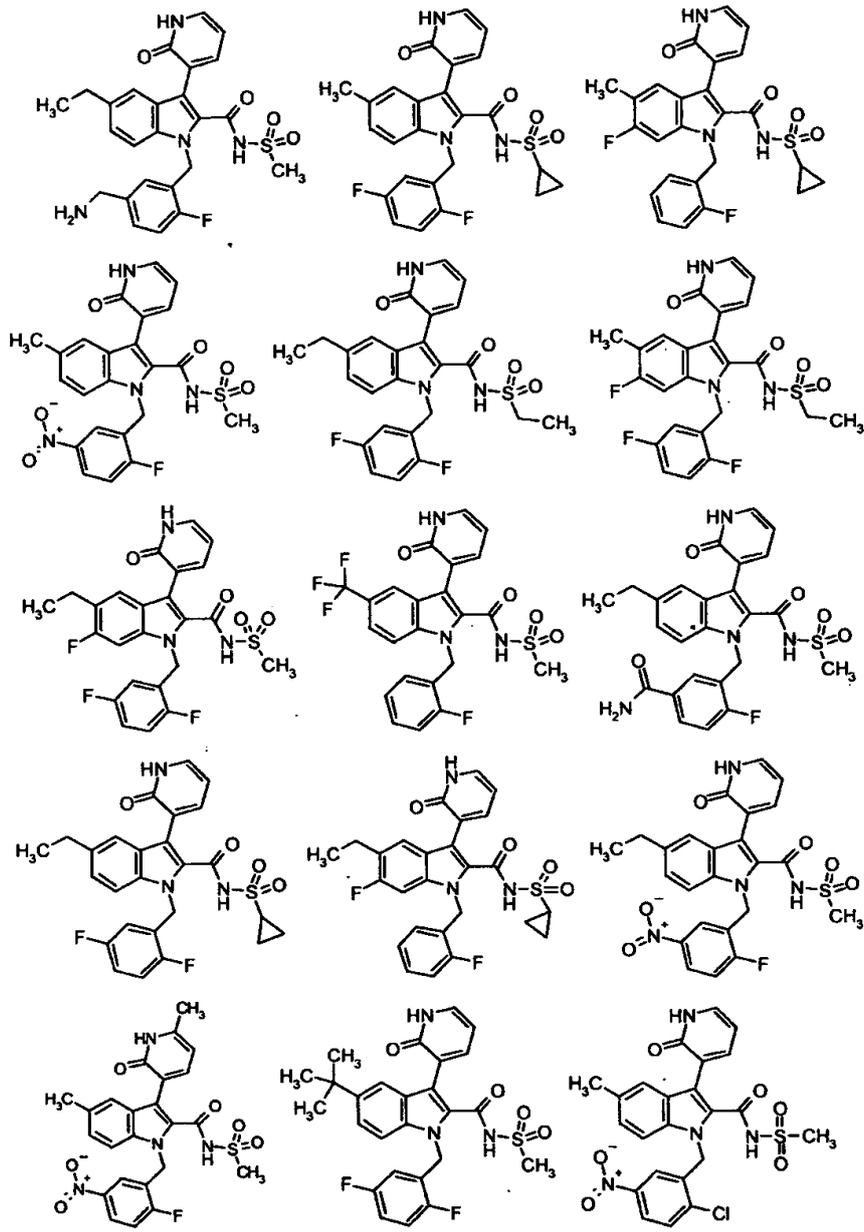


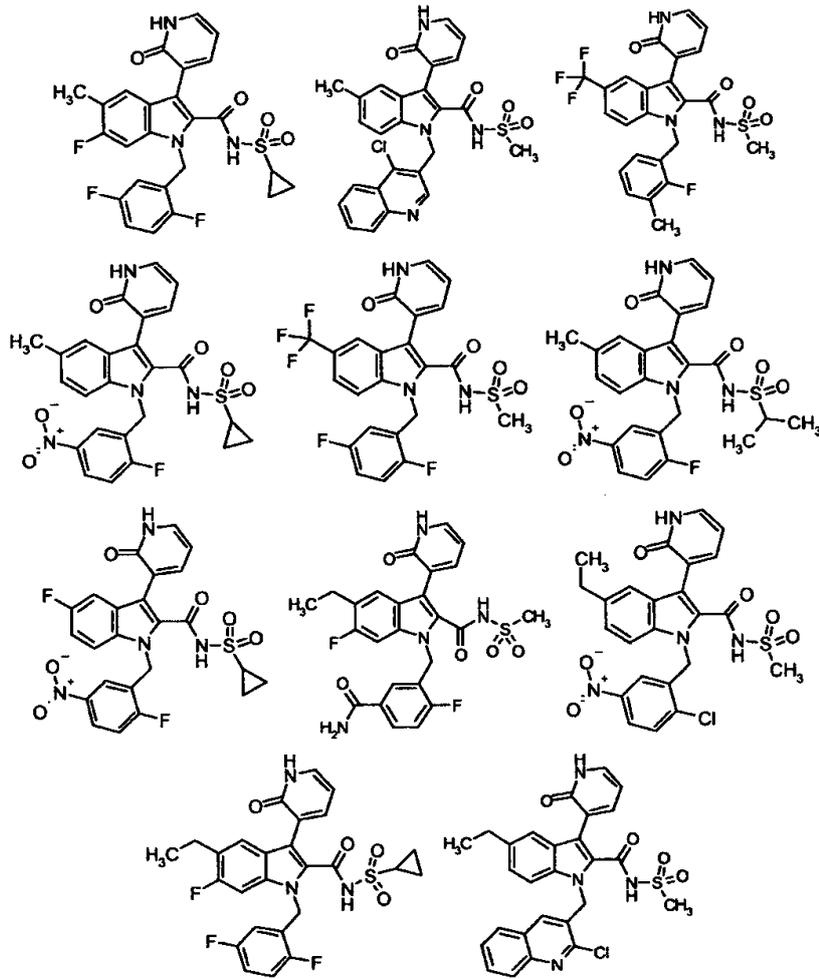
는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있다.

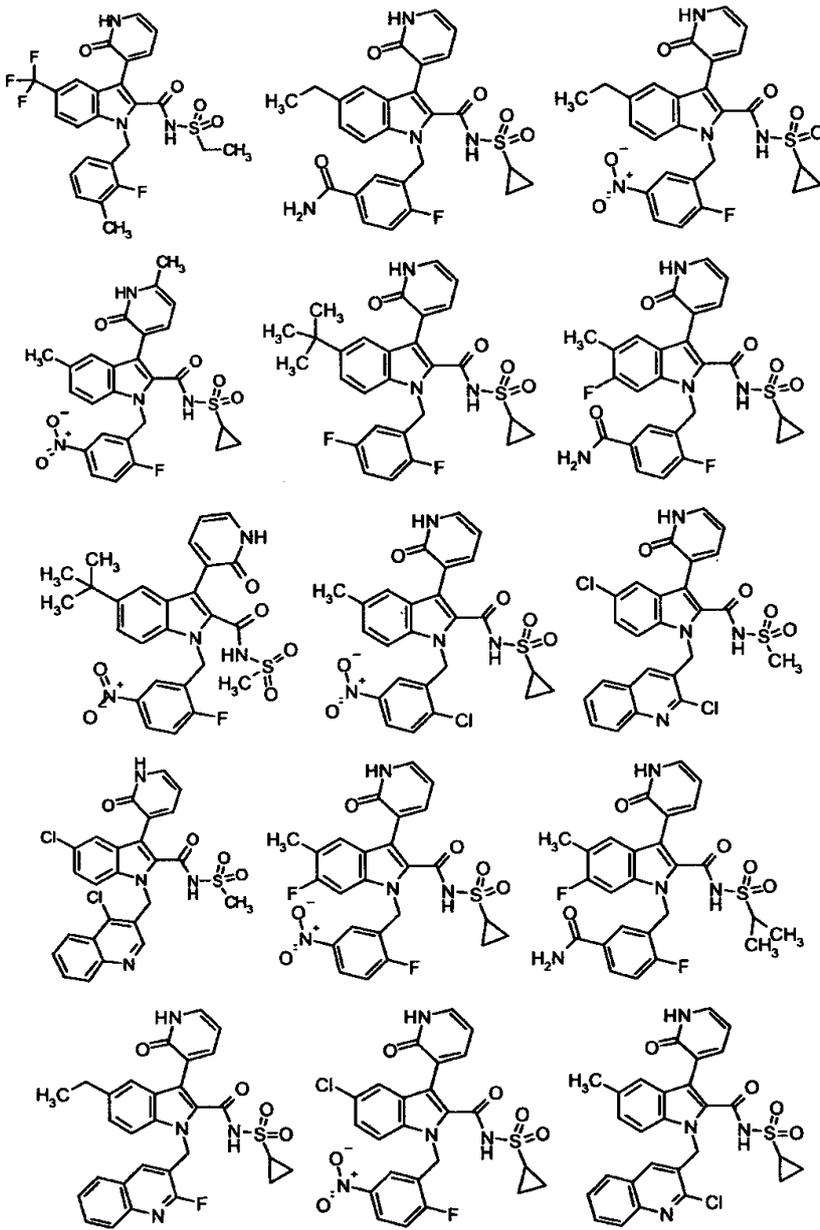
청구항 38

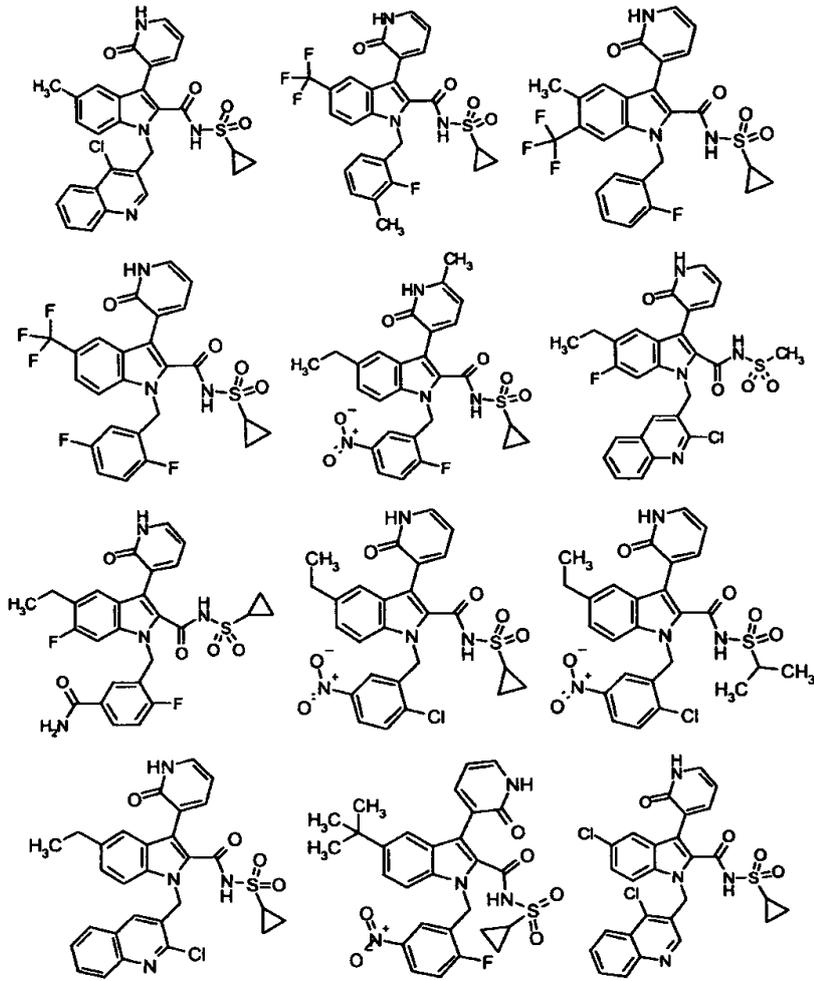
하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물:

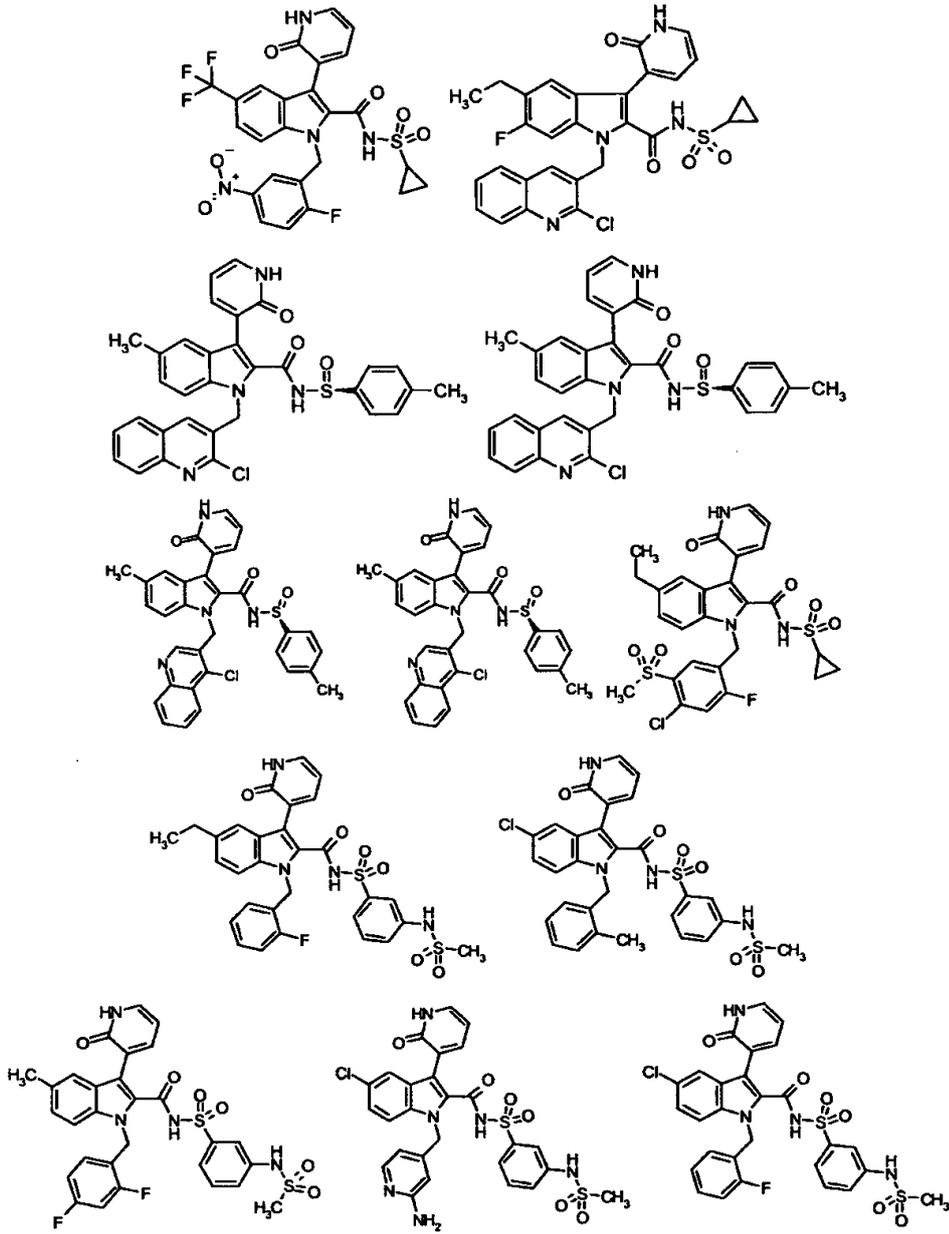


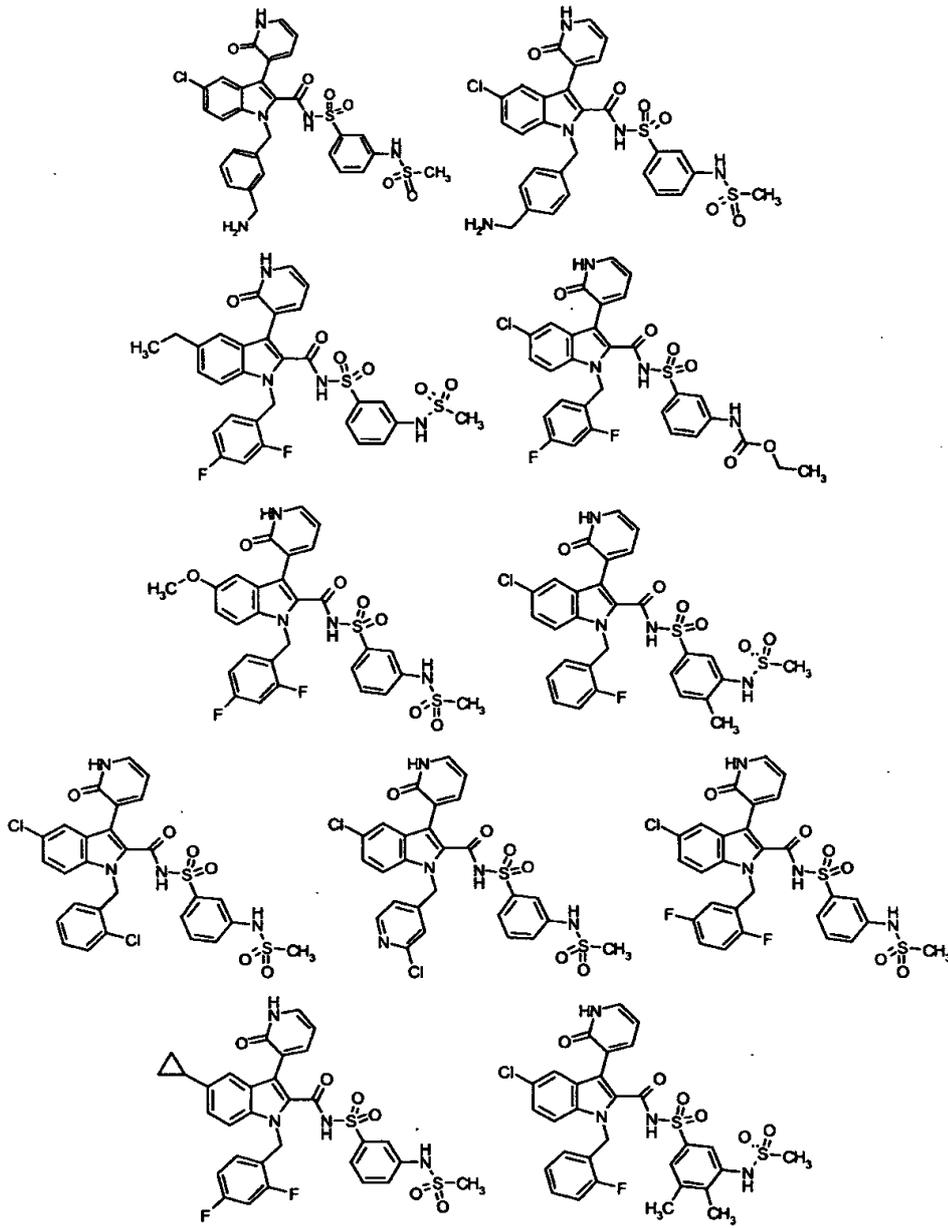


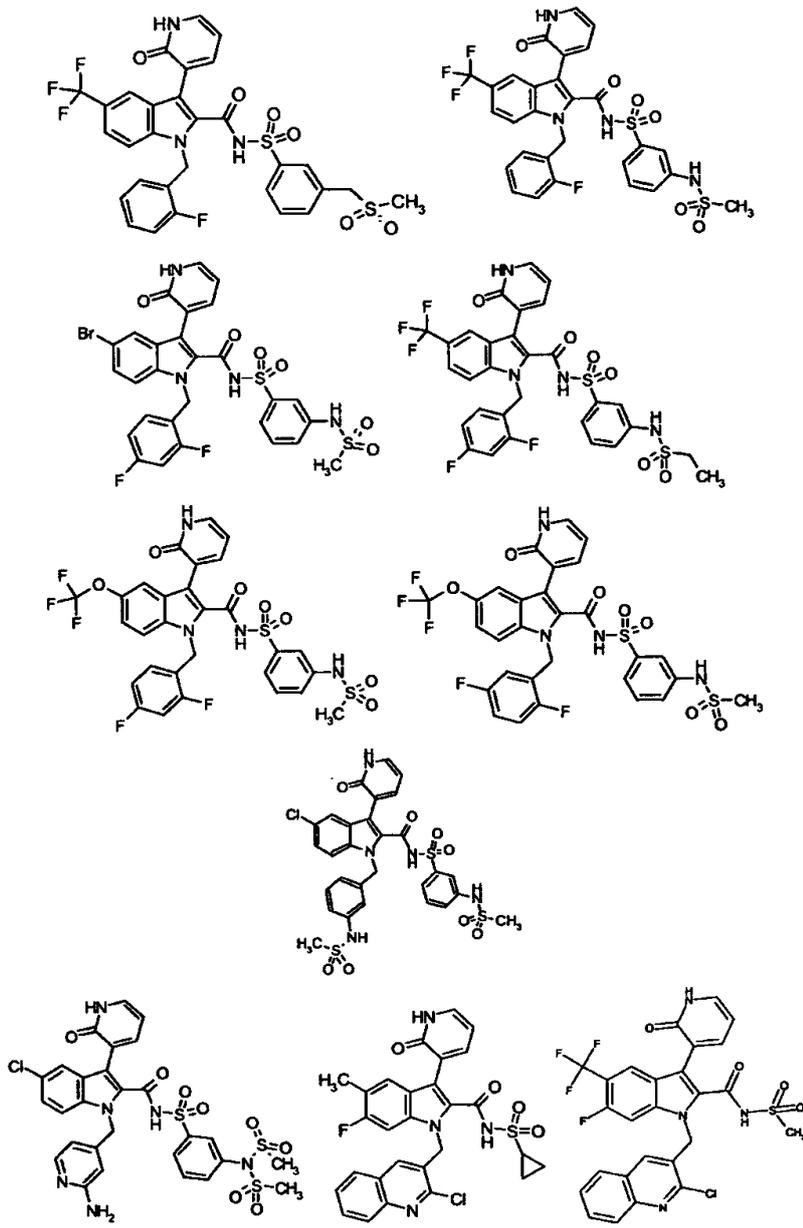


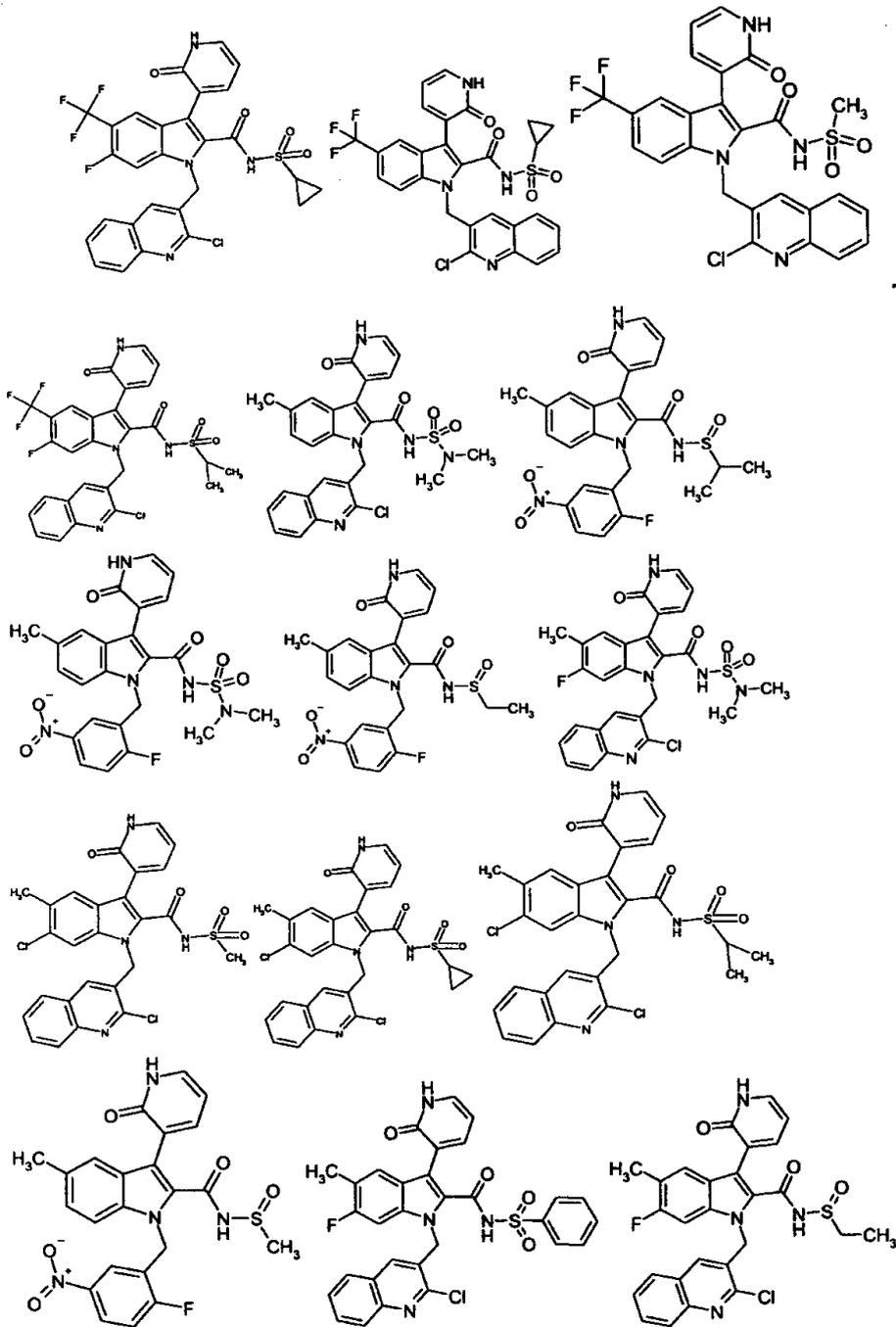


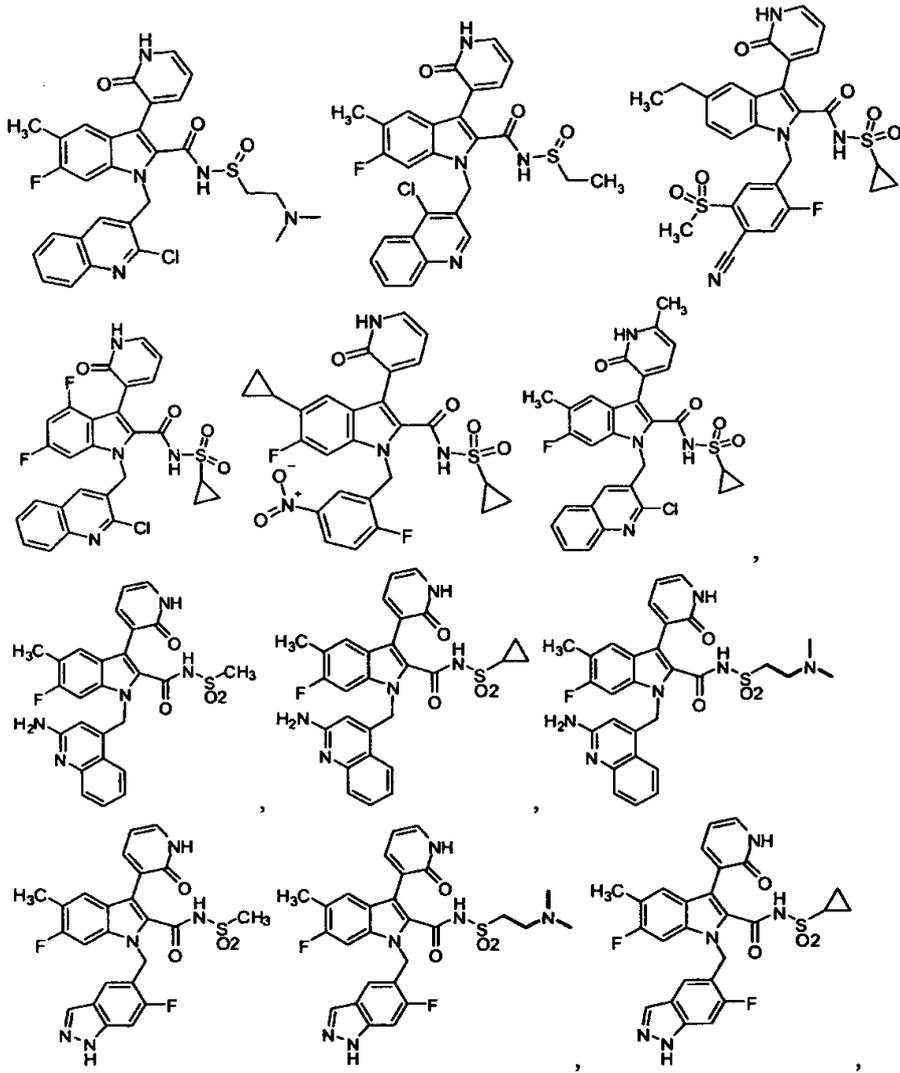


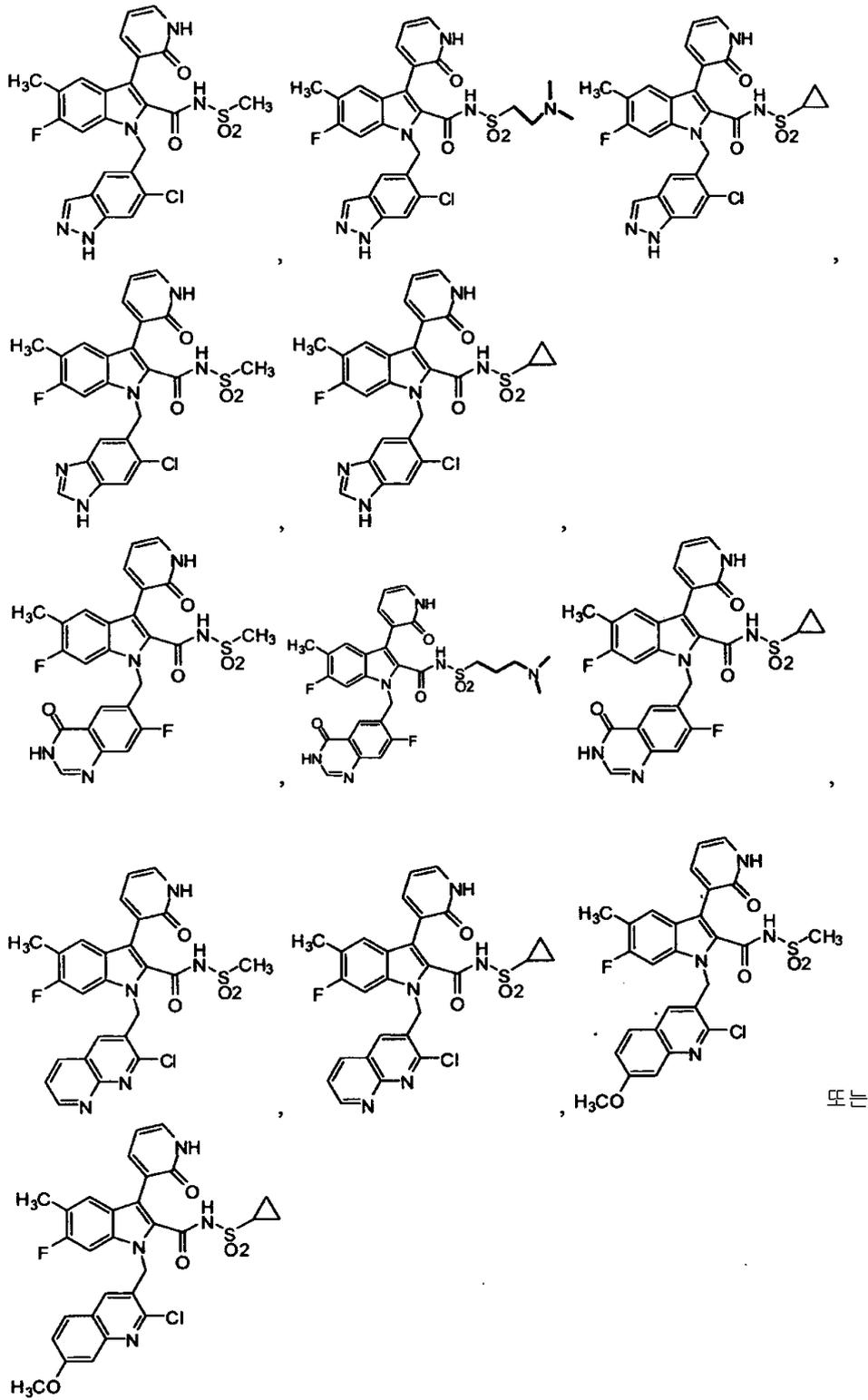












또는

청구항 39

하나 이상의 제1항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 40

하나 이상의 제25항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 41

하나 이상의 제38항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 42

유효량의 하나 이상의 제1항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염을 치료하는 방법.

청구항 43

유효량의 하나 이상의 제25항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염을 치료하는 방법.

청구항 44

유효량의 하나 이상의 제38항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염을 치료하는 방법.

청구항 45

제42항에 있어서, HCV 폴리머라제 억제제, 인터페론, 바이러스 복제 억제제, 뉴클레오사이드, 안티센스제 (antisense agent), 치료 백신, 바이러스 프로테아제 억제제, 비리온 생산 억제제, 항체 요법(모노클로날 또는 폴리클로날), 및 RNA-의존성 폴리머라제-관련 장애를 치료하는 데 유용한 제제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 항바이러스제를 환자에게 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 46

제43항에 있어서, HCV 폴리머라제 억제제, 인터페론, 바이러스 복제 억제제, 뉴클레오사이드, 안티센스제 (antisense agent), 치료 백신, 바이러스 프로테아제 억제제, 비리온 생산 억제제, 항체 요법(모노클로날 또는 폴리클로날), 및 RNA-의존성 폴리머라제-관련 장애를 치료하는 데 유용한 제제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 항바이러스제를 환자에게 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, HCV 폴리머라제 억제제, 인터페론, 바이러스 복제 억제제, 뉴클레오사이드, 안티센스제 (antisense agent), 치료 백신, 바이러스 프로테아제 억제제, 비리온 생산 억제제, 항체 요법(모노클로날 또는 폴리클로날), 및 RNA-의존성 폴리머라제-관련 장애를 치료하는 데 유용한 제제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 항바이러스제를 환자에게 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 48

제45항에 있어서, 추가의 항바이러스제(들)가 HCV 폴리머라제 억제제, 바이러스 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론, 페길화 인터페론 또는 바이러스 복제 억제제 중의 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 49

제74항에 있어서, 바이러스 복제 억제제가 리마비린인 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 추가의 항바이러스제(들)가 HCV 폴리머라제 억제제, 바이러스 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론, 페길화 인터페론 또는 바이러스 복제 억제제 중의 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 바이러스 복제 억제제가 리마비린인 방법.

청구항 52

제47항에 있어서, 추가의 항바이러스제(들)가 HCV 폴리머라제 억제제, 바이러스 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론, 페길화 인터페론 또는 바이러스 복제 억제제 중의 하나 이상으로부터 선택되는 방법.

청구항 53

제39항에 있어서, HCV 폴리머라제 억제제, 인터페론, 바이러스 복제 억제제, 뉴클레오사이드, 안티센스제, 치료 백신, 바이러스 프로테아제 억제제, 비리온 생산 억제제, 항체 요법(모노클로날 또는 폴리클로날), 및 RNA-의존성 폴리머라제-관련 장애를 치료하는 데 유용한 제제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 항바이러스제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 54

제40항에 있어서, HCV 폴리머라제 억제제, 인터페론, 바이러스 복제 억제제, 뉴클레오사이드, 안티센스제, 치료 백신, 바이러스 프로테아제 억제제, 비리온 생산 억제제, 항체 요법(모노클로날 또는 폴리클로날), 및 RNA-의존성 폴리머라제-관련 장애를 치료하는 데 유용한 제제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 항바이러스제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 55

제41항에 있어서, HCV 폴리머라제 억제제, 인터페론, 바이러스 복제 억제제, 뉴클레오사이드, 안티센스제, 치료 백신, 바이러스 프로테아제 억제제, 비리온 생산 억제제, 항체 요법(모노클로날 또는 폴리클로날), 및 RNA-의존성 폴리머라제-관련 장애를 치료하는 데 유용한 제제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 항바이러스제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 56

제53항에 있어서, 추가의 항바이러스제(들)가 HCV 폴리머라제 억제제, 바이러스 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론, 페길화 인터페론 또는 바이러스 복제 억제제 중의 하나 이상으로부터 선택되는 조성물.

청구항 57

제56항에 있어서, 바이러스 복제 억제제가 리바비린인 조성물.

청구항 58

제54항에 있어서, 추가의 항바이러스제(들)가 HCV 폴리머라제 억제제, 바이러스 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론, 페길화 인터페론 또는 바이러스 복제 억제제 중의 하나 이상으로부터 선택되는 조성물.

청구항 59

제58항에 있어서, 바이러스 복제 억제제가 리바비린인 조성물.

청구항 60

제55항에 있어서, 추가의 항바이러스제(들)가 HCV 폴리머라제 억제제, 바이러스 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론, 페길화 인터페론 또는 바이러스 복제 억제제 중의 하나 이상으로부터 선택되는 조성물.

청구항 61

제60항에 있어서, 바이러스 복제 억제제가 리바비린인 조성물.

청구항 62

제42항에 있어서, 바이러스 감염이 C형 간염 감염인 방법.

청구항 63

제43항에 있어서, 바이러스 감염이 C형 간염 감염인 방법.

청구항 64

제44항에 있어서, 바이러스 감염이 C형 간염 감염인 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 2,3-치환된 인돌 유도체, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체를 포함하는 조성물, 및 환자에서 바이러스 감염 또는 바이러스-관련 장애를 치료 또는 예방하기 위한 2,3-치환된 인돌 유도체의 사용방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] HCV는 비-A형, 비-B형 간염(NANBH)의 주요 병인체로서 관련되어온 (+)-센스 단일-가닥 RNA 바이러스이다. NANBH는 다른 유형의 바이러스-유도된 간 질환, 예를 들면, A형 간염 바이러스(HAV), B형 간염 바이러스(HBV), 델타 간염 바이러스(HDV) 뿐만 아니라 다른 형태의 간 질환, 예를 들면, 알코올 중독증 및 원발성 담즙성 간경변증과도 구별된다.

[0003] C형 간염 바이러스는 플라비비리다에(Flaviviridae) 과의 헤파시바이러스(hepacivirus) 유전자의 일원이다. 이것은 비-A형, 비-B형 바이러스 간염의 주요 병인체이고, 수혈-관련 간염의 주요 원인이며, 전세계적으로 간염 상태의 상당 부분을 차지한다. 급성 HCV 감염이 종종 무증상이기는 하지만, 거의 80%의 경우가 만성 감염으로 진행된다. 환자의 약 60%는 무증상의 보균 상태에서 만성 활성 간염 및 간경변증(환자의 약 20%에서 발생함)에 이르는 다양한 임상적 결과를 갖는 간 질환을 발병하는데, 이것은 간세포 암종(환자의 약 1 내지 5%에서 발생함)의 발병과 강한 연관성이 있다. 세계 보건 기구에서는 170백만명이 HCV로 만성적으로 감염되어 있고, 미국에서만 4백만명이 생존해 있는 것으로 추정하고 있다.

[0004] HCV는 간경변증, 및 간세포 암종의 유발에 관련된다. HCV 감염은 기타 형태의 간염보다 치료하기가 더욱 어렵기 때문에, HCV 감염을 앓고 있는 환자의 예측이 불량하다. 최근의 데이터에서 간경변증을 앓고 있는 환자의 4년 후의 생존율은 50% 미만이고 절제 가능한 국소 간세포 암종이 있는 것으로 진단된 환자의 5년 후 생존율은 30% 미만인 것으로 나타났다. 절제 가능하지 않은 국소 간세포 암종이 있는 것으로 진단된 환자는 더욱 악화되어 5년 후 생존율은 1% 미만이다.

[0005] HCV는 길이가 대략 9.5kb인 단일-가닥 양성-센스 RNA 게놈을 함유하는 외피보유 RNA 바이러스(enveloped RNA virus)이다. RNA 게놈은 341개 뉴클레오타이드의 5'-비번역 부위(5' NTR), 3,010개 내지 3,040개 아미노산의 단일 폴리펩타이드를 암호화하는 큰 해독틀(open reading frame; ORF), 및 약 230개 뉴클레오타이드의 가변 길이의 3'-비번역 부위(3'-NTR)를 함유한다. HCV는 아미노산 서열 및 게놈 조직에 있어서는 플라비바이러스 및 페스티바이러스와 유사하므로, HCV는 플라비비리다에 과의 제3 속으로서 분류되어 왔다.

[0006] 바이러스 게놈의 최고 보존 영역 중의 하나인 5' NTR은 바이러스 다기능단백질(polyprotein)의 번역(해독; translation) 개시에서 중추적인 역할을 하는 내부 리보솜 진입 부위(internal ribosome entry site; IRES)를 함유한다. 단일의 긴 개방 관독 프레임(open reading frame)이 다기능단백질을 암호화하며, 이것이 세포성 또는 바이러스성 프로테이나제에 의해 구조적(코어, E1, E2 및 p7) 및 비구조적(NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A 및 NS5B) 바이러스 단백질로 번역과 동시에 또는 번역후에 진행된다. 3' NTR은 3개의 별개의 영역으로 이루어진다: 다기능단백질의 정지 코돈 후의 약 38개 뉴클레오타이드의 가변 영역, 시티딘의 산재된 치환(interspersed substitution)을 갖는 가변 길이의 폴리우리딘 트랙(polyuridine tract) 및 다양한 HCV 분리물 사이에서 고도로 보존된 맨마지막 3' 말단에서의 98개 뉴클레오타이드(nt). 다른 양성-가닥(plus-strand) RNA 바이러스와의 유사성에 의해, 3'-NTR은 바이러스 RNA 합성에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 게놈내의 유전자의 순서는 다음과 같다: NH₂-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH.

[0007] 구조 단백질 코어(C), 외피 단백질 1 및 (E1, E2), 및 p7 영역의 처리(processing)는 숙주 시그널 펩티다제에 의해 매개된다. 이와 달리, 비구조(NS) 영역의 성숙은 2개의 바이러스 효소에 의해 달성된다. HCV 다기능단백질을 먼저 숙주 시그널 펩티다제에 의해 절단하여 구조 단백질 C/E1, E1/E2, E2/p7 및 p7/NS2를 생성한다. 이어서, 메탈로프로테아제인 NS2-3 프로테이나제가 NS2/NS3 이음부를 절단한다. 이후, NS3/4A 프로테이나제 복합체(NS3은 세린 프로테아제이고, NS4A는 NS3 프로테아제의 보조인자로서 작용함)가 모든 남아있는 절단 이음매의 처리를 책임진다. RNA 헬리카제 및 NTPase 활성을 또한 NS3 단백질에서 확인한다. NS3 단백질의 1/3은 프로테

아제로서 작용하고, 나머지 2/3의 분자는 HCV 복제에 관여하는 것으로 생각되는 헬리카제/ATPase로서 작용한다. NS5A는 포스포릴화될 수 있으며, NS5B의 잠정 보조인자로서 작용할 수 있다. 제4 바이러스 효소인 NS5B는 막-결합 RNA-의존성 RNA 폴리머라제(RdRp)이며, 바이러스 RNA 게놈의 복제를 책임지는 주요 성분이다. NS5B는 "GDD" 서열 모티프를 함유하며, 이것은 지금까지 확인된 모든 RdRp 중에서 매우 보존적이다.

[0008] HCV의 복제는 막-결합 복제 복합체에서 발생하는 것으로 생각된다. 그 내부에서, 게놈성 양성-가닥 RNA가 음성-가닥 RNA로 전사되고, 음성-가닥 RNA가 자손 게놈성 양성-가닥의 합성을 위한 주형으로서 사용될 수 있다. 2개 이상의 바이러스 효소가 이러한 반응에 관여하는 것으로 보인다: NS3 헬리카제/NTPase 및 NS5B RNA-의존성 RNA 폴리머라제. RNA 복제에 있어서의 NS3의 역할이 덜 분명하기는 하지만, NS5B는 자손 RNA 가닥의 합성을 책임지는 주요 효소이다. 곤충 세포에서 NS5B를 발현하기 위한 재조합 바쿠로바이러스 및 기질로서의 합성 비바이러스성 RNA를 사용하는 경우, 두 가지의 효소 활성이 이와 관련되는 것으로 확인되었다: 프라이머-의존성 RdRp 및 말단 트랜스퍼라제(terminal transferase; TNTase) 활성. 이것은 이후에 입증되었으며 기질로서의 HCV RNA 게놈의 사용을 통해 추가로 확인되었다. 다른 연구들에서, 대장균(*Escherichia coli*)에서 발현되는 C-말단 21개 아미노산 절단(truncation)을 갖는 NS5B가 또한 시험관내 RNA 합성에 대해 활성인 것으로 나타났다. 특정 RNA 주형에서, NS5B는 생체내 바이러스 복제 방식인 것으로 간주되는 de novo 개시 메커니즘을 통해 RNA 합성을 촉매하는 것으로 나타났다. 단일-가닥 3' 말단을 갖는 주형, 특히 3'-말단 시티딜레이트 잔기를 함유하는 것이 de novo 합성을 효율적으로 지시하는 것으로 밝혀졌다. 또한, NS5B가 복제를 개시하기 위해 짧은 프라이머로서 디- 또는 트리-뉴클레오타이드를 사용한다는 증거가 있다.

[0009] HCV의 지속 감염은 만성 간염과 관련이 있으며, 이에 따라, HCV 복제를 억제하는 것이 간세포 암종을 예방하기 위한 실행 가능한 전략이라는 것은 널리 확립되어 있다. HCV 감염에 대한 현재의 치료법들은 불량한 효능 및 불리한 부작용을 나타내며, 최근에는 HCV 관련 장애의 치료 및 예방에 유용한 HCV 복제 억제제의 발견에 대한 강력한 노력들이 이루어지고 있다. 최근 연구중에 있는 새로운 방법들은 예방적 및 치료적 백신의 개발, 개선된 약동학적 특성을 갖는 인터페론의 확인 및 세가지 주요 바이러스 단백질인 프로테아제, 헬리카제 및 폴리머라제의 기능을 억제하기 위해 고안된 제제의 발견을 포함한다. 또한, HCV RNA 게놈 자체, 특히 IRES 인자가 안티센스 분자 및 촉매적 리보자임을 사용하는 항바이러스성 표적으로서 활발하게 개발되고 있다.

[0010] HCV 감염에 대한 특정 치료법은 α -인터페론 단일요법 및 α -인터페론과 리마비린을 포함하는 병용요법을 포함한다. 이러한 치료법들은 만성 HCV 감염을 앓는 일부 환자에서 효과적인 것으로 나타났다. HCV 감염의 치료를 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 사용이 또한 유리 답즙산, 예를 들면, 우르소데옥시콜산 및 케노데옥시콜산, 및 접합된 담즙산, 예를 들면, 타우로우르소데옥시콜산의 사용을 갖는 것으로 제안되었다. 포스포노포르산 에스테르가 또한 잠재적으로 HCV를 포함하는 다양한 바이러스 감염의 치료를 위해 제안되었다. 그러나, 고도의 바이러스 균주 이질성 및 면역 회피, 및 심지어 동일 접종물에서도 재감염으로부터의 보호의 결여가 백신 개발을 방해하고 있다.

[0011] 특정 바이러스 표적에 대한 소분자 억제제의 개발이 항-HCV 연구의 주요 표적이 되어 왔다. 결합된 리간드의 존재 또는 부재하에서 NS3 프로테아제, NS3 RNA 헬리카제 및 NS5B 폴리머라제에 대한 결정 구조의 측정 은 특정 억제제의 합리적인 설계에 유용한 중요한 구조적 통찰을 제공한다.

[0012] RNA-의존성 RNA 폴리머라제인 NS5B는 소분자 억제제에 대한 중요하고 매력적인 표적이다. 페스티바이러스에 관한 연구에서, 소분자 화합물 VP32947 (3-(((2-디프로필아미노)에틸)티오)-5H-1,2,4-트리아지노[5,6-b]인돌)이 페스티바이러스 복제의 강력한 억제제이며, 내성 균주가 이 유전자에서 돌연변이되기 때문에 아마도 NS5B 효소를 억제하는 것으로 나타났다. (-) β -L-2',3'-디데옥시-3'-티아시티딘 5'-트리포스페이트(3TC; 라미부딘 트리포스페이트) 및 포스포노아세트산에 의한 RdRp 활성의 억제가 또한 관찰되었다.

발명의 내용

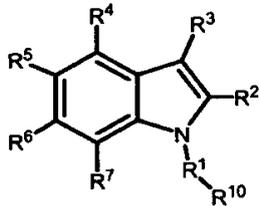
해결하려는 과제

[0013] HCV 및 관련 바이러스 감염의 치료 및 예방에 대한 집중적인 노력에도 불구하고, 바이러스를 억제하고 바이러스 감염 및 바이러스-관련 장애를 치료하는 데 유용한 바람직하거나 개선된 물리화학적 특성을 갖는 비-펩타이드, 소분자 화합물이 당업계에서 요구되고 있다.

과제의 해결 수단

[0014] 하나의 측면에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물을 제공한다:

화학식 1

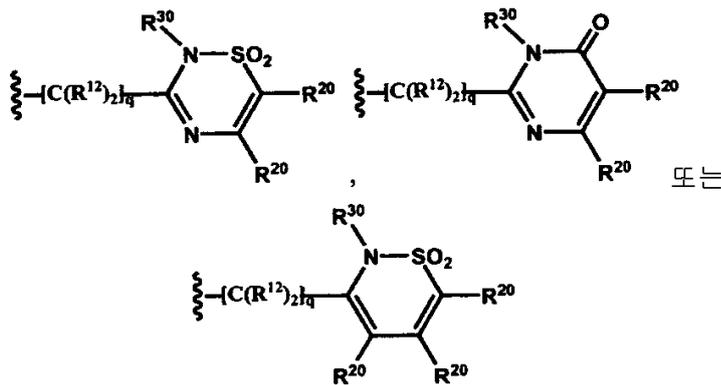


[0015]

[0016] 위의 화학식 1에서,

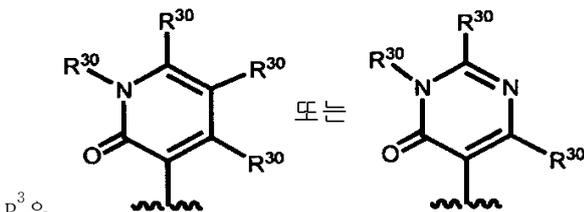
[0017] R¹은 결합, -[C(R¹²)₂]_r-, -[C(R¹²)₂]_r-O-[C(R¹²)₂]_q-, -[C(R¹²)₂]_r-N(R⁹)-[C(R¹²)₂]_q-, -[C(R¹²)₂]_q-CH=CH-[C(R¹²)₂]_q-, -[C(R¹²)₂]_q-C≡C-[C(R¹²)₂]_q- 또는 -[C(R¹²)₂]_q-SO₂-[C(R¹²)₂]_q-이고;

[0018] R²는 -[C(R¹²)₂]_q-C(O)N(R⁹)SOR¹¹, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)N(R⁹)SO₂R¹¹, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)N(R⁹)SO₂N(R⁹)₂,



[0019]

[0020] 이고;



[0021] R³은 이고,

[0022] R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, -[C(R¹²)₂]_q-사이클로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-사이클로알케닐, -[C(R¹²)₂]_q-헤테로사이클로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-헤테로사이클로알케닐, -[C(R¹²)₂]_q-헤테로아릴, -[C(R¹²)₂]_q-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-하이드록시알킬, 할로, -OH, -OR⁹, -CN, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)R⁸, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)OR⁹, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)N(R⁹)₂, -[C(R¹²)₂]_q-OR⁹, -[C(R¹²)₂]_q-N(R⁹)₂, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)R⁸, -[C(R¹²)₂]_q-NR⁸C(O)N(R⁹)₂, -[C(R¹²)₂]_q-NHSO₂R¹¹, -[C(R¹²)₂]_q-S(O)_pR¹¹, -[C(R¹²)₂]_q-SO₂N(R⁹)₂ 또는 -SO₂N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂이고;

[0023] R⁸은 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, -[C(R¹²)₂]_q-아릴, -[C(R¹²)₂]_q-사이클로알킬,

$-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0024] R^9 는 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -O-알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(알킬)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0025] R^{10} 은 H, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, -OH, $-OR^9$, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NR⁸C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂R¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -S(O)_pR¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -SO₂N(R⁹)₂ 및 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고, 단, R¹이 결합인 경우, R¹⁰은 H가 아니며;

[0026] R^{11} 은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 헤테로아릴, 할로알킬, 하이드록시 또는 하이드록시알킬이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, -OH, $-OR^9$, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NR⁸C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -SO₂N(R⁹)₂ 및 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0027] R^{12} 는 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, $-N(R^9)_2$, $-OR^9$, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐 그룹은 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시알킬, -OH, -CN, -C(O)알킬, -C(O)O알킬, -C(O)NH-알킬, -C(O)N(알킬)₂, -O-알킬, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NHC(O)알킬, -NHSO₂알킬, -SO₂알킬 또는 -SO₂NH-알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있거나, 또는 2개의 R¹² 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 C=O 그룹을 형성하고;

[0028] R^{20} 은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R²⁰ 그룹 둘다와 이들이 부착되는 탄소원자는 결합하여 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, -OH, $-OR^9$, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸,

$-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 및 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 그룹으로 치환될 수 있고;

[0029] R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, $-OH$, $-OR^9$, $-CN$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 또는 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 3원 내지 7원 환을 형성하고;

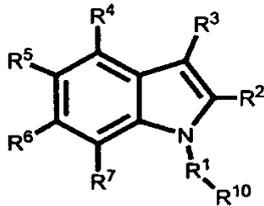
[0030] p 는 각각의 발생시 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0031] q 는 각각의 발생시 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0032] r 은 각각의 발생시 독립적으로 1 내지 4의 정수이다.

[0033] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 2의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물을 제공한다:

화학식 2

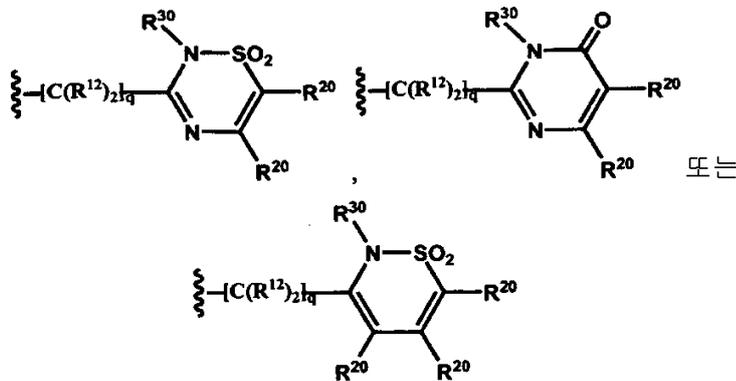


[0034]

[0035] 위의 화학식 2에서,

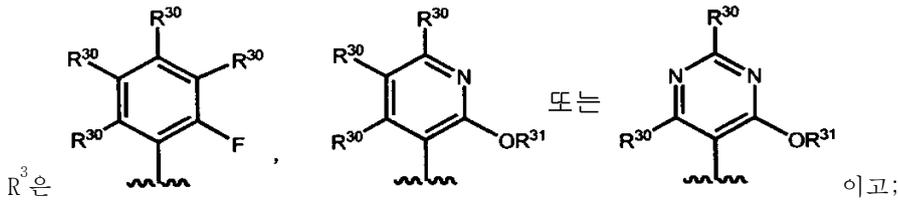
[0036] R^1 은 결합, $-[C(R^{12})_2]_r-$, $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$, $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$, $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$, $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ 이고;

[0037] R^2 는 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^9)_2$,



[0038]

[0039] 이고;



[0040]

[0041]

R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, -OH, -OR⁹, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NR⁸C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂R¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -S(O)_pR¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -SO₂N(R⁹)₂ 또는 -SO₂N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂이고;

[0042]

R⁸은 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0043]

R⁹은 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -O-알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(알킬)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0044]

R¹⁰은 H, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, -OH, -OR⁹, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NR⁸C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂R¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -S(O)_pR¹¹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -SO₂N(R⁹)₂ 및 -SO₂N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고, 단, R¹이 결합인 경우, R¹⁰은 H가 아니며;

[0045]

R¹¹은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 헤테로아릴, 할로알킬, 하이드록시 또는 하이드록시알킬이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알케닐, $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬, 할로, -OH, -OR⁹, -CN, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -OR⁹, $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)R⁸, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NR⁸C(O)N(R⁹)₂, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂사이클로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHSO₂아릴, $-[C(R^{12})_2]_q$ -SO₂N(R⁹)₂ 및 -SO₂N(R⁹)C(O)N(R⁹)₂로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있고;

- [0046] R^{12} 는 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, $-N(R^9)_2$, $-OR^9$, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐이고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알케닐 그룹은 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시알킬, $-OH$, $-CN$, $-C(O)알킬$, $-C(O)O알킬$, $-C(O)NH-알킬$, $-C(O)N(알킬)_2$, $-O-알킬$, $-NH_2$, $-NH(알킬)$, $-N(알킬)_2$, $-NHC(O)알킬$, $-NHSO_2알킬$, $-SO_2알킬$ 또는 $-SO_2NH-알킬$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 독립적으로 치환될 수 있거나, 또는 2개의 R^{12} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 $C=O$ 그룹을 형성하고;
- [0047] R^{20} 은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이거나, 또는 2개의 R^{20} 그룹 둘다와 이들이 부착되는 탄소원자는 결합하여 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하고, 여기서, 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, $-OH$, $-OR^9$, $-CN$, $-[C(R^{12})_2]_q-사이클로알킬$, $-[C(R^{12})_2]_q-사이클로알케닐$, $-[C(R^{12})_2]_q-헤테로사이클로알킬$, $-[C(R^{12})_2]_q-헤테로사이클로알케닐$, $-[C(R^{12})_2]_q-할로알킬$, $-[C(R^{12})_2]_q-하이드록시알킬$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 및 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 그룹으로 치환될 수 있고;
- [0048] R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 $-H$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q-사이클로알킬$, $-[C(R^{12})_2]_q-사이클로알케닐$, $-[C(R^{12})_2]_q-헤테로사이클로알킬$, $-[C(R^{12})_2]_q-헤테로사이클로알케닐$, $-[C(R^{12})_2]_q-헤테로아릴$, $-[C(R^{12})_2]_q-할로알킬$, $-[C(R^{12})_2]_q-하이드록시알킬$, 할로, $-OH$, $-OR^9$, $-CN$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-OR^9$, $-[C(R^{12})_2]_q-N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)R^8$, $-[C(R^{12})_2]_q-NR^8C(O)N(R^9)_2$, $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2R^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-S(O)_pR^{11}$, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2N(R^9)_2$ 및 $-SO_2N(R^9)C(O)N(R^9)_2$ 로부터 선택되거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 3원 내지 7원 환을 형성하고;
- [0049] R^{31} 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, $-[C(R^{12})_2]_q-사이클로알킬$, $-[C(R^{12})_2]_q-사이클로알케닐$, $-[C(R^{12})_2]_q-헤테로사이클로알킬$, $-[C(R^{12})_2]_q-헤테로사이클로알케닐$, $-[C(R^{12})_2]_q-헤테로아릴$, $-[C(R^{12})_2]_q-할로알킬$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-하이드록시알킬$ 이고;
- [0050] p 는 각각의 발생시 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0051] q 는 각각의 발생시 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;
- [0052] r 은 각각의 발생시 독립적으로 1 내지 4의 정수이다.
- [0053] 화학식 1 및 2의 화합물(본원에서는 집합적으로 "2,3-치환된 인돌 유도체"라고 함) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물은 환자에서 바이러스 감염 또는 바이러스-관련 장애를 치료하거나 예방하는 데 유용할 수 있다.
- [0054] 또한, 유효량의 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체를 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염 또는 바이러스-관련 장애를 치료하거나 예방하는 방법이 본 발명에 의해 제공된다.
- [0055] 본 발명은 추가로 유효량의 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 환자에서 바이러스 감염 또는 바이러스-관련 장애를 치료하거나 예방하는 데 유용할 수 있다.

- [0056] 본 발명의 상세한 사항들이 아래에 첨부된 상세한 설명에 기재되어 있다.
- [0057] 본원에 기재된 것과 유사한 방법 및 재료가 본 발명을 실시하거나 시험하는 데 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 재료가 본 명세서에 기재되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 잇점이 명세서 및 청구의 범위로부터 자명해질 것이다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 공보는 본원에 참고로 인용된다.
- [0058] 본 발명의 양태에서, 본 발명은 2,3-치환된 인돌 유도체, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 환자에서 바이러스 감염을 치료하거나 예방하기 위한 2,3-치환된 인돌 유도체의 사용방법을 제공한다.
- [0059] 정의 및 약어
- [0060] 본원에서 사용되는 용어는 통상의 의미를 가지며, 이러한 용어의 의미는 각각의 발생시 독립적이다. 그럼에도 불구하고 달리 언급된 경우를 제외하고는, 다음의 정의가 명세서 및 청구의 범위 전반에 걸쳐 적용된다. 화학명, 관용명 및 화학 구조는 동일한 구조를 기술하기 위해 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 화학 구조 및 화학명 둘 다를 사용하여 화학적 화합물을 나타내고 구조와 명칭 사이에 모호성이 존재하는 경우, 구조가 우세하다. 이러한 정의는, 달리 언급하지 않는 한, 용어가 단독으로 사용되는지 또는 다른 용어와 함께 사용되는지와 무관하게 적용된다. 따라서, "알킬"의 정의는 "알킬" 뿐만 아니라 "하이드록시알킬," "할로알킬," "알콕시" 등의 "알킬" 부분에도 적용된다.
- [0061] 상기 및 명세서 전체에 사용된 바와 같은 다음 용어들은, 달리 제시하지 않는 한, 다음의 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:
- [0062] "환자"는 사람 및 비-사람 포유동물이다. 하나의 양태에서, 환자는 사람이다. 또 다른 양태에서, 환자는 원숭이, 개, 비비, 붉은털 원숭이, 마우스, 랫트, 말, 고양이 또는 토끼를 포함하지만 이에 제한되지 않는 비-사람 포유동물이다. 또 다른 양태에서, 환자는 개, 고양이, 토끼, 말 또는 흰족제비를 포함하지만 이에 제한되지 않는 반려동물이다. 하나의 양태에서, 환자는 개이다. 또 다른 양태에서, 환자는 고양이이다.
- [0063] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬"은 지방족 탄화수소 그룹의 수소원자 중의 하나가 단일 결합으로 대체되어 있는 지방족 탄화수소 그룹을 나타낸다. 알킬 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고, 약 1 내지 약 20개의 탄소원자를 함유할 수 있다. 하나의 양태에서, 알킬 그룹은 약 1 내지 약 12개의 탄소원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 알킬 그룹은 약 1 내지 약 6개의 탄소원자를 함유한다. 알킬 그룹의 비제한적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 이소헥실 및 네오펜틸을 포함한다. 알킬 그룹은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며, 각각의 치환체는 할로, 알케닐, 알키닐, -O-아릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 시아노, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH-아릴, -NH-헤테로아릴, -NHC(O)-알킬, -NHC(O)NH-알킬, -NHSO₂-알킬, -NHSO₂-아릴, -NHSO₂-헤테로아릴, -NH(사이클로알킬), -OC(O)-알킬, -OC(O)-아릴, -OC(O)-사이클로알킬, -C(O)알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH 및 -C(O)O-알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 하나의 양태에서, 알킬 그룹은 치환되지 않는다. 또 다른 양태에서, 알킬 그룹은 직쇄 알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, 알킬 그룹은 측쇄 알킬 그룹이다.
- [0064] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "알케닐"은 지방족 탄화수소 그룹의 수소원자 중의 하나가 단일 결합으로 대체되어 있는, 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 지방족 탄화수소 그룹을 나타낸다. 알케닐 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며, 약 2 내지 약 15개의 탄소원자를 함유할 수 있다. 하나의 양태에서, 알케닐 그룹은 약 2 내지 약 10개의 탄소원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 알케닐 그룹은 약 2 내지 약 6개의 탄소원자를 함유한다. 예시적인 알케닐 그룹의 비제한적인 예는 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 옥테닐 및 데세닐을 포함한다. 알케닐 그룹은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며, 각각의 치환체는 할로, 알킬, 알키닐, -O-아릴, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 시아노, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, -알킬렌-O-알킬, 알킬티오, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH-아릴, -NH-헤테로아릴, -NHC(O)-알킬, -NHC(O)NH-알킬, -NHSO₂-알킬, -NHSO₂-아릴, -NHSO₂-헤테로아릴, -NH(사이클로알킬), -OC(O)-알킬, -OC(O)-아릴, -OC(O)-사이클로알킬, -C(O)알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH 및 -C(O)O-알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 하나의 양태에서, 알케닐 그룹은 치환

되지 않는다. 또 다른 양태에서, 알케닐 그룹은 직쇄 알케닐 그룹이다. 또 다른 양태에서, 알케닐 그룹은 측쇄 알케닐 그룹이다.

[0065] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬닐"은 지방족 탄화수소 그룹의 수소원자 중의 하나가 단일 결합으로 대체되어 있는, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 지방족 탄화수소 그룹을 나타낸다. 알킬닐 그룹은 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며, 약 2 내지 약 15개의 탄소원자를 함유할 수 있다. 하나의 양태에서, 알킬닐 그룹은 약 2 내지 약 10개의 탄소원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 알킬닐 그룹은 약 2 내지 약 6개의 탄소원자를 함유한다. 예시적인 알킬닐 그룹의 비제한적인 예는 에틸닐, 프로피닐, 2-부틸닐 및 3-메틸부틸닐을 포함한다. 알킬닐 그룹은 치환되지 않거나, 또는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있으며, 각각의 치환체는 할로, 알킬, 알케닐, -O-아릴, 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 시아노, -OH, -O-알킬, -알킬렌-O-알킬, -O-할로알킬, -알킬티오, -NH₂, -NH(알킬), -N(알킬)₂, -NH-아릴, -NH-헤테로아릴, -NHC(O)-알킬, -NHC(O)NH-알킬, -NHSO₂-알킬, -NHSO₂-아릴, -NHSO₂-헤테로아릴, -NH(사이클로알킬), -OC(O)-알킬, -OC(O)-아릴, -OC(O)-사이클로알킬, -C(O)알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH 및 -C(O)O-알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 하나의 양태에서, 알킬닐 그룹은 치환되지 않는다. 또 다른 양태에서, 알킬닐 그룹은 직쇄 알킬닐 그룹이다. 또 다른 양태에서, 알킬닐 그룹은 측쇄 알킬닐 그룹이다.

[0066] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "알킬렌"은 알킬 그룹의 수소원자 중의 하나가 결합으로 대체되어 있는, 위에서 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 나타낸다. 알킬렌의 예시적인 예는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- 및 -CH₂CH₂CH(CH₃)-을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 하나의 양태에서, 알킬렌 그룹은 직쇄 알킬렌 그룹이다. 또 다른 양태에서, 알킬렌 그룹은 측쇄 알킬렌 그룹이다.

[0067] "아릴"은 약 6 내지 약 14개의 환 탄소원자를 갖는 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 하나의 양태에서, 아릴 그룹은 약 6 내지 약 10개의 환 탄소원자를 갖는다. 아릴 그룹은 아래에 본원에 정의된 바와 같은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의로 치환될 수 있다. 예시적인 아릴 그룹의 비제한적인 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 하나의 양태에서, 아릴 그룹은 치환되지 않는다. 또 다른 양태에서, 아릴 그룹은 페닐 그룹이다.

[0068] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "사이클로알킬"은 약 3 내지 약 10개의 환 탄소원자를 갖는 비-방향족 모노- 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 나타낸다. 하나의 양태에서, 사이클로알킬은 약 5 내지 약 10개의 환 탄소원자를 갖는다. 또 다른 양태에서, 사이클로알킬은 약 5 내지 약 7개의 환 탄소원자를 갖는다. 예시적인 모노사이클릭 사이클로알킬의 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다. 예시적인 멀티사이클릭 사이클로알킬의 비제한적인 예는 1-데칼리닐, 노르보르닐, 아다만틸 등을 포함한다. 사이클로알킬 그룹은 아래에 본원에 정의된 바와 같은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의로 치환될 수 있다. 하나의 양태에서, 사이클로알킬 그룹은 치환되지 않는다.

[0069] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "사이클로알케닐"은 약 3 내지 약 10개의 환 탄소원자를 포함하고 하나 이상의 엔도사이클릭 이중결합을 함유하는 비-방향족 모노- 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 나타낸다. 하나의 양태에서, 사이클로알케닐은 약 5 내지 약 10개의 환 탄소원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 사이클로알케닐은 5 또는 6개의 환 탄소원자를 함유한다. 예시적인 모노사이클릭 사이클로알케닐의 비제한적인 예는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵타-1,3-디에닐 등을 포함한다. 사이클로알케닐 그룹은 아래에 본원에 정의된 바와 같은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의로 치환될 수 있다. 하나의 양태에서, 사이클로알케닐 그룹은 치환되지 않는다.

[0070] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다. 하나의 양태에서, 할로는 -Cl 또는 -F를 나타낸다.

[0071] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "할로알킬"은 알킬 그룹의 수소원자 중의 하나 이상이 할로젠으로 대체되어 있는, 위에서 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 나타낸다. 하나의 양태에서, 할로알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는다. 또 다른 양태에서, 할로알킬 그룹은 1 내지 3개의 F원자로 치환된다. 예시적인 할로알킬 그룹의 비제한적인 예는 -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl 및 -CCl₃를 포함한다.

[0072] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "하이드록시알킬"은 알킬 그룹의 수소원자 중의 하나 이상이 -OH 그룹으로 대체되어 있는, 위에서 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 나타낸다. 하나의 양태에서, 하이드록시알킬 그룹은 1

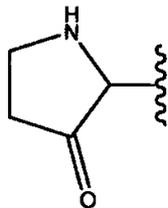
내지 6개의 탄소원자를 갖는다. 예시적인 하이드록시알킬 그룹의 비제한적인 예는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 4-하이드록시부틸 및 $-CH(OH)CH_2CH_3$ 를 포함한다.

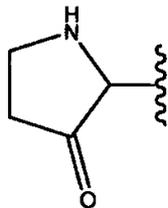
[0073] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로아릴"은 약 5 내지 약 14개의 환 원자를 포함하며, 환 원자 중의 1 내지 4개는 독립적으로 O, N 또는 S이고 나머지 환 원자는 탄소원자인 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 나타낸다. 하나의 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 5 내지 10개의 환 원자를 갖는다. 또 다른 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭이고 5 또는 6개의 환 원자를 갖는다. 또 다른 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭이고 5 또는 6개의 환 원자 및 하나 이상의 질소 환 원자를 갖는다. 헤테로아릴 그룹은 아래 본원에 정의된 바와 같은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아릴 그룹은 환 탄소원자를 통해 결합되며, 헤테로아릴의 질소원자는 상응하는 N-옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 벤젠 환에 융합된, 위에서 정의한 바와 같은 헤테로아릴 그룹을 포함한다. 예시적인 헤테로아릴의 비제한적인 예는 피리딘, 피라지닐, 푸라닐, 티에닐, 피리미디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀살리닐, 프탈라지닐, 옥스인돌릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티에노피리디닐, 퀴나졸리닐, 티에노피리미디닐, 피롤로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이소퀴놀리닐, 벤조아자인돌릴, 1,2,4-트리아지닐, 벤조티아졸릴 등을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한, 부분 포화된 헤테로아릴 잔기, 예를 들면, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴 등을 나타낸다. 하나의 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 6원 헤테로아릴 그룹이다. 또 다른 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 5원 헤테로아릴 그룹이다.



[0074] 달리 제시하지 않는 한, 그룹 는 1개 또는 2개의 환 질소원자를 함유하고 다른 환 헤테로원자는 함유하지 않는 6원 헤테로아릴 그룹을 나타낸다. 이러한 그룹의 예는 피리딘, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 하나의 양태에서, 이러한 그룹은 하나의 환 질소원자를 갖는다. 또 다른 양태에서, 이러한 그룹은 2개의 환 질소원자를 갖는다.

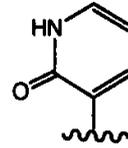
[0075] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클로알킬"은 3 내지 약 10개의 환 원자를 포함하고, 환 원자 중의 1 내지 4개는 독립적으로 O, S 또는 N이고 나머지 환 원자는 탄소원자인 비-방향족 포화 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 나타낸다. 하나의 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 약 5 내지 약 10개의 환 원자를 갖는다. 또 다른 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 5 또는 6개의 환 원자를 갖는다. 환 시스템에 존재하는 인접한 산소 및/또는 황 원자는 없다. 헤테로사이클로알킬 환에서 -NH 그룹은, 예를 들면, -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) 그룹 등과 같이 보호되어 존재할 수 있으며; 이러한 보호된 헤테로사이클로알킬 그룹은 본 발명의 일부로서 간주된다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 아래 본원에 정의된 바와 같은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릴의 질소 또는 황 원자는 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 예시적인 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 환의 비제한적인 예는 피페리디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸리디닐, 1,4-디옥사닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜닐, 락탐, 락톤 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 환 탄소원자는 카보닐 그룹으로서 작용화될 수 있다. 이러한 헤테로사이클로알킬 그룹의 예시적



인 예는 피롤리도닐: 이다. 하나의 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 6원 헤테로사이클로알킬 그룹이다. 또 다른 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 5원 헤테로사이클로알킬 그룹이다.

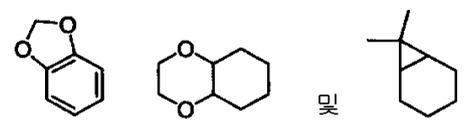
[0076] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클로알케닐"은 헤테로사이클로알킬 그룹이 3 내지 10개의 환 원자 및 하나 이상의 엔도사이클릭 탄소-탄소 또는 탄소-질소 이중결합을 함유하는, 위에서 정의한 바와 같은 헤테로사이클로알킬 그룹을 나타낸다. 하나의 양태에서, 헤테로사이클로알케닐 그룹은 약 5 내지 약 10개의 환 원자를 갖는다. 또 다른 양태에서, 헤테로사이클로알케닐 그룹은 모노사이클릭이며, 5 또는 6개의 환 원자를 갖는다. 헤테로사이클로알케닐 그룹은 하나 이상의 환 시스템 치환체로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서, "환

시스템 치환체"은 위에서 정의한 바와 같다. 헤테로사이클로알케닐의 질소 또는 황 원자는 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수 있다. 예시적인 헤테로사이클로알케닐 그룹의 비제한적 예는 1,2,3,4-테트라하이드로피리디닐, 1,2-디하이드로피리디닐, 1,4-디하이드로피리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 2-이미다졸리닐, 2-피라졸리닐, 디하이드로이미다졸릴, 디하이드로옥사졸릴, 디하이드로옥사디아졸릴, 디하이드로티아졸릴, 3,4-디하이드로-2H-피라닐, 디하이드로푸라닐, 플루오로디하이드로푸라닐, 7-옥사비사이클로[2.2.1]헵테닐, 디하이드로티오펜닐, 디하이드로티오피라닐 등을 포함한다. 헤테로사이클레닐 그룹의 환 탄소원자는 카보닐 그룹으로서 작용화될 수



있다. 이러한 헤테로사이클레닐 그룹의 예시적인 예는 다음과 같다: . 하나의 양태에서, 헤테로사이클로알케닐 그룹은 6원 헤테로사이클로알케닐 그룹이다. 또 다른 양태에서, 헤테로사이클로알케닐 그룹은 5원 헤테로사이클로알케닐 그룹이다.

[0077] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "환 시스템 치환체"는, 예를 들면, 환 시스템상의 이용 가능한 수소를 대체하는, 방향족 또는 비-방향족 환 시스템에 부착된 치환체 그룹을 나타낸다. 환 시스템 치환체는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로아릴, -OH, 하이드록시알킬, -O-알킬, -알킬렌-O-알킬, -O-아릴, 아르알콕시, 아실, 할로, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아르알킬티오, 헤테로아르알킬티오, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, -OC(O)-알킬, -OC(O)-아릴, -OC(O)-사이클로알킬, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(알킬), Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-알킬렌-, Y₁Y₂NC(O)-, Y₁Y₂NSO₂- 및 -SO₂NY₁Y₂로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, Y₁ 및 Y₂는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬 및 아르알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. "환 시스템 치환체"는 또한 환 시스템상의 2개의 인접한 탄소 원자 상에 2개의 이용 가능한 수소(각각의 탄소 상의 하나의 H)를 동시에 대체하는 단일 잔기를 의미할 수 있다. 이러한 잔기의 예는 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, -C(CH₃)₂- 등이며, 이들은, 예를 들면,



와 같은 잔기를 형성한다.

[0078] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "치환된"은 지정된 원자상의 하나 이상의 수소가, 나타낸 그룹으로부터 선택된 것으로 대체되는 것을 의미하며, 단 존재하는 상황하의 지정된 원자의 정상 원자수를 초과하지 않으며, 치환에 의해 안정한 화합물이 생성되어야 한다. 치환체 및/또는 변수의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성시키는 경우에만 허용될 수 있다. "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"란 반응 혼합물로부터의 유용한 순도로의 분리 및 효과적인 치료제로의 제형화에 견디도록 충분히 견고한 화합물을 의미한다.

[0079] 용어 "임의로 치환된"은 특정한 그룹, 라디칼 또는 잔기로 임의로 치환됨을 의미한다.

[0080] 화합물에 대해, 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "정제된", "정제된 형태" 또는 "분리되고 정제된 형태"는 이의 합성 방법(예를 들면, 반응 혼합물로부터) 또는 이의 천연 공급원 또는 이의 조합으로부터 분리된 후의 상기 화합물의 물리적 상태를 나타낸다. 따라서, 화합물에 대해 용어 "정제된", "정제된 형태" 또는 "분리되고 정제된 형태"는 본원에 기술되거나 또는 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 표준 분석 기술에 의해 특성화되기에 충분한 순도로 본원에 기술되거나 또는 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 정제 방법 또는 방법들(예를 들면, 크로마토그래피, 재결정화 등)로부터 수득된 후의 상기 화합물의 물리적 상태를 나타낸다.

[0081] 또한, 본원의 설명, 반응식, 실시예 및 표에서 충족되지 않은 원자수를 지닌 임의의 탄소원자 또는 헤테로원자는 원자수를 충족시키기 위한 충분한 수의 수소원자(들)를 갖는 것으로 추정됨을 주지해야 한다.

[0082] 화합물에서 작용 그룹이 "보호된"이라고 명명하는 경우, 이는 당해 그룹이, 화합물이 반응에 적용되는 경우 보호된 위치에서 바람직하지 않은 부반응을 방지하도록 개질된 형태임을 의미한다. 적합한 보호 그룹은 당해 기술분야의 통상의 숙련자들에게 인지될 것이며, 표준 문헌[참조: 예를 들면, T. W. Greene et al., Protective

Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York]을 참조할 수도 있다.

- [0083] 임의의 변수(예: 아릴, 헤테로사이클, R^{11} 등)가 임의의 구성성분 또는 화학식 1 또는 2에서 1회 이상 발생하는 경우, 각각의 발생시 이의 정의는, 달리 언급하지 않는 한, 매번 기타의 발생시의 이의 정의와 무관하다.
- [0084] 본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물이 또한 본원에서 고려된다. 전구약물에 대한 논의는 문헌[참조: T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A. C. S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press]에 제공되어 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "전구약물"은 생체내에서 전환되어 2,3-치환된 인돌 유도체 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 생성하는 화합물(예: 약물 전구체)을 의미한다. 전환은, 예를 들면, 혈중 가수분해를 통하는 것과 같은 각종 메카니즘(예: 대사적 또는 화학적 과정)에 의해 일어날 수 있다. 전구약물의 사용에 대한 논의는 문헌[참조: T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 의해 제공된다.
- [0085] 예를 들면, 2,3-치환된 인돌 유도체 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 카복실산 작용 그룹을 함유하는 경우, 전구약물은 산 그룹의 수소 원자를, 예를 들면, (C_1-C_8) 알킬, (C_2-C_{12}) 알카노일옥시메틸, 탄소수 4 내지 9의 1-(알카노일옥시)에틸, 탄소수 5 내지 10의 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 탄소수 3 내지 6의 알콕시카보닐옥시메틸, 탄소수 4 내지 7의 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 5 내지 8의 1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 3 내지 9의 N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 탄소수 4 내지 10의 1-(N-(알콕시카보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토놀락토닐, 감마-부티롤락톤-4-일, 디-N,N- (C_1-C_2) 알킬아미노 (C_2-C_3) 알킬(예: β -디메틸아미노에틸), 카바모일- (C_1-C_2) 알킬, N,N-디 (C_1-C_2) 알킬카바모일- (C_1-C_2) 알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노 (C_2-C_3) 알킬 등과 같은 그룹으로 대체하여 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.
- [0086] 유사하게, 2,3-치환된 인돌 유도체가 알코올 작용 그룹을 함유하는 경우, 전구약물은 알코올 그룹의 수소 원자를, 예를 들면, (C_1-C_6) 알카노일옥시메틸, 1- $((C_1-C_6)$ 알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1- $((C_1-C_6)$ 알카노일옥시)에틸, (C_1-C_6) 알콕시카보닐옥시메틸, N- (C_1-C_6) 알콕시카보닐아미노메틸, 석시노일, (C_1-C_6) 알카노일, α -아미노 (C_1-C_4) 알카닐, 아릴아실 및 α -아미노아실, 또는 α -아미노아실- α -아미노아실[여기서, 각각의 α -아미노아실 그룹은 천연 L-아미노산, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)알킬)_2$ 또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈 형의 하이드록실 그룹의 제거로 생성되는 라디칼) 등으로부터 독립적으로 선택된다]과 같은 그룹으로 대체하여 형성할 수 있다.
- [0087] 2,3-치환된 인돌 유도체가 아민 작용 그룹을 함유하는 경우, 전구약물은 아민 그룹의 수소 원자를, 예를 들면, R-카보닐, RO-카보닐, NRR'-카보닐과 같은 그룹으로 대체하여 형성할 수 있으며, 여기서, R 및 R'는 각각 독립적으로 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬 또는 벤질이거나, 또는 R-카보닐은 천연 α -아미노아실 또는 천연 α -아미노아실, $-C(OH)C(O)OY^1$ [여기서, Y^1 은 H, (C_1-C_6) 알킬 또는 벤질이다], $-C(OY^2)Y^3$ [여기서, Y^2 는 (C_1-C_4) 알킬이고, Y^3 은 (C_1-C_6) 알킬, 카복시 (C_1-C_6) 알킬, 아미노 (C_1-C_4) 알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N- (C_1-C_6) 알킬아미노알킬이다], $-C(Y^4)Y^5$ [여기서, Y^4 는 H 또는 메틸이고, Y^5 는 모노-N- 또는 디-N,N- (C_1-C_6) 알킬아미노 모르폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일 등이다]이다.
- [0088] 본 발명의 하나 이상의 화합물은 용매화되지 않은 형태 뿐만 아니라, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매로 용매화된 형태 등으로 존재할 수 있으며, 본 발명은 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태 둘 다를 포함하는 것으로 고려된다. "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물과의 물리적 연합(physical association)을 의미한다. 이러한 물리적 연합은 수소 결합을 포함하는 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정한 경우에, 용매화물은, 예를 들면, 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자내에 혼입되는 경우, 분리될 수 있다. "용매화물"은 용액-상 및 분리가 가능한 용매화물 둘 다를 망라한다. 예시적인 용매화물의 비제한적인 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은 용매 분자가 H_2O 인 용매화물이다.
- [0089] 본 발명의 하나 이상의 화합물은 임의로 용매화물로 전환될 수 있다. 용매화물의 제조는 일반적으로 알려져 있

다. 즉, 예를 들면, 문헌[참조: M. Caira et al, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004)]은 에틸 아세테이트 속에서 및 물로부터의 항진균성 플루코나졸의 용매화물의 제조를 기술하고 있다. 용매화물, 반수화물, 수화물 등의 유사한 제조 방법은 문헌[참조: E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech., 5(1). article 12 (2004); 및 A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603-604 (2001)]에 기술되어 있다. 전형적인 비-제한적인 방법은 본 발명의 화합물을 바람직한 양의 바람직한 용매(유기 용매 또는 물, 또는 이의 혼합물) 속에 주위 온도보다 높은 온도에서 용해시키고, 당해 용액을 결정을 형성시키기에 충분한 속도로 냉각시킨 후 표준 방법으로 분리함을 포함한다. 예를 들면, 적외선 분광법(I. R. spectroscopy)과 같은 분석 기술은 용매화물(또는 수화물)로서 결정내 용매(또는 물)의 존재를 나타낸다.

[0090] 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 바이러스 감염 또는 바이러스-관련 장애를 치료 또는 예방하는 데 효과적인 본 발명의 화합물 또는 조성물의 양을 기술하기 위한 것이다.

[0091] 2,3-치환된 인돌 유도체로 가역적으로 전환할 수 있는 글루쿠로나이드 및 설페이트와 같은 대사성 공액체 (conjugate)가 본 발명에서 고려된다.

[0092] 2,3-치환된 인돌 유도체는 염을 형성할 수 있으며, 이러한 모든 염이 본 발명의 영역내에서 고려된다. 본원의 2,3-치환된 인돌 유도체를 언급하는 경우, 달리 언급하지 않는 한 이의 염에 대한 언급도 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산으로 형성된 산성 염, 및 무기 및/또는 유기 염기로 형성된 염기성 염을 나타낸다. 또한, 2,3-치환된 인돌 유도체가 이에 한정되지 않는 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 잔기와, 이에 한정되지 않는 카복실산과 같은 산성 잔기 둘다를 함유하는 경우, 쓰비터 이온("내부 염")이 형성될 수 있으며 본원에 사용되는 용어 "염(들)"내에 포함된다. 비록 다른 염이 또한 유용하나, 약제학적으로 허용되는(예를 들면, 비독성의 생리학적으로 허용되는) 염이 바람직하다. 화학식 1의 화합물의 염은, 예를 들면, 2,3-치환된 인돌 유도체를 염이 침전되는 매질과 같은 매질 또는 수성 매질 속에서 등량과 같은 양의 산 또는 염기와 반응시킨 다음 동결건조시킴으로써 형성할 수 있다.

[0093] 예시적인 산 부가 염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 락테이트, 말레레이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르타레이트, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트(또한 토실레이트로 공지되어 있음) 등을 포함한다. 추가로, 염기성 약제학적 화합물로부터 약제학적으로 유용한 염을 형성시키기에 적합한 것으로 일반적으로 고려되는 산은, 예를 들면, 문헌[참조: P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences(1977) 66(1) 1-19 ; P. Gould, International J. of Pharmaceutics(1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry(1996), Academic Press, New York; 및 in The Orange Book(Food & Drug Administration, Washington, D. C., 이들의 웹사이트]에 논의되어 있다. 이들 기재는 본원에 참조로 인용된다.

[0094] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 나트륨, 리튬 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 디사이클로헥실아민, t-부틸 아민과 같은 유기 염기(예를 들면, 유기 아민)와의 염, 및 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 염기성 질소-함유 그룹은 저급 알킬 할라이드(예를 들면, 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 디알킬 설페이트(예를 들면, 디메틸, 디에틸 및 디부틸 설페이트), 장쇄 할라이드(예를 들면, 데실, 라우릴 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 아르알킬 할라이드(예를 들면, 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 등과 같은 제제로 4급화될 수 있다.

[0095] 모든 이러한 산 염 및 염기 염은 본 발명의 영역에서 약제학적으로 허용되는 염인 것으로 의도되며, 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위해 상응하는 화합물의 유리 형태와 동일한 것으로 고려된다.

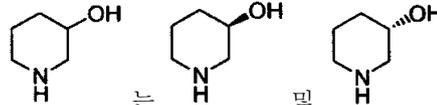
[0096] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 에스테르는 다음 그룹을 포함한다: (1) 하이드록시 그룹의 에스테르 화에 의해 수득된 카복실산 에스테르, 여기서, 에스테르 그룹의 카복실산 부위의 비-카보닐 잔기는 직쇄 또는 측쇄 알킬(예를 들면, 아세틸, n-프로필, t-부틸 또는 n-부틸), 알콕시알킬(예를 들면, 메톡시메틸), 아르알킬(예를 들면, 벤질), 아릴옥시알킬(예를 들면, 페녹시메틸), 아릴(예를 들면, 할로젠, C₁₋₄알킬, 또는 C₁₋₄알콕시 또는 아미노로 임의로 치환된 페닐)로부터 선택되고; (2) 알킬- 또는 아르알킬설포닐(예를 들면, 메탄설포닐)과 같은 설포네이트 에스테르; (3) 아미노산 에스테르(예를 들면, L-발릴 또는 L-이소류이실); (4) 포스포네이트 에스테르 및 (5) 모노-, 디-, 또는 트리포스페이트 에스테르. 포스페이트 에스테르는, 예를 들면, C₁₋₂₀알코올

또는 이의 반응성 유도체에 의해, 또는 2,3-디(C₆₋₂₄)아실 글리세롤에 의해 추가로 에스테르화될 수 있다.

[0097] 2,3-치환된 인돌 유도체는 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으므로, 상이한 입체이성체 형태로 존재한다. 2,3-치환된 인돌 유도체의 모든 입체이성체 형태 및 라세믹 혼합물을 포함하는 이의 혼합물은 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명은 모든 기하 이성체 및 위치 이성체를 포함한다. 예를 들면, 2,3-치환된 인돌 유도체가 이중 결합 또는 융합된 환을 함유하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태 둘다, 및 혼합물이 본 발명의 영역내에 포함된다.

[0098] 부분입체이성체 혼합물은 당해 분야의 숙련자에게 널리 공지된 방법, 예를 들면, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 이들의 물리 화학적 차이를 기준으로 이들 개개의 부분입체이성체로 분리할 수 있다. 거울상이성체는 거울상이성체성 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물[예를 들면, 키랄 알코올 또는 모셔의 산 클로라이드 (Mosher's acid chloride)와 같은 키랄 보조제]과의 반응에 의해 부분입체이성체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성체를 분리하여 개개의 부분입체이성체를 상응하는 순수한 거울상이성체로 전환(예: 가수분해)시킴으로써 분리할 수 있다. 또한, 일부 2,3-치환된 인돌 유도체는 회전장애이성체(atropisomer)(예를 들면, 치환된 비아릴)일 수 있으며, 본 발명의 일부로서 고려된다. 거울상이성체는 또한 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분리할 수 있다.

[0099] 결합으로서 직선 --- 은 일반적으로 가능한 이성체 각각 또는 이들의 혼합물을 나타내며, 비제한적 예(들)는



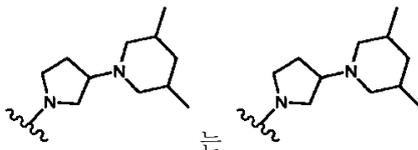
(R)- 및 (S)-입체화학을 포함한다. 예를 들어, --- 는 --- 및 --- 둘 다를 함유함을 의미한다.

[0100] 점선(---)은 임의의 결합을 나타낸다.



[0101] 예를 들어, --- 와 같이 환 시스템내로 도시된 선은, 나타난 선(결합)이 치환가능한 환 원자들 중 어느 것에 부착될 수 있음을 나타내며, 환 원자의 비제한적 예는 탄소, 질소 및 황 환 원자를 포함한다.

[0102] 당해 분야에 널리 공지된 바와 같이, 어떠한 잔기도 결합의 말단에 묘사되어 있지 않은 특정 원자로부터 도시된 결합은, 달리 기술하지 않는 한, 원자에 대한 결합을 통해 결합된 메틸 그룹을 나타낸다. 예를 들어:



--- 는 --- 를 나타낸다.

[0103] 거울상이성체 형태(이는 비대칭 탄소의 부재하에도 존재할 수 있음), 회전이성체 형태, 회전장애이성체 형태 및 부분입체이성체 형태를 포함하는, 각종 치환체 상의 비대칭 탄소에 기인하여 존재할 수 있는 것들과 같은, 본 발명의 화합물(본 발명의 화합물의 염, 용매화물, 수화물, 에스테르 및 전구약물 뿐만 아니라 전구약물의 염, 용매화물 및 에스테르 포함)의 모든 입체이성체(예를 들면, 기하 이성체, 광학 이성체 등)도 위치 이성체(예를 들면, 4-피리딜 및 3-피리딜)과 같이 본 발명의 영역내에서 고려된다. 예를 들면, 2,3-치환된 인돌 유도체가 이중 결합 또는 융합된 환을 함유하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태 둘다 및 혼합물이 본 발명의 영역내에 포함된다.

[0104] 본 발명의 화합물의 개개의 입체이성체는, 예를 들면, 다른 이성체를 실질적으로 함유하지 않거나, 또는, 예를 들면, 라세메이트 또는 다른 모든 또는 다른 선택된 입체이성체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 권고안에 의해 정의된 바와 같은 S 또는 R 배위를 지닐 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "전구약물" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 위치이성체, 라세메이트 또는 전구약물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물에 동일하게 적용되는 것으로 의도된다.

[0105] 본 발명은 또한 본원에 인용된 것들과 동일하나, 하나 이상의 원자가 천연에서 일반적으로 발견되는 원자질량 또는 질량수와는 상이한 원자질량 또는 질량수를 가진 원자로 대체된 본 발명의 동위원소적으로 표지된 화합물

을 포함한다. 이러한 화합물은 치료, 진단 또는 연구 시약으로서 유용하다. 본 발명의 화합물내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다.

[0106] 특정의 동위원소적으로 표지된 2,3-치환된 인돌 유도체(예를 들면, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 것들)는 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 삼중수소(즉, ^3H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소가 이들의 용이한 제조 및 검출능으로 인해 특히 바람직하다. 또한, 중수소(예: ^2H)와 같은 중질 동위원소로의 치환은 보다 우수한 대사 안정성(예를 들면, 생체내 반감기 증가 또는 용량 요구도의 감소)으로부터 야기되는 특정의 치료학적 이점을 제공할 수 있으므로 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소적으로 표지된 2,3-치환된 인돌 유도체는 일반적으로 비-동위원소적으로 표지된 시약을 적합한 동위원소적으로 표지된 시약으로 치환시킴으로써, 하기 반응식 및/또는 실시예에 기술된 것들과 유사한 과정에 따라 제조할 수 있다.

[0107] 2,3-치환된 인돌 유도체, 및 2,3-치환된 인돌 유도체의 염, 용매화물, 수화물, 에스테르 및 전구약물의 다형체 형태가 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

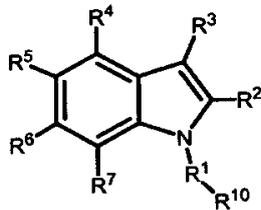
[0108] 다음의 약어가 아래에서 사용되며, 다음의 의미를 갖는다:

[0109] Bn은 벤질이고; Bu는 부틸이고; CDI는 N,N'-카보닐디이미다졸이고; DABCO는 1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥탄이고; dba는 디벤질리덴아세트이고; DBU는 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔이고; DCM은 디클로로메탄이고; DIEA는 디에틸아민이고; DIPEA는 디이소프로필에틸아민이고; DME는 디메톡시에탄이고; DMF는 디메틸포름아미드이고; DMSO는 디메틸설폭사이드이고; dppf는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센이고; EDCI는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드이고; Et는 에틸이고; Et₃N은 트리에틸아민이고; EtOAc는 에틸 아세테이트이고; HATU는 N-(디에틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일-메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드이고; HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이고; Me는 메틸이고; MeOH는 메탄올이고; MS는 질량 분광분석법이고; NBS는 N-브로모석신이미드이고; NIS는 N-요오도석신이미드이고; PPA는 폴리인산이고; TBAF는 4급-n-부틸암모늄 플루오라이드이고; THF는 테트라하이드로푸란이고; TLC는 박층 크로마토그래피이고, TMS는 트리메틸실릴이다.

[0110] 화학식 1의 2,3-치환된 인돌 유도체

[0111] 본 발명은 하기 화학식 1의 2,3-치환된 인돌 유도체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물을 제공한다:

[0112] 화학식 1



[0113] 위의 화학식 1에서,
 [0114] 위의 화학식 1에서,

[0115] R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R¹⁰은 화학식 1의 화합물에 대해 앞서 정의한 바와 같다.

[0116] 하나의 양태에서, R¹은 결합이다.

[0117] 또 다른 양태에서, R¹은 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2-$ 이다.

[0118] 또 다른 양태에서, R¹은 $-\text{C}(\text{R}^{12})_2-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{12})_2-$ 이다.

[0119] 여전히 또 다른 양태에서, R¹은 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ 이다.

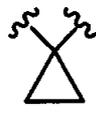
[0120] 또 다른 양태에서, R¹은 $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ 이다.

[0121] 또 다른 양태에서, R¹은 $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 이다.

[0122] 추가의 양태에서, R¹은 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ 이다.

[0123] 하나의 양태에서, R¹은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 또는  이다.

[0124] 또 다른 양태에서, R¹은 $-CH_2-$ 이다.

[0125] 또 다른 양태에서, R¹은  이다.

[0126] 하나의 양태에서, R¹⁰은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0127] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 아릴이다.

[0128] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 H이다.

[0129] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 사이클로알킬이다.

[0130] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 사이클로알케닐이다.

[0131] 여전히 또 다른 양태에서, R¹⁰은 헤테로사이클로알케닐이다.

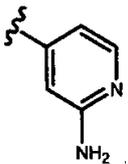
[0132] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 헤테로아릴이다.

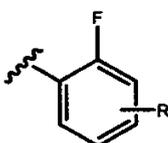
[0133] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 헤테로사이클로알킬이다.

[0134] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 페닐이다.

[0135] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 할로, $-NH_2$, $-NHSO_2-$ 알킬, 할로알킬, 메톡시, $-O-$ 할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH-$ 알킬, 알킬, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NH_2$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 치환된 페닐이다.

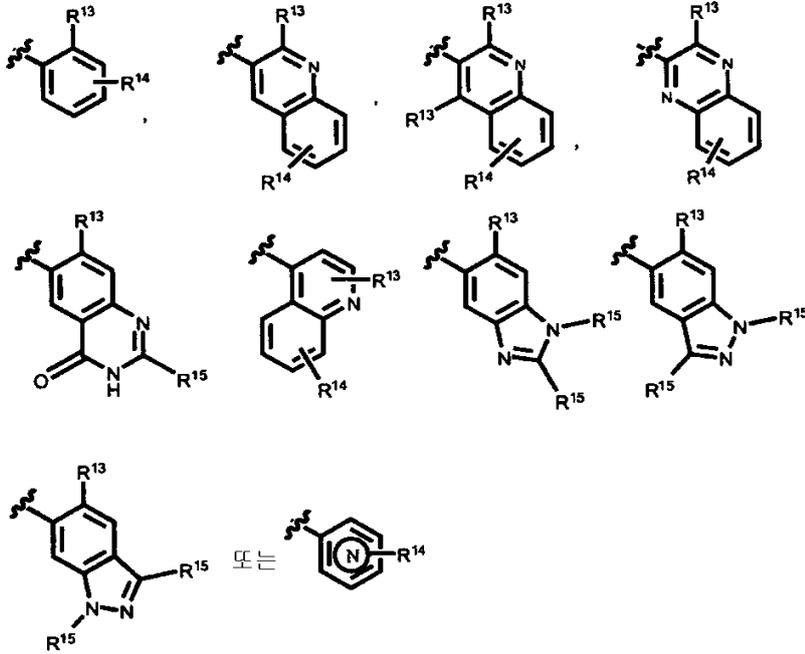
[0136] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 피리딜이다.

[0137] 추가의 양태에서, R¹⁰은  이다.

[0138] 또 다른 양태에서, R¹⁰은  이고, 여기서, R은 할로, $-O-$ 알킬, 알킬, $-CF_3$, $-CN$, $-NHSO_2-$ 알킬,

-NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -NH₂, -SO₂-알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 2개 이하의 임의의 추가의 페닐 치환체를 나타낸다.

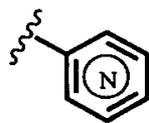
[0139] 하나의 양태에서, R¹⁰은



[0140]

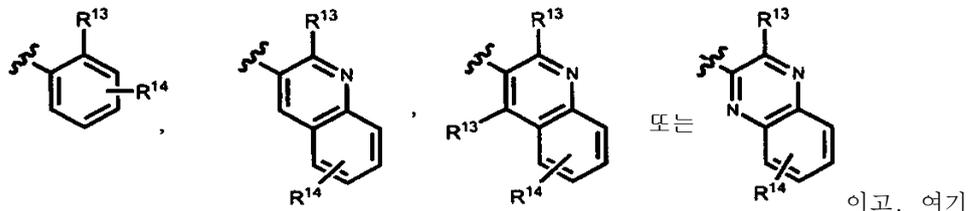
[0141] 이고, 여기서, R¹³은 H, F, Br 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬

[0140] 하나의 양태에서, R¹⁰은

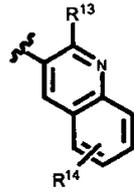


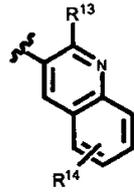
또는 헤테로아릴이고; 는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있다.

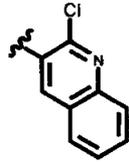
[0142] 또 다른 양태에서, R¹⁰은

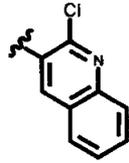


서, R¹³은 F 또는 Cl이고, R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타낸다.



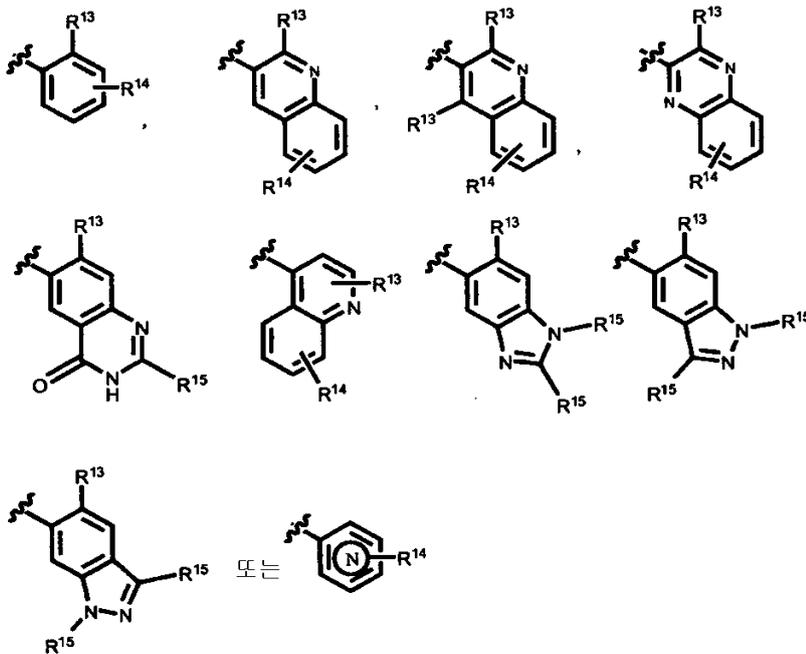
[0143] 또 다른 양태에서, R¹⁰은  이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고, R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타낸다.

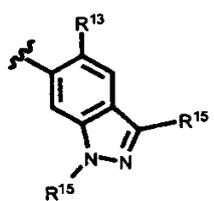


[0144] 추가의 양태에서, R¹⁰은  이다.

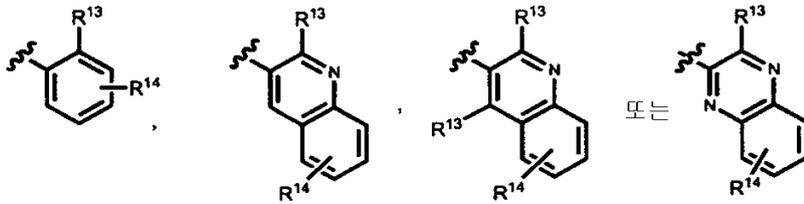


[0145] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂- 또는  이고, R¹⁰은



[0146]  또는  이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

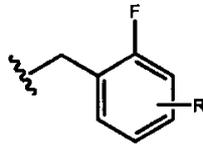
[0148] 여전히 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂- 또는  이고, R¹⁰은



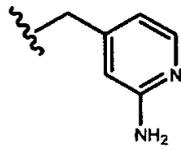
이고, 여기서, R^{13} 은 F 또는 Cl이고, R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타낸다.

[0149] 하나의 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 벤질이다.

[0150] 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -알킬, 할로알킬, 메톡시, $-O$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH$ -알킬, 알킬, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NH_2$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 치환된다.



[0151] 여전히 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 이고, 여기서, R은 할로, $-O$ -알킬, 알킬, $-CF_3$, $-CN$, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 2개 이하의 임의의 추가의 페닐 치환체를 나타낸다.



[0152] 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 이다.

[0153] 여전히 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 알킬이다.

[0154] 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 1개 또는 2개의 불소 원자로 치환된다.

[0155] 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 1개 또는 2개의 메틸 그룹으로 치환된다.

[0156] 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 하나의 불소원자와 하나의 메틸 그룹으로 치환된다.

[0157] 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 할로알킬이다.

[0158] 추가의 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 $-CH_2$ -사이클로알킬이다.

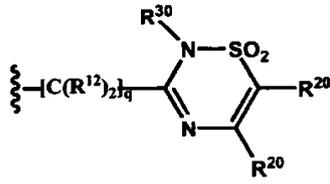
[0159] 하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이다.

[0160] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, 여기서, R^9 는 H, 알킬, $-알킬-N(알킬)_2$, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R^{11} 은 알킬, $-알킬-N(알킬)_2$, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이다.

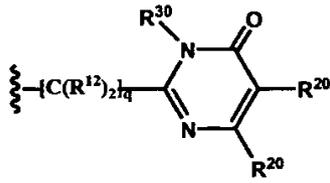
[0161] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 이다.

[0162] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$ 이다.

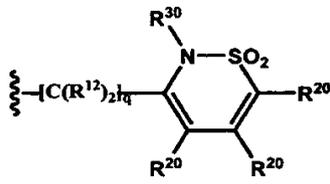
[0163] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^{11})_2$ 이다.



[0164] 또 다른 양태에서, R^2 는 이다.



[0165] 또 다른 양태에서, R^2 는 이다.



[0166] 또 다른 양태에서, R^2 는 이다.

[0167] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 이다.

[0168] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이다.

[0169] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -알킬이다.

[0170] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -아릴이다.

[0171] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬이다.

[0172] 추가의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬이다.

[0173] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴이다.

[0174] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬이다.

[0175] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬이다.

[0176] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬이다.

[0177] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 아릴이다.

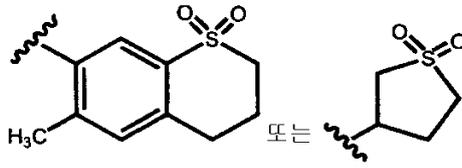
[0178] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 사이클로알킬이다.

[0179] 추가의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 헤테로사이클로알킬이다.

- [0180] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 헤테로아릴이다.
- [0181] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 할로알킬이다.
- [0182] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 하이드록시알킬이다.
- [0183] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -페닐이다.
- [0184] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 벤질이다.
- [0185] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 나프틸이다.
- [0186] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-NH_2$ 또는 $-N(CH_3)_2$ 이다.
- [0187] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2CH_3$ 이다.
- [0188] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2CH_2CH_3$ 이다.
- [0189] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이다.
- [0190] 하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴이다.
- [0191] 하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이다.
- [0192] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이다.
- [0193] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 $-[C(R^{12})_2]_q$ -O-알킬 또는 $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(알킬)₂이다.
- [0194] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 $-(CH_2)_2$ -N(CH₃)₂ 또는 $-(CH_2)_3$ -N(CH₃)₂이다.
- [0195] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 H, 알킬 또는 사이클로알킬이다.
- [0196] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필 또는 페닐이다.
- [0197] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 H, 메틸, 에틸 또는 사이클로프로필이다.
- [0198] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 사이클로프로필이다.
- [0199] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 H 또는 메틸이다.
- [0200] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, F, Cl, 메틸, $-NH_2$, $-NO_2$, 메톡시, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)O-알킬, $-OH$, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ - SO_2 -알킬, $-CF_3$, $-CN$, 티아졸릴, $-C(O)NH$ -알킬, $-NHSO_2$ -페닐, $-NHSO_2$ -사이클로프로필, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)-알킬, 피라졸릴 또는 $-OCH_2C(O)NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이다.

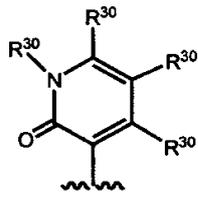
[0201] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]-O$ -알킬 또는 $-[C(R^{12})_2]$ -알킬이다.

[0202] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 이미다졸릴, 피리딜, 티에닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조[1,3]

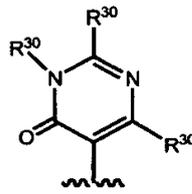


디옥솔릴, 테트라하이드로피라닐, 또는 .이다.

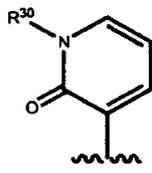
[0203] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.



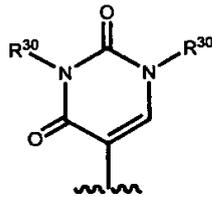
[0204] 하나의 양태에서, R^3 은 이다.



[0205] 또 다른 양태에서, R^3 은 이다.



[0206] 또 다른 양태에서, R^3 은 이다.



[0207] 또 다른 양태에서, R^3 은 이다.

[0208] 하나의 양태에서, R^4 는 H이다.

[0209] 또 다른 양태에서, R^4 는 H 또는 F이다.

[0210] 또 다른 양태에서, R^4 는 F이다.

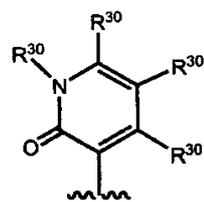
[0211] 또 다른 양태에서, R^5 는 H이다.

[0212] 또 다른 양태에서, R^6 는 H이다.

[0213] 또 다른 양태에서, R^6 는 H 또는 F이다.

[0214] 또 다른 양태에서, R^6 는 F이다.

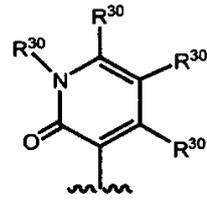
- [0215] 여전히 또 다른 양태에서, R⁷은 H이다.
- [0216] 또 다른 양태에서, R⁴ 및 R⁷은 각각 H이다.
- [0217] 또 다른 양태에서, R⁴, R⁶ 및 R⁷은 각각 H이다.
- [0218] 또 다른 양태에서, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 H이다.
- [0219] 추가의 양태에서, R⁴, R⁶ 및 R⁷은 각각 H이고, R⁵는 H 이외의 것이다.
- [0220] 또 다른 양태에서, R⁴, R⁶ 및 R⁷은 각각 H이고, R⁵는 알킬이다.
- [0221] 또 다른 양태에서, R⁴, R⁶ 및 R⁷은 각각 H이고, R⁵는 할로이다.
- [0222] 또 다른 양태에서, R⁴, R⁶ 및 R⁷은 각각 H이고, R⁵는 메틸이다.
- [0223] 추가의 양태에서, R⁴, R⁶ 및 R⁷은 각각 H이고, R⁵는 Cl이다.
- [0224] 또 다른 양태에서, R⁴ 및 R⁷은 각각 H이고, R⁵ 및 R⁶은 H 이외의 것이다.
- [0225] 또 다른 양태에서, R⁴ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로 또는 -OH이고; R⁵는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R⁶은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이다.
- [0226] 또 다른 양태에서, R⁵는 H 이외의 것이다.
- [0227] 여전히 또 다른 양태에서, R⁵는 알킬이다.
- [0228] 또 다른 양태에서, R⁵는 할로이다.
- [0229] 여전히 또 다른 양태에서, R⁵는 메틸이다.
- [0230] 또 다른 양태에서, R⁵는 에틸이다.
- [0231] 또 다른 양태에서, R⁶은 H이다.
- [0232] 또 다른 양태에서, R⁶은 H 이외의 것이다.
- [0233] 추가의 양태에서, R⁶은 알킬이다.
- [0234] 또 다른 양태에서, R⁶은 할로이다.
- [0235] 여전히 또 다른 양태에서, R⁶은 메틸이다.
- [0236] 또 다른 양태에서, R⁶은 F이다.
- [0237] 하나의 양태에서, R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이다.



- [0238] 하나의 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, R³은 이다.

[0239]

하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^3 은

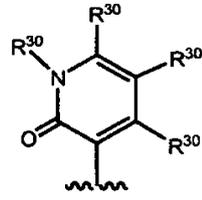


이고; 2개의 인접한 R^{30}

그룹 및 이들이 부착되는 탄소원자는 결합하여 벤젠 환을 형성한다.

[0240]

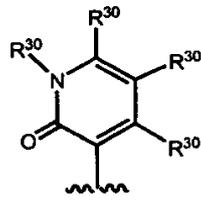
하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^3 은



이다.

[0241]

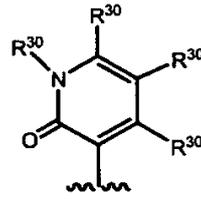
하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^3 은



이다.

[0242]

하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2CH_3$ 이고, R^3 은

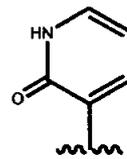


이다.

[0243]

하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고; R^{11} 은 알킬, F, Cl, 메틸, $-NH_2$, $-NO_2$, 메톡시, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)O$ -알킬, $-OH$, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2$ -알킬, $-CF_3$, $-CN$, 티아졸릴, $-C(O)NH$ -알킬, $-NHSO_2$ -페닐, $-NHSO_2$ -사이클로프로필, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)$ -알킬, 피라졸릴 또는 $-OCH_2C(O)NH_2$ 로부터 독립적

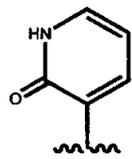
으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R^3 은



이다.

[0244]

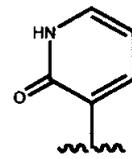
하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^3 은



이다.

[0245]

하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2CH_3$ 이고, R^3 은

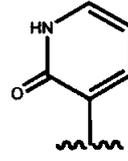


이다.

[0246]

하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, F, Cl, 메틸, $-NH_2$, $-NO_2$, 메톡시, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)O$ -알킬, $-OH$, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2$ -알킬, $-CF_3$, $-CN$, 티아졸릴, $-C(O)NH$ -알킬, $-NHSO_2$ -

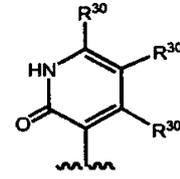
페닐, -NHSO₂-사이클로프로필, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)-알킬, 피라졸릴 또는 -OCH₂C(O)NH₂로부터 독립적



으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R³은 이다.

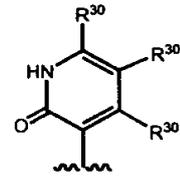
[0247]

또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은 이고; R⁴ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 할로 또는 하이드록시이다.



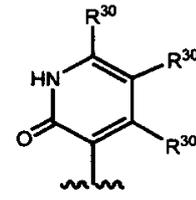
[0248]

또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은 이고; R⁵는 H, 알킬, -O-알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이다.



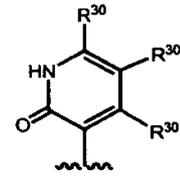
[0249]

또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은 이고; R⁵는 알킬, 사이클로알킬, 할로 또는 하이드록시이다.



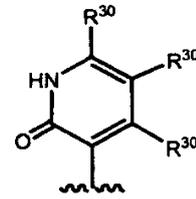
[0250]

또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은 이고; R⁶은 H, 알킬, -O-알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이다.



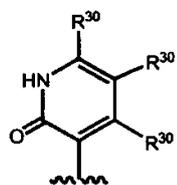
[0251]

또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은 이고; R⁶은 알킬, 사이클로알킬, 할로 또는 하이드록시이다.



[0252]

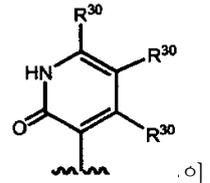
여전히 또 다른 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은



이고; R¹⁰은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0253]

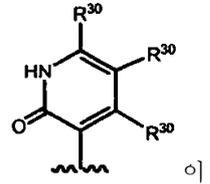
하나의 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은



다.

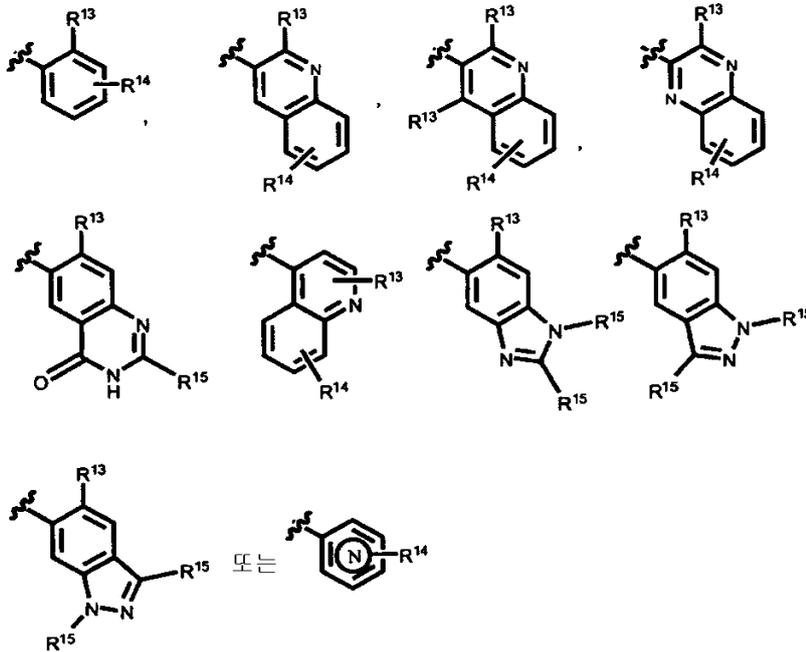
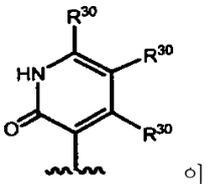
[0254]

또 다른 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은 이고; R¹⁰은 페닐, 나프틸, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 퀴녹살리닐이고, 이들 각각은 제1항에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.



[0255]

하나의 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은 이고; R¹⁰은

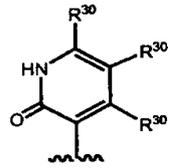


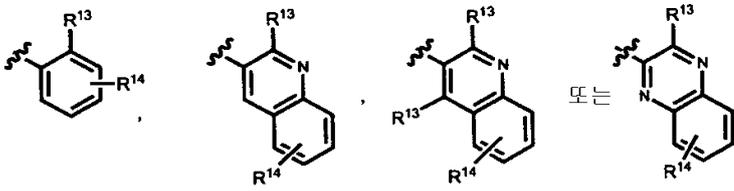
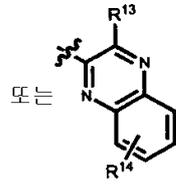
[0256]

[0257]

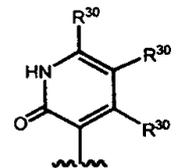
이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

[0258]

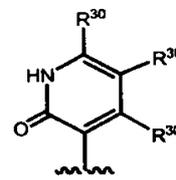
또 다른 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은  이

고; R¹⁰은  , 또는  이고, 여기서, R¹³은 H, F, Br 또는 Cl이고, R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타낸다.

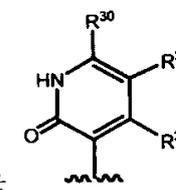
[0259]

또 다른 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은  이고; R⁵는 H, 알킬, -O-알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R⁶은 H, 알킬, -O-알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R¹⁰은 페닐, 나프틸, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 퀴녹살리닐이고, 이들 각각은 제1항에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

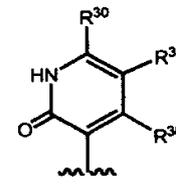
[0260]

추가 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은  이고; R⁵는 H, 메틸, 에틸 또는 사이클로프로필이고; R⁶은 H, F 또는 -OH이고; R¹⁰은 페닐, 나프틸, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 퀴녹살리닐이고, 이들 각각은 제1항에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

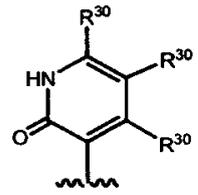
[0261]

또 다른 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은  이고; R⁹는 H, 메틸 또는 에틸이고; R¹⁰은 페닐, 나프틸, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 퀴녹살리닐이고, 이들 각각은 제1항에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있으며; R¹¹은 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 페닐이다.

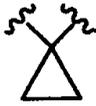
[0262]

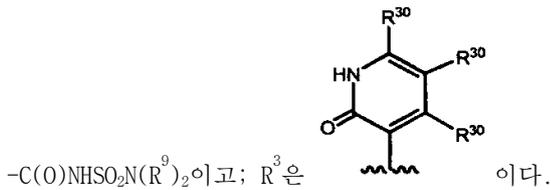
하나의 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은  이고; R⁹는 H, 메틸 또는 에틸이고; R¹⁰은 페닐, 나프틸, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 퀴녹살리닐이고, 이들 각각은 제1

항에 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있으며; R¹¹은 메틸, 사이클로프로필 또는 페닐이다.

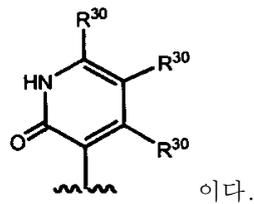


[0263] 또 다른 양태에서, R¹은 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 이고; R²는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R³은 이다.

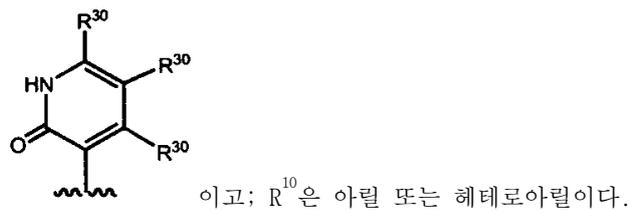
[0264] 또 다른 양태에서, R¹은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 또는  이고; R²는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는



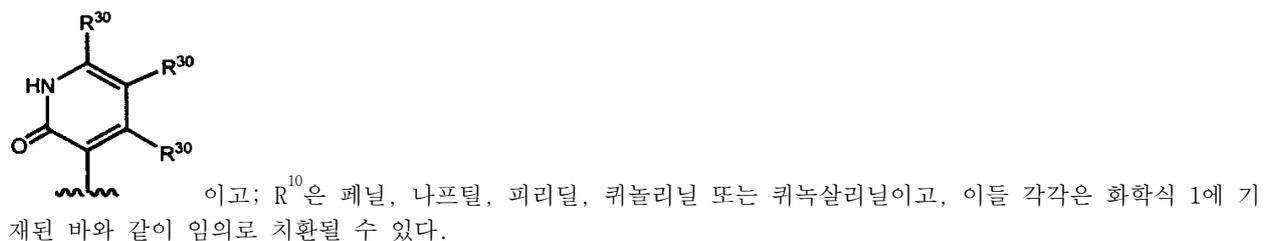
[0265] 또 다른 양태에서, R¹은 $-CH_2-$ 또는  이고; R²는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R³은



[0266] 하나의 양태에서, R¹은 $-CH_2-$ 또는  이고; R²는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R³은

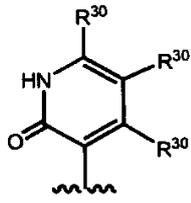


[0267] 하나의 양태에서, R¹은 $-CH_2-$ 또는  이고; R²는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R³은

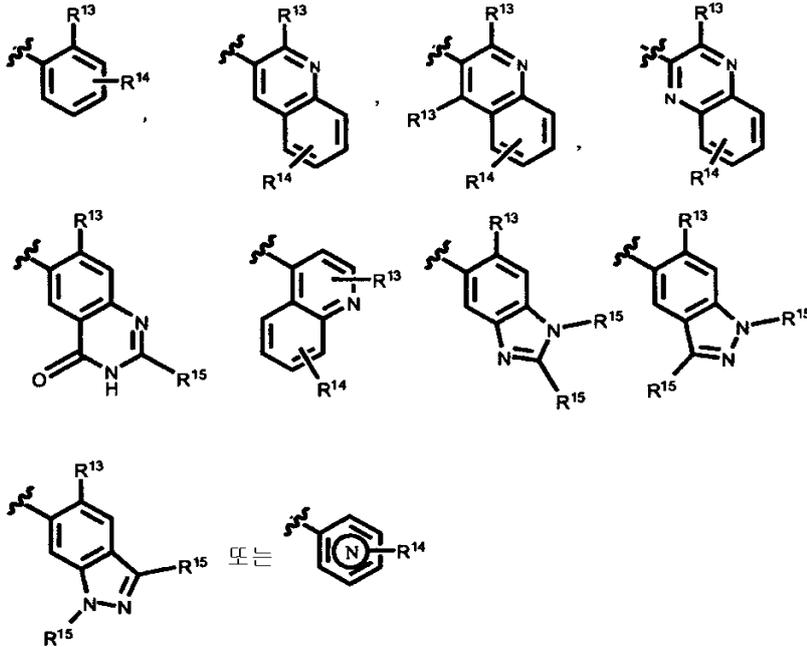


[0268]

하나의 양태에서, R^1 은 $-CH_2-$ 또는  이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R^3 은



이고; R^{10} 은



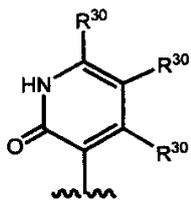
[0269]

[0270]

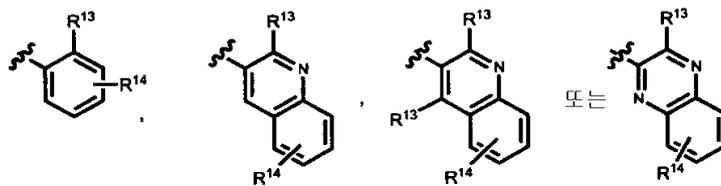
이고, 여기서, R^{13} 은 F 또는 Cl이고; R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

[0271]

또 다른 양태에서, R^1 은 $-CH_2-$ 또는  이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R^3 은



이고; R^{10} 은

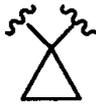


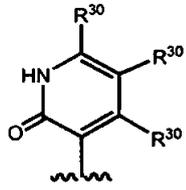
이고, 여기서,

R^{13} 은 F 또는 Cl이고, R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가

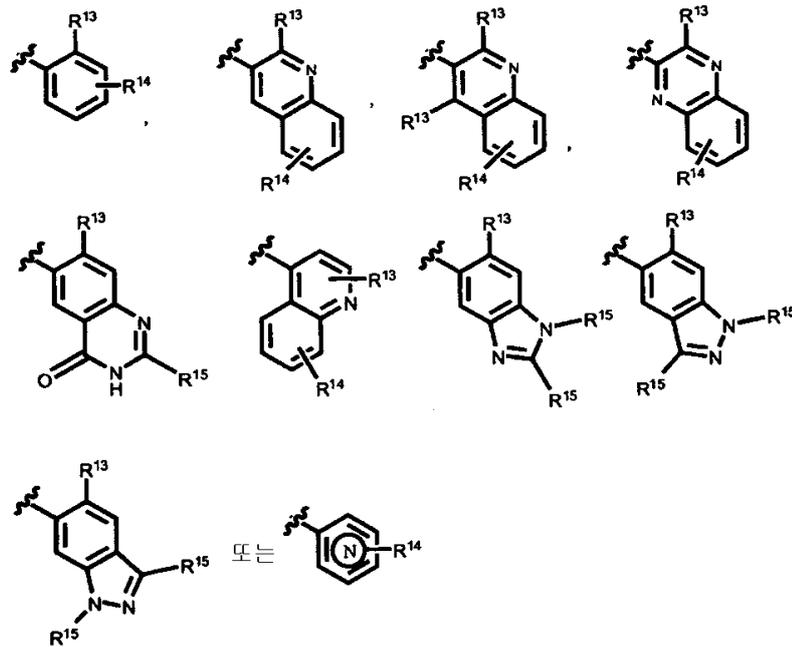
의 치환체를 나타낸다.

[0272]

또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂- 또는  이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은



이고; R⁵는 알킬, 사이클로알킬, 할로 또는 -OH이고; R⁶은 알킬, 사이클로 알킬, 할로 또는 -OH 이고; R¹⁰은



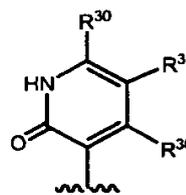
[0273]

[0274]

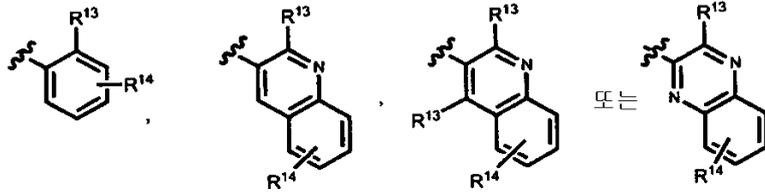
이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

[0275]

또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂- 또는  이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은



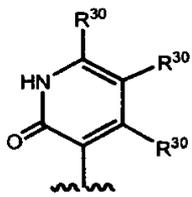
이고; R⁵는 알킬, 사이클로알킬, 할로 또는 -OH이고; R⁶은 알킬, 사이클로알킬, 할로 또는 -OH



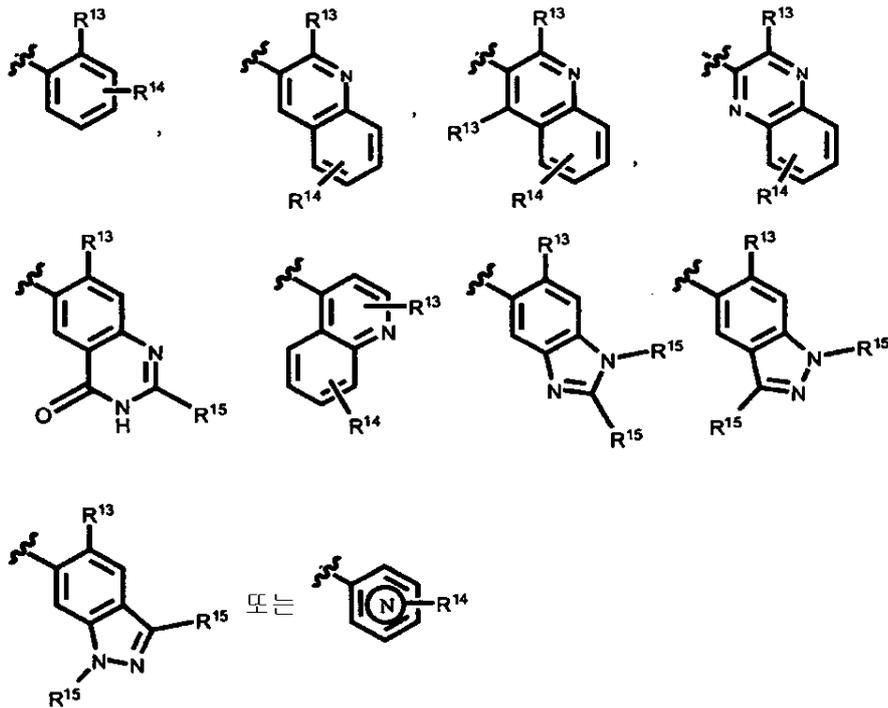
이고; R¹⁰은 이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl 이고, R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타낸다.

[0276]

하나의 양태에서, R¹은 -CH₂- 또는  이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은



이고; R⁵는 메틸, 에틸 또는 사이클로프로필이고; R⁶은 H, F 또는 -OH이고; R¹⁰은



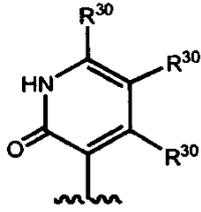
[0277]

[0278]

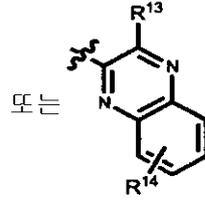
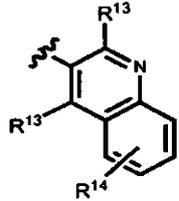
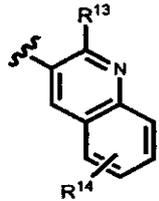
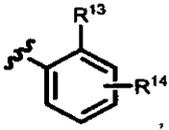
이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

[0279]

또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂- 또는  이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은



이고; R⁵는 메틸, 에틸 또는 사이클로프로필이고; R⁶은 H, F 또는 -OH이고; R¹⁰은

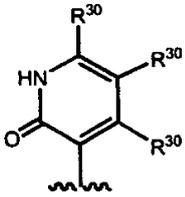


이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이

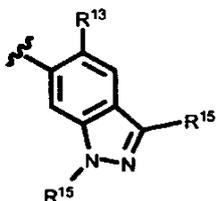
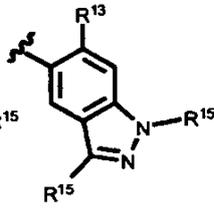
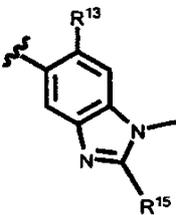
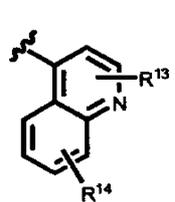
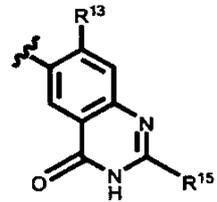
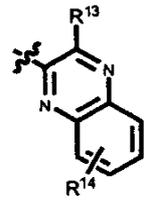
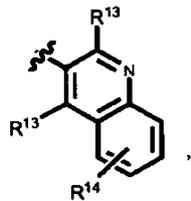
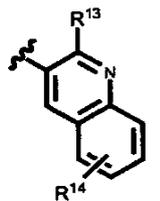
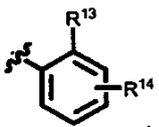
고, R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타낸다.

[0280]

여전히 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂- 또는  이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은



이고; R⁹는 H, 메틸 또는 에틸이고; R¹⁰은

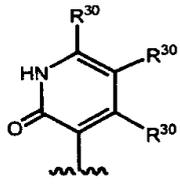


[0281]

[0282] 이고, 여기서, R¹¹은 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 페닐이고; R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.



[0283] 추가의 양태에서, R¹은 -CH₂- 또는  이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은



이고;

R⁹는

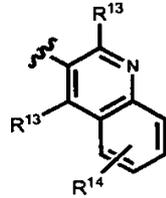
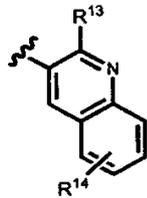
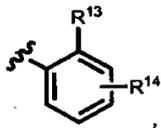
H,

메틸

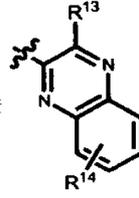
또는

에틸이고;

R¹⁰은



또는

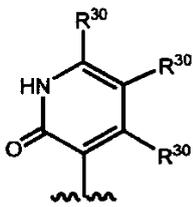


이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고,

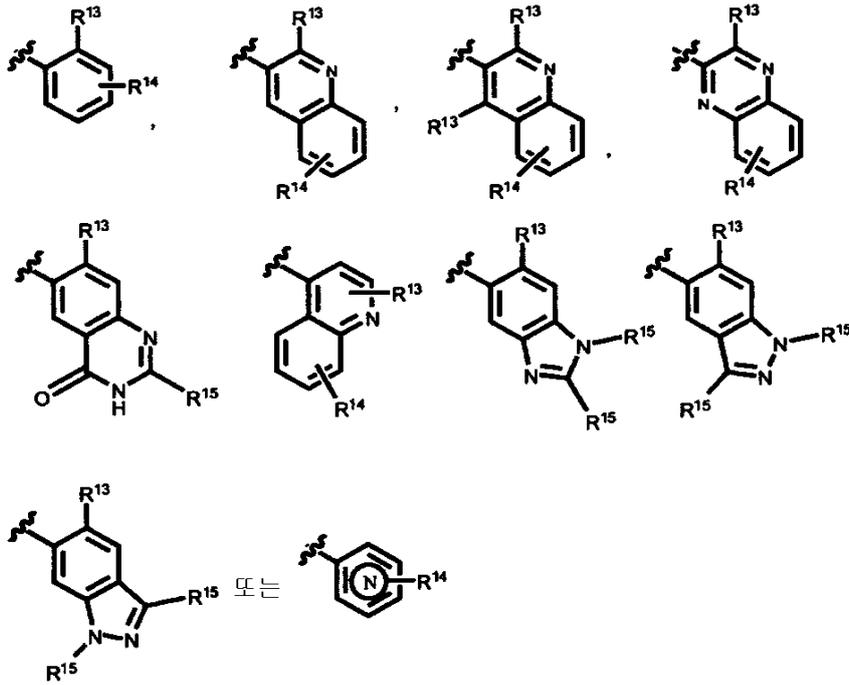
R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹¹은 메틸, 에틸, 사이클로프로필 또는 페닐이다.



[0284] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂- 또는  이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은

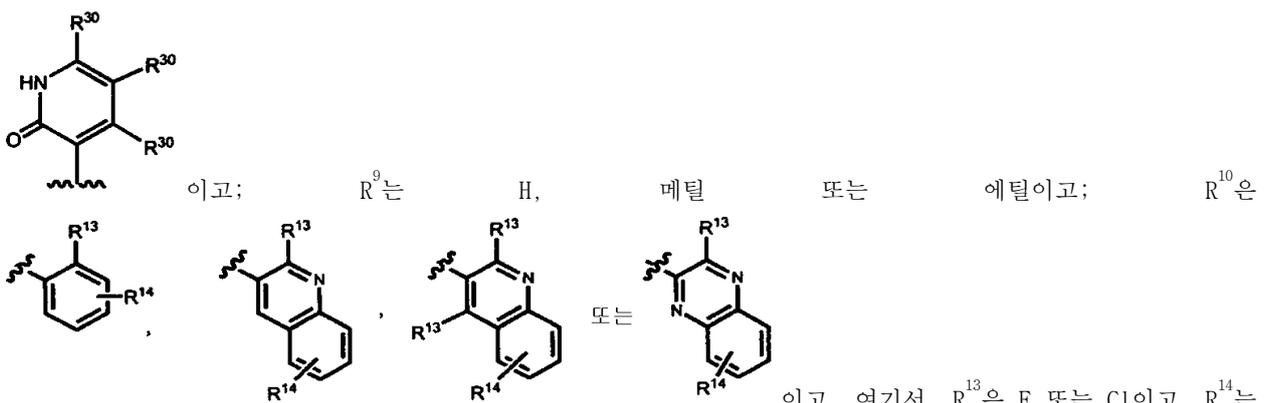


이고; R⁹는 H, 메틸 또는 에틸이고; R¹⁰은



[0286] 이고, 여기서, R¹¹은 메틸, 에틸 또는 페닐이고; R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

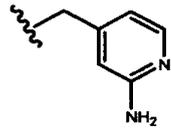
[0287] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂- 또는  이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은



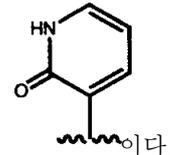
알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹¹은 메틸, 에틸 또는 페닐이다.

[0288]

하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은

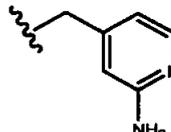


이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이고; R³은

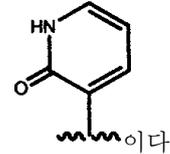


[0289]

하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은

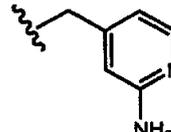


이고; R²는 -C(O)NHSO₂CH₃이고; R³은



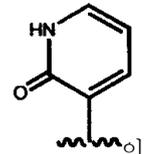
[0290]

하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은



이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이고, R¹¹은 알킬, F, Cl, 메틸, -NH₂, -NO₂, 메톡시, -SO₂NH₂, -COOH, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)O-알킬, -OH, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-SO₂-알킬, -CF₃, -CN, 티아졸릴, -C(O)NH-알킬, -NHSO₂-페닐, -NHSO₂-사이클로프로필, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)-알킬, 피라졸릴

또는 -OCH₂C(O)NH₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R³은



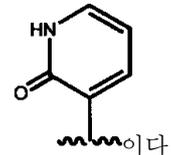
다.

[0291]

하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은

벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-알킬, 알킬, -OH, -CN, -C(O)NH₂ 또는 -[C(R¹²)₂]_q-NH₂로부터 독립적으

로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이고; R³은

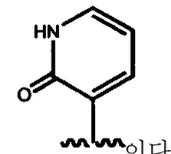


[0292]

하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은

벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-알킬, 알킬, -OH, -CN, -C(O)NH₂ 또는 -[C(R¹²)₂]_q-NH₂로부터 독립적으

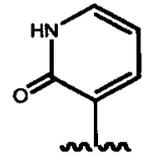
로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R²는 -C(O)NHSO₂CH₃이고; R³은



[0293]

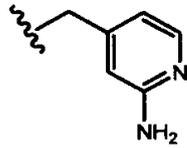
하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은

벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-알킬, 알킬, -OH, -CN, -C(O)NH₂ 또는 -[C(R¹²)₂]_q-NH₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이고, R¹¹은 알킬, F, Cl, 메틸, -NH₂, -NO₂, 메톡시, -SO₂NH₂, -COOH, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)O-알킬, -OH, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-SO₂-알킬, -CF₃, -CN, 티아졸릴, -C(O)NH-알킬, -NHSO₂-페닐, -NHSO₂-사이클로프로필, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)-알킬, 피라졸릴

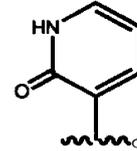


또는 $-OCH_2C(O)NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R^3 은 이다.

[0294]

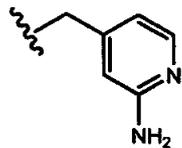


하나의 양태에서, R^1 - R^{10} 은 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고; R^3 은 은 각각 H이고; R^5 는 H 이외의 것이다.

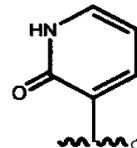


이고; R^4 , R^6 및 R^7

[0295]

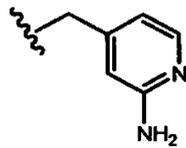


또 다른 양태에서, R^1 - R^{10} 은 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2CH_3$ 이고; R^3 은 은 각각 H이고; R^5 는 H 이외의 것이다.

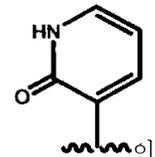


이고; R^4 , R^6 및 R^7

[0296]



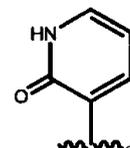
또 다른 양태에서, R^1 - R^{10} 은 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, F, Cl, 메틸, $-NH_2$, $-NO_2$, 메톡시, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)O$ -알킬, $-OH$, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2$ -알킬, $-CF_3$, $-CN$, 티아졸릴, $-C(O)NH$ -알킬, $-NHSO_2$ -페닐, $-NHSO_2$ -사이클로프로필, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)$ -알킬, 피라졸릴



또는 $-OCH_2C(O)NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R^3 은 고; R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고; R^5 는 H 이외의 것이다.

[0297]

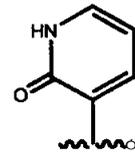
하나의 양태에서, R^1 - R^{10} 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -알킬, 할로알킬, 메톡시, $-O$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH$ -알킬, 알킬, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NH_2$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ 로부터 독립적으



로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고; R^3 은 은 각각 H이고; R^5 는 H 이외의 것이다.

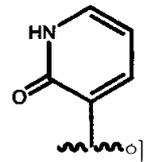
[0298]

또 다른 양태에서, R^1 - R^{10} 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -알킬, 할로알킬, 메톡시, $-O$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH$ -알킬, 알킬, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NH_2$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ 로부터 독립적으

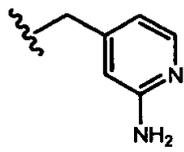


로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2CH_3$ 이고; R^3 은 $-C(O)NHSO_2R^3$ 이고; R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고; R^5 는 H 이외의 것이다.

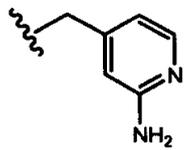
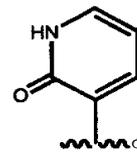
[0299] 또 다른 양태에서, R^1-R^{10} 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -알킬, 할로알킬, 메톡시, $-O$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH$ -알킬, 알킬, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NH_2$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, F, Cl, 메틸, $-NH_2$, $-NO_2$, 메톡시, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)O$ -알킬, $-OH$, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2$ -알킬, $-CF_3$, $-CN$, 티아졸릴, $-C(O)NH$ -알킬, $-NHSO_2$ -페닐, $-NHSO_2$ -사이클로프로필, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)$ -알킬, 피라졸릴



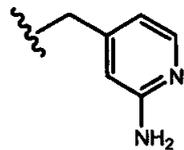
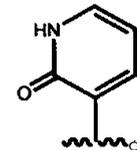
또는 $-OCH_2C(O)NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R^3 은 $-C(O)NHSO_2R^3$ 이고; R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고; R^5 는 H 이외의 것이다.



[0300] 하나의 양태에서, R^1-R^{10} 은 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고; R^3 은 $-C(O)NHSO_2R^3$ 이고; R^4 는 H 또는 F이고; R^5 는 메틸 또는 에틸이고; R^6 은 H 또는 F이고; R^7 은 H이다.

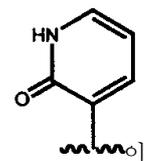


[0301] 또 다른 양태에서, R^1-R^{10} 은 $-C(O)NHSO_2CH_3$ 이고; R^3 은 $-C(O)NHSO_2R^3$ 이고; R^4 는 H 또는 F이고; R^5 는 메틸 또는 에틸이고; R^6 은 H 또는 F이고; R^7 은 H이다.

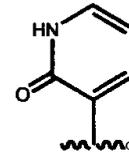


[0302] 또 다른 양태에서, R^1-R^{10} 은 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, F, Cl, 메틸, $-NH_2$, $-NO_2$, 메톡시, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)O$ -알킬, $-OH$, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2$ -알킬, $-CF_3$, $-CN$, 티아졸릴, $-C(O)NH$ -알킬, $-NHSO_2$ -페닐, $-NHSO_2$ -사이클로프로필, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)$ -알킬, 피라졸릴

또는 $-OCH_2C(O)NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R^3 은 $-C(O)NHSO_2R^3$ 이고; R^4 는 H 또는 F이고; R^5 는 메틸 또는 에틸이고; R^6 은 H 또는 F이고; R^7 은 H이다.

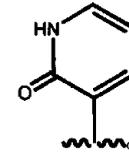


[0303] 하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-알킬, 알킬, -OH, -CN, -C(O)NH₂ 또는 -[C(R¹²)₂]_q-NH₂로부터 독립적으



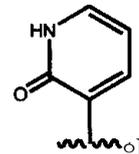
로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이고; R³은 이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이다.

[0304] 또 다른 양태에서, R¹-R¹⁰은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-알킬, 알킬, -OH, -CN, -C(O)NH₂ 또는 -[C(R¹²)₂]_q-NH₂로부터 독립적으



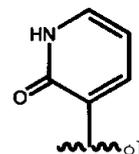
로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R²는 -C(O)NHSO₂CH₃이고; R³은 이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이다.

[0305] 또 다른 양태에서, R¹-R¹⁰은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-알킬, 알킬, -OH, -CN, -C(O)NH₂ 또는 -[C(R¹²)₂]_q-NH₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이고, R¹¹은 알킬, F, Cl, 메틸, -NH₂, -NO₂, 메톡시, -SO₂NH₂, -COOH, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)O-알킬, -OH, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-SO₂-알킬, -CF₃, -CN, 티아졸릴, -C(O)NH-알킬, -NHSO₂-페닐, -NHSO₂-사이클로프로필, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)-알킬, 피라졸릴

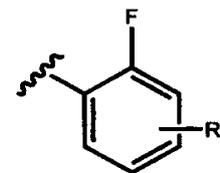


또는 -OCH₂C(O)NH₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R³은 이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이다.

[0306] 하나의 양태에서, R¹은 -CH₂-이고; R²는 -C(O)NHSO₂CH₃ 또는 -C(O)NHSO₂-사이클로프로필이고; R³은 



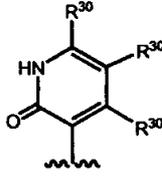
고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이고; -R¹⁰은 이고, 여기서, R은 할로, -O-알킬, 알킬, -CF₃, -CN, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -NH₂, -SO₂-알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 2개 이하의 임의의 추가의 페닐 치환체를 나타낸다.



[0307] 하나의 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬,

헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이다.

[0308] 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R³은



클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R³은 이다.

[0309] 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이다.

[0310] 여전히 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는

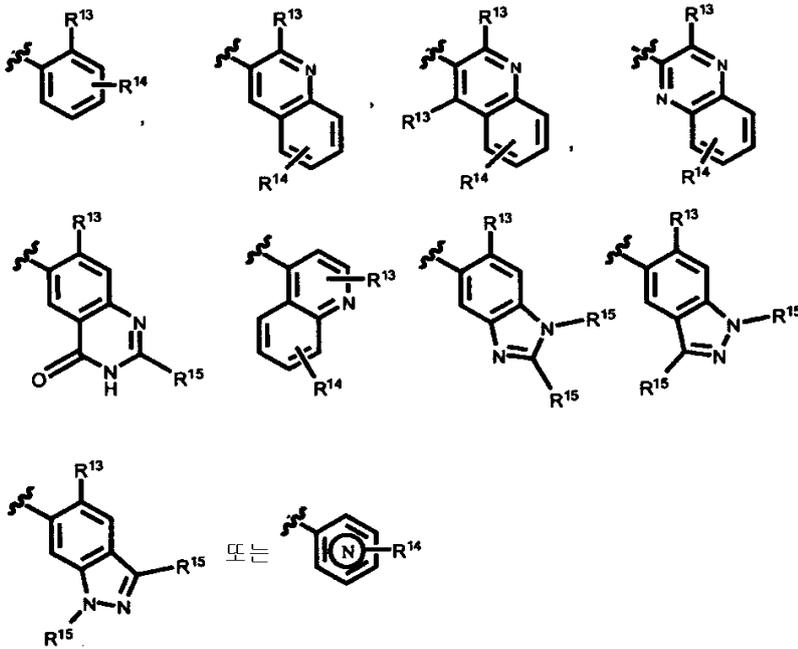


헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는 이다.

[0311] 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; 여기서, R⁴ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로 또는 -OH이고, R⁵는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고, R⁶은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이다.

[0312] 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R¹⁰은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

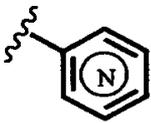
[0313] 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R¹⁰은



[0314]

[0315]

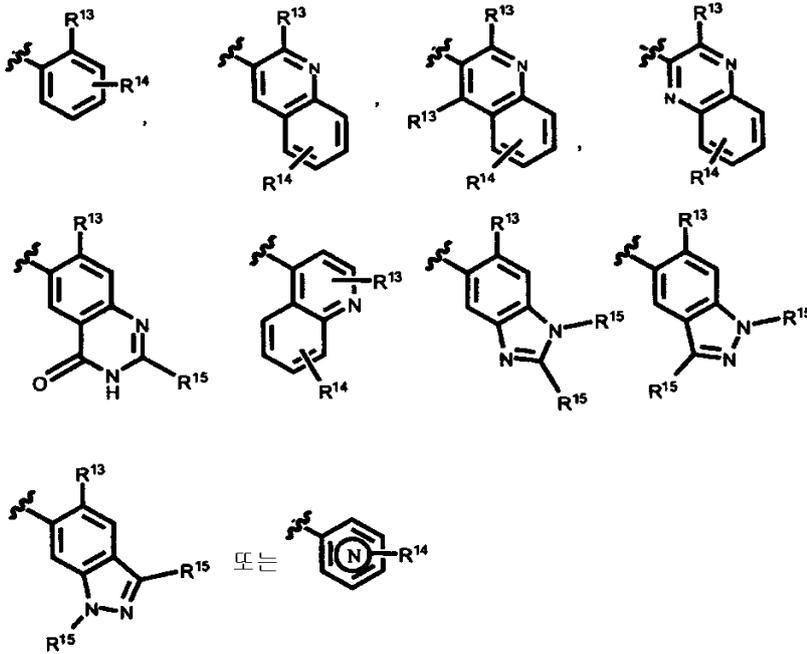
이고, 여기서, R^{13} 은 H, F, Br 또는 Cl이고; R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;



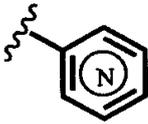
는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있다.

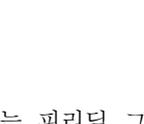
[0316]

또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, 여기서, R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{10} 은

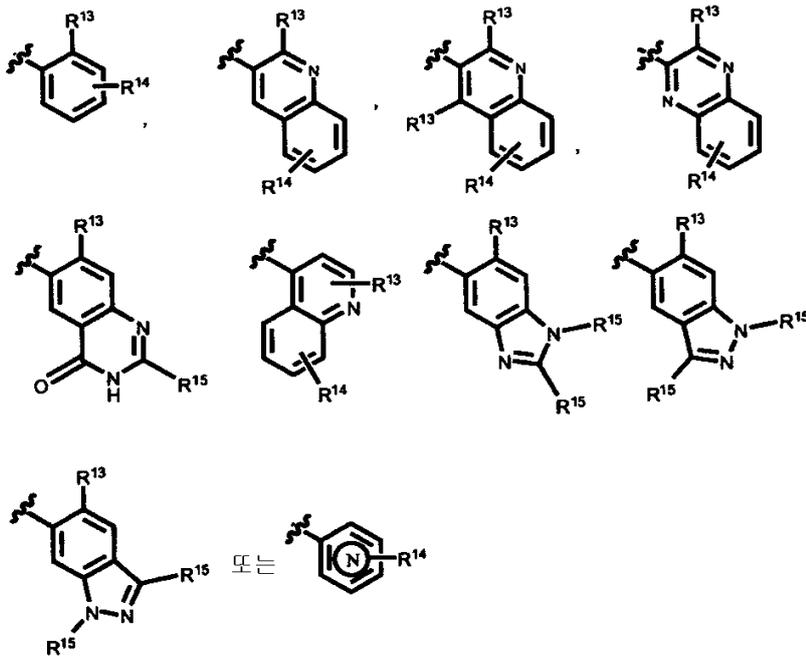


[0318] 이고, 여기서, R^{13} 은 H, F, Br 또는 Cl이고; R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 또는 헤테로



아릴이고; 는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있다.

[0319] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, 여기서, R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{10} 은



[0321]

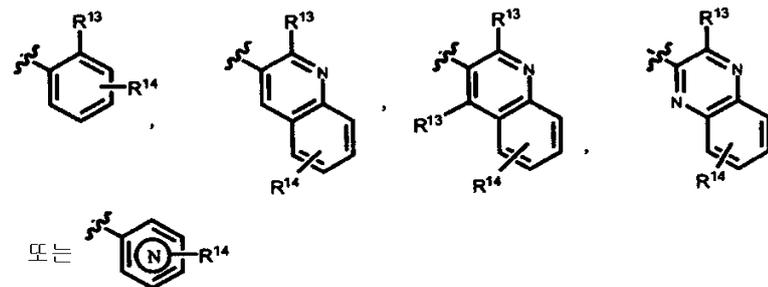
이고, 여기서, R^{13} 은 H, F, Br 또는 Cl이고; R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

[0322]

는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있으며; R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로 또는 $-OH$ 이고; R^5 는 H, 알킬, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, $-OH$, 하이드록시알킬, $-NH_2$ 또는 $-CN$ 이고; R^6 은 H, 알킬, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, $-OH$, 하이드록시알킬, $-NH_2$ 또는 $-CN$ 이다.

또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, 여기서, R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{10} 은

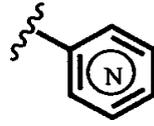
[0323]

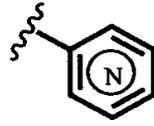


[0324]

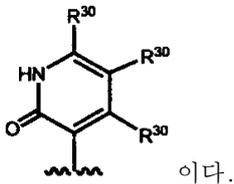
이고, 여기서, R^{13} 은 H, F, Br 또는 Cl이고; R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬,

-NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로

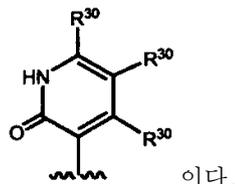


선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고;  는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있으며; R⁴ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 할로 또는 -OH이고; R⁵는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R⁶은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이다.

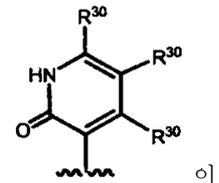
[0325] 하나의 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_f-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R³은



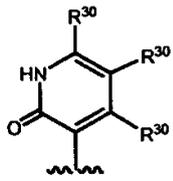
[0326] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는  이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬



[0327] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴,



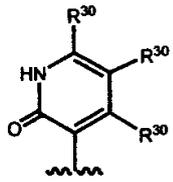
[0328] 여전히 또 다른 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_f-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R³은



이고; R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로 또는 -OH이고; R^5 는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R^6 은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이다.

[0329]

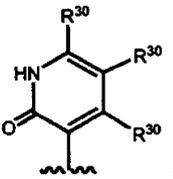
또 다른 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, 여기서, R^9 는 H, 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R^{11} 은 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^3 은



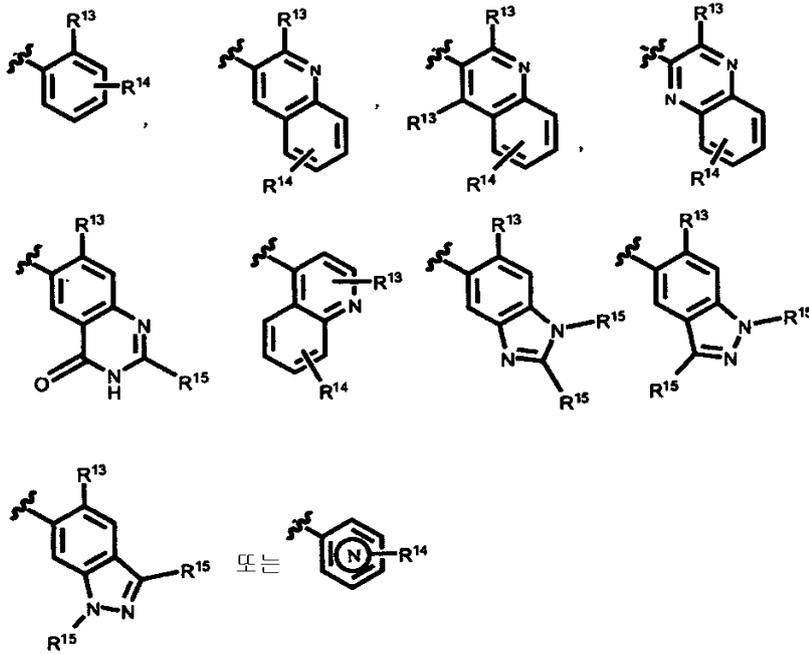
이고; R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로 또는 -OH이고; R^5 는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R^6 은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R^{10} 은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0330]

또 다른 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, 여기서, R^9 는 H, 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R^{11} 은 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^3 은



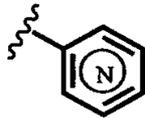
이고; R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로 또는 -OH이고; R^5 는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R^6 은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R^{10} 은

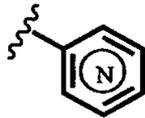


[0331]

[0332]

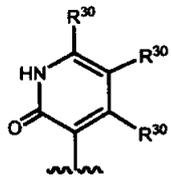
이고, 여기서, R^{13} 은 H, F, Br 또는 Cl이고; R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬



또는 헤테로아릴이고; 는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있다.

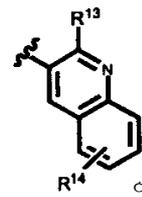
[0333]

또 다른 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, 여기서, R^9 는 H, 알킬, $-알킬-N(알킬)_2$, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R^{11} 은 알킬, $-알킬-N(알킬)_2$, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^3 은



이고; R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로 또는 $-OH$ 이고; R^5 는 H, 알킬, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, $-OH$, 하이드록시알킬, $-NH_2$ 또는 $-CN$ 이고; R^6 은 H, 알킬, $-O$ -알킬, $-O$ -

할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, $-OH$, 하이드록시알킬, $-NH_2$ 또는 $-CN$ 이고; R^{10} 은

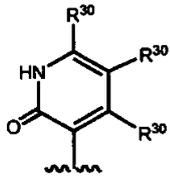


이다.

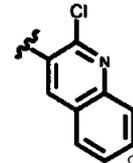
[0334]

추가 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, 여기서, R^9 는 H, 알킬,

-알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R³은



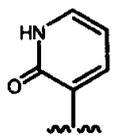
이고; R⁴ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로 또는 -OH이고; R⁵는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R⁶은 H, 알킬, -O-알킬, -O-



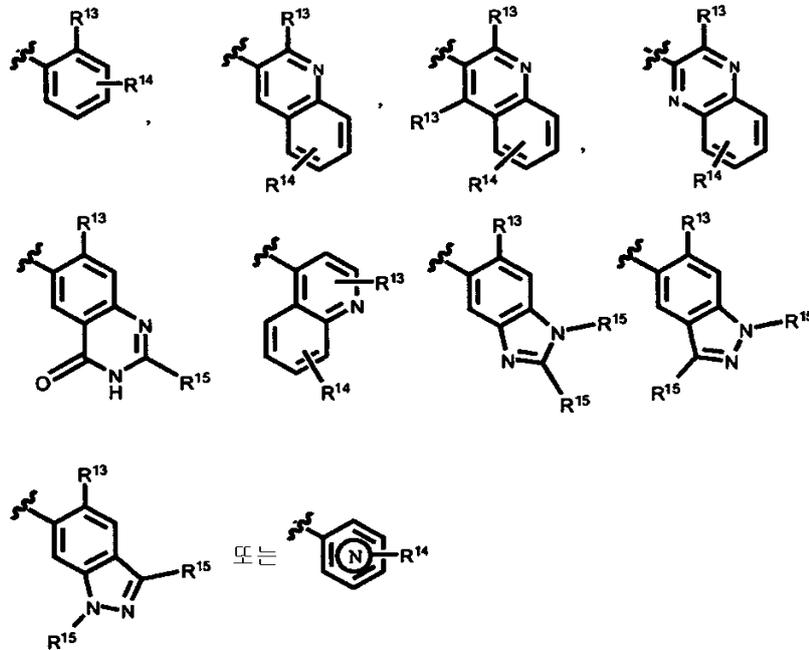
할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R¹⁰은

[0335]

또 다른 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R³은



이고; R⁴ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로 또는 -OH이고; R⁵는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R⁶은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R¹⁰은

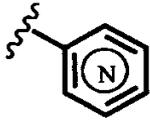


[0336]

이고, 여기서, R¹³은 H, F, Br 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로

[0337]

선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로



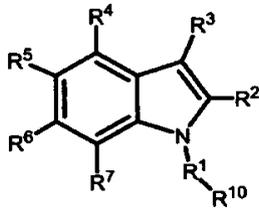
아릴이고; 는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있다.

[0338] 하나의 양태에서, 화학식 1의 화합물에 대해, 변수 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R¹⁰은 각각 서로 독립적으로 선택된다.

[0339] 또 다른 양태에서, 화학식 1의 화합물은 정제된 형태이다.

[0340] 하나의 양태에서, 화학식 1의 화합물은 화학식 3의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물을 갖는다:

화학식 3



[0341]

위의 화학식 3에서,

[0343]

R¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는 이고;

[0344]

R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹, -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂, -C(O)N(알킬)SO₂R¹¹ 또는 -C(O)N(알킬)SO₂N(R⁹)₂이고;

[0345]

R³은 이고;

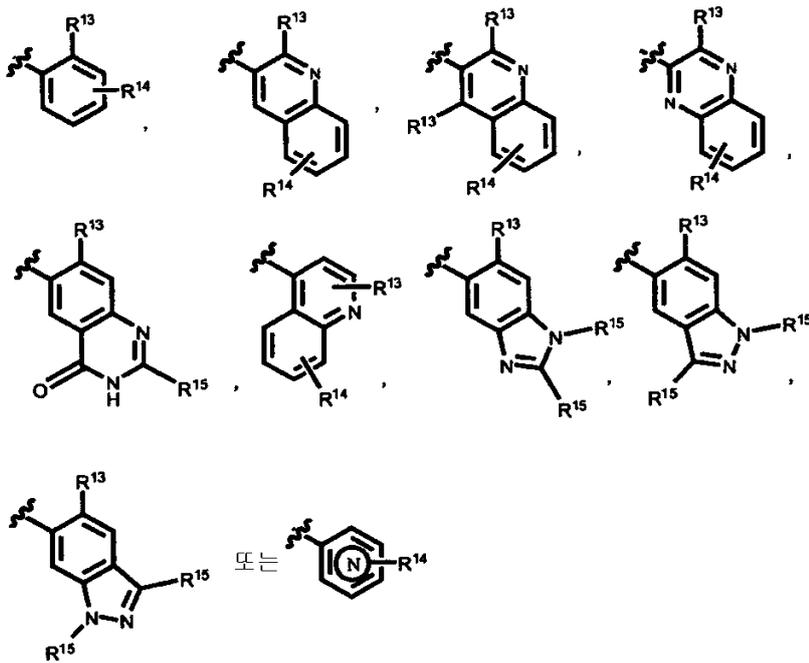
[0346]

R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 알킬, -[C(R¹²)₂]_q-사이클로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 할로, -OH, -OR⁹ 또는 -N(R⁹)₂이고;

[0347]

R⁹는 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0348] R¹⁰은



[0349]

[0350] 이고, 단, R¹이 결합인 경우, R¹⁰은 H가 아니며;

[0351] R¹¹은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, -알킬-N(알킬)₂, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0352] R¹²는 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 R¹² 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 C=O 그룹을 형성하고;

[0353] R¹³은 H, F, Br 또는 Cl이고;

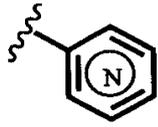
[0354] R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고;

[0355] R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

[0356] R³⁰은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R³⁰ 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 3원 내지 7원 환을 형성하고;

[0357] q는 각각의 발생시 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0358] r은 각각의 발생시 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;

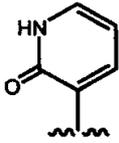


[0359] 는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있다.

[0360] 하나의 양태에서, 화학식 3의 화합물에 대해,

[0361] R^1 은 $-CH_2-$ 이고;

[0362] R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고;



[0363] R^3 은 이고;

[0364] R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬 또는 할로이고;

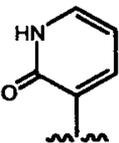
[0365] R^9 는 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬 또는 하이드록시 알킬이고;

[0366] R^{11} 은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴 또는 사이클로알킬이다.

[0367] 또 다른 양태에서, 화학식 3의 화합물에 대해,

[0368] R^1 은 $-CH_2-$ 이고;

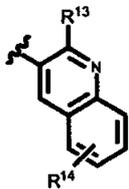
[0369] R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고;



[0370] R^3 은 이고;

[0371] R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 알킬 또는 할로이고;

[0372] R^9 는 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬 또는 사이클로알킬이고;



[0373] R^{10} 은 이고;

[0374] R^{11} 은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴 또는 사이클로알킬이다.

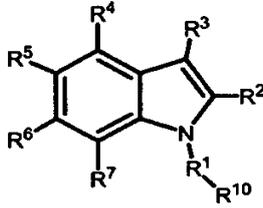
[0375] 하나의 양태에서, 화학식 3의 화합물에 대해, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^{10} 은 각각 서로 독립적으로 선택된다.

[0376] 또 다른 양태에서, 화학식 3의 화합물은 정제된 형태이다.

[0377] 화학식 2의 2,3-치환된 인돌 유도체

[0378] 본 발명은 또한 화학식 2의 2,3-치환된 인돌 유도체, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물을 제공한다:

[0379] 화학식 2



[0380]

[0381] 위의 화학식 2에서,

[0382] R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^{10} 은 화학식 2의 화합물에 대해 앞서 정의되어 있다.

[0383] 하나의 양태에서, R^1 은 결합이다.

[0384] 또 다른 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 이다.

[0385] 또 다른 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-O-[C(R^{12})_2]_q-$ 이다.

[0386] 여전히 또 다른 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-N(R^9)-[C(R^{12})_2]_q-$ 이다.

[0387] 또 다른 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_q-CH=CH-[C(R^{12})_2]_q-$ 이다.

[0388] 또 다른 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_q-C\equiv C-[C(R^{12})_2]_q-$ 이다.

[0389] 추가의 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-[C(R^{12})_2]_q-$ 이다.

[0390] 하나의 양태에서, R^1 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 또는  이다.

[0391] 또 다른 양태에서, R^1 은 $-CH_2-$ 이다.

[0392] 또 다른 양태에서, R^1 은  이다

[0393] 하나의 양태에서, R^{10} 은 아틸이다.

[0394] 또 다른 양태에서, R^{10} 은 $-H$ 이다.

[0395] 또 다른 양태에서, R^{10} 은 사이클로알킬이다.

[0396] 또 다른 양태에서, R^{10} 은 사이클로알케닐이다.

[0397] 여전히 또 다른 양태에서, R^{10} 은 헤테로사이클로알케닐이다.

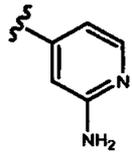
[0398] 또 다른 양태에서, R^{10} 은 헤테로아틸이다.

[0399] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 헤테로사이클로알킬이다.

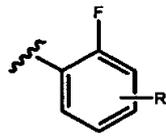
[0400] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 페닐이다.

[0401] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-알킬, 알킬, -OH, -CN, -C(O)NH₂ 또는 -[C(R¹²)₂]_q-NH₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 치환된 페닐이다.

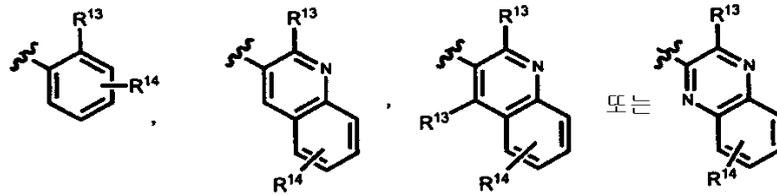
[0402] 여전히 또 다른 양태에서, R¹⁰은 피리딜이다.



[0403] 추가의 양태에서, R¹⁰은 이다.



[0404] 또 다른 양태에서, -R¹⁰은 이고, 여기서, R은 할로, -O-알킬, 알킬, -CF₃, -CN, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -NH₂, -SO₂-알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 2개 이하의 임의의 추가의 페닐 치환체를 나타낸다.



[0405] 또 다른 양태에서, R¹⁰은 이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂-알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타낸다.

[0406] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는  이고, R¹⁰은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

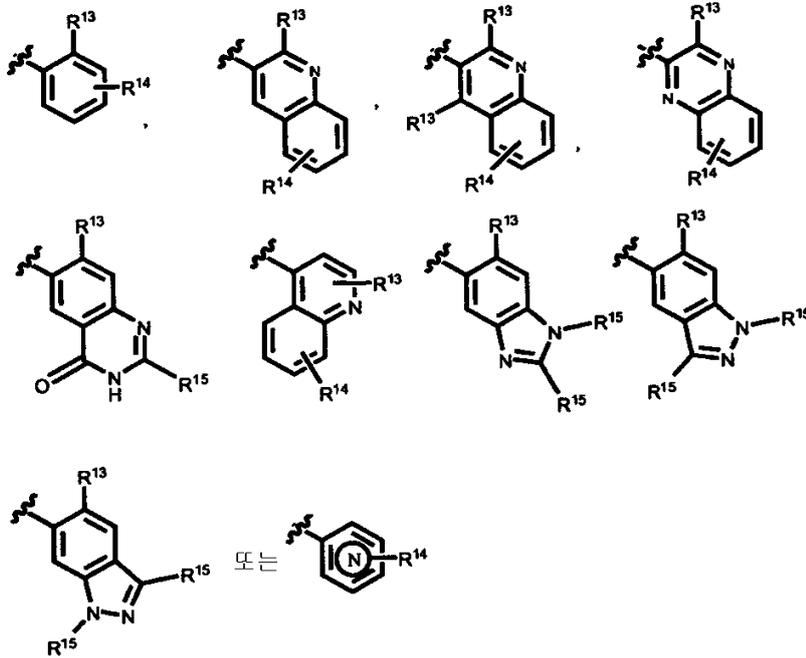
[0407] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는  이고, R¹⁰은 페닐이다.

[0408] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는  이고, R¹⁰은 알킬 또는 사이클로알킬이다.

[0409] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂-이고, R¹⁰은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0410]

여전히 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂- 또는  이고, R¹⁰은



[0411]

[0412]

이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂-알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂-알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

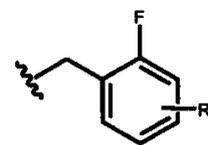
[0413]

하나의 양태에서, -R¹-R¹⁰은 벤질이다.

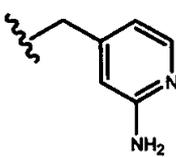
[0414]

또 다른 양태에서, -R¹-R¹⁰은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-알킬, 알킬, -OH, -CN, -C(O)NH₂ 또는 -[C(R¹²)₂]_q-NH₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 치환된다.

[0415]

여전히 또 다른 양태에서, -R¹-R¹⁰은  이고, 여기서, R은 할로, -O-알킬, 알킬, -CF₃, -CN, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -NH₂, -SO₂-알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 2개 이하의 임의의 추가의 페닐 치환체를 나타낸다.

[0416]

또 다른 양태에서, -R¹-R¹⁰은  이다.

[0417] 여전히 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 알킬이다.

[0418] 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 1개 또는 2개의 불소원자로 치환된다.

[0419] 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 1개 또는 2개의 메틸 그룹으로 치환된다.

[0420] 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 1개의 불소원자와 1개의 메틸 그룹으로 치환된다.

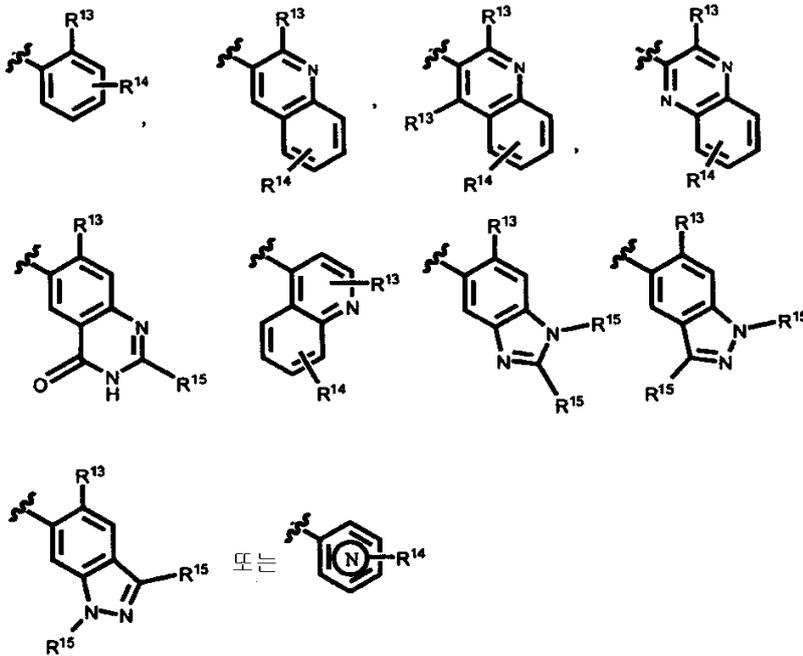
[0421] 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 할로알킬이다.

[0422] 추가의 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 $-CH_2$ -사이클로알킬이다.

[0423] 또 다른 양태에서, $-R^1-R^{10}$ 은 H 이외의 것이다.

[0424] 또 다른 양태에서, R^1 은 $-CH_2$ -이고, R^{10} 은 알킬 또는 사이클로알킬이다.

[0425] 또 다른 양태에서, R^1 은 $-CH_2$ -이고, R^{10} 은



[0426]

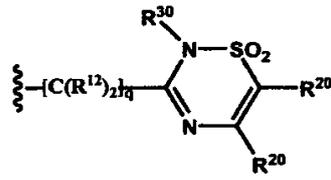
[0427] 이고, 여기서, R^{13} 은 F 또는 Cl이고, R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ 알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

[0428] 하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이다.

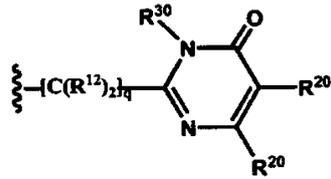
[0429] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 이다.

[0430] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SOR^{11}$ 이다.

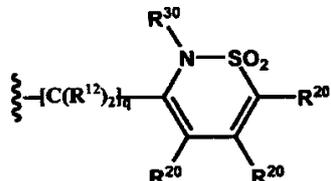
[0431] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)N(R^9)SO_2N(R^{11})_2$ 이다.



[0432] 또 다른 양태에서, R^2 는 이다.



[0433] 또 다른 양태에서, R^2 는 이다.



[0434] 또 다른 양태에서, R^2 는 이다.

[0435] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 이다.

[0436] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이다.

[0437] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -알킬이다.

[0438] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -아릴이다.

[0439] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -사이클로알킬이다.

[0440] 추가의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로사이클로알킬이다.

[0441] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -헤테로아릴이다.

[0442] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -할로알킬이다.

[0443] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -하이드록시알킬이다.

[0444] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬이다.

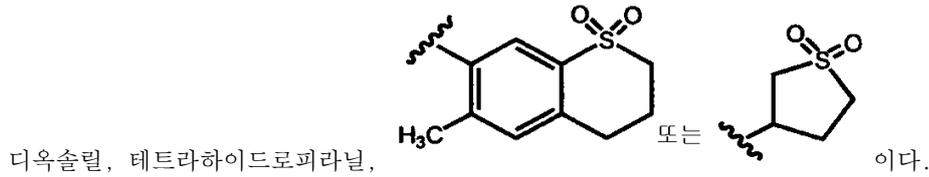
[0445] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 아릴이다.

[0446] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 사이클로알킬이다.

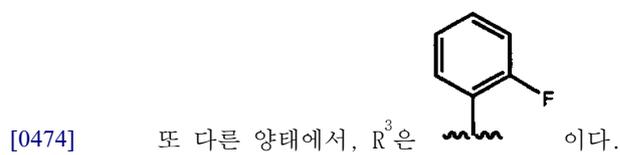
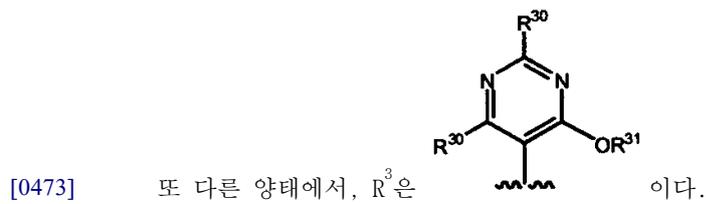
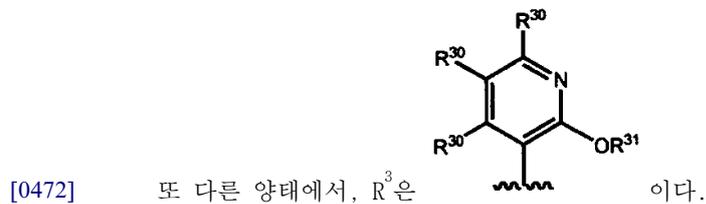
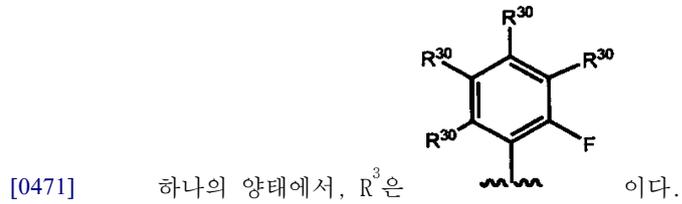
[0447] 추가의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 헤테로사이클로알킬이다.

[0448] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 헤테로아릴이다.

- [0449] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 할로알킬이다.
- [0450] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 하이드록시알킬이다.
- [0451] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ -페닐이다.
- [0452] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 벤질이다.
- [0453] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 나프틸이다.
- [0454] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-NH_2$ 또는 $-N(CH_3)_2$ 이다.
- [0455] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2CH_3$ 이다.
- [0456] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2CH_2CH_3$ 이다.
- [0457] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이다.
- [0458] 하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴이다.
- [0459] 하나의 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이다.
- [0460] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 H, 알킬 또는 사이클로알킬이다.
- [0461] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필 또는 페닐이다.
- [0462] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 H, 메틸, 에틸 또는 사이클로프로필이다.
- [0463] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 $-[C(R^{12})_2]_q$ -O-알킬 또는 $-[C(R^{12})_2]_q$ -N(알킬)₂이다.
- [0464] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 또는 $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ 이다.
- [0465] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 사이클로프로필이다.
- [0466] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고, R^9 는 H 또는 메틸이다.
- [0467] 여전히 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, F, Cl, 메틸, $-NH_2$, $-NO_2$, 메톡시, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-[C(R^{12})_2]_q$ -C(O)O-알킬, $-OH$, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ - SO_2 -알킬, $-CF_3$, $-CN$, 티아졸릴, $-C(O)NH$ -알킬, $-NHSO_2$ -페닐, $-NHSO_2$ -사이클로프로필, $-NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -NHC(O)-알킬, 피라졸릴 또는 $-OCH_2C(O)NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이다.
- [0468] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 $-[C(R^{12})_2]_q$ - $NHSO_2$ -알킬, $-[C(R^{12})_2]_q$ -O-알킬 또는 $-[C(R^{12})_2]_q$ -알킬이다.
- [0469] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 이미다졸릴, 피리딜, 티에닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조[1,3]



[0470] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.



[0475] 하나의 양태에서, R^4 는 H이다.

[0476] 또 다른 양태에서, R^4 는 H 또는 F이다.

[0477] 또 다른 양태에서, R^4 는 F이다.

[0478] 또 다른 양태에서, R^5 는 H이다.

[0479] 또 다른 양태에서, R^5 는 H 이외의 것이다.

[0480] 또 다른 양태에서, R^6 은 H이다.

[0481] 또 다른 양태에서, R^6 은 H 이외의 것이다.

[0482] 또 다른 양태에서, R^6 은 H 또는 F이다.

[0483] 추가의 양태에서, R^6 은 F이다.

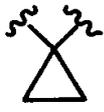
[0484] 하나의 양태에서, R^9 는 H이고, R^{11} 은 메틸 또는 에틸이다.

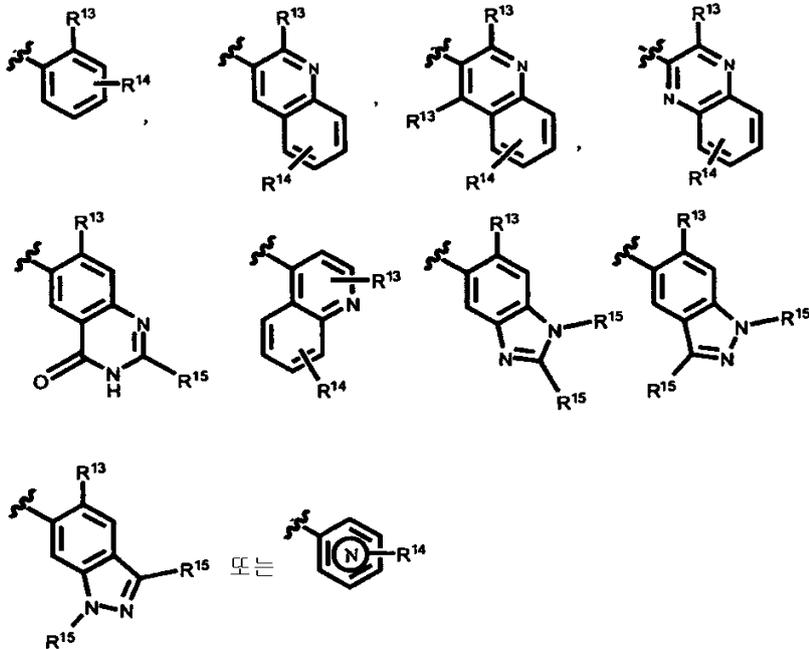
[0485] 또 다른 양태에서, R^9 는 H이고, R^{11} 은 사이클로프로필이다.

- [0486] 여전히 또 다른 양태에서, R^7 은 H이다.
- [0487] 또 다른 양태에서, R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로 또는 하이드록시이다.
- [0488] 또 다른 양태에서, R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, F 또는 하이드록시이다.
- [0489] 또 다른 양태에서, R^4 및 R^7 은 각각 H이다.
- [0490] 또 다른 양태에서, R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이다.
- [0491] 또 다른 양태에서, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 H이다.
- [0492] 추가의 양태에서, R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^5 는 H 이외의 것이다.
- [0493] 또 다른 양태에서, R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^5 는 알킬이다.
- [0494] 또 다른 양태에서, R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^5 는 할로이다.
- [0495] 또 다른 양태에서, R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^5 는 메틸이다.
- [0496] 추가의 양태에서, R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^5 는 Cl이다.
- [0497] 또 다른 양태에서, R^4 및 R^7 은 각각 H이고, R^5 및 R^6 은 H 이외의 것이다.
- [0498] 또 다른 양태에서, R^5 는 H 이외의 것이다.
- [0499] 여전히 또 다른 양태에서, R^5 는 알킬이다.
- [0500] 또 다른 양태에서, R^5 는 할로이다.
- [0501] 여전히 또 다른 양태에서, R^5 는 메틸이다.
- [0502] 또 다른 양태에서, R^5 는 에틸이다.
- [0503] 또 다른 양태에서, R^6 은 H이다.
- [0504] 또 다른 양태에서, R^6 은 H 이외의 것이다.
- [0505] 추가의 양태에서, R^6 은 알킬이다.
- [0506] 또 다른 양태에서, R^6 은 할로이다.
- [0507] 여전히 또 다른 양태에서, R^6 은 메틸이다.
- [0508] 또 다른 양태에서, R^6 은 F이다.
- [0509] 하나의 양태에서, R^4 는 H 또는 F이고; R^5 는 메틸 또는 에틸이고; R^6 은 H 또는 F이고; R^7 은 H이다.
- [0510] 하나의 양태에서, R^1 - R^{10} 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -알킬, 할로알킬, 메톡시, $-O$ -할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH$ -알킬, 알킬, $-OH$, $-CN$, $-C(O)NH_2$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이다.
- [0511] 하나의 양태에서, R^1 - R^{10} 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, $-NH_2$, $-NHSO_2$ -알킬, 할로알킬, 메

특시, -O-할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH-$ 알킬, 알킬, -OH, -CN, $-C(O)NH_2$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2CH_3$ 이다.

[0512]

또 다른 양태에서, R^1 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 또는  이고; R^2 는 $-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 이고; R^{10} 은

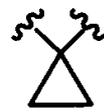


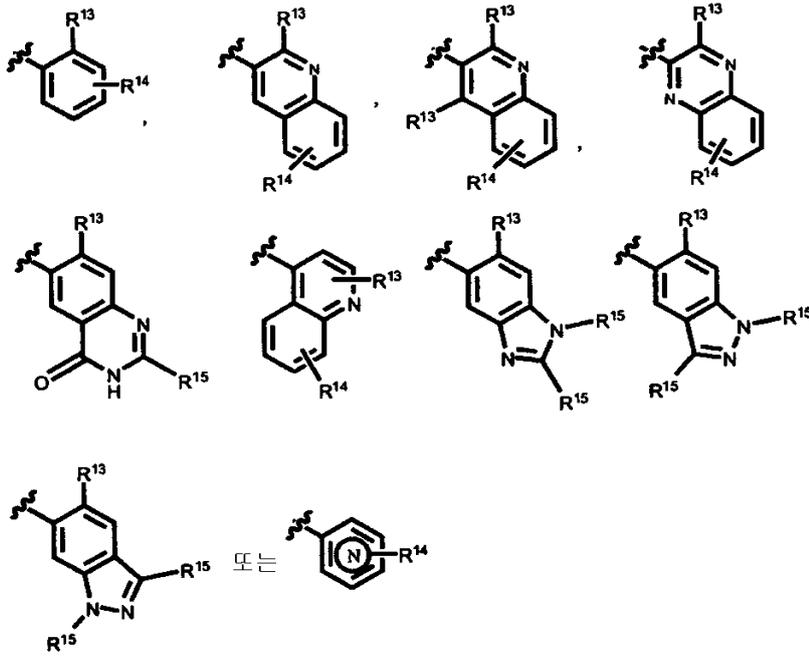
[0513]

[0514]

이고, 여기서, R^{13} 은 H, F, Br 또는 Cl이고; R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-$ 알킬, $-C(O)OH$, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, $-C(O)O-$ 알킬, $-C(O)-$ 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-$ 알킬, $-C(O)OH$, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, $-C(O)O-$ 알킬, $-C(O)-$ 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

[0515]

또 다른 양태에서, R^1 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 또는  이고; R^2 는 $-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 이고; R^5 는 알킬, 사이클로알킬, 할로 또는 -OH이고; R^6 은 H, 할로 또는 -OH이고; R^{10} 은



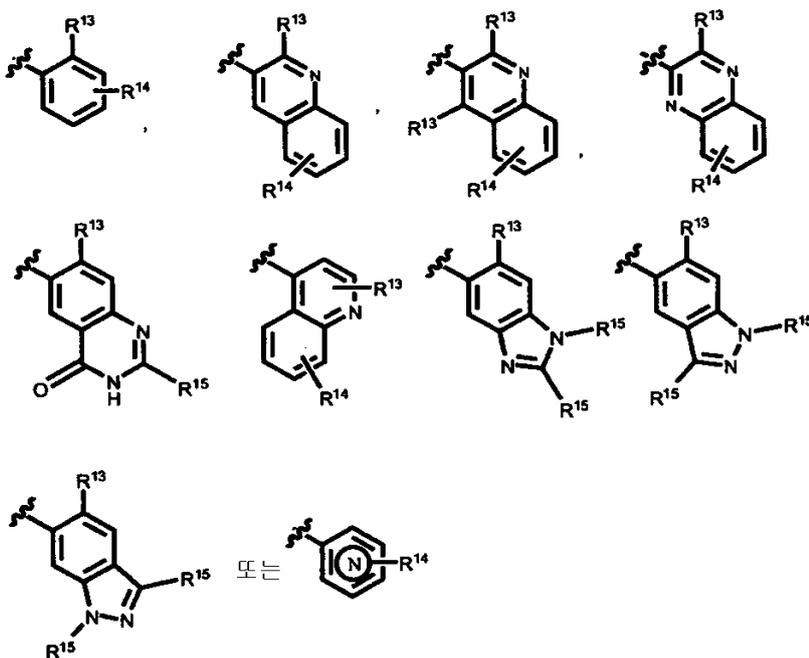
[0516]

[0517]

이고, 여기서, R^{13} 은 H, F, Br 또는 Cl이고; R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

[0518]

또 다른 양태에서, R^1 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 또는  이고; R^2 는 $-C(O)N(R^9)SO_2R^{11}$ 이고; R^5 는 메틸 또는 에틸이고; R^6 은 H, F 또는 Cl이고; R^{10} 은

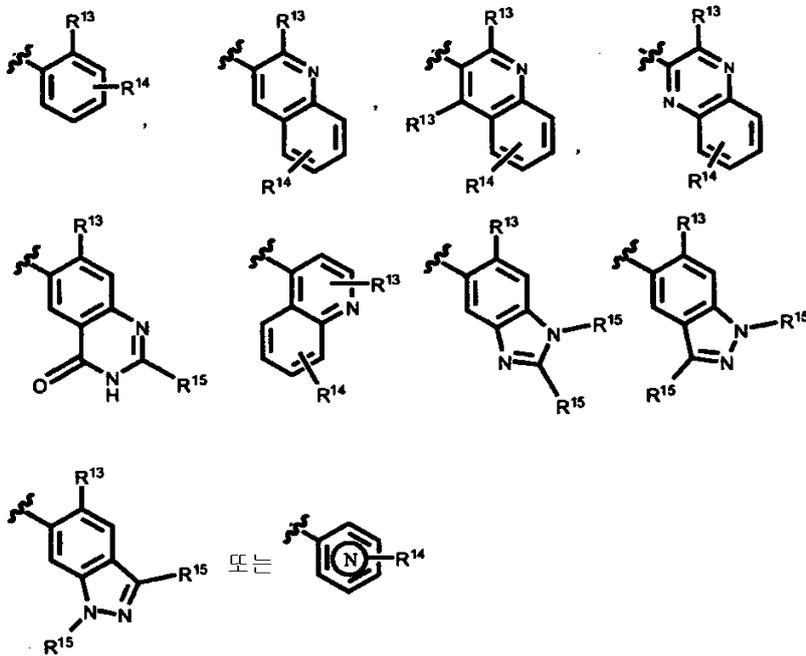


[0519]

[0520] 이고, 여기서, R^{13} 은 H, F, Br 또는 Cl이고; R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.



[0521] 또 다른 양태에서, R^1 은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는  이고; R^2 는 -C(O)N(R⁹)SO₂R¹¹이고; R^5 는 메틸 또는 에틸이고; R^6 은 H, F 또는 Cl이고; R^9 는 H이고; R^{10} 은

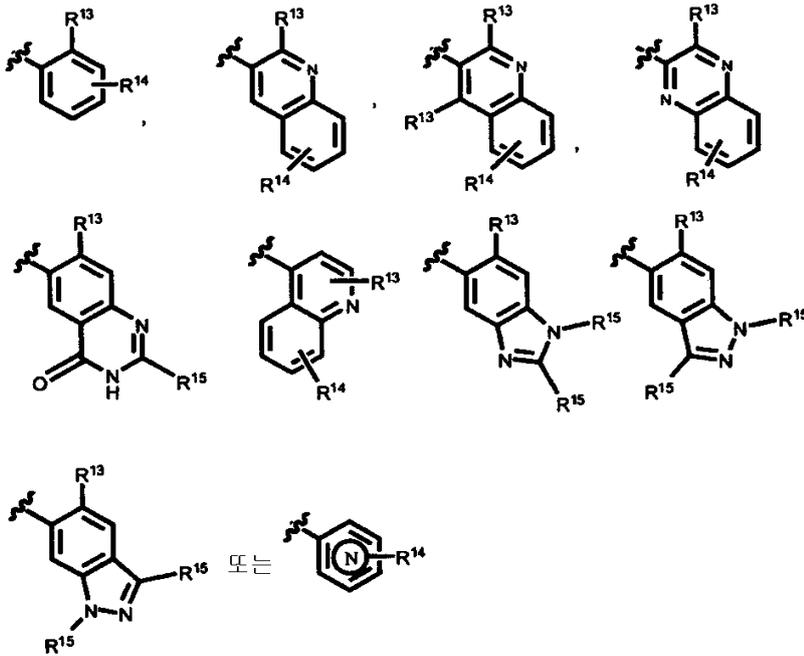


[0522] ;

[0523] 이고; R^{11} 은 메틸이고; R^{13} 은 H, F, Br 또는 Cl이고; R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.



[0524] 또 다른 양태에서, R^1 은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는  이고; R^2 는 -C(O)N(R⁹)SO₂R¹¹이고; R^5 는 메틸 또는 에틸이고; R^6 은 H, F 또는 Cl이고; R^9 는 H이고; R^{10} 은

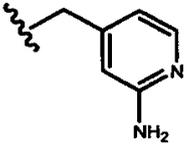


[0525]

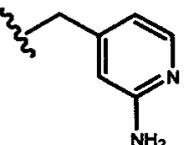
[0526]

이고; R¹¹은 사이클로프로필이고; R¹³은 H, F, Br 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

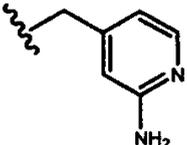
[0527]

하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은  이고, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이다.

[0528]

하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은  이고, R²는 -C(O)NHSO₂CH₃이다.

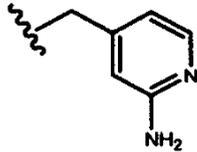
[0529]

하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은  이고, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이고; R¹¹은 알킬, F, Cl, 메틸, -NH₂, -NO₂, 메톡시, -SO₂NH₂, -COOH, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)O-알킬, -OH, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-SO₂-알킬, -CF₃, -CN, 티아졸릴, -C(O)NH-알킬, -NHSO₂-페닐, -NHSO₂-사이클로프로필, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)-알킬, 피라졸릴 또는 -OCH₂C(O)NH₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이다.

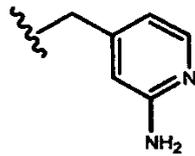
[0530]

하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메

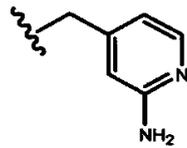
특시, -O-할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH-$ 알킬, 알킬, -OH, -CN, $-C(O)NH_2$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고; R^{11} 은 알킬, F, Cl, 메틸, $-NH_2$, $-NO_2$, 메톡시, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)O-$ 알킬, -OH, $-NHSO_2-$ 알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-$ 알킬, $-CF_3$, -CN, 티아졸릴, $-C(O)NH-$ 알킬, $-NHSO_2-$ 페닐, $-NHSO_2-$ 사이클로프로필, $-NHSO_2-$ 알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)-$ 알킬, 피라졸릴 또는 $-OCH_2C(O)NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이다.



[0531] 하나의 양태에서, R^1-R^{10} 은 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고; R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고; R^5 는 H 이외의 것이다.



[0532] 또 다른 양태에서, R^1-R^{10} 은 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2CH_3$ 이고; R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고; R^5 는 H 이외의 것이다.



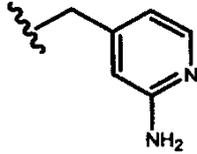
[0533] 또 다른 양태에서, R^1-R^{10} 은 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, F, Cl, 메틸, $-NH_2$, $-NO_2$, 메톡시, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-[C(R^{12})_2]_q-C(O)O-$ 알킬, -OH, $-NHSO_2-$ 알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-SO_2-$ 알킬, $-CF_3$, -CN, 티아졸릴, $-C(O)NH-$ 알킬, $-NHSO_2-$ 페닐, $-NHSO_2-$ 사이클로프로필, $-NHSO_2-$ 알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)$ 알킬, 피라졸릴 또는 $-OCH_2C(O)NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H 이고; R^5 는 H 이외의 것이다.

[0534] 하나의 양태에서, R^1-R^{10} 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, $-NH_2$, $-NHSO_2-$ 알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH-$ 알킬, 알킬, -OH, -CN, $-C(O)NH_2$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고; R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고; R^5 는 H 이외의 것이다.

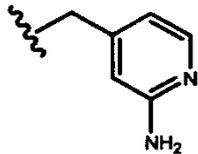
[0535] 또 다른 양태에서, R^1-R^{10} 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, $-NH_2$, $-NHSO_2-$ 알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH-$ 알킬, 알킬, -OH, -CN, $-C(O)NH_2$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2CH_3$ 이고; R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이고; R^5 는 H 이외의 것이다.

[0536] 또 다른 양태에서, R^1-R^{10} 은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, $-NH_2$, $-NHSO_2-$ 알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, $-[C(R^{12})_2]_q-NHC(O)NH-$ 알킬, 알킬, -OH, -CN, $-C(O)NH_2$ 또는 $-[C(R^{12})_2]_q-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 이고, R^{11} 은 알킬, F, Cl, 메틸, $-NH_2$,

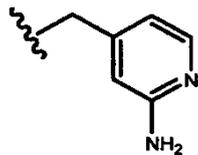
-NO₂, 메톡시, -SO₂NH₂, -COOH, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)O-알킬, -OH, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-SO₂-알킬, -CF₃, -CN, 티아졸릴, -C(O)NH-알킬, -NHSO₂-페닐, -NHSO₂-사이클로프로필, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)-알킬, 피라졸릴 또는 -OCH₂C(O)NH₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R⁴, R⁶ 및 R⁷은 각각 H이고; R⁵는 H 이외의 것이다.



[0537] 하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은 이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이다.



[0538] 또 다른 양태에서, R¹-R¹⁰은 이고; R²는 -C(O)NHSO₂CH₃이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이다.



[0539] 또 다른 양태에서, R¹-R¹⁰은 이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이고, R¹¹은 알킬, F, Cl, 메틸, -NH₂, -NO₂, 메톡시, -SO₂NH₂, -COOH, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)O-알킬, -OH, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-SO₂-알킬, -CF₃, -CN, 티아졸릴, -C(O)NH-알킬, -NHSO₂-페닐, -NHSO₂-사이클로프로필, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)-알킬, 피라졸릴 또는 -OCH₂C(O)NH₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이다.

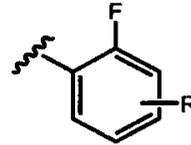
[0540] 하나의 양태에서, R¹-R¹⁰은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-알킬, 알킬, -OH, -CN, -C(O)NH₂ 또는 -[C(R¹²)₂]_q-NH₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이다.

[0541] 또 다른 양태에서, R¹-R¹⁰은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-알킬, 알킬, -OH, -CN, -C(O)NH₂ 또는 -[C(R¹²)₂]_q-NH₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R²는 -C(O)NHSO₂CH₃이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이다.

[0542] 또 다른 양태에서, R¹-R¹⁰은 벤질이고, 여기서, 벤질 그룹의 페닐 잔기는 할로, -NH₂, -NHSO₂-알킬, 할로알킬, 메톡시, -O-할로알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)NH-알킬, 알킬, -OH, -CN, -C(O)NH₂ 또는 -[C(R¹²)₂]_q-NH₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 그룹으로 임의로 치환되고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹이고, R¹¹은 알킬, F, Cl, 메틸, -NH₂,

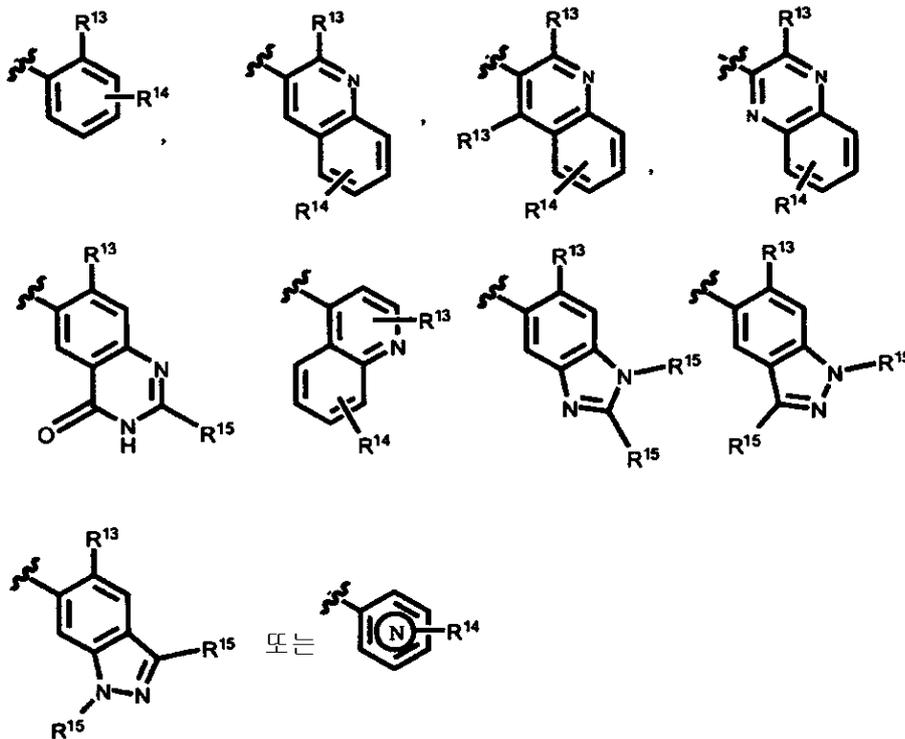
-NO₂, 메톡시, -SO₂NH₂, -COOH, -[C(R¹²)₂]_q-C(O)O-알킬, -OH, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-SO₂-알킬, -CF₃, -CN, 티아졸릴, -C(O)NH-알킬, -NHSO₂-페닐, -NHSO₂-사이클로프로필, -NHSO₂-알킬, -[C(R¹²)₂]_q-NHC(O)-알킬, 피라졸릴 또는 -OCH₂C(O)NH₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 그룹으로 임의로 치환된 페닐이고; R⁴는 H 또는 F이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이다.

[0543] 하나의 양태에서, R¹은 -CH₂-이고; R²는 -C(O)NHSO₂CH₃ 또는 -C(O)NHSO₂-사이클로프로필이고; R⁴는 H 또는 F이고;



R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R⁷은 H이고; -R¹⁰은 이고, 여기서, R은 할로, -O-알킬, 알킬, -CF₃, -CN, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -NH₂, -SO₂-알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 2개 이하의 임의의 추가의 페닐 치환체를 나타낸다.

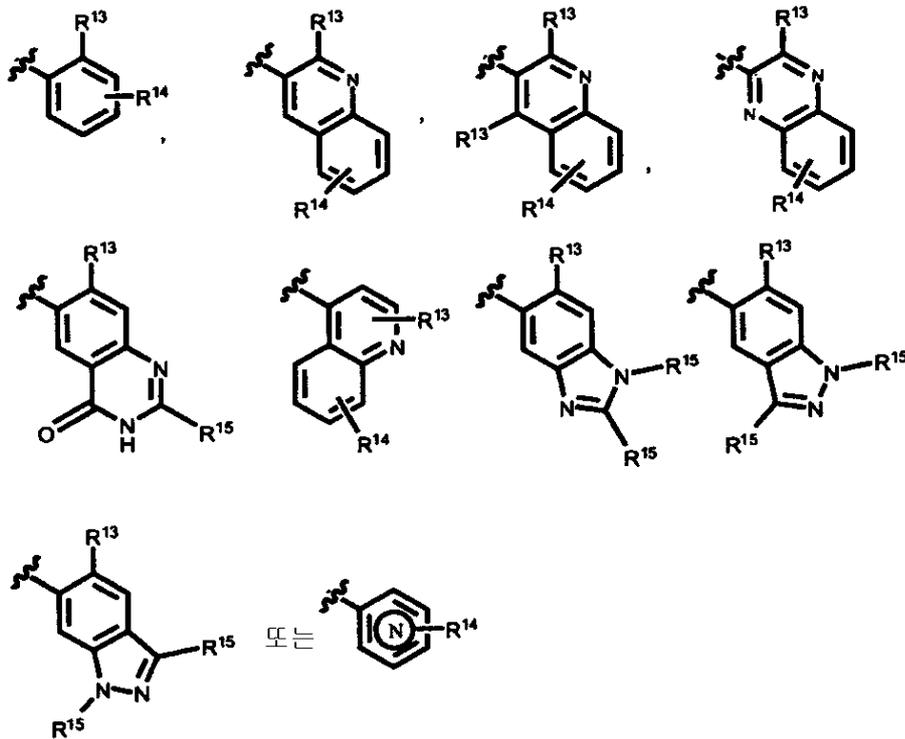
[0544] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂-이고; R⁵는 알킬, 사이클로알킬, 할로 또는 -OH이고; R⁶은 H, 할로 또는 -OH이고; R¹⁰은



[0545]

[0546] 이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

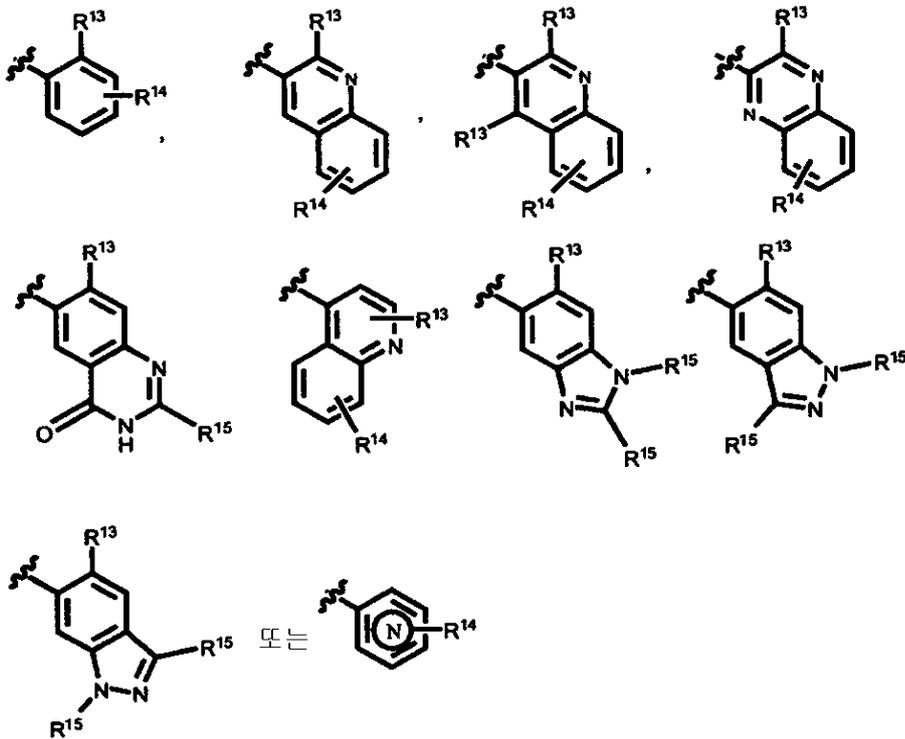
[0547] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂-이고; R⁵는 메틸 또는 에틸이고; R⁶은 H 또는 F이고; R¹⁰은



[0548]

[0549] 이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

[0550] 여전히 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂-이고; R⁹는 H이고; R¹⁰은

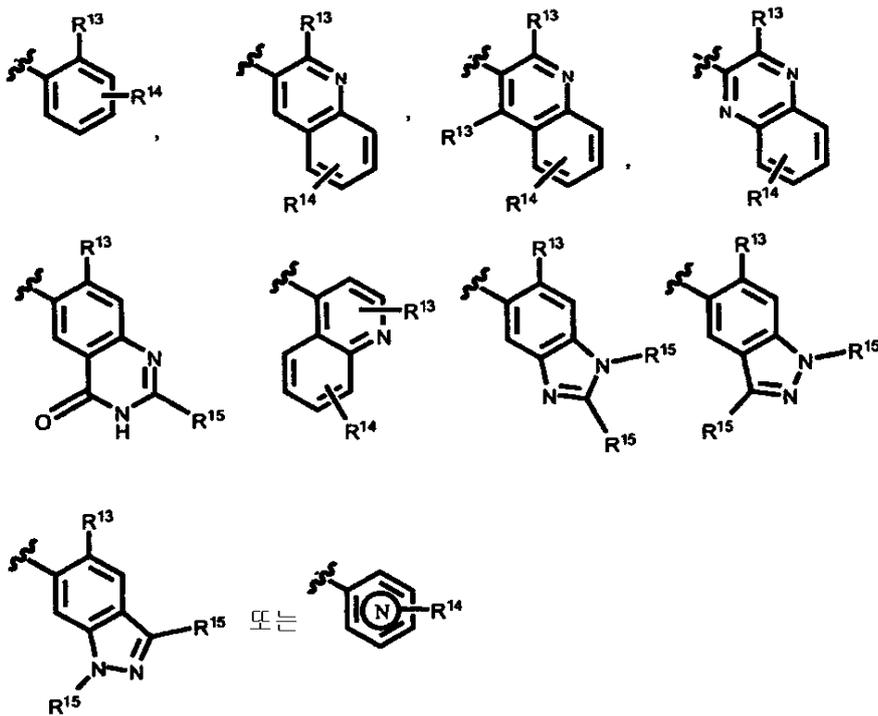


[0551]

[0552] 이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

[0553] R¹¹은 메틸이다.

[0554] 또 다른 양태에서, R¹은 -CH₂-이고; R⁹는 H이고; R¹⁰은



[0555]

[0556] 이고, 여기서, R¹³은 F 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

[0557] R¹¹은 사이클로프로필이다.

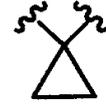
[0558] 하나의 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이다.

[0559] 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R³⁰은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R³⁰ 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.

[0560] 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이다.

[0561] 여전히 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클

로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테

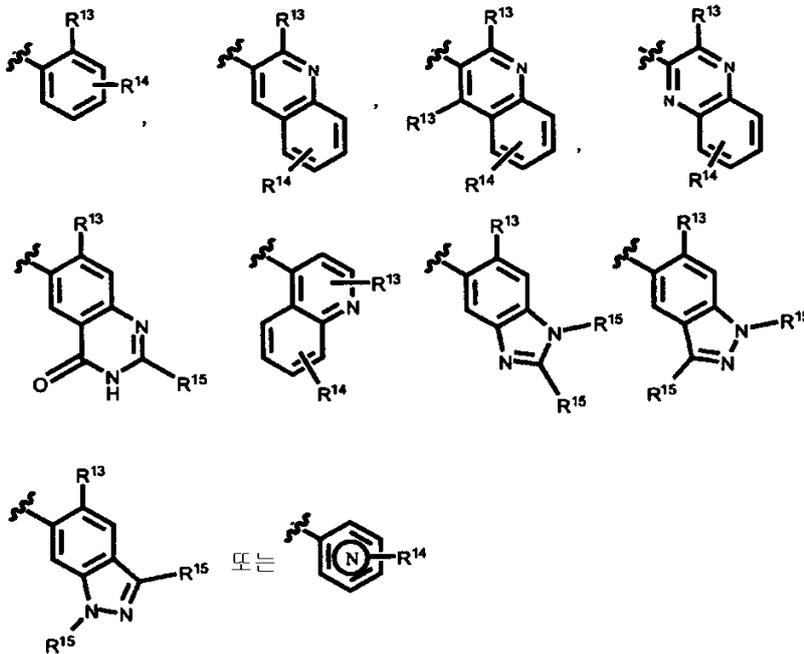


테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는 이다.

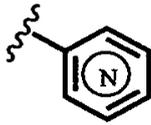
[0562] 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; 여기서, R⁴ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 알킬, 할로 또는 -OH이고, R⁵는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고, R⁶은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이다.

[0563] 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R¹⁰은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

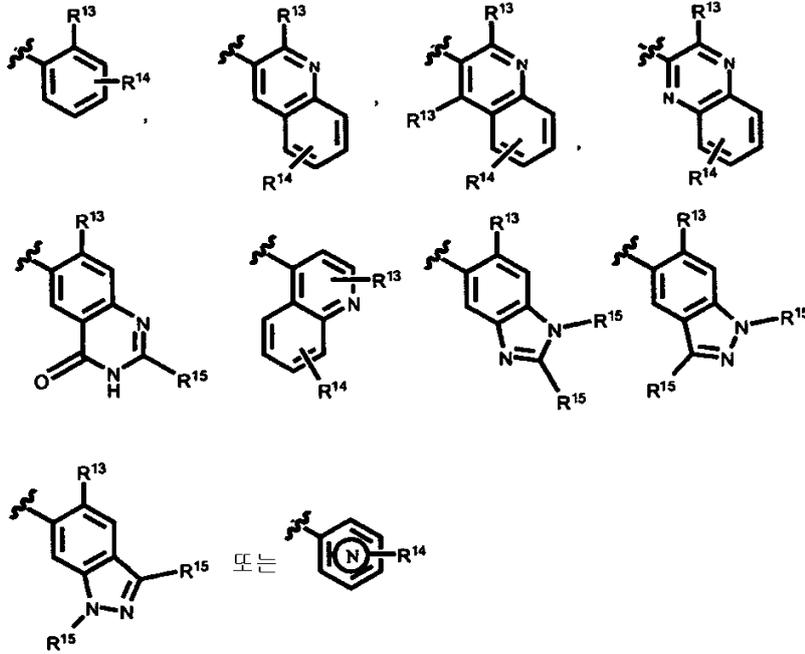
[0564] 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R¹⁰은



[0565] 이고, 여기서, R¹³은 H, F, Br 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로



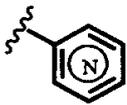
아틸이고; 는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있다. 또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아틸, 사이클로알킬, 헤테로아틸 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아틸, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아틸, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R¹⁰은



[0567]

[0568]

이고, 여기서, R¹³은 H, F, Br 또는 Cl이고; R¹⁴는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아틸로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R¹⁵는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로



아틸이고; 는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있으며; R⁴ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 할로 또는 -OH이고; R⁵는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R⁶은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이다.

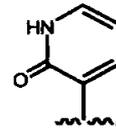
[0569]

하나의 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아틸, 사이클로알킬, 헤테로아틸 또는 헤테로사이클로알킬이고, R¹¹은 알킬, 아틸, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아틸, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이다.

[0570]

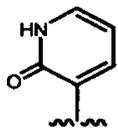
또 다른 양태에서, R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고, 여기서, R⁹는 H, 알킬, 아틸, 사이클로알킬, 헤테로아틸 또는 헤테로사이클로알킬이고; R¹¹은 알킬, 아틸, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아틸, 헤테로사이

클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, $-N(\text{알킬})_2$, $-OH$, $-O\text{-알킬}$, $-O\text{-할로알킬}$, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.



[0571] 또 다른 양태에서, R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R^3 은 이고; R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, $-N(\text{알킬})_2$, $-OH$, $-O\text{-알킬}$, $-O\text{-할로알킬}$, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.

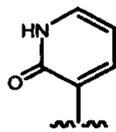
[0572] 여전히 또 다른 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R^3 은



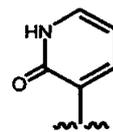
이고; R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, $-N(\text{알킬})_2$, $-OH$, $-O\text{-알킬}$, $-O\text{-할로알킬}$, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.



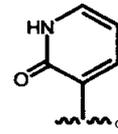
[0573] 또 다른 양태에서, R^1 은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 또는 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는



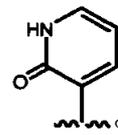
$-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R^3 은 이고; R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, $-N(\text{알킬})_2$, $-OH$, $-O\text{-알킬}$, $-O\text{-할로알킬}$, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.



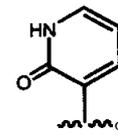
[0574] 또 다른 양태에서, R^1 은 $-CH_2-$ 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R^3 은 이고; R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, $-N(\text{알킬})_2$, $-OH$, $-O\text{-알킬}$, $-O\text{-할로알킬}$, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.



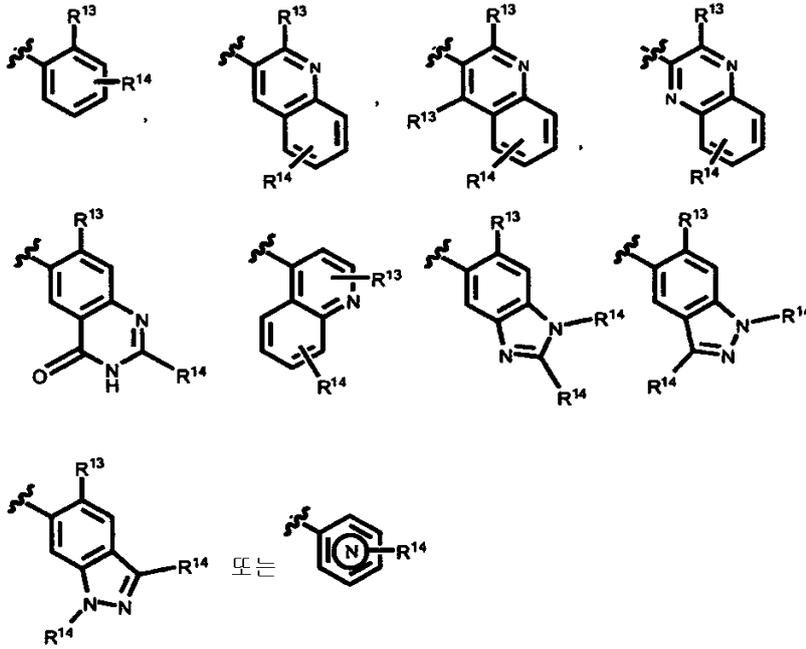
[0575] 추가의 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R^3 은 이고; R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로 또는 -OH이고; R^5 는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R^6 은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.



[0576] 하나의 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R^3 은 이고; R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로 또는 -OH이고; R^5 는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R^6 은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; R^{10} 은 아릴 또는 헤테로아릴이다.



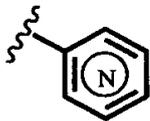
[0577] 또 다른 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R^3 은 이고; R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로 또는 -OH이고; R^5 는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R^6 은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R^9 는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; R^{10} 은



[0578]

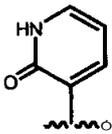
[0579]

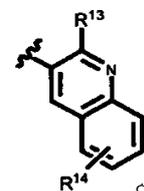
이고, 여기서, R^{13} 은 H, F, Br 또는 Cl이고; R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고; R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF_3 , $-CN$, 할로, $-O$ -알킬, $-NHSO_2$ -알킬, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ -알킬, $-C(O)OH$, $-OH$, $-NH_2$, $-SO_2$ 알킬, $-SO_2NH$ -알킬, $-S$ -알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-SO_2NH_2$, $-NHC(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-C(O)$ -헤테로사이클로알킬 또는 헤테로



아릴이고; R^{16} 는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있다.

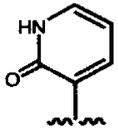
[0580]

또 다른 양태에서, R^1 은 $-[C(R^{12})_2]_r-$ 이고; R^2 는 $-C(O)NHSO_2R^{11}$ 또는 $-C(O)NHSO_2N(R^9)_2$ 이고; R^3 은 이고; R^4 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 할로 또는 $-OH$ 이고; R^5 는 H, 알킬, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, $-OH$, 하이드록시알킬, $-NH_2$ 또는 $-CN$ 이고; R^6 은 H, 알킬, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, $-OH$, 하이드록시알킬, $-NH_2$ 또는 $-CN$ 이고; R^9 은 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; R^{11} 은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, $-N(알킬)_2$, $-OH$, $-O$ -알킬, $-O$ -할로알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께,

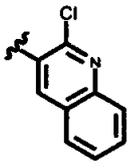


결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; R^{10} 은 R^{14} 이다.

[0581] 여전히 또 다른 양태에서, R¹은 -[C(R¹²)₂]_r-이고; R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹ 또는 -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂이고; R³은



이고; R⁴ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, 할로 또는 -OH이고; R⁵는 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R⁶은 H, 알킬, -O-알킬, -O-할로알킬, 사이클로알킬, 할로, 할로알킬, -OH, 하이드록시알킬, -NH₂ 또는 -CN이고; R⁹는 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고; R¹¹은 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고; R³⁰은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R³⁰ 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; R¹⁰은



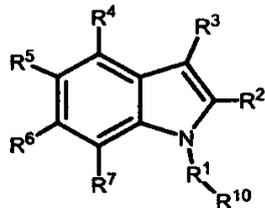
이다.

[0582] 하나의 양태에서, 화학식 2의 화합물에 대해, 변수 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R¹⁰은 각각 서로 독립적으로 선택된다.

[0583] 또 다른 양태에서, 화학식 2의 화합물은 정제된 형태이다.

[0584] 하나의 양태에서, 화학식 2의 화합물은 화학식 4의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물을 갖는다:

화학식 4



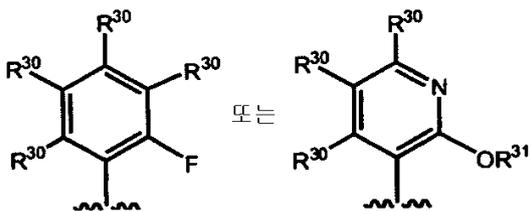
[0585]

[0586] 위의 화학식 4에서,



[0587] R¹은 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- 또는 이고;

[0588] R²는 -C(O)NHSO₂R¹¹, -C(O)NHSO₂N(R⁹)₂, -C(O)N(알킬)SO₂R¹¹ 또는 -C(O)N(알킬)SO₂N(R⁹)₂이고;

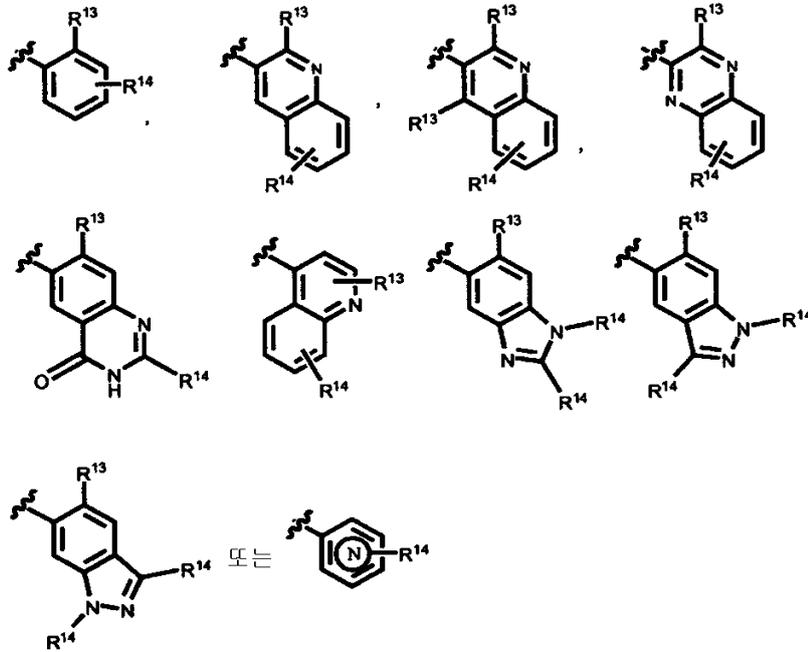


[0589] R³은 이고;

[0590] R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬, 할로, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, -NH₂, -NH-알킬 또는 -N(알킬)₂이고;

[0591] R^9 는 각각의 발생시 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0592] R^{10} 은



[0593]

[0594] 이고, 단, R^1 이 결합인 경우, R^{10} 은 H가 아니며;

[0595] R^{11} 은 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0596] R^{13} 은 H, F, Br 또는 Cl이고;

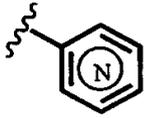
[0597] R^{14} 는 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -O-할로알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택된 4개 이하의 임의의 추가의 치환체를 나타내고;

[0598] R^{15} 는 각각의 발생시 독립적으로 알킬, 사이클로알킬, CF₃, -CN, 할로, -O-알킬, -NHSO₂-알킬, -NO₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH-알킬, -C(O)OH, -OH, -NH₂, -SO₂알킬, -SO₂NH-알킬, -S-알킬, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -SO₂NH₂, -NHC(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -C(O)-헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고;

[0599] R^{30} 은 각각의 발생시 독립적으로 H, 할로, -N(알킬)₂, -OH, -O-알킬, -O-할로알킬, 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 2개의 인접한 R^{30} 그룹은, 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 결합하여 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고;

[0600] q는 각각의 발생시 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0601] r은 각각의 발생시 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;



[0602] 는 피리딜 그룹이고, 여기서, 환 질소원자는 5개의 비치환된 환 원자 위치 중의 어느 하나에 존재할 수 있다.

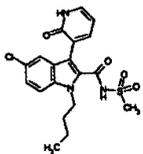
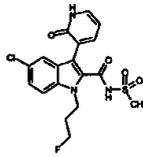
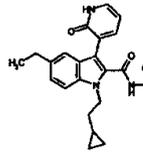
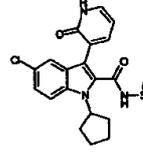
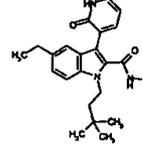
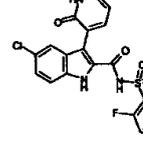
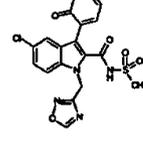
[0603] 하나의 양태에서, 화학식 4의 화합물에 대해, 변수 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^{10} 은 각각 서로 독립적으로 선택된다.

[0604] 또 다른 양태에서, 화학식 4의 화합물은 정제된 형태이다.

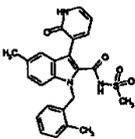
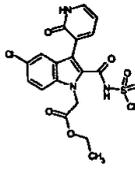
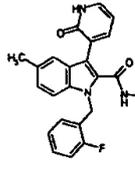
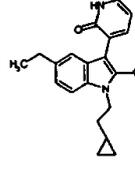
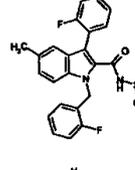
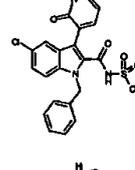
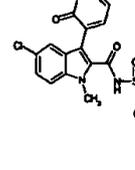
[0605] 2,3-치환된 인돌 유도체의 비제한적인 예시적인 예는 아래 표 및 실시예 부분에 제시된 바와 같은 화합물 1 내지 641을 포함한다.

화합물 번호	구조	M+H
1		380.8
2		394.9
3		405.8
4		406.9
5		408.9
6		410.9
7		420.9

[0606]

8		422.9
9		426.9
10		428.5
11		434.9
12		444.6
13		446.9
14		448.9

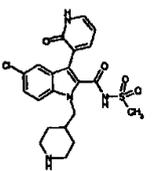
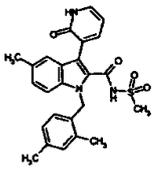
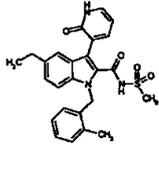
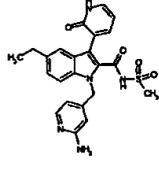
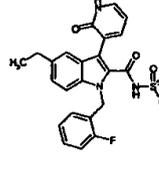
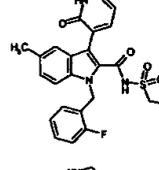
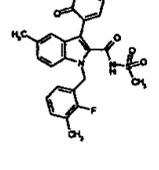
[0607]

15		450.5
16		452.9
17		454.5
18		454.6
19		455.5
20		456.9
21		457.9

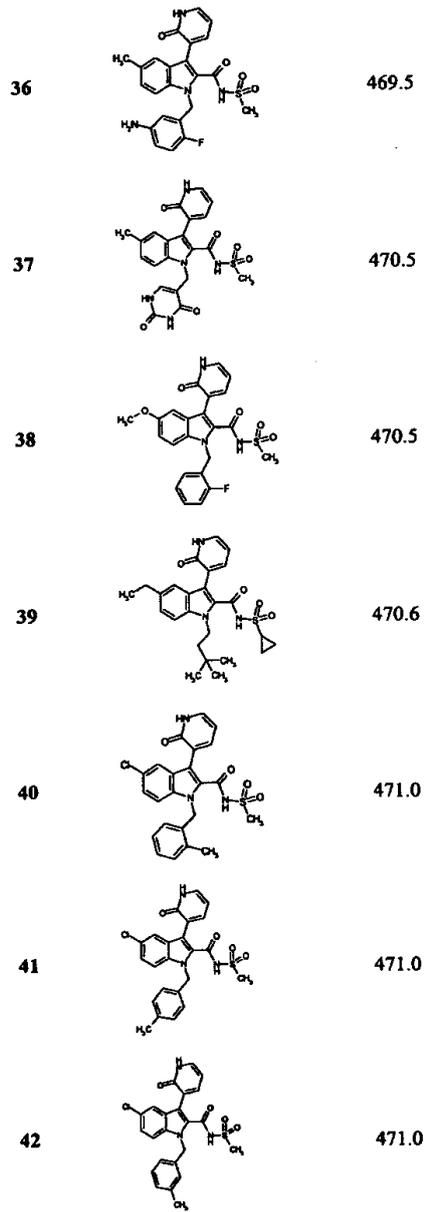
[0608]

22		457.9
23		457.9
24		458.6
25		461.9
26		462.5
27		463.0
28		464.0

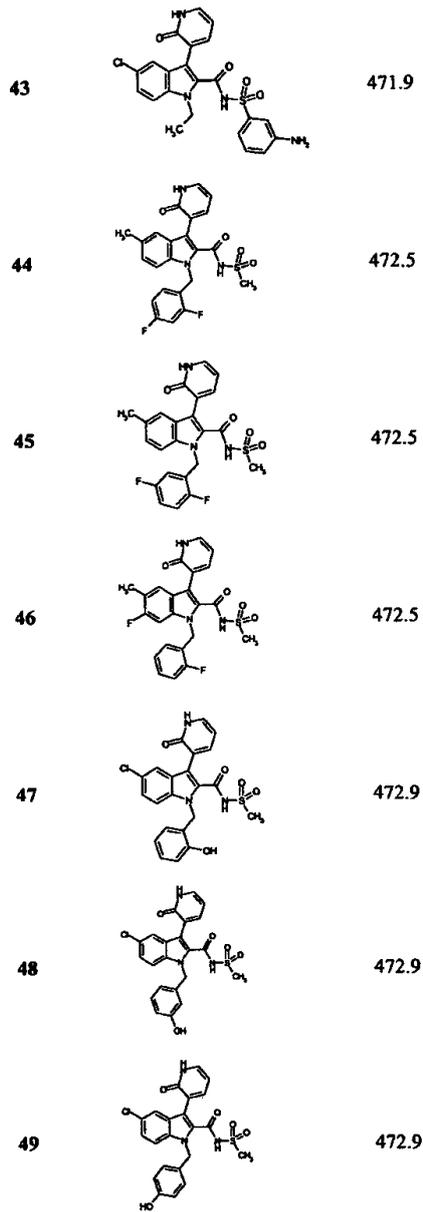
[0609]

29		464.0
30		464.6
31		464.6
32		466.5
33		468.5
34		468.5
35		468.5

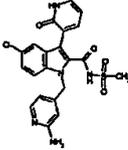
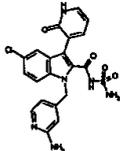
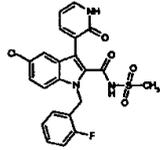
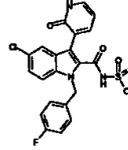
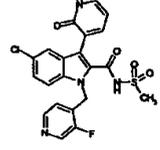
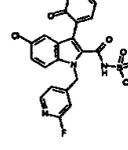
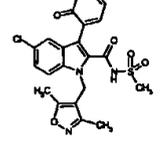
[0610]



[0611]



[0612]

50		472.9
51		473.9
52		474.9
53		474.9
54		475.9
55		475.9
56		475.9

[0613]

57		477.6
58		478.0
59		478.5
60		478.6
61		479.5
62		480.5
63		480.5

[0614]

64		480.6
65		480.6
66		481.5
67		481.9
68		481.9
69		481.9
70		482.6

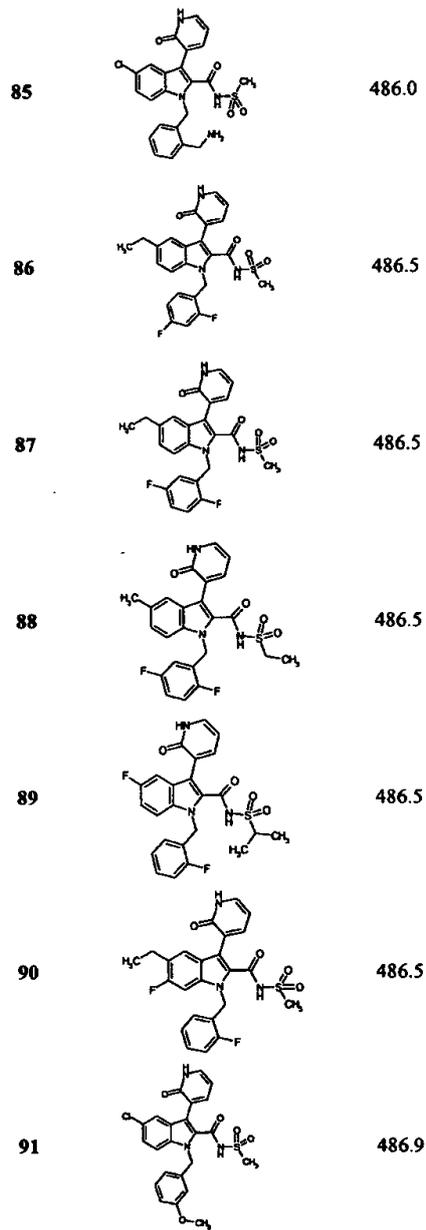
[0615]

71		482.6
72		482.6
73		482.6
74		482.6
75		482.6
76		483.5
77		484.5

[0616]

78		484.5
79		485.0
80		485.0
81		485.0
82		485.0
83		486.0
84		486.0

[0617]



[0618]

92		486.9
93		487.0
94		488.5
95		488.5
96		488.9
97		488.9
98		488.9

[0619]

99		488.9
100		488.9
101		489.5
102		489.5
103		489.9
104		490.5
105		490.6

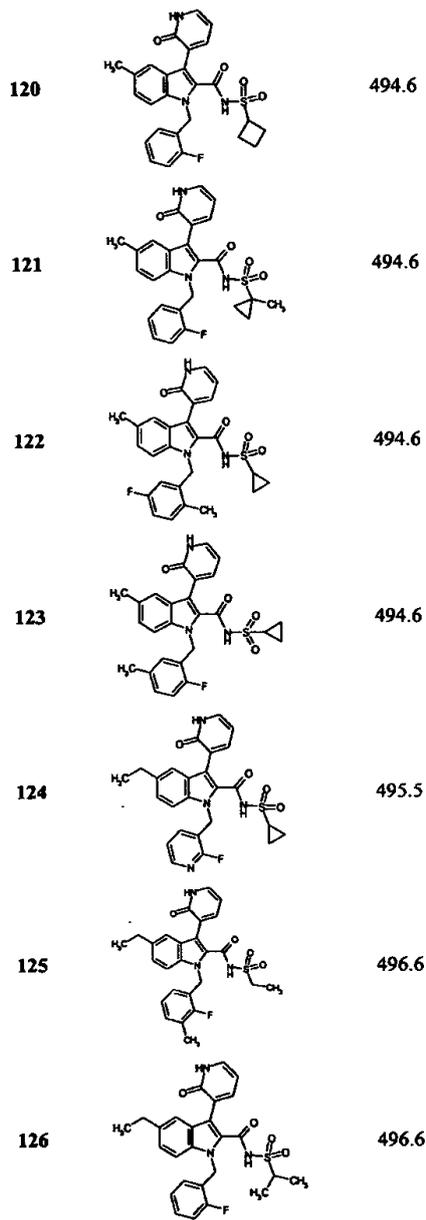
[0620]

106		490.9
107		491.4
108		491.4
109		491.4
110		492.4
111		492.9
112		492.9

[0621]

113		492.9
114		492.9
115		492.9
116		493.5
117		493.9
118		494.6
119		494.6

[0622]



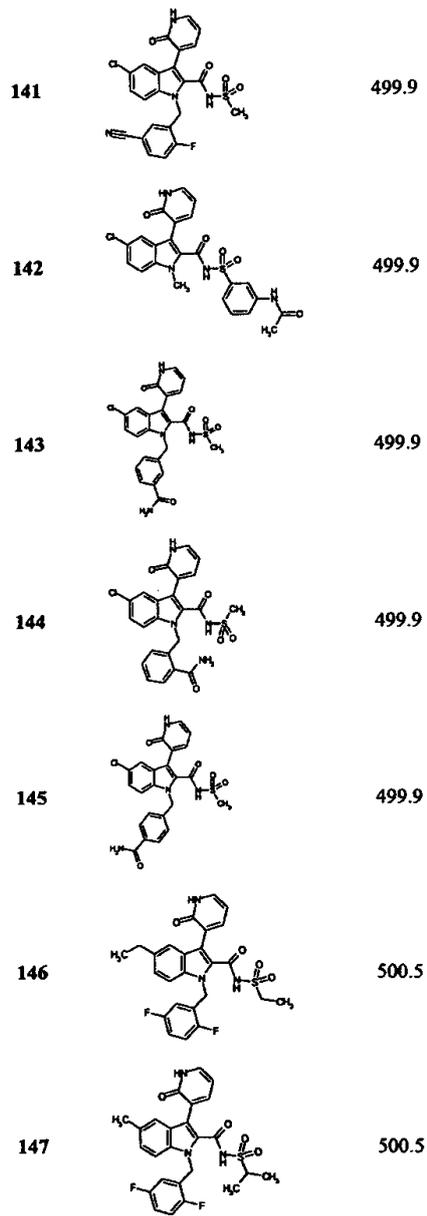
[0623]

127		496.6
128		497.4
129		497.5
130		497.6
131		498.0
132		498.5
133		498.5

[0624]

134		498.5
135		498.5
136		498.9
137		499.0
138		499.0
139		499.5
140		499.9

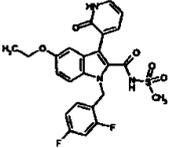
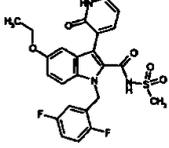
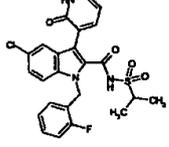
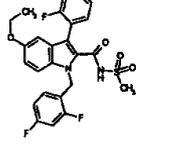
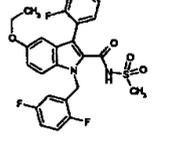
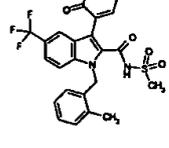
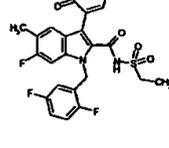
[0625]



[0626]

148		500.5
149		500.5
150		500.9
151		501.0
152		501.0
153		502.5
154		502.5

[0627]

155		502.5
156		502.5
157		503.0
158		503.5
159		503.5
160		504.5
161		504.5

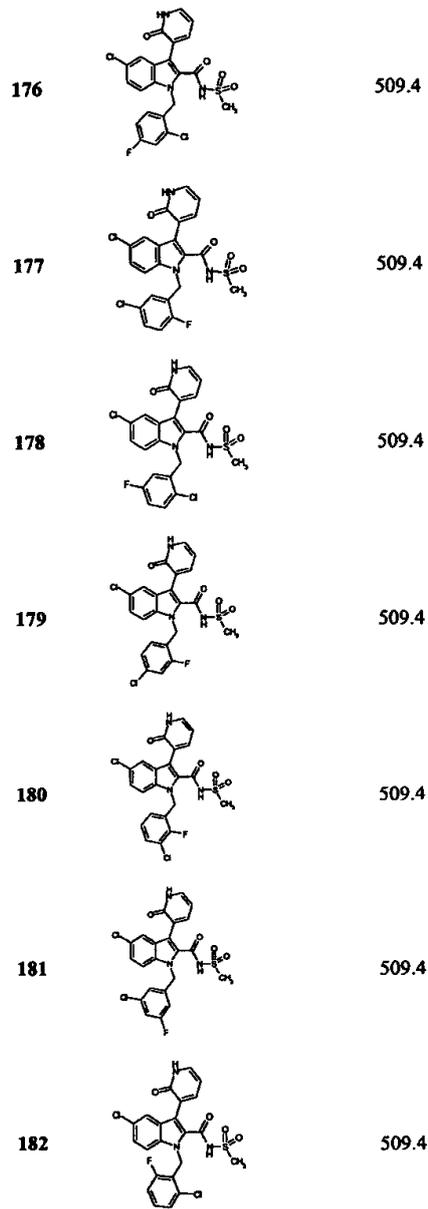
[0628]

162		504.9
163		505.5
164		506.6
165		506.9
166		506.9
167		507.4
168		507.5

[0629]

169		508.0
170		508.5
171		508.6
172		508.6
173		508.6
174		508.6
175		508.6

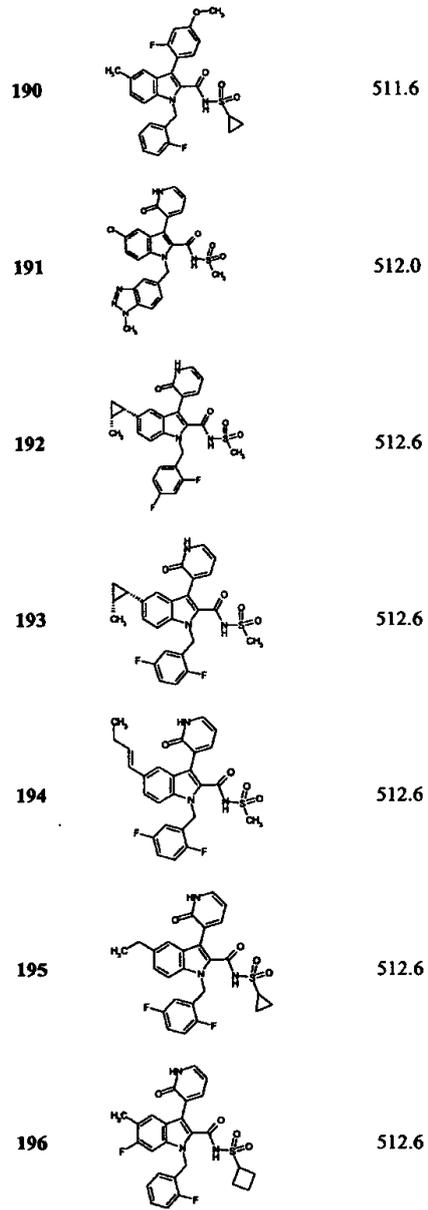
[0630]



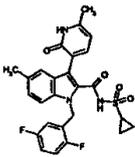
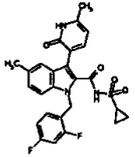
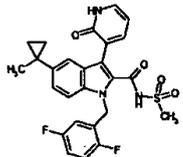
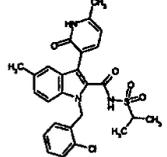
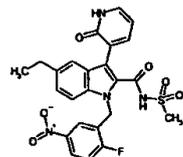
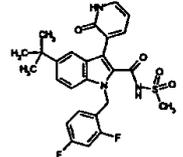
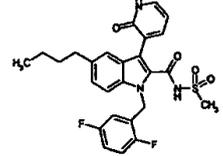
[0631]

183		510.6
184		510.9
185		510.9
186		510.9
187		510.9
188		511.0
189		511.5

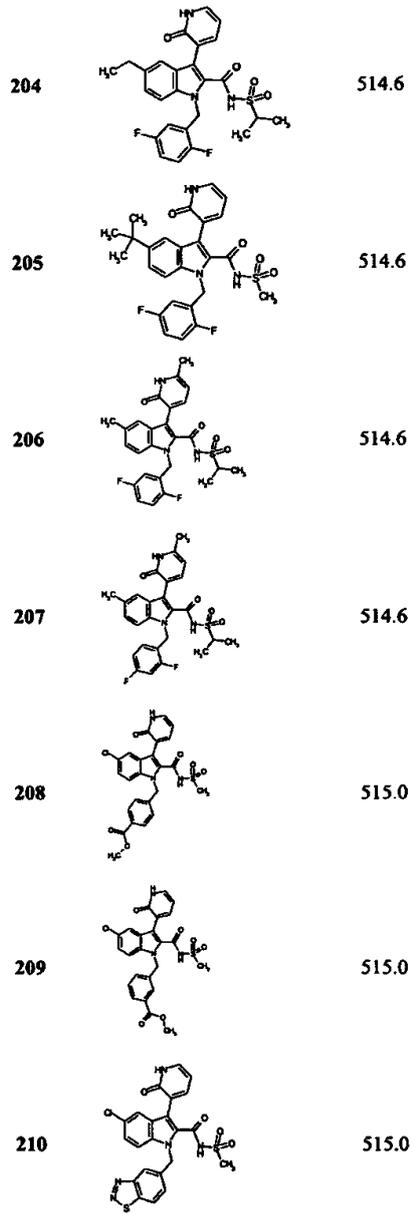
[0632]



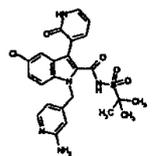
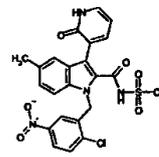
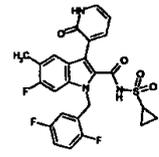
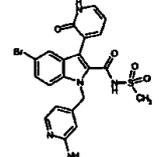
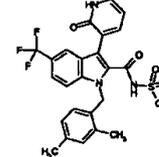
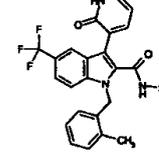
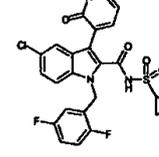
[0633]

197		512.6
198		512.6
199		512.6
200		513.0
201		513.5
202		514.6
203		514.6

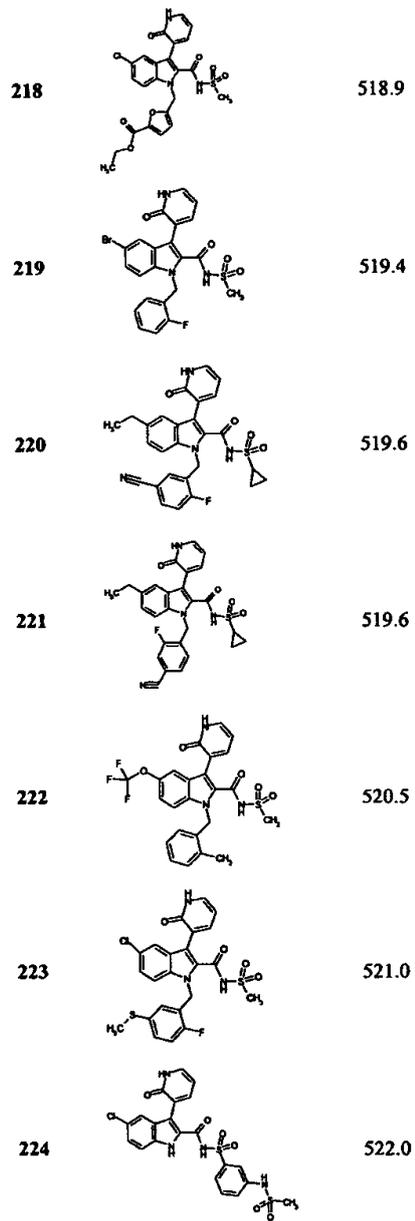
[0634]



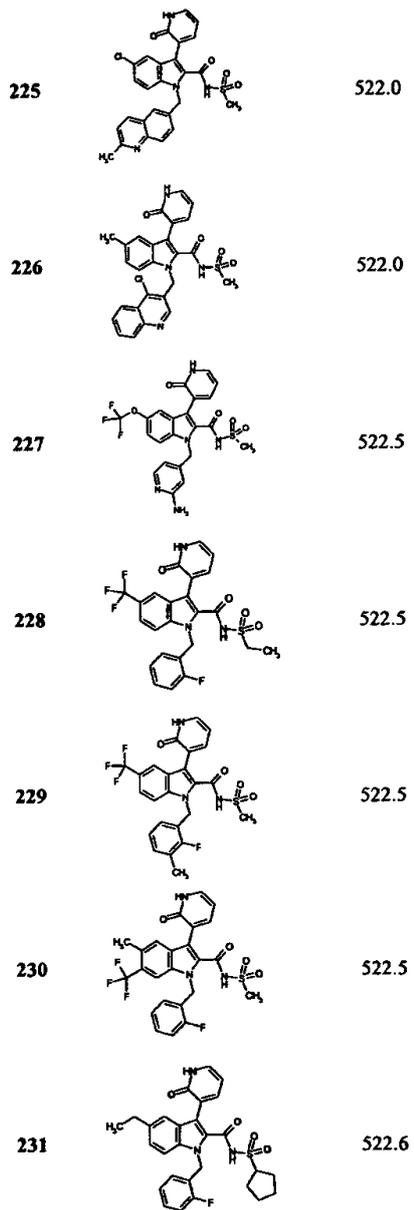
[0635]

211		515.0
212		515.9
213		516.5
214		517.4
215		518.5
216		518.5
217		518.9

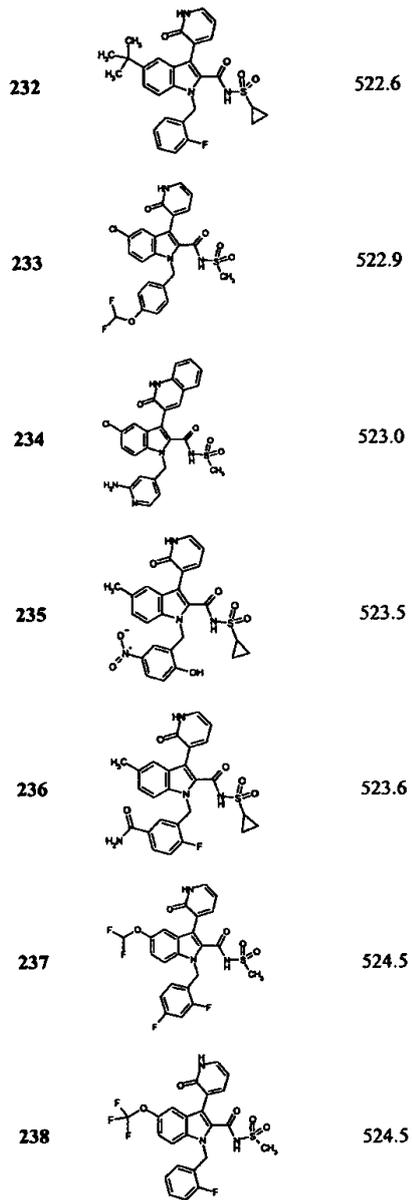
[0636]



[0637]



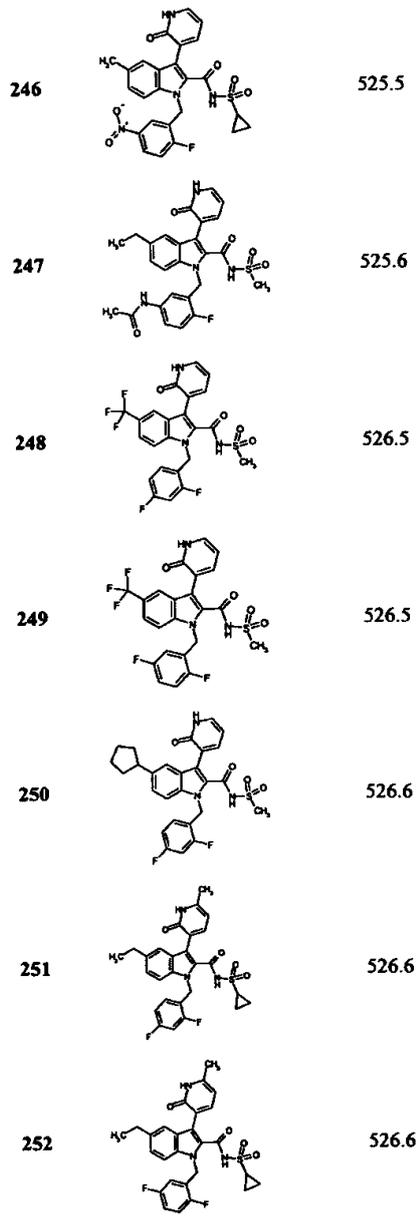
[0638]



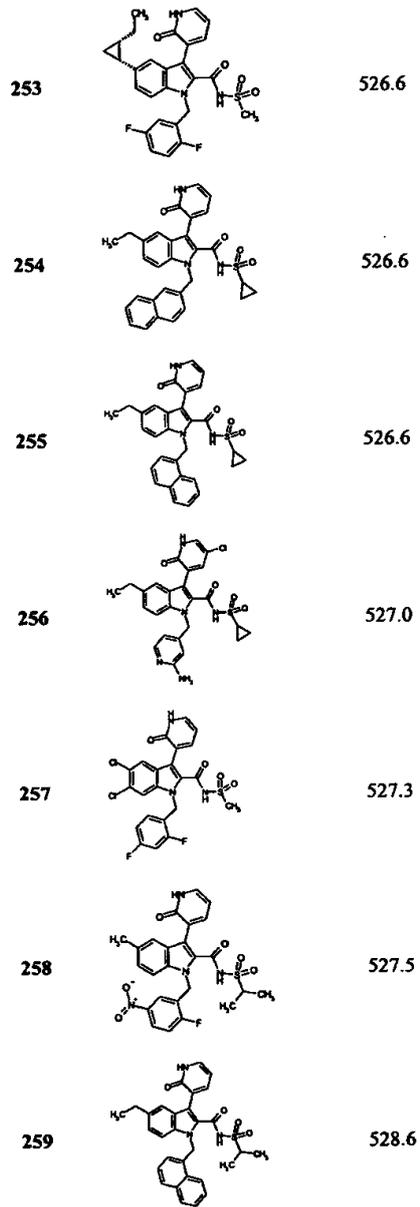
[0639]

239		524.5
240		524.6
241		524.6
242		524.9
243		524.9
244		524.9
245		525.0

[0640]



[0641]



[0642]

260		528.6
261		528.9
262		529.0
263		529.0
264		529.5
265		530.0
266		530.0

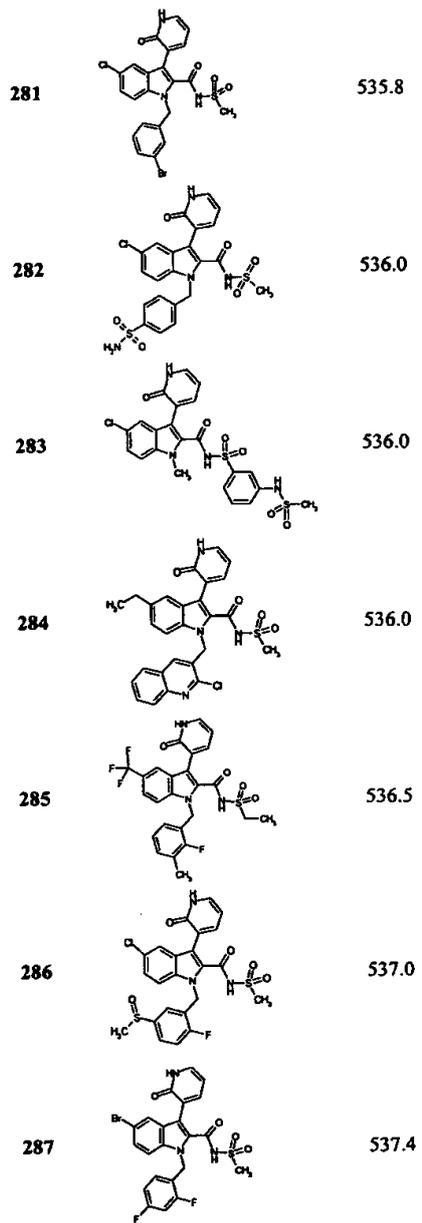
[0643]

267		530.5
268		530.5
269		530.5
270		532.6
271		532.6
272		532.6
273		533.4

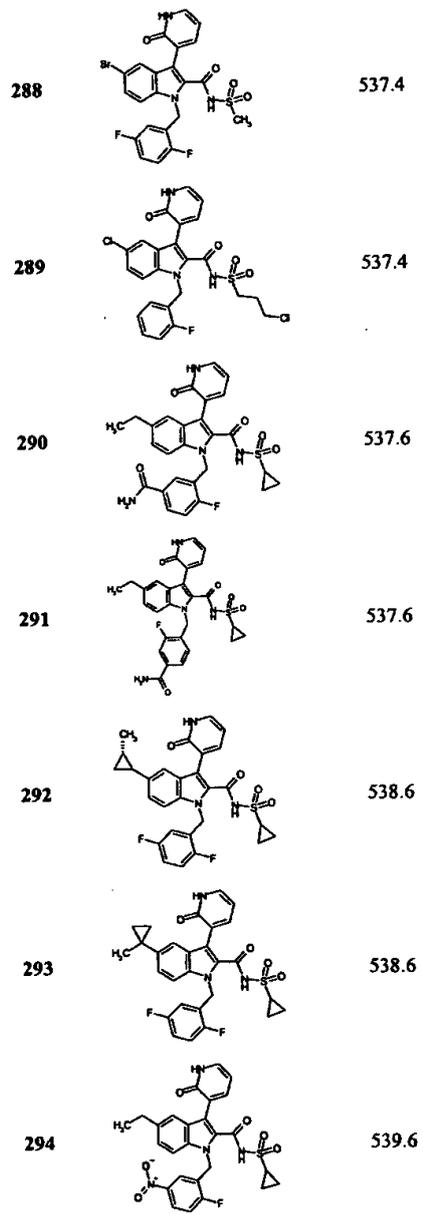
[0644]

274		534.5
275		534.5
276		535.0
277		535.0
278		535.0
279		535.8
280		535.8

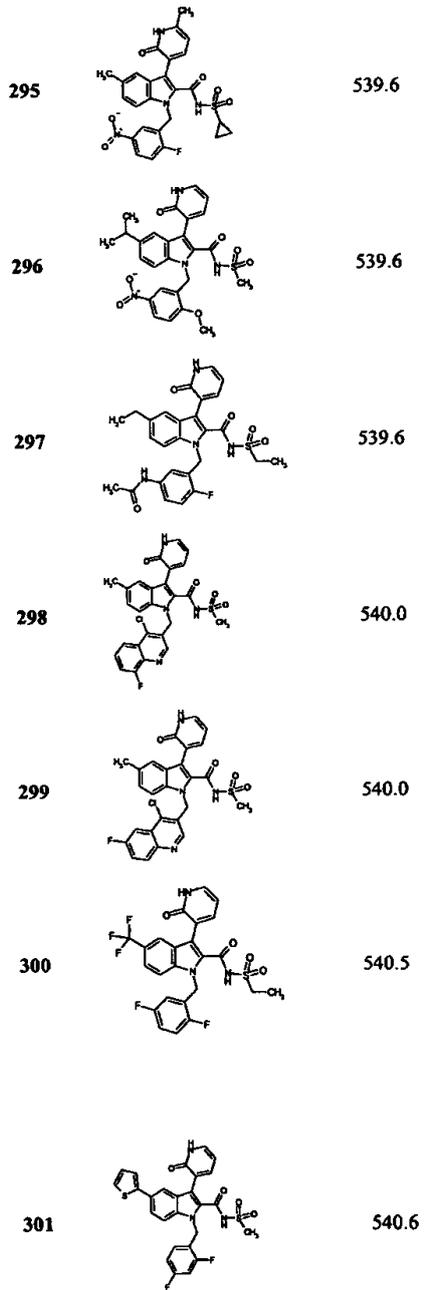
[0645]



[0646]



[0647]



[0648]

302		540.6
303		540.6
304		540.9
305		540.9
306		541.5
307		541.6
308		542.0

[0649]

309		542.0
310		542.0
311		542.4
312		542.4
313		542.5
314		542.5
315		542.9

[0650]

316		543.0
317		543.5
318		543.6
319		544.6
320		545.9
321		546.6
322		547.0

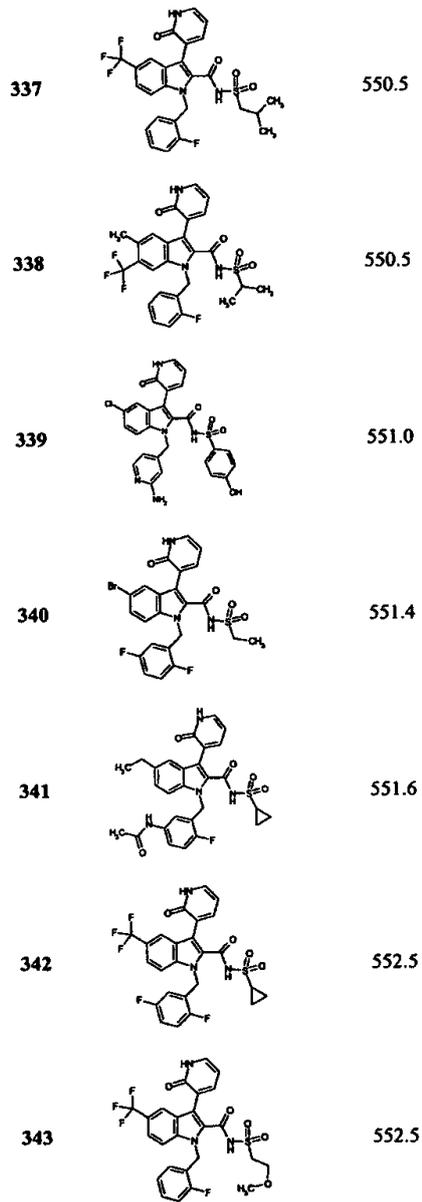
[0651]

323		547.0
324		548.0
325		548.0
326		548.5
327		548.5
328		548.5
329		548.5

[0652]

330		549.0
331		549.0
332		550.0
333		550.0
334		550.0
335		550.0
336		550.0

[0653]



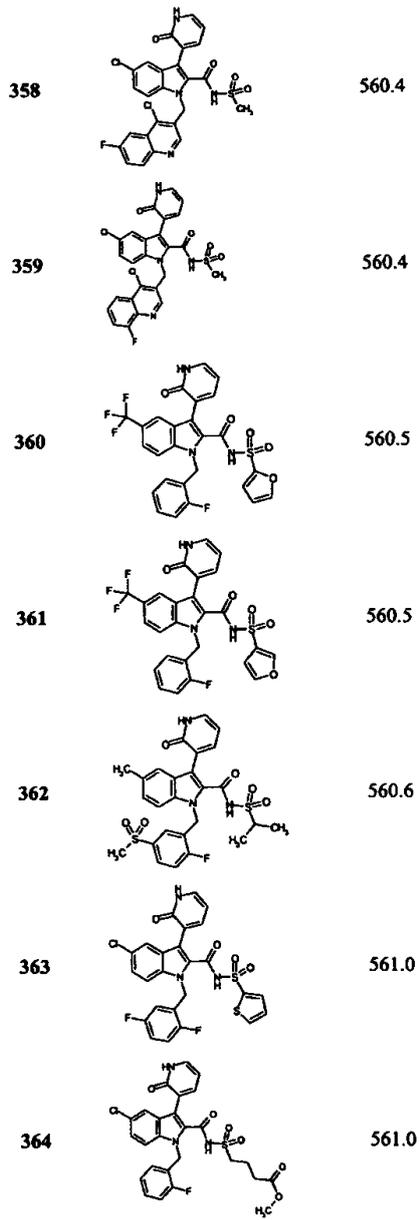
[0654]

344		553.0
345		553.6
346		553.8
347		555.0
348		556.0
349		556.5
350		558.0

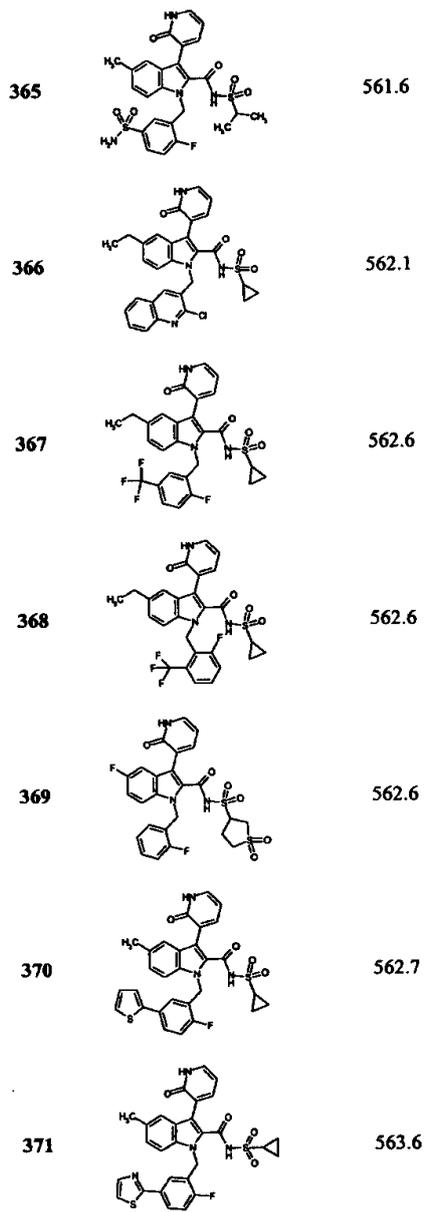
[0655]

351		558.6
352		558.6
353		559.0
354		559.5
355		559.6
356		559.6
357		560.0

[0656]



[0657]



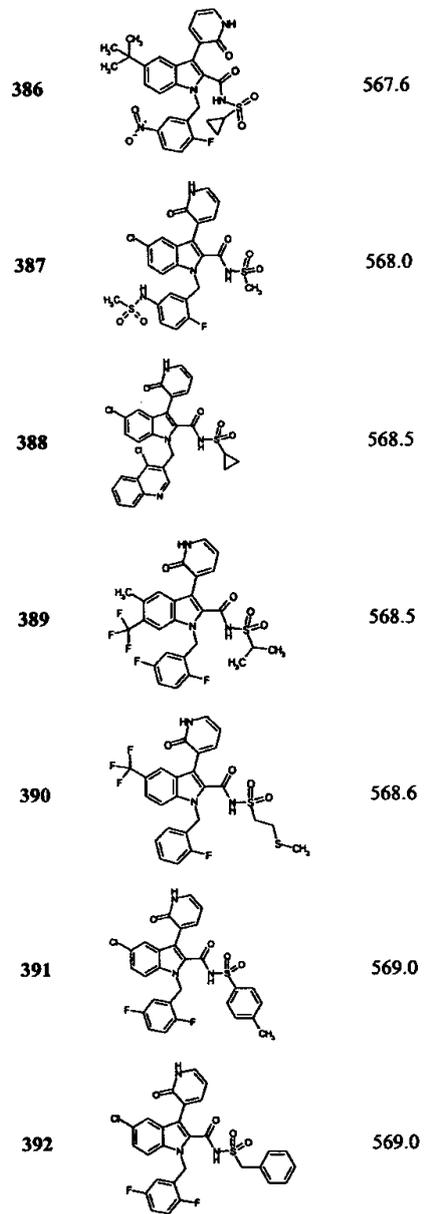
[0658]

372		564.1
373		564.1
374		564.1
375		564.5
376		564.6
377		564.6
378		565.0

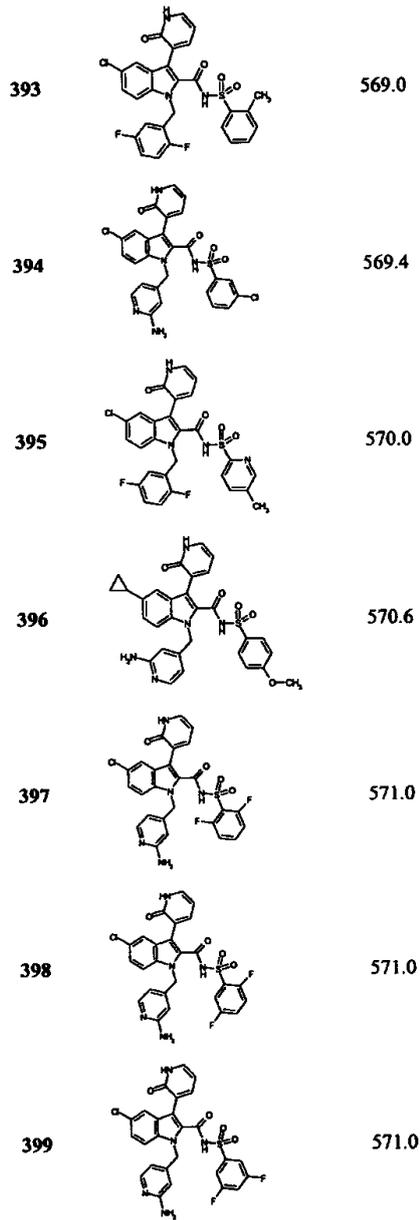
[0659]

379		565.0
380		566.0
381		566.0
382		566.5
383		566.5
384		566.5
385		567.0

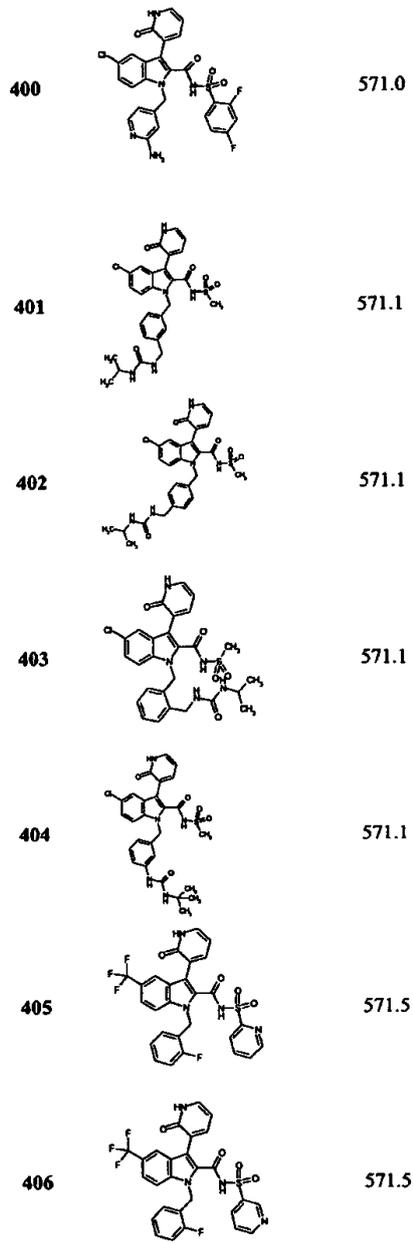
[0660]



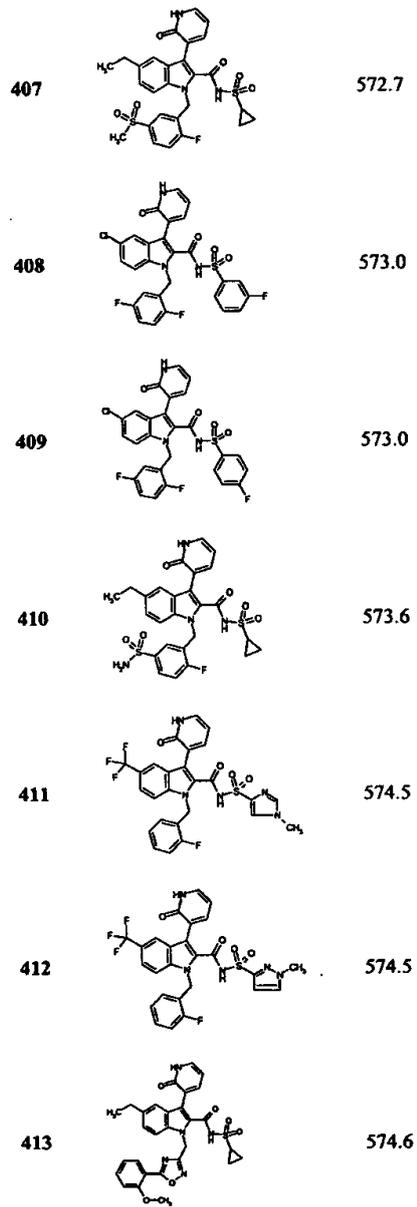
[0661]



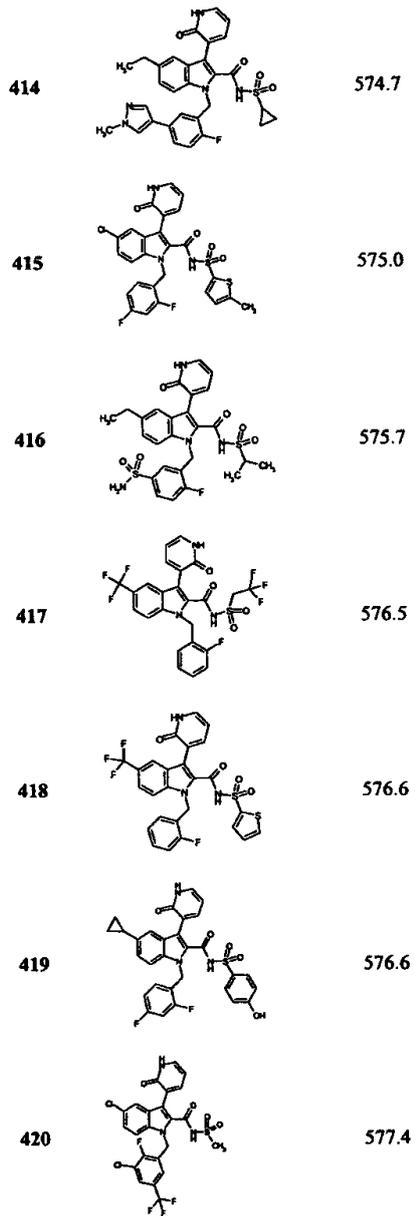
[0662]



[0663]



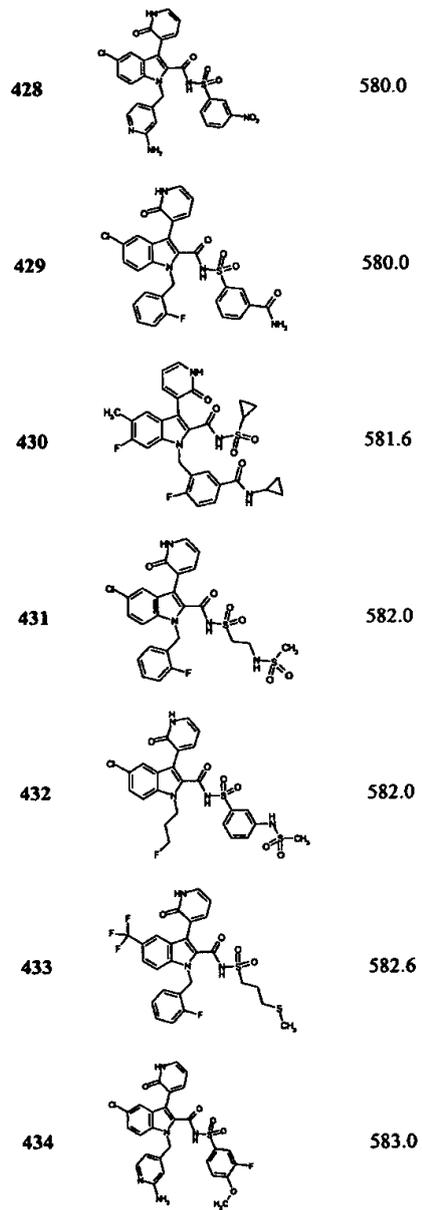
[0664]



[0665]

421		578.6
422		578.6
423		578.7
424		579.4
425		579.5
426		580.0
427		580.0

[0666]



[0667]

435		583.5
436		584.6
437		584.6
438		585.0
439		585.6
440		586.4
441		586.4

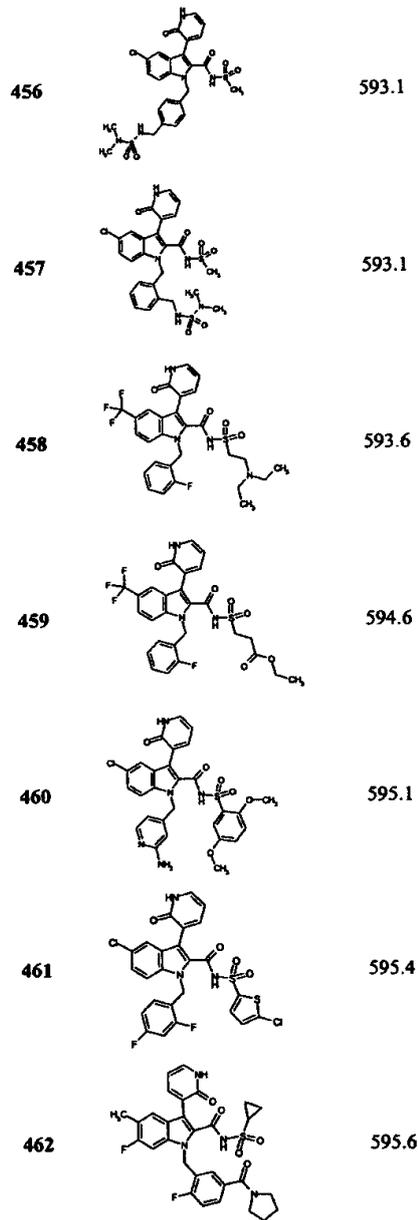
[0668]

442		588.5
443		589.4
444		589.4
445		589.4
446		590.1
447		591.0
448		591.0

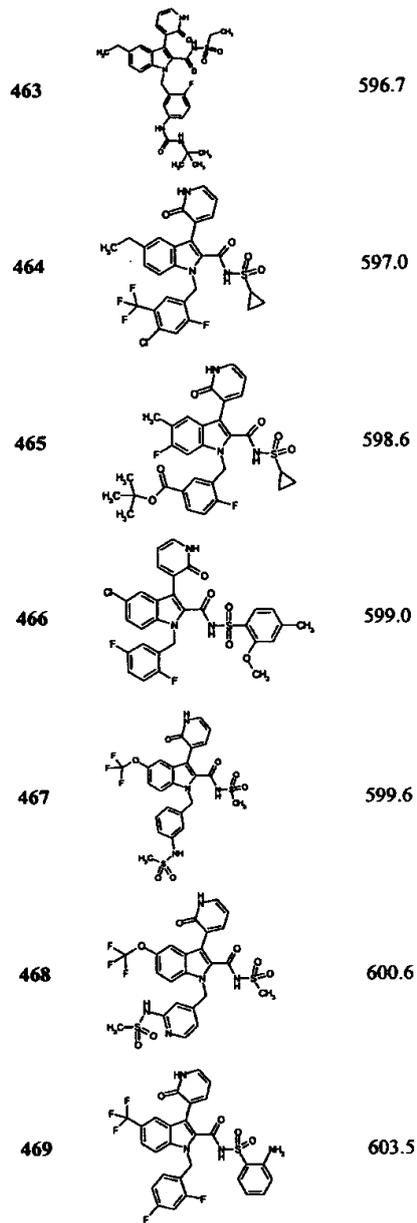
[0669]

449		591.1
450		591.7
451		592.6
452		593.0
453		593.0
454		593.0
455		593.1

[0670]



[0671]



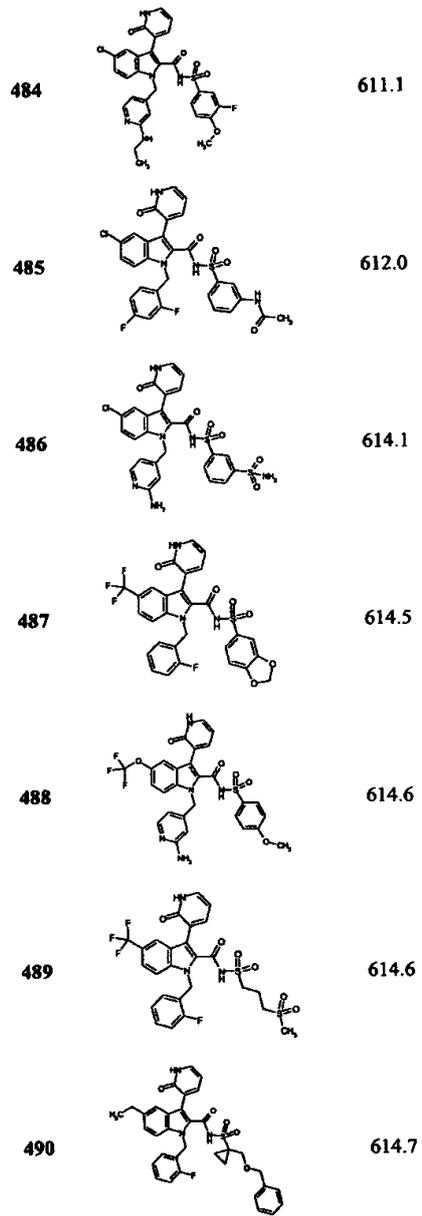
[0672]

470		604.0
471		604.5
472		605.0
473		605.6
474		607.1
475		607.6
476		607.7

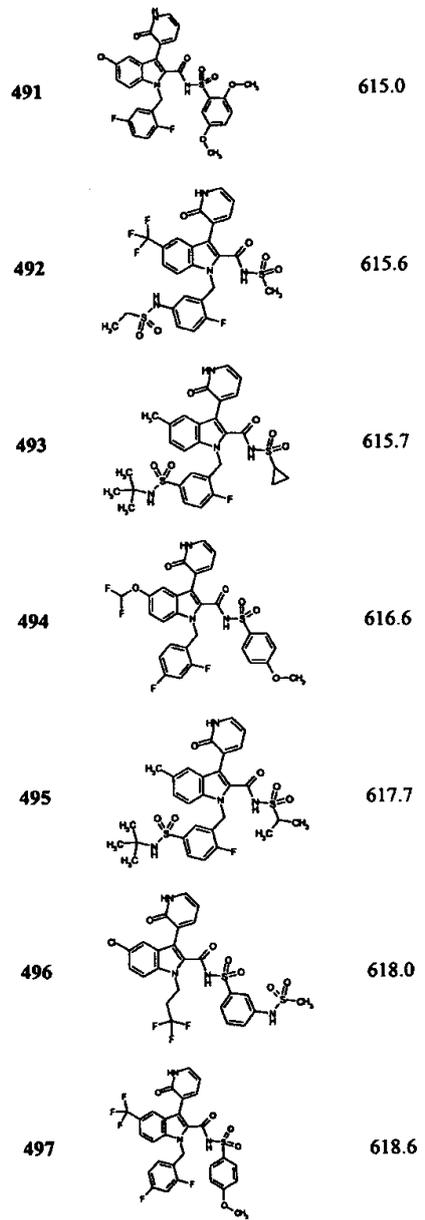
[0673]

477		608.7
478		609.0
479		609.5
480		610.0
481		610.6
482		610.7
483		611.0

[0674]



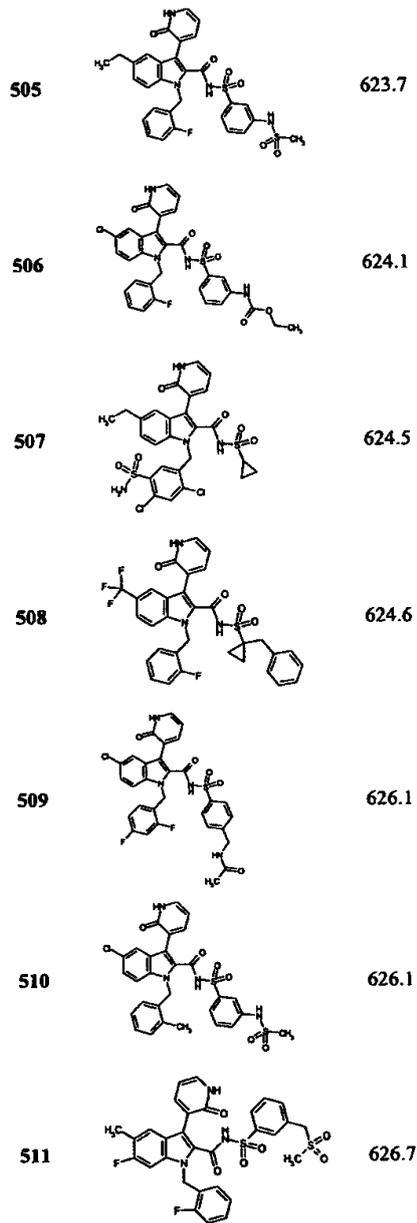
[0675]



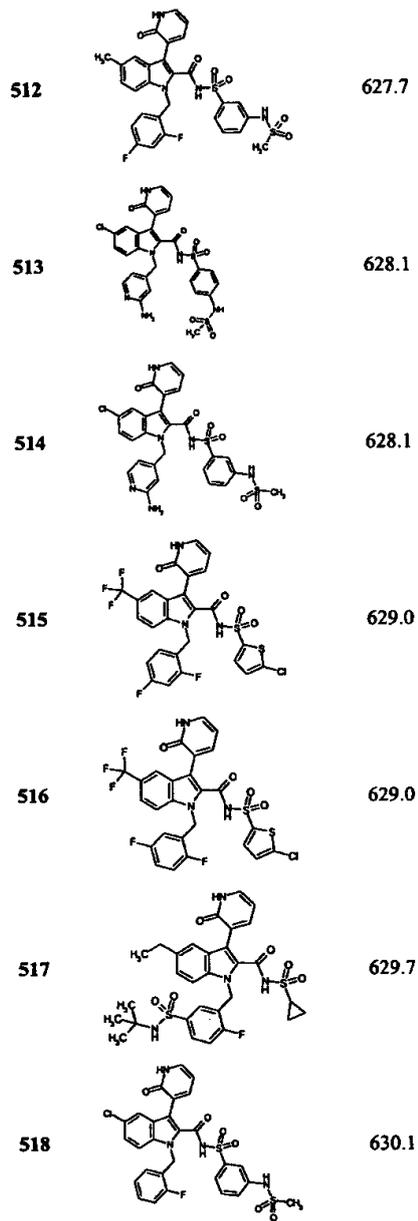
[0676]

498		619.6
499		621.6
500		622.1
501		623.0
502		623.0
503		623.1
504		623.1

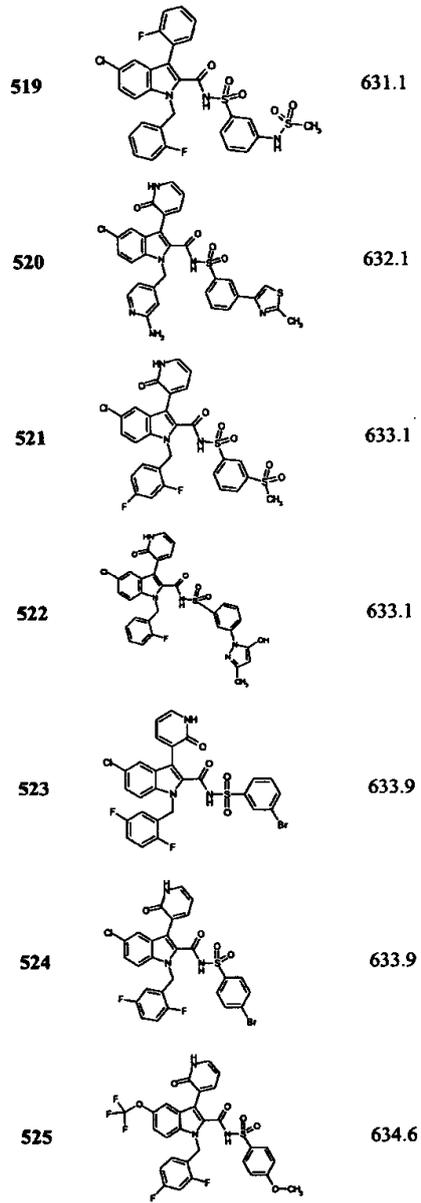
[0677]



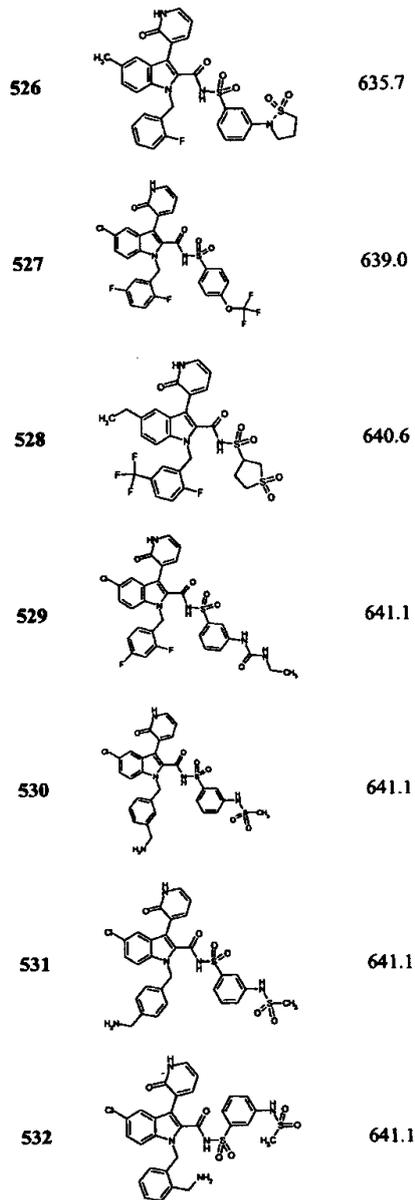
[0678]



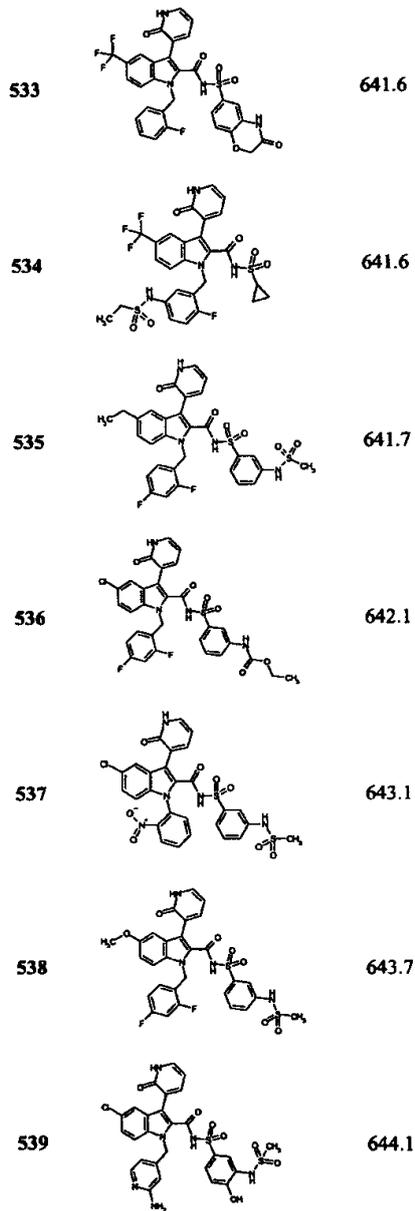
[0679]



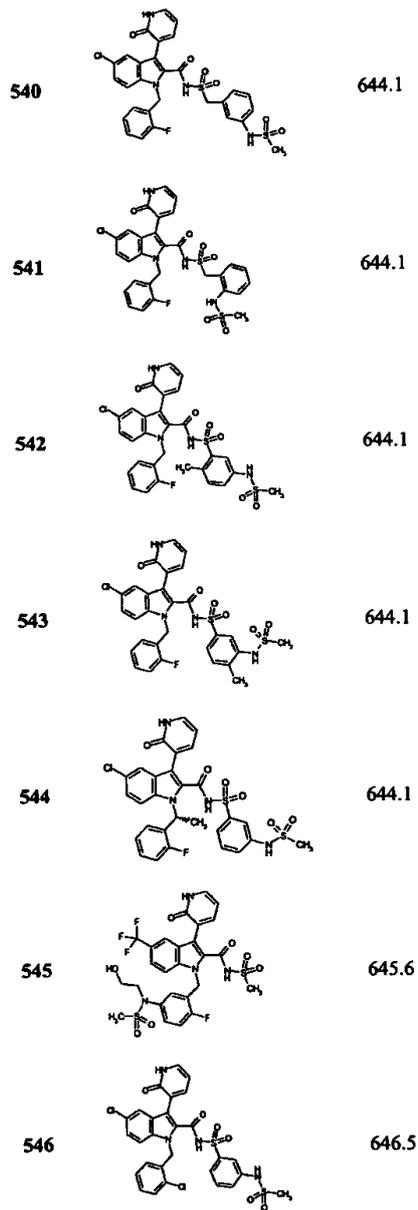
[0680]



[0681]



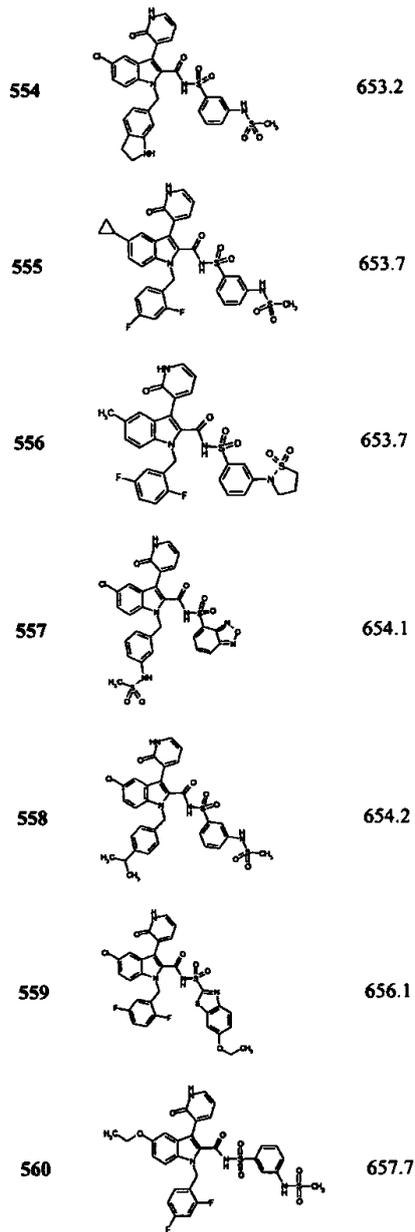
[0682]



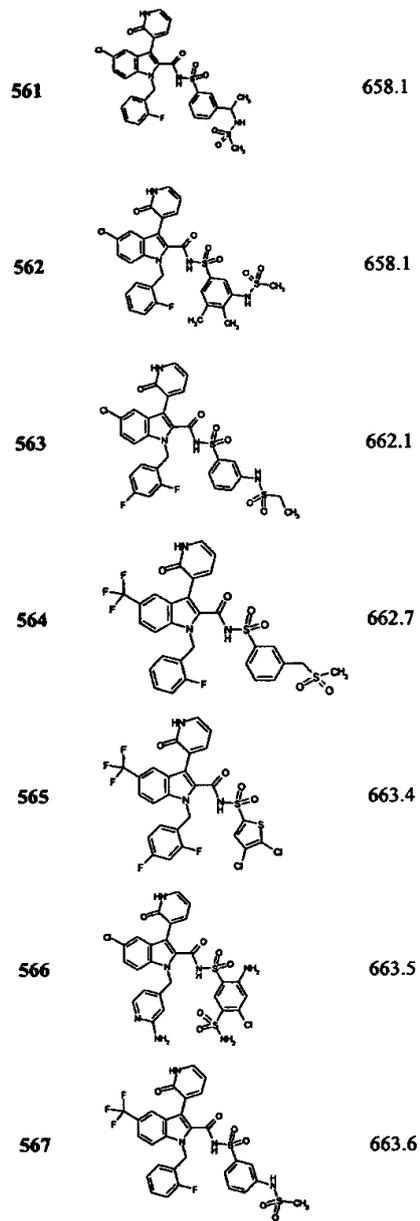
[0683]

547		647.5
548		648.1
549		648.1
550		648.6
551		649.1
552		650.1
553		651.1

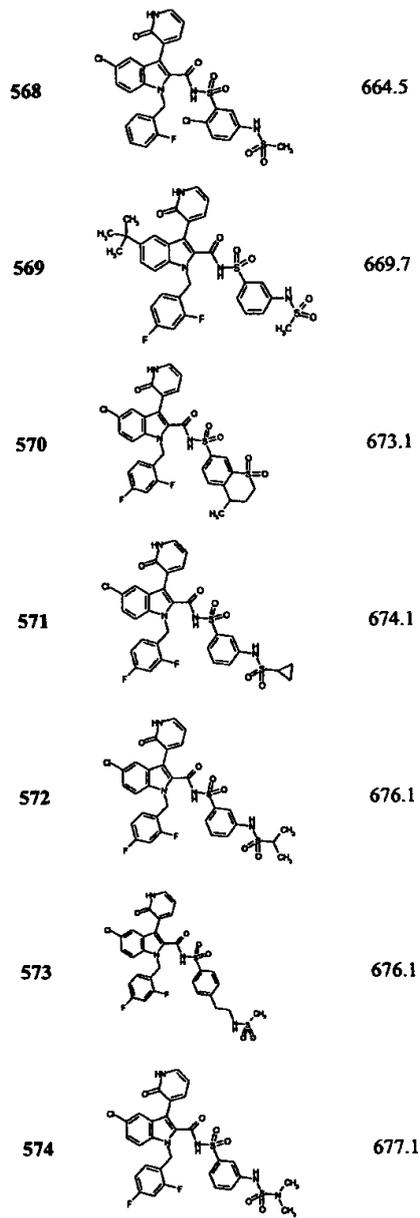
[0684]



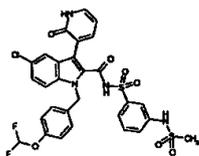
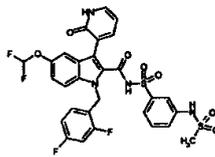
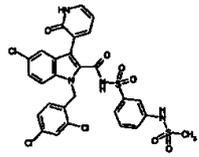
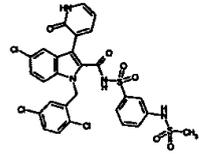
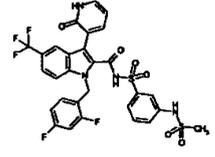
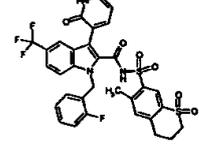
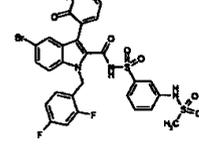
[0685]



[0686]



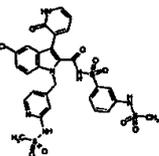
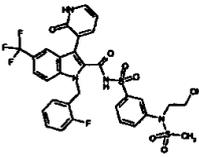
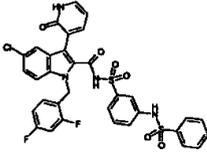
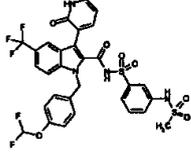
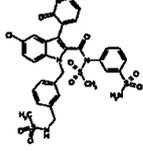
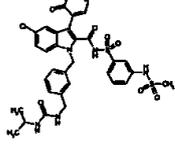
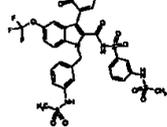
[0687]

575		678.1
576		679.6
577		681.0
578		681.0
579		681.6
580		688.7
581		692.5

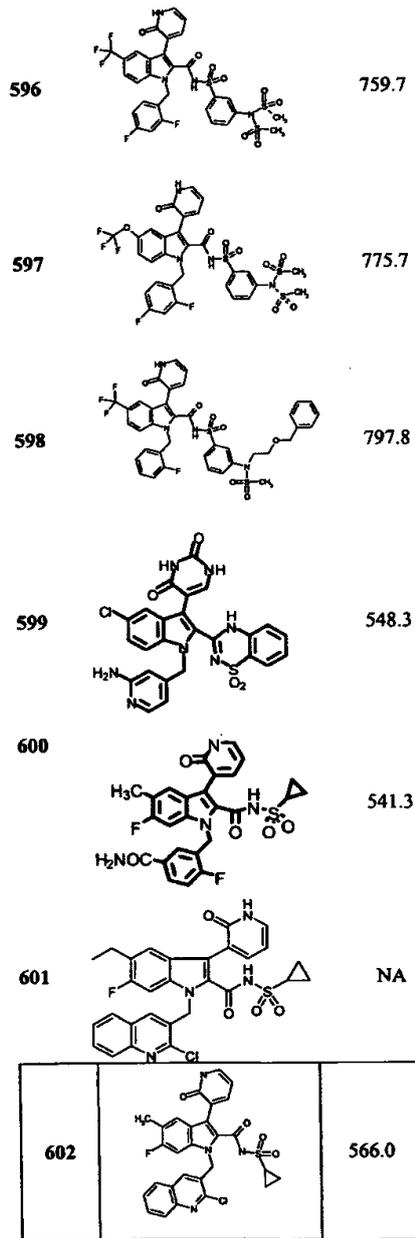
[0688]

582		695.7
583		697.6
584		697.6
585		704.7
586		705.2
587		706.2
588		706.2

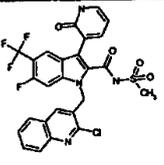
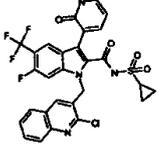
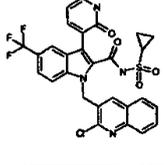
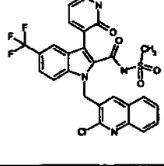
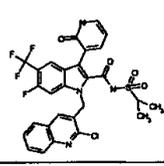
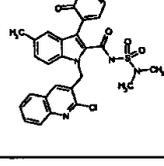
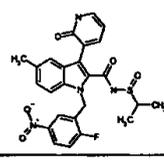
[0689]

589		706.2
590		707.7
591		710.2
592		711.7
593		719.2
594		726.2
595		754.8

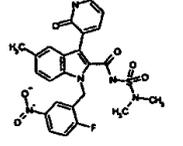
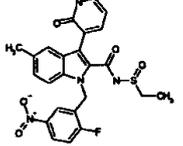
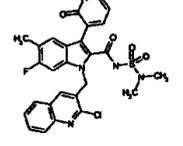
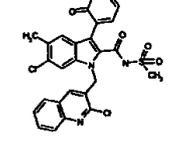
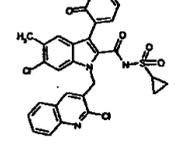
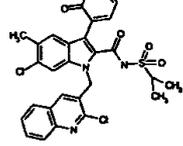
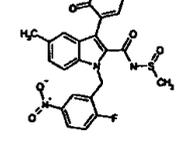
[0690]



[0691]

603		594.0
604		620.0
605		602.0
606		576.0
607		622.0
608		551.0
609		511.5

[0692]

610		528.5
611		497.5
612		569.0
613		556.4
614		582.5
615		584.5
616		483.5

[0693]

617		602.1
618		538.0
619		538.0
620		597.7
621		570.0
622		569.6
623		580.1

[0694]

624		580.1
625		545.6
626		566.0
627		620.0
628		602.0
629		582.5
630		597.7

[0695]

631		570.0
632		569.6
633		580.1
634		583.6
635		601.6
636		680.2
637		NA

[0696]

638		NA
639		NA
640		NA
641		NA

NA = 이용 불가

[0697]

[0698] 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물.

[0699]

2,3-치환된 인돌 유도체의 제조방법

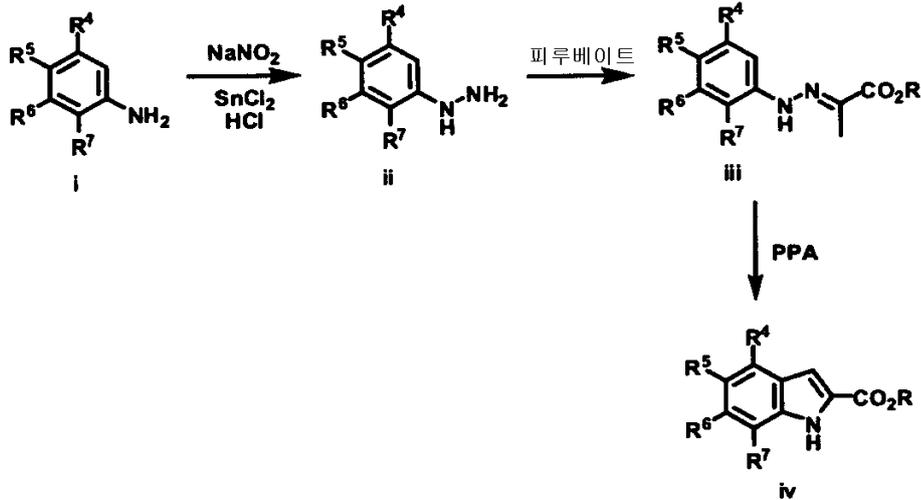
[0700]

2,3-치환된 인돌 유도체를 제조하는데 유용한 방법이 아래 실시예에 기재되어 있으며 반응식 1 내지 6에 일반화되어 있다. 인돌 합성에 유용한 통상적으로 공지된 방법의 예가, 예를 들면, 문헌[참조; G. R. Humphrey and J. T. Kuethe, Chemical Reviews 106:2875-2911, 2006]에 기재되어 있다.

[0701]

반응식 1은 2,3-치환된 인돌 유도체를 제조하기 위한 유용한 중간체인 화학식 iv의 화합물을 제조하는데 유용한 방법을 보여준다.

[0702] [반응식 1]



[0703]

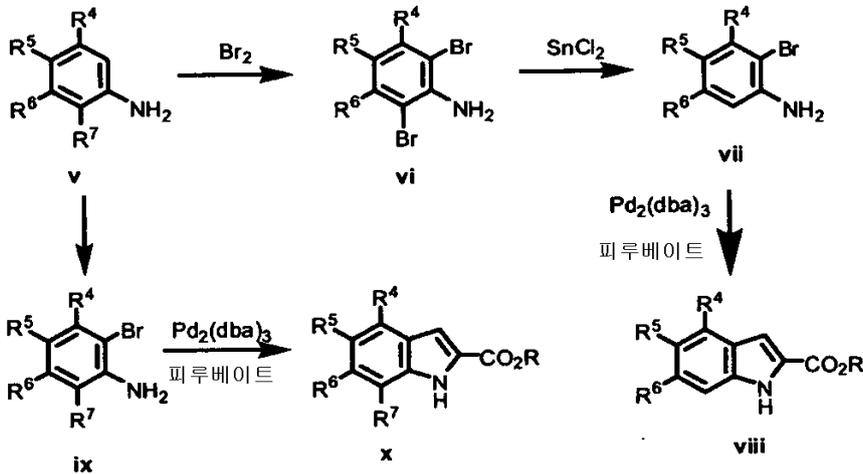
[0704] 위의 반응식 1에서,

[0705] R^4 - R^7 은 화학식 1의 화합물에 대해 위에 정의되어 있으며, R은 H, 알킬 또는 아릴이다.

[0706] 화학식 i의 아닐린 화합물은 문헌[참조; Nazare et al., Angew. Chem., 116:4626-4629 (2004)]에 기재된 방법인 타입 ii 및 iii의 중간체를 통한 피셔(Fischer) 인돌 합성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유기 합성 분야의 숙련자들에게 널리 공지된 다양한 인돌 합성을 사용하여 화학식 iv의 인돌 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 iv의 화합물을 아래 반응식 4에 기재된 방법을 사용하여 추가로 가공하여 2,3-치환된 인돌 유도체를 제공할 수 있다.

[0707] 반응식 2는 2,3-치환된 인돌 유도체를 제조하기 위한 유용한 중간체인 화학식 viii 및 x의 화합물을 제조하는데 유용한 방법을 보여준다.

[0708] [반응식 2]



[0709]

[0710] 위의 반응식 2에서,

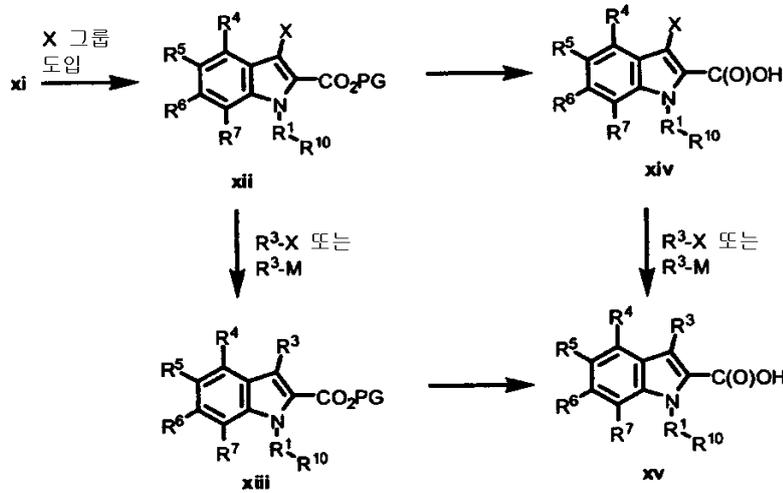
[0711] R^4 - R^7 은 화학식 1의 화합물에 대해 위에 정의되어 있으며, R은 H, 알킬 또는 아릴이다.

[0712] R^7 이 H인 화학식 v의 벤젠 유도체를 이브롬화하여 화합물 vi을 제공할 수 있다. 선택적 탈브롬화는 상응하는 모노브로모 유사체 vii를 제공하며, 이는 팔라듐 촉매된 폐환 조건하에서 R^7 이 H인 목적하는 중간체 viii을 제공한다. 대안적으로, R^7 이 H 이외의 것인 화학식 v의 화합물을 일브롬화시켜 화합물 ix를 획득할 수 있다. 이어서, 화학식 ix의 화합물을 팔라듐 촉매된 폐환 조건하에 작용시켜 R^7 이 H 이외의 것인 목적하는 중간체 x를

제공할 수 있다.

[0713] 반응식 3은 화학식 xi의 중간체 화합물을 추가로 유도체화하여 표제 2,3-치환된 인돌 유도체의 중간체인 2,3-치환된 인돌 유도체를 제공하는 방법을 예시한다.

[0714] [반응식 3]



[0715]

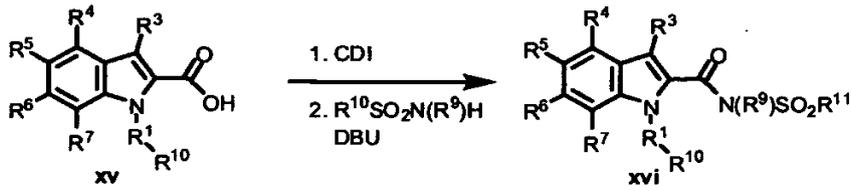
[0716] 위의 반응식 3에서,

[0717] R^1 , R^3 , R^4 - R^7 및 R^{10} 은 화학식 1의 화합물에 대해 위에 정의되어 있고; PG는 카복시 보호 그룹이고; X는 할로, -O-트리플레이트, -B(OH)₂, -Si(알킬)₂OH, -Sn(알킬)₃, -MgBr, -MgCl, -ZnBr 또는 -ZnCl이고; M은 유기 금속 교차-커플링 방법에 참여할 수 있는 금속이다.

[0718] 화학식 xi의 중간체 화합물은 유기 합성 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 방법을 사용하여 화학식 xii의 3-치환된 인돌로 전환시킬 수 있다. 이어서, X가 할로 또는 -O-트리플레이트인 화학식 xii의 화합물을 유기 금속 교차-커플링 방법을 사용하여 화학식 R^3 -M(여기서, M은 -B(OH)₂, -Si(알킬)₂OH, -Sn(알킬)₃, -MgBr, -MgCl, -ZnBr, -ZnCl, 또는 유기 금속 교차-커플링 방법에 참여할 수 있는 금속이다)의 적당한 화합물과 커플링시킬 수 있다. 대안적으로, 이어서, X가 -B(OH)₂, -Si(알킬)₂OH, -Sn(알킬)₃, -MgBr, -MgCl, -ZnBr, -ZnCl, 또는 유기 금속 교차-커플링 방법에 참여할 수 있는 금속인 화학식 xii의 화합물을 유기 금속 교차-커플링 방법을 사용하여 화학식 R^3 -M(여기서, M은 할로 또는 -O-트리플레이트이다)의 적당한 화합물과 커플링시킬 수 있다. 화학식 F의 화합물을 제공하기 위해 적합한 교차-커플링 방법은 스틸 커플링(Stille coupling)(문헌 참조; Choshi et al., J. Org. Chem., 62:2535-2543 (1997), and Scott et al., J. Am. Chem. Soc., 106:4630 (1984)), 스즈키 커플링(Suzuki coupling)(문헌 참조; Miyaura et al., Chem. Rev., 95:2457 (1995)), 네기시 커플링(Negishi coupling)(문헌 참조; Zhou et al., J. Am. Chem. Soc., 127:12537-12530 (2003)), 실라노에이트계 커플링(silanoate-based coupling)(문헌 참조; Denmark et al., Chem. Eur. J. 12:4954-4963 (2006)) 및 쿠마다 커플링(Kumada coupling)(문헌 참조; Kumada, Pure Appl. Chem., 52:669 (1980) and Fu et al., Angew. Chem. 114:4363 (2002))을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이어서, 카복시 보호 그룹, PG를 화학식 xiv의 화합물로부터 제거할 수 있으며, 적합한 R^2 그룹을 제조하고, R^2 가 -C(O)OH인 화학식 1의 화합물에 상응하는 화학식 xv의 화합물을 제조하기 위해, 생성된 카복실산을 아래에 기재된 방법을 사용하여 유도체화시킬 수 있다. 대안적으로, 화학식 xii의 화합물을 먼저 탈보호하고 R^2 그룹을 상기한 방법을 사용하여 부착시켜 화학식 xiii의 화합물을 제공할 수 있다. 이어서, 화학식 xiii의 화합물을 상기한 바와 같은 R^3 -X 또는 R^3 -M의 화합물과 교차-커플링시켜 화학식 xv의 화합물을 제공할 수 있다.

[0719] 반응식 4는 R^2 가 -C(O)N(R⁹)SO₂R¹¹인 2,3-치환된 인돌 유도체를 제조하는데 유용한 방법을 보여준다.

[0720] [반응식 4]

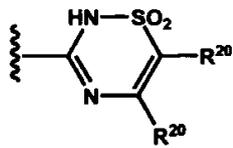


[0721]

[0722] 위의 반응식 4에서,

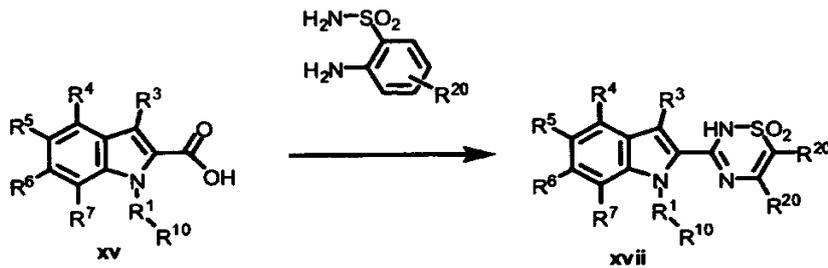
[0723] R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰ 등 및 G는 2,3-치환된 인돌 유도체에 대해 정의된 바와 같다.

[0724] 화학식 xv의 2-카복시 인돌 화합물을 카보닐디이미다졸(CDI) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)의 존재하에 화학식 R¹¹SO₂NH(R⁹)의 화합물과 커플링시켜, R²가 -C(O)NHSO₂R¹¹인 2,3-치환된 인돌 유도체에 상응하는 화학식 xvi의 화합물을 제공할 수 있다.



[0725] 반응식 5는 R²가 인 2,3-치환된 인돌 유도체를 제조하는데 유용한 방법을 보여준다.

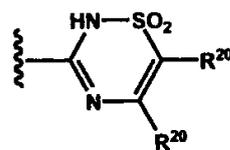
[0726] [반응식 5]



[0727]

[0728] 위의 반응식 5에서,

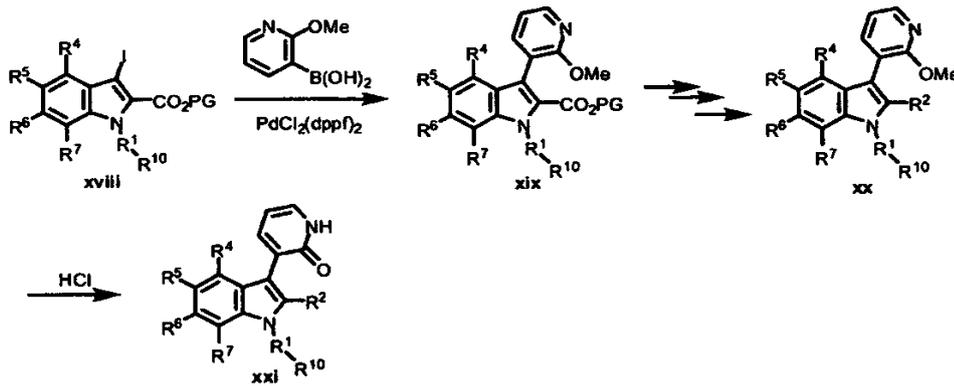
[0729] R¹, R³, R⁴-R⁷, R¹⁰ 및 R²⁰은 화학식 1 및 2의 화합물에 대해 위에 정의되어 있다.



[0730] 화학식 xv의 2-카복시 인돌 화합물을 2-아미노 설폰아미드와 반응시켜 R²가 인돌 유도체에 상응하는 화학식 xvii의 화합물을 제공할 수 있다.

[0731] 반응식 6은 R³이 1H-피리딘-2-온-3-일인 2,3-치환된 인돌 유도체를 제조하는데 유용한 방법을 보여준다.

[0732] [반응식 6]



[0733]

[0734] 위의 반응식 6에서,

[0735] R^1 , R^2 , R^4 - R^7 및 R^{10} 은 화학식 1 및 2의 화합물에 대해 위에 정의되어 있다.

[0736] 화학식 xviii의 3-요오도인돌 화합물을 스즈키 커플링 반응을 사용하여 2-하이드록시피리딘-3-보론산과 커플링시켜 화학식 xix의 R^3 -치환된 인돌 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 xix의 화합물을 반응식 1 내지 6에서 상기한 방법을 사용하여 추가로 가공하여 화학식 xx의 화합물을 제공할 수 있다. 이어서, 화학식 xx의 화합물의 2-하이드록시피리딘 잔기를 염산과 같은 강산과 반응시켜 R^3 이 1H-피리딘-2-온-3-일인 2,3-치환된 인돌 유도체에 상응하는 화학식 xxi의 화합물을 제공할 수 있다.

[0737] 반응식 1 내지 6에 나타낸 출발 물질 및 시약은 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 및 아크로스 오가닉스 캄파니(Acros Organics Co., Fair Lawn, NJ)와 같은 공급업체로부터 시판되거나, 또는 유기 합성 분야의 숙련가들에게 널리 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0738] 당업계의 숙련가들은 2,3-치환된 인돌 유도체의 합성이 특정 작용 그룹의 보호(즉, 특정 반응 조건과의 화학적 상용성을 목적으로 한 유도체화)를 필요로 할 수 있음을 인지할 것이다. 2,3-치환된 인돌 유도체의 다양한 작용 그룹을 위한 적합한 보호 그룹 및 이의 도입 및 제거 방법은 문헌[참조; Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, (1999)]에서 찾아볼 수 있다.

[0739] 당업계의 숙련가들은 부가의 치환체의 선택에 따라 어느 하나의 경로가 최적일 것인지를 인지할 것이다. 추가로, 당업계의 숙련가들은 일부 경우에 작용 그룹 비상용성을 피하기 위해 단계의 순서를 조절해야 함을 인지할 것이다. 당업계의 숙련가들은 보다 수렴적인 경로(즉, 분자의 특정 부분의 비-선택형 또는 예비조립)가 표적 화합물의 조립의 보다 효율적인 방법임을 인지할 것이다. 2,3-치환된 인돌 유도체의 제조에 적합한 방법이 위의 반응식 1 내지 6에 제시되어 있다.

[0740] 출발 물질 및 반응식 1 내지 6에 기재된 방법을 사용하여 제조된 중간체는, 경우에 따라, 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 통상의 기술을 사용하여 분리 및 정제할 수 있다. 이러한 물질들은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하는 통상의 수단을 사용하여 특성화할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

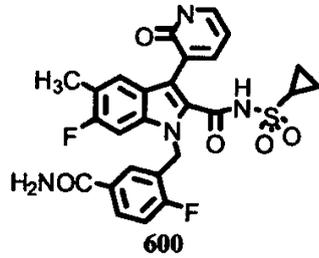
[0741] 일반적인 방법

[0742] 시판 중인 용매, 시약 및 중간체들은 제공받은대로 사용하였다. 시판되지 않는 시약 및 중간체들은 아래에 기재된 바와 같은 방식으로 제조하였다. ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance 500(500MHz)에서 입수하였으며, Me_4Si 로부터의 하부 영역 ppm과 양성자 수, 다중선, 및 괄호안에 나타낸 Hz 단위의 커플링 상수로 기록된다. LC/MS 데이터를 나타내는 경우, 분석은 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems) API-100 질량 분광계 및 시마즈(Shimadzu) SCL-10A LC 컬럼: 알테크 플라티늄(Altech platinum) C18, 3 마이크로, 33mm x 7mm ID; 구배 유동: 0분 - 10% CH_3CN , 5분 - 95% CH_3CN , 5 내지 7분 - 95% CH_3CN , 7분 - 정지를 사용하여 수행하였다. 체류 시간 및 관찰된 모 이온이 제공된다. 섬광 컬럼 크로마토그래피는 바이오태그, 인코포레이티드(Biotage, Inc.)로

부터의 예비-충전된 표준상 실리카 또는 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific)으로부터의 벌크 실리카를 사용하여 수행하였다.

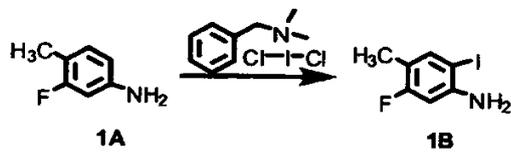
[0743] 실시예 1

[0744] 화합물 600의 제조



[0745]

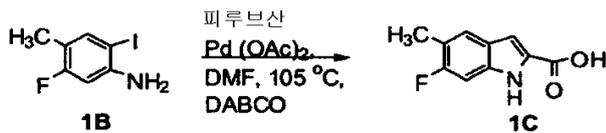
[0746] 단계 1:



[0747]

[0748] 디클로로메탄(500mL) 및 MeOH(100mL) 중의 3-플루오로-4-메틸-페닐아민(1A)(8.0g, 64mmol)의 용액에 벤질트리메틸암모늄 디클로로요오다테(23.8g, 67.4mmol) 및 탄산칼슘(12.8g, 133mmol)을 가하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 고체를 여과에 의해 제거하고, 여액을 농축시켰다. 농축된 조 물질을 CH₂Cl₂에 재용해시키고, 5% NaHSO₄, 포화 NaHCO₃, 물, 염수로 순차적으로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 유기 층을 농축시키고, 조 물질을 헥산 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 SiO₂(330g, 섬광 컬럼) 상에서 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 1B(13.4g, 87%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.12 (s, 3H), 4.2 (broad s, 2H), 6.51 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

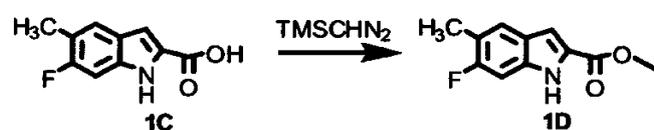
[0749] 단계 2:



[0750]

[0751] DMF(120mL) 중의 5-플루오로, 4-메틸 요오도 아닐린(1B)(13.4g, 53.5mmol), Pd(OAc)₂(607mg, 2.7mmol), 피루브산(14.28g, 162.0mmol) 및 DABCO(18.2g, 162mmol)의 용액을 탈기시키고, 4시간 동안 105°C로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 이상 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시키고, 갈색 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로 세척하고 여과하여 화합물 1C를 백색 고체(8.3g, 83%)로서 수득하고, 이를 후속 단계에서 직접 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 2.0 (broad s, 1H), 2.25 (s, 3H), 7.0 (s, 1H), 7.15 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 11.7(s, 1H).

[0752] 단계 3:

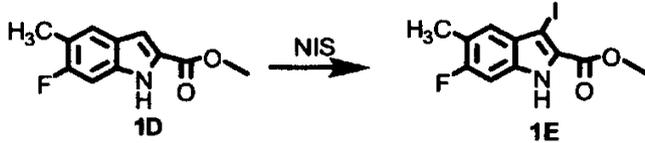


[0753]

[0754] MeOH/톨루엔 중의 6-플루오로-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산의 냉각 용액(1C)(200mL, 1:1)에 TMS-디아조메탄(이에

틸에테르 중의 2.0M 용액, 1.05eq.)을 적가하고, 반응물을 1시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, CH₂Cl₂ 및 헥산으로 연마하고 고체를 여과에 의해 수집함을 사용하여 정제하여 6-플루오로-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 1D(3.5g)를 수득하였다. 농축된 여액을 헥산 중의 0 내지 40% 에틸 아세테이트를 사용하여 SiO₂ 상에서 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 추가량의 6-플루오로-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 1D(1.0g)를 수득하였다. 전체 수율(60%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 2.26 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.08 (d, J= 10.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 11.9 (s, 1H).

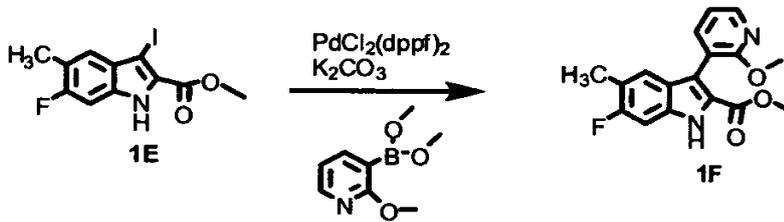
[0755] 단계 4:



[0756]

[0757] CHCl₃/THF(100mL, 5:1) 중의 6-플루오로-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 1D(3.53g, 17.03mmol)의 용액에 NIS(3.83g, 17.03mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트에 재용해시키고, 1M Na₂S₂O₃, 포화 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 생성물을 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 연마하고 여과하여 화합물 1E(5.34g, 94.1%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.39(s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.1 (s, 1H).

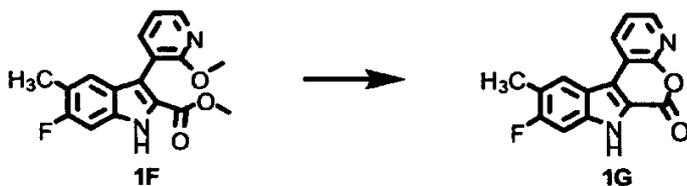
[0758] 단계 5:



[0759]

[0760] 2-메톡시-3-피리딘 보론산(2.94g, 19.23mmol)을 1,2-디메톡시에탄(105mL) 중의 6-플루오로-3-요오도-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르 1E(5.34g, 16.03mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 탈기시키고, PdCl₂(dppf)₂(1.3g, 1.60mmol)를 반응 혼합물에 가하였다. 생성된 오렌지색 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, K₂CO₃의 용액(H₂O 64mL 중의 8.86g)을 가하였다. 생성된 갈색 용액을 90℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트를 사용하여 회색시켰다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 농축된 여액을 헥산 중의 0 내지 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 SiO₂ 상에서 정제하여 화합물 1F를 백색 고체(4.14g, 82%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 2.06 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.65 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H).

[0761] 단계 6:

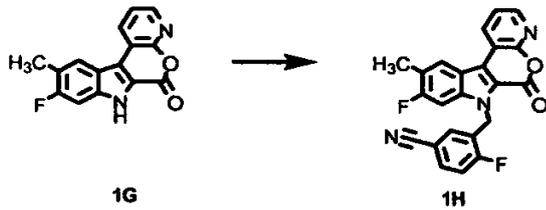


[0762]

[0763] 6-플루오로-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-메틸-1H-2-카복실산 메틸 에스테르 1F(4.14g, 13.17mmol)에 디옥산 중의 4N HCl(40mL)을 가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 농축시켜 6-플루오로-3-(2-하이드록시-피리딘-3-일)-5-메틸-1H-2-카복실산 메틸 에스테르를 수득하였다. 마지막 단계로부터의 조 물

질에 THF/MeOH/H₂O(75mL, 2:2:1) 중의 LiOH(1.65g, 39.51mmol)를 가하고, 슬러리를 65℃에서 12시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 1N HCl 및 물로 세척하였다. 생성물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공에서 건조시켜 6-플루오로-3-(2-하이드록시-피리딘-3-일)-5-메틸-1H-2-카복실산(3.59g, 2단계에 걸쳐 95.2%)을 가하고, 후속 단계에서 직접 사용하였다. DMF(70.0mL) 중의 상기 단계로부터의 하이드록시 산(3.59g, 12.54mmol)에 EDCI.HCl(4.8g, 25.08mmol) 및 Et₃N(8.73mL, 62.7mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 슬러리를 물로 세척하고, 여과하였다. 에틸 아세테이트 층을 1N HCl, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 조 물질을 상기 단계로부터의 여액에 가하고, 진공에서 건조시켜 9-플루오로-10-메틸-7H-5-옥사-4,7-디아자-벤조[c]플루오렌-6-온 1G를 백색 고체(3.36g, 75%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 2.40 (s, 3H), 7.28 (d, J = 10Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

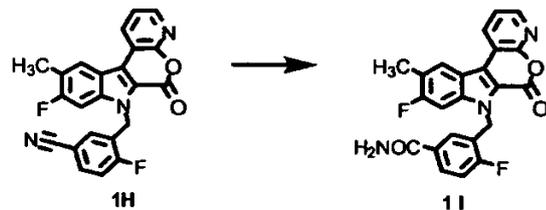
[0764] 단계 7:



[0765]

DMF(3.0mL) 중의 9-플루오로-10-메틸-7H-5-옥사-4,7-디아자-벤조[c]플루오렌-6-온 1G(167mg, 0.622mmol)의 용액에 실온에서 3-브로모메틸-4-플루오로-벤조니트릴(160.0mg, 0.747mmol) 및 CsCO₃(243mg, 0.747mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 농축된 조 물질을 헥산 중의 0 내지 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 SiO₂ 상에서 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 4-플루오로-3-(9-플루오로-10-메틸-6-옥소-6H-5-옥사-4,7-디아자-벤조[c]플루오렌-7-일메틸)-벤조니트릴 1H(200mg, 80%)를 수득하였다. C₂₃H₁₃F₂N₃O₂에 대한 M.S. 실측치: 402.9 (M+H)⁺.

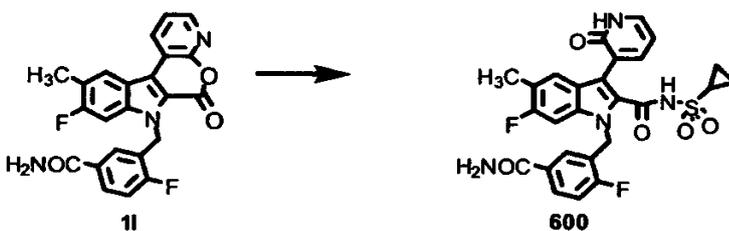
[0767] 단계 8:



[0768]

AcOH(1.0mL) 중의 4-플루오로-3-(9-플루오로-10-메틸-6-옥소-6H-5-옥사-4,7-디아자-벤조[c]플루오렌-7-일메틸)-벤조니트릴 1H(126mg, 0.313mmol)의 용액에 H₂SO₄(4방울)를 가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하고, 진공에서 농축시켰다. 고체를 물 및 에틸 아세테이트로 세척하고, 고진공하에 건조시켜 화합물 1I를 백색 고체(124.0mg, 94%)로서 수득하였다. C₂₃H₁₅F₂N₃O₂에 대한 M.S. 실측치: 420.1 (M+H)⁺.

[0770] 단계 9



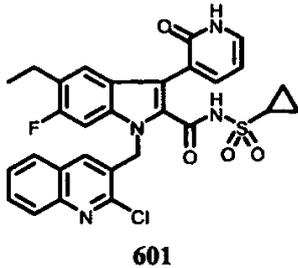
[0771]

무수 DMF(3.0mL) 중의 9-플루오로-10-메틸-7H-5-옥사-4,7-디아자-벤조[c]플루오렌-6-온 A9(34mg, 0.08mmol) 및

사이클로프로필 설폰아미드(20.0mg, 0.165mmol)의 슬러리를 NaH(16.0mg, 0.4mmol, 광유 중의 60% 현탁액)로 처리하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 가열하였다. 냉각된(실온) 반응 혼합물의 pH를 1N HCl을 사용하여 pH=3으로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄를 통해 여과하였다. 농축된 조 물질을 20-90% CH₃CN/H₂O 구배로 용출되는 C-18 컬럼을 사용하는 HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 600을 수득하였다. C₂₆H₂₂F₂N₄O₅S에 대한 M.S. 실측치: 541.3 (M+H)⁺.

[0773] 실시예 2

[0774] 화합물 601의 제조



[0775]

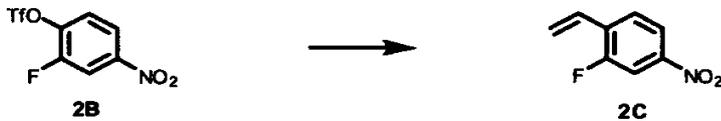
[0776] 단계 1:



[0777]

[0778] 무수 디클로로메탄 60mL 및 무수 THF 5mL 중의 2-플루오로-4-니트로-페놀(2A)(2.53g; 16.1mmol)의 용액을 빙냉시키고, 피리딘(10mL) 및 트리플산 무수물(1.1eq, 5.0g, d 1.677)로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 촉매량의 4-디메틸아미노 피리딘(스파틀라 팁)으로 처리하였다. 냉욕을 제거하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. TLC(헥산 중의 10% 에틸 아세테이트) 결과, 더 이상의 출발 물질이 남아있지 않은 것으로 나타났다. 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시키고, 수성 포화 중탄산나트륨(80mL) 및 염수(80mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(Biotage 40-M 컬럼; 구배: 헥산 중의 0 내지 10% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 화합물 2B(4.0g; 87%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0779] 단계 2:



[0780]

[0781] THF 225mL 중의 트리플루오로-메탄설폰산 2-플루오로-4-니트로-페닐 에스테르(2B)(13.2g; 45.64mmol)의 용액을 염화리튬(7.0eq, 13.5g) 및 트리부틸(비닐)주석(2.0eq, 26.6mL, d 1.085)으로 처리하였다. 혼합물을 탈기(진공/질소 수세)시키고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 가하였다(10mol%, 5.26g). 반응 혼합물을 80℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. TLC(헥산 중의 5% 에틸 아세테이트) 결과, 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 혼합물을 물(100mL)로 희석시키고, 1:1 에테르/에틸 아세테이트(900mL)로 추출하였다. 유기 층을 10% 수성 수산화암모늄(100mL), 물(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔에 흡착시키고, Biotage 40-S 컬럼(구배: 헥산 중의 0 내지 4% 에틸 아세테이트)에서 정제하여, 화합물 2C(7.6g; 99%)를 약간의 스타난 불순물(ca. 1.4g)을 함유하는 담황색 오일로서 수득하였다.

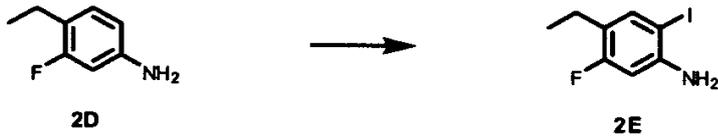
[0782] 단계 3:



[0783]

[0784] 메탄올 140mL 중의 2-플루오로-4-니트로-1-에틸-벤젠(2C)(42.65mmol)의 용액을 촉매량의 10% 탄소상 팔라듐(대략 1.0g)으로 처리하였다. 혼합물을 35psi에서 2시간 동안 수소화시켰다. TLC(헥산 중의 10% 에틸 아세테이트) 결과, 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 혼합물을 디클로로메탄(100mL)으로 희석시키고, 셀라이트의 짧은 패드를 통해 여과시켰다. 고체를 디클로로메탄(100mL)으로 세척하였다. 생성물 1D를 함유하는 여액을 후속 단계에 사용하였다.

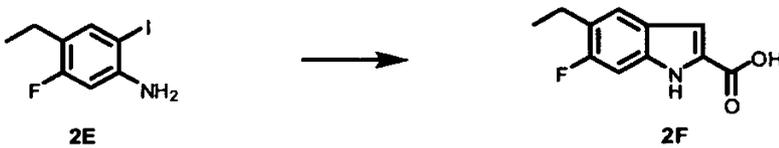
[0785] 단계 4:



[0786]

[0787] 4-에틸-3-플루오로-페닐아민(2D)의 용액(선행 단계로부터의 여액 용액)을 벤질트리메틸암모늄 디클로로오테이트(1.1eq, 16.3g) 및 탄산칼슘(2.0eq, 8.53g)으로 처리하였다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(헥산 중의 10% 에틸 아세테이트) 결과, 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 고체를 여과(와트만 #1)에 의해 제거하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1:1 에테르/에틸 아세테이트 800mL 및 수성 5% 황산수소나트륨(200mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 물(200mL) 및 염수(200mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔에 흡착시키고, Biotage 65-M 컬럼(구배: 헥산 중의 0 내지 10% 에테르) 상에서 크로마토그래피하여 화합물 2E(8.5g; 76%)를 선행 단계로부터의 약간의 스타난 불순물을 함유하는 황색 오일로서 수득하였다.

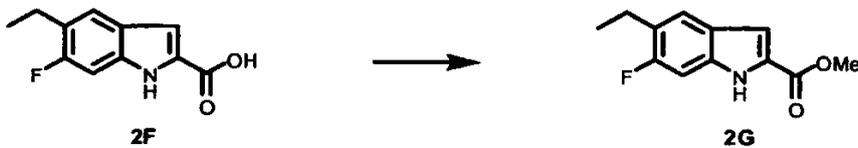
[0788] 단계 5:



[0789]

[0790] 무수 DMF 60mL 중의 4-에틸-5-플루오로-2-요오도-페닐아민(2E)(7.29g; 27.50mmol)의 용액을 피루브산(3.0eq, 7.26g, d 1.267) 및 DABCO(3.0eq, 9.24g)로 처리하였다. 혼합물을 탈기(진공/질소 수세)시키고, 팔라듐(II) 아세테이트(0.05eq, 308mg)를 가하였다. 생성된 용액을 3시간 동안 105°C로 가열하였다. 휘발물질을 진공(고진공 펌프)에서 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(200mL) 및 물(200mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(4 x 100mL)로 역 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 2F를 암갈색 오일로서 수득하였다. 추가의 정제를 수행하지 않았다.

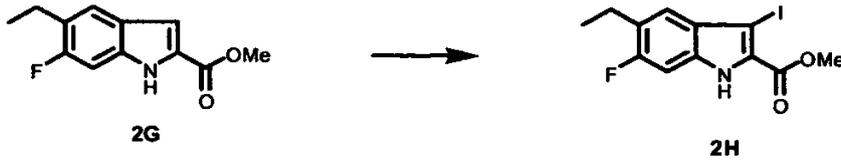
[0791] 단계 6:



[0792]

[0793] 2:1 톨루엔/메탄올 300mL 중의 5-에틸-6-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(2F)(27.5mmol)의 빙냉 용액에 에테르 중의 TMS-디아조메탄의 용액(2.0eq, 2.0M 27.5mL)을 서서히 가하였다. 첨가를 완료한 후, 냉욕을 제거하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켜 조 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다. 혼합물을 실리카겔에 흡착시키고, Biotage 65-M 컬럼(구배: 헥산 중의 10 내지 50% 디클로로메탄) 상에서 정제하여 화합물 2G(3.0g; 2단계에 대해 50%)를 백색 고체로서 수득하였다.

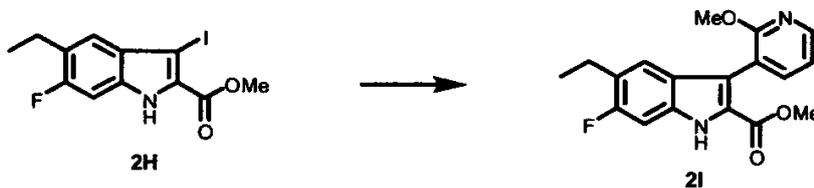
[0794] 단계 7:



[0795]

[0796] 1:1 THF-클로로포름 60mL 중의 5-에틸-6-플루오로-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르(2G)(2.6g; 11.75mmol)의 용액을 빙냉시키고, N-요오도석신이미드(1.15eq, 3.04g)로 처리하였다. 냉욕을 제거하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. TLC(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트) 결과, 출발 물질이 거의 완전히 소모된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시키고, 수성 포화 중탄산나트륨(2 x 60mL) 및 염수(50mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 2H(4.0g; 99%)를 약간 황색인 고체로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

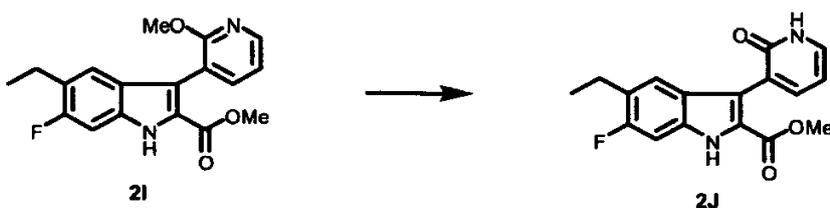
[0797] 단계 8:



[0798]

[0799] 1,2-디메톡시에탄 120mL 중의 2-메톡시피리딘-3-보론산(1.5eq, 2.69g)을 5-에틸-6-플루오로-3-요오도-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르(2H)(11.75mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 탈기(진공/아르곤 수세)시키고, 팔라듐 촉매(10mol%, PdCl₂(dppf)₂ 960mg)를 가하고, 생성된 오렌지색 용액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 탄산칼륨의 용액(4.0eq, 수성 2M 용액 23.5mL)을 가하고, 생성된 갈색 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하고, 이때 TLC(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트) 결과 출발 물질이 거의 완전히 소모된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시키고, 수성 포화 중탄산나트륨(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔에 흡착시키고, Biotage 65-M 컬럼(구배: 1:1 헥산-디클로로메탄 중의 0 내지 15% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 화합물 2I(3.3g; 86%)를 백색 고체로서 수득하였다.

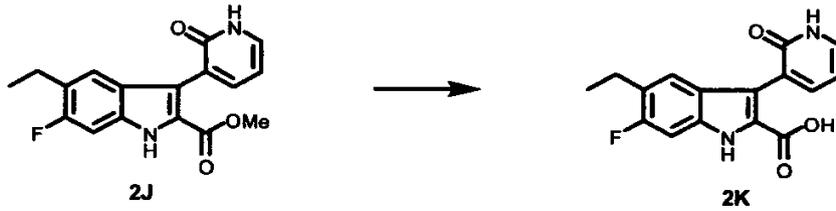
[0800] 단계 9:



[0801]

[0802] 5-에틸-6-플루오로-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르(2I)(3.3g; 10.05mmol)를 메탄올 10mL에 일부 용해시킨 다음, 디옥산 중의 4M HCl 용액 40mL를 가하였다. 생성된 용액을 밀봉된 튜브 속에서 85°C에서 3시간 동안 가열하였다. TLC(1:1 DCM-헥산 중의 40% 아세톤) 결과, 대략 40%가 전환된 것으로 나타났다. 모든 휘발물질을 진공에서 제거하고, 잔류물을 디옥산 중의 4M HCl(40mL)에 재용해시켰다. 혼합물을 밀봉된 튜브 속에서(90°C) 3시간 동안 가열하였다. TLC 결과, 일부 출발 물질이 잔류하는 것으로 나타났다. 모든 휘발물질을 다시 진공에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔에 흡착시켰다. Biotage 40-M 컬럼(구배: 1:1 DCM-헥산 중의 20 내지 60% 아세톤) 상에서 정제하여 생성물 2J(2.0g; 63%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

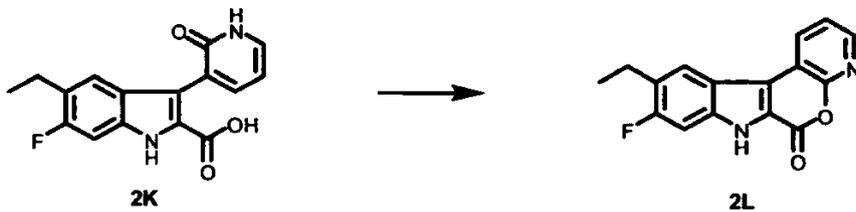
[0803] 단계 10:



[0804]

[0805] 6:1:1 THF/물/메탄올 100mL 중의 5-에틸-6-플루오로-3-(2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스테르(2J)(1.9g; 6.04mmol)의 용액을 수산화리튬 일수화물(2.5eq, 634mg)로 처리하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 교반하고, TLC(1:1 DCM-헥산 중의 50% 아세톤)로 모니터링하였다. 3시간 후에 모든 출발 물질이 소모되었다(생성물이 반응 혼합물에 침전됨). 혼합물을 수성 1M HCl(100mL)로 처리하고, 생성물 2K(1.80g; 99%)를 여과(와트만 #1)에 의해 회수하여 백색 고체로서 수득하였다.

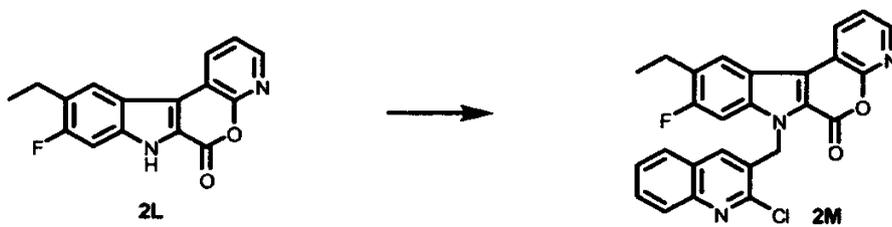
[0806] 단계 11:



[0807]

[0808] 5-에틸-6-플루오로-3-(2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산(2K)(500mg; 1.665mmol)을 무수 DMF(40mL)에 현탁시키고, EDCI(2.0eq, 638mg) 및 트리에틸아민(10.0eq, 2.33mL, d 0.72)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공(고진공 펌프)에서 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(10mL)로 처리하여 균질한 현탁액을 제조하였다. 생성물을 여과(와트만 #1)에 의해 회수하고, 메탄올(2 x 5mL)로 세척하였다. 이렇게 하여 생성물 2L(282mg; 60%)을 백색 고체로서 수득하였다.

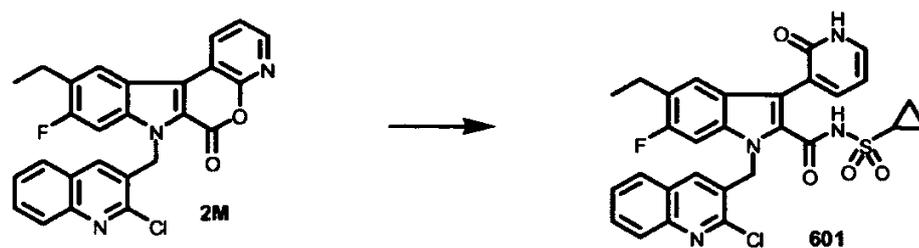
[0809] 단계 12:



[0810]

[0811] 락톤 2L(40mg, 0.141mmol)을 무수 DMF 2mL에 현탁시키고, 2-클로로-3-클로로메틸-퀴놀린(1.2eq, 36mg) 및 탄산 세슘(2.0eq, 92mg)으로 처리하였다. 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드(스파틀라 팁)를 가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. TLC(헥산 중의 30% 에틸 아세테이트) 결과, 1시간 후 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 혼합물을 4:1 DCM-THF 50mL로 희석시키고, 물(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 진공에서 농축시켜 조 생성물 2M(65mg, 99%)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0812] 단계 13:



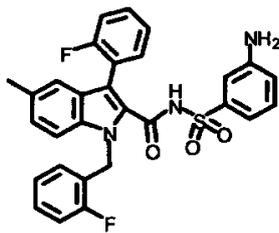
[0813]

[0814] 락톤 2M(65mg; 0.141mmol)을 무수 DMF 3mL에 현탁시킨 다음, 사이클로프로판 설포나미드(1.2eq, 20mg) 및 수소화나트륨(2.0eq, 팜유 중 60% 현탁액 11mg)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하며, 마침내 균질 용액으로

되었다(15분 후). TLC(핵산 중의 30% 에틸 아세테이트) 결과, 20분 후 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 반응물을 1M HCl 5방울을 가하여 켄칭시키고, DMF 5mL로 추가로 희석시켰다. 용액을 다음의 조건하에서 semi-prep HPLC 시스템에 주입하였다: Delta Pak 컬럼, C18, 5 μ m, 300A; 300 x 30 mm I.D.; 유속: 30mL/min; 구배: 10분 동안 40% 물(0.01% TFA) 중의 아세토니트릴(0.01% TFA)에 이어 20분에 걸쳐 90%로 증가시킨 다음 10분 동안 정지시킴. MS 분석에 따라 생성물(27분)을 함유하는 분획을 진공에서 농축시켜 화합물 601(42mg; 52%)을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물 중의 일부(23mg)를 THF(3mL)에 용해시키고, 수성 1M NaOH 용액(1.2eq, 수성 1M 용액 0.047mL)으로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 진공에서 농축시켜 화합물 601의 나트륨 염(23.8mg)을 수득하였다.

[0815] 실시예 3

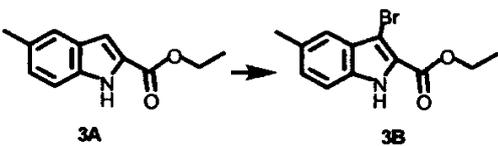
[0816] 화합물 271의 제조



271

[0817]

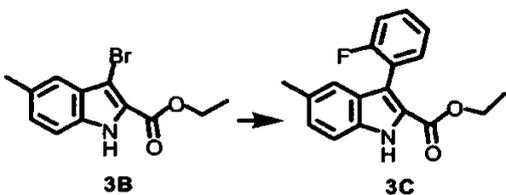
[0818] 단계 1:



[0819]

[0820] 실온 수욕에서 THF(100mL) 중의 5-메틸-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 3A(10.17g, 50.03mmol)의 용액에 NBS(8.91g, 50.06mmol)를 서서히 가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3.5시간 동안 교반한 다음 물(800mL)을 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음 여과하였다. 고체를 물(2 x 100mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 조 생성물 3B를 그을린색 분말(tan powder)(13.8g, 98% 수율)로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDC13): δ 8.91 (s, 1H), 7.44 (q, J = 0.95 Hz & 0.63 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.21 & 7.19 (dd, J = 1.58 Hz & 8.51 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 6.94 Hz & 7.25 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.25 Hz, 3H).

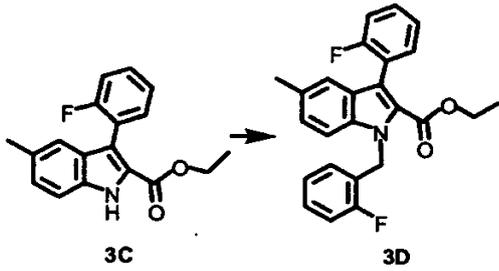
[0821] 단계 2:



[0822]

[0823] DME(80mL) 중의 3-브로모-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 3B(5.00g, 17.72mmol)의 용액에 2-플루오로페닐보론산(3.72g, 26.58mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄(1:1) 착물(1.45g, 1.77mmol)을 가하였다. 탄산나트륨의 용액(1.5M 17mL, 25.5mmol)을 시린지를 통해 상기 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 탈기시킨 다음, 6시간 동안 환류하에 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 3C를 백색 고체(4.79g, 90% 수율)로서 수득하였다. C₁₈H₁₆FNO₂에 대한 M.S. 실측치: 298.3 (M+H)⁺.

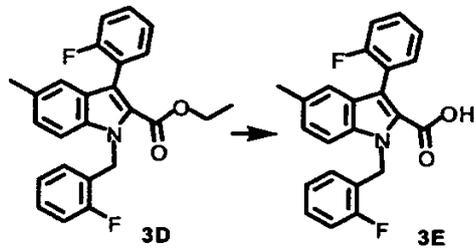
[0824] 단계 3:



[0825]

[0826] DMF(3mL) 중의 3-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 3C(860mg, 2.88mmol), 2-플루오로벤질클로라이드(570mg, 3.94mmol) 및 탄산세슘(2.10g, 6.47mmol)의 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시키고, 물(3 x 80mL)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 3D를 무색 오일(0.95g, 81% 수율)로서 수득하였다. $C_{25}H_{21}F_2NO_2$ 에 대한 M.S. 실측치: 406.2 (M+H)⁺.

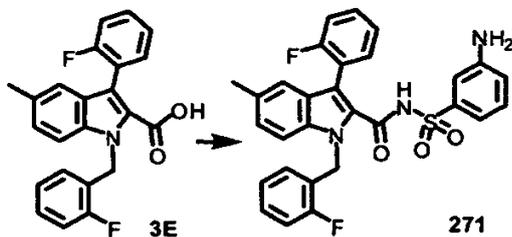
[0827] 단계 4:



[0828]

[0829] THF(20mL) 중의 1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 3D(950mg, 2.34mmol)의 용액에 수산화리튬의 수용액(1M 3.5mL, 3.5mmol)을 가하였다. 생성된 용액을 5일 동안 환류하에 유지시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 감압하에 농축시킨 후, 잔류물을 메탄올(10mL)에 용해시키고, 1.0M HCl 수용액(8mL, 8.0mmol)으로 중화시킨 다음, 감압하에 다시 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 하우스 진공에서 건조시켜 화합물 3E(910mg, ~100% 수율)를 수득하였다. $C_{23}H_{17}F_2NO_2$ 에 대한 M.S. 실측치: 378.2 (M+H)⁺.

[0830] 단계 5:

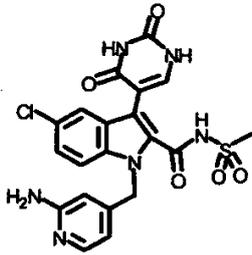


[0831]

[0832] THF(3mL) 중의 1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산, 3E(135mg, 0.36mmol)의 용액에 1,1'-카보닐디이미다졸(84mg, 0.52mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 1시간 동안 환류하에 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 3-아미노페닐설폰아미드(100mg, 0.58mmol) 및 DBU(90mg, 0.58mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 환류하에 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 prep TLC를 사용하여 정제하여 화합물 271(113mg, 59%)을 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.48 (t, J= 6.15 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.34-7.13 (m, 9H), 7.03 (t, J= 9.30 Hz, 1H), 6.95- 6.91 (m, 2H), 6.73 (t, J= 7.09 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.40 (s, 2H). $C_{25}H_{23}F_2N_3O_3S$ 에 대한 M.S. 실측치: 532.3 (M+H)⁺.

[0833] 실시예 4

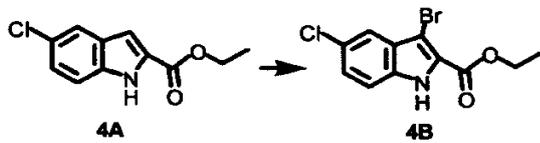
[0834] 화합물 103의 제조



103

[0835]

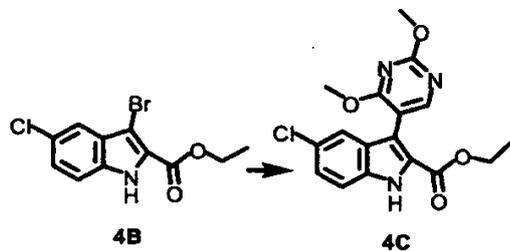
[0836] 단계 1:



[0837]

[0838] 냉각된 수욕에서 THF(200mL) 중의 에틸 5-클로로인돌-2-카복실레이트, 4A(20g, 89.6mmol)의 용액에 NBS(16.0g, 89.9mmol)를 서서히 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음 물(700mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 계속 교반한 다음 여과하였다. 고체를 물(2 x 100mL)로 세척하고, 건조시켜 조 생성물 4B(25.8g, 90% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ 9.06 (s, 1H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 4.47 (q, J= 7.25 Hz, 2H), 1.46 (t, J= 7.09 Hz, 3H).

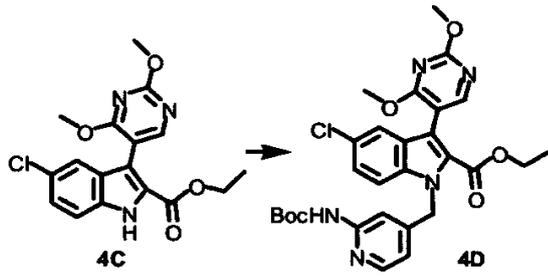
[0839] 단계 2:



[0840]

[0841] DME(15mL) 중의 3-브로모-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 4B(1.00g, 3.31mmol), 2,4-디메톡시피리미딘-5-보론산(0.73g, 3.97mmol), [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물 (1:1)(0.26g, 0.32mmol)의 혼합물에 시린지를 통해 탄산나트륨의 용액(1.5M 4.5mL, 6.75mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 환류하에 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 디클로로메탄(50mL)으로 희석시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트) 상에서 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 4C를 백색 고체(0.47g, 39% 수율)로서 수득하였다. C₁₇H₁₆ClN₃O₄에 대한 M.S. 실측치: 362.2 (M+H)⁺.

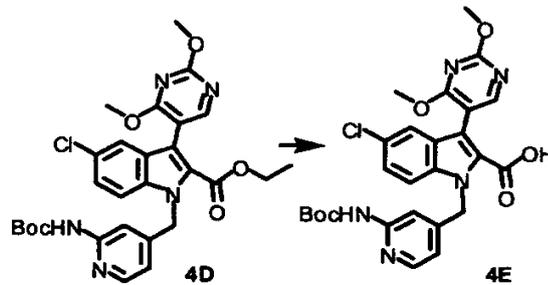
[0842] 단계 3:



[0843]

[0844] DMF 중의 5-클로로-3-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 4C(620mg, 1.71mmol)의 용액에 (4-브로모메틸-피리딘-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르(490mg, 1.71mmol) 및 탄산세슘(1100mg, 3.39mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트(80mL)로 희석시키고, 물(3 x 50mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 4D(705mg, 73% 수율)를 수득하였다. $C_{28}H_{30}ClN_5O_6$ 에 대한 M.S. 실측치: 568.3 (M+H)⁺.

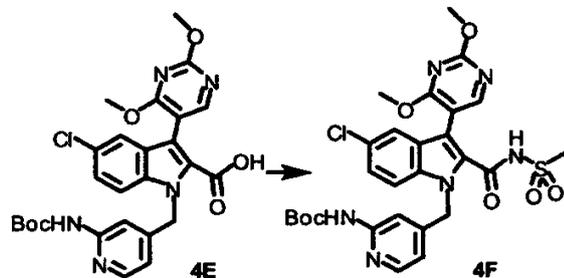
[0845] 단계 4:



[0846]

[0847] THF(10mL) 중의 1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-피리딘-4-일메틸)-5-클로로-3-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 4D(500mg, 0.88mmol)의 용액에 수산화리튬의 수용액(1M 2.0ml, 2.9mmol)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 16시간 동안 환류하에 교반하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(80mL)에 용해시키고, 1.0M HCl 수용액(2.5mL, 2.5mmol)으로 중화시킨 다음, 다시 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(3 x 30mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압하에 농축시키고, 하우스 진공하에 건조시켜 화합물 4E(440mg, 92%)를 수득하였다. $C_{26}H_{26}ClN_5O_6$ 에 대한 M.S. 실측치: 540.3 (M+H)⁺.

[0848] 단계 5:

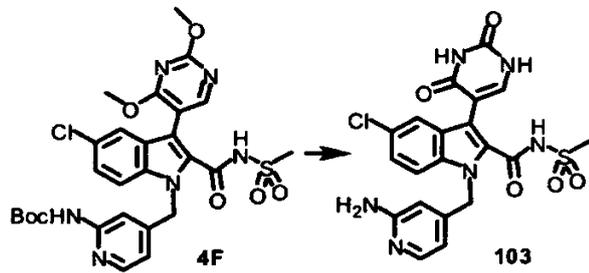


[0849]

[0850] THF(4mL) 중의 1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-피리딘-4-일메틸)-5-클로로-3-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1H-인돌-2-카복실산, 4E(38mg, 0.070mmol) 및 1,1'-카보닐디이미다졸(13mg, 0.080mmol)의 용액을 1시간 동안 환류하에 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 이어서, 메틸설포아미드(10mg, 0.11mmol) 및 DBU(13mg, 0.086mmol)를 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시키고, 수성 1.0M HCl 용액(2mL)에 이어 물(5mL)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 5% 메탄올을 현상 용매

로서 사용하여 실리카겔 상에서 분취용 TLC를 사용하여 정제하여 화합물 4F(5mg, 12%)를 수득하였다. $C_{27}H_{29}ClN_6O_7S$ 에 대한 M.S. 실측치: 617.3 (M+H)⁺.

[0851] 단계 6:

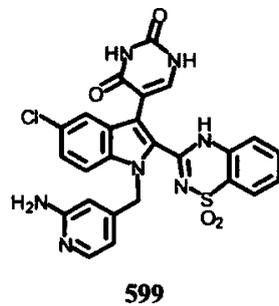


[0852]

[0853] {4-[5-클로로-3-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-2-메탄설포닐아미노카보닐-인돌-1-일메틸]-피리딘-2-일}-카바산 3급-부틸 에스테르, 4F(5mg, 0.0082mmol)를 1,4-디옥산 중의 4.0M HCl(0.6mL, 2.4mmol)에 용해시켰다. 생성된 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 속에서 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔(3 x 1mL)으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 화합물 103(3mg, 75% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CD3OD): δ 7.80 (d, J= 6.31 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.51 (d, J= 8.83 Hz, 1H), 7.41 (d, J= 8.20 Hz, 1H), 7.25-7.12 (m, 1H), 6.72 (d, J= 6.31 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.32 (s, 3H). $C_{20}H_{17}ClN_6O_5S$ 에 대한 M.S. 실측치: 489.3 (M+H)⁺.

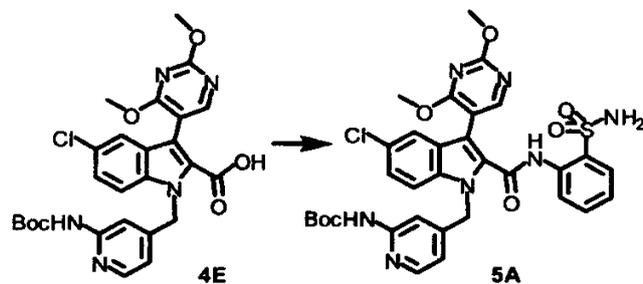
[0854] 실시예 5

[0855] 화합물 599의 제조



[0856]

[0857] 단계 1:

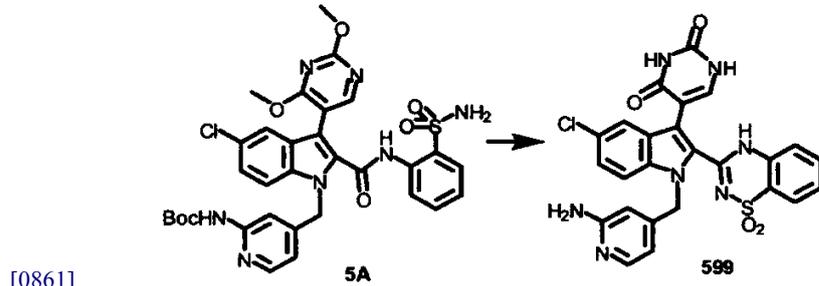


[0858]

[0859] 빙수욕 속에서 디클로로메탄(4mL) 중의 1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-피리딘-4-일메틸)-5-클로로-3-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-1H-인돌-2-카복실산, 4E(120mg, 0.22mmol)의 용액에 시린지를 통해 옥살릴 클로라이드 (0.2mL, ~2.3mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(4mL)에 용해시키고, 2-아미노페닐설폰아미드(180mg, 1.05mmol) 및 트리ethyl아민(0.3mL)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 10% 메탄올을 현상 용매로서 사용하여 실리카겔 상에서 분취용

TLC를 사용하여 정제하여 화합물 5A(30mg, 19% 수율)를 수득하였다. $C_{32}H_{32}ClN_7O_7S$ 에 대한 M.S. 실측치: 694.4 (M+H)⁺.

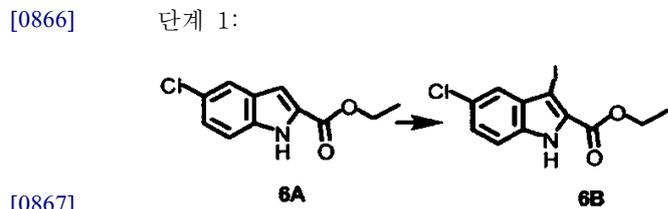
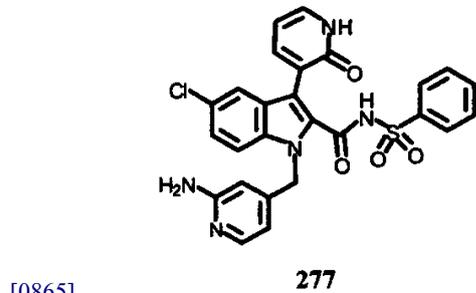
[0860] 단계 2:



[0862] {4-[5-클로로-3-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-2-(2-설파모일-페닐카바모일)-인돌-1-일메틸]-피리딘-2-일}-카바미산 3급-부틸 에스테르, 5A(30mg, 0.043mmol)를 1,4-디옥산 중의 4.0M HCl(1.0mL, 4.0mmol)에 용해시켰다. 생성된 용액을 밀봉된 튜브 속에서 90°C에서 17시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 10% 메탄올을 현상 용매로 하여 실리카겔 상에서 prep TLC를 사용하여 정제하여 화합물 599(18mg, 76% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 12.35 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 7.84 (d, J= 7.88 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 3H), 7.57 (d, J= 4.73 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 8.04 Hz, 1H), 7.39 (d, J= 9.14 Hz, 1H), 7.32 (d, J= 7.88 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.11-6.08 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.04 (s, 2H). $C_{25}H_{18}ClN_7O_4S$ 에 대한 M.S. 실측치: 548.3 (M+H)⁺.

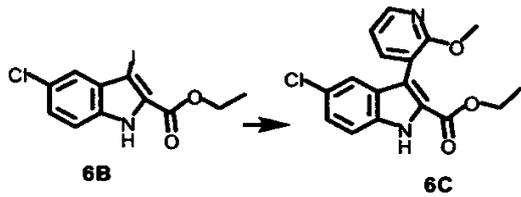
[0863] 실시예 6

[0864] 화합물 277의 제조



[0868] 실온에서 클로로포름(25mL) 중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 6A(5.0g, 22mmol)의 용액에 N-요오도석신이미드(5.0g, 22mmol)를 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(300mL)에 용해시켰다. 혼합물을 물(100mL) 및 염수로 각각 세척하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 6B(7.0g, 91% 수율)를 수득하였다. $C_{11}H_9ClNO_2$ 에 대한 M.S. 실측치: 350.2 (M+H)⁺.

[0869] 단계 2:



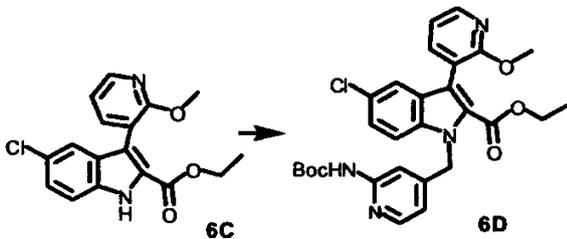
[0870]

[0871]

5-클로로-3-요오도-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 6B(3.0g, 8.6mmol)를 1,2-디메톡시에탄(40mL)에 용해시키고, PdCl₂(dppf)₂(0.7g, 0.86mmol)를 가하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 0.5시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물에 물(10mL) 중의 2-메톡시-3-피리딘 보론산(2.9g, 18.8mmol) 및 탄산칼륨(2.4g, 17.3mmol)의 용액을 서서히 가하였다. 생성된 2상 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 격렬하게 교반한 다음 이를 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(150mL)로 희석시키고, 물(50mL) 중의 아황산나트륨(5g)의 용액으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 6C(1.87g, 66% 수율)를 수득하였다. C17H15C1N2O3에 대한 M.S. 실측치: 331.20 (M+H)⁺.

[0872]

단계 3:



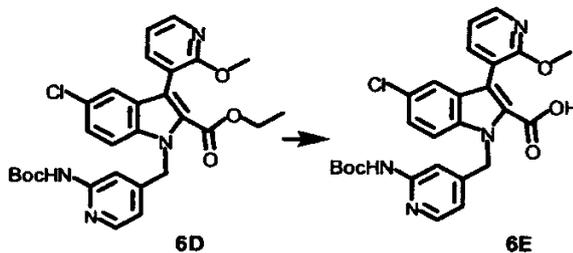
[0873]

[0874]

5-클로로-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 6C(1.0g, 3.0mmol)를 실온에서 DMF(15mL)에 용해시켰다. (4-브로모메틸-피리딘-2-일)-카바미드 3급-부틸 에스테르(1.0g, 3.6mmol) 및 탄산세슘(0.9g, 4.5mmol)을 순차적으로 가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(200mL) 및 물(100mL)을 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 6D(1.49g, 93% 수율)를 수득하였다. C29H30C1N3O5에 대한 M.S. 실측치: 537.27 (M+H)⁺; 437.17 (M-Boc+H)⁺.

[0875]

단계 4:



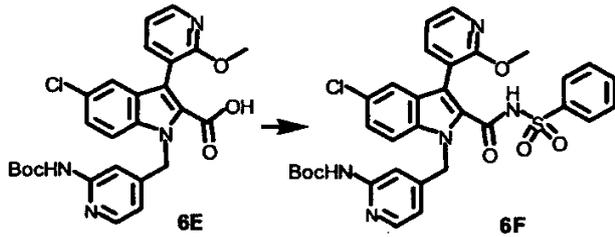
[0876]

[0877]

THF(20mL) 중의 1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-피리딘-4-일메틸)-5-클로로-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 6D(1.5g, 2.79mmol)의 용액에 물(5mL) 중의 수산화나트륨(0.3g, 8.37mmol)의 용액을 가하였다. 생성된 현탁액을 60℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 에틸 아세테이트(150mL) 및 물(100mL)을 잔류물에 가하였다. 수성 층을 수성 1N HCl 용액을 첨가하여 pH=1~2로 되도록 산성화시키고, NaCl 염으로 포화시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트(2 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 6E(100% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ 9.36 (s, 1H), 8.22 & 8.21 (dd, J= 1.89 Hz & 5.04 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, J= 5.68 Hz, 1H), 7.70 & 7.68 (dd, J= 1.89 Hz & 7.25 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 1.89 Hz, 1H), 7.31 & 7.29 (dd, J= 1.89 Hz & 8.83 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 8.83 Hz, 1H), 7.01 (q, J= 5.04 Hz & 2.21

Hz, 1H), 6.36 (d, J= 5.04 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

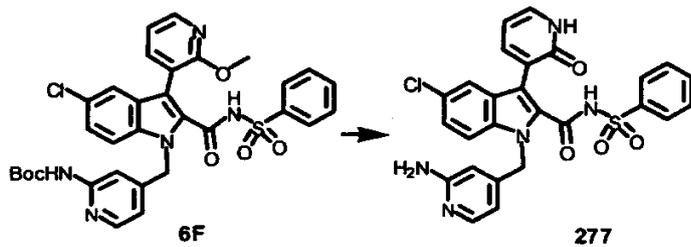
[0878] 단계 5:



[0879]

[0880] 1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-피리딘-4-일메틸)-5-클로로-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산, 6E(400mg, 0.79mmol)를 실온에서 테트라하이드로푸란(30mL)에 용해시켰다. 혼합물에 카보닐 디이미다졸(140mg, 0.87mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 75°C에서 1시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켜 THF 중의 확인되지 않은 아크릴이미다졸 중간체(30mL) 용액을 수득하였다. 상기 중간체의 THF 용액(5mL)에 벤젠설포아미드(30mg, 0.19mmol) 및 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)운데크-7-엔(30μL)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(50mL), 테트라하이드로푸란(10mL) 및 1% 수성 인산(15mL)을 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트/THF(3:1)(2 x 40mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 6F(60mg, 57% 수율)를 수득하였다. C₃₂H₃₀C₁N₅O₆S에 대한 M.S. 실측치: 648.27 (M+H)⁺.

[0881] 단계 6:

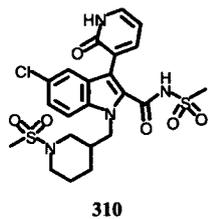


[0882]

[0883] 메탄올(3mL) 중의 {4-[2-벤젠설포닐아미노카보닐-5-클로로-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-인돌-1-일메틸]-피리딘-2-일}-카바산 3급-부틸 에스테르, 6F(60mg, 0.09mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중의 4N HCl(3mL)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 속에서 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 277을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7.88 (d, J= 7.25 Hz, 2H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.66 (t, J= 6.62 Hz, 2H), 7.54-7.48 (m, 4H), 7.37 (d, J= 8.51 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.64 (s, 2H). C₂₆H₂₀C₁N₅O₄S에 대한 M.S. 실측치: 534.17 (M+H)⁺.

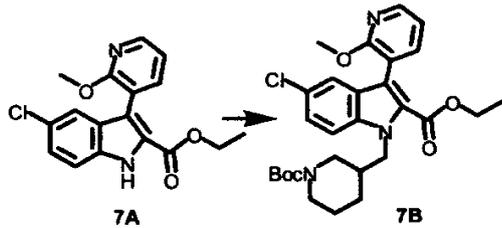
[0884] 실시예 7

[0885] 화합물 310의 제조



[0886]

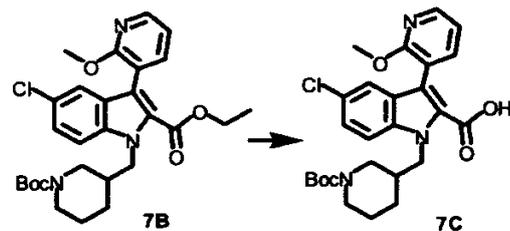
[0887] 단계 1:



[0888]

[0889] DMF(3mL) 중의 5-클로로-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 7A(500mg, 1.51mmol)의 용액에 1-N-boc-3-브로모메틸피페리딘(500mg, 1.78mmol) 및 탄산세슘을 가하였다. 생성된 현탁액을 50°C에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시키고, 물(3 x 20mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0-10% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 콤비플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 7B(780mg, 97% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDC13) δ 8.21 & 8.20 (dd, J= 1.89 Hz & 5.04 Hz, 1H), 7.61 & 7.60 (dd, J= 1.58 Hz & 7.25 Hz, 1H), 7.41 (d, J= 1.58 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 8.51 Hz, 1H), 7.31 & 7.29 (dd, J= 1.89 Hz & 8.83 Hz, 1H), 7.01 (q, J= 5.04 Hz & 2.21 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (q, J= 6.94 Hz & 7.25 Hz, 2H), 3.94 (d, J= 13.24 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.63 (t, J= 11.67 Hz, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.00 (t, J= 7.09 Hz, 3H).

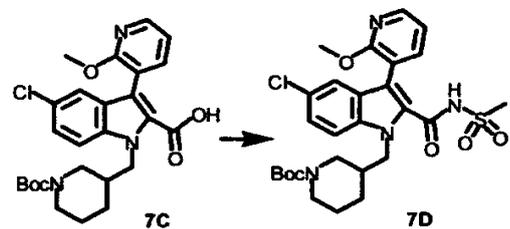
[0890] 단계 2:



[0891]

[0892] THF(50mL) 중의 1-(1-3급-부톡시카보닐-피페리딘-3-일메틸)-5-클로로-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 7B(370mg, 0.70mmol)의 용액에 수산화리튬의 수용액(1M 2.0mL, 2.0mmol)을 가하였다. 생성된 혼합물을 2일 동안 환류하에 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(5mL)에 용해시키고, 수성 1.0M HCl 용액(2.0mL, 2.0mmol)으로 중화시킨 다음 다시 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(3 x 30mL)로 연마하고, 합한 유기 층을 농축시키고 하우스 진공에서 건조시켜 화합물 7C(290mg, 83% 수율)를 수득하였다.

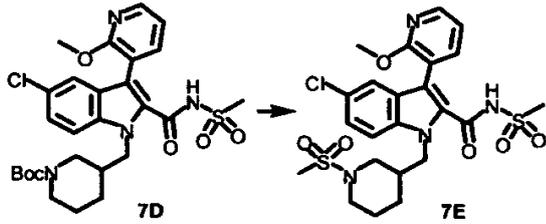
[0893] 단계 3:



[0894]

[0895] THF(5mL) 중의 1-(1-3급-부톡시카보닐-피페리딘-3-일메틸)-5-클로로-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산, 7C(290mg, 0.58mmol)의 용액에 1,1'-카보닐디이미다졸(150mg, 0.92mmol)을 가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시킨 다음, 메틸설포아미드(120mg, 1.26mmol) 및 DBU(190mg, 1.25mmol)를 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하에 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 0-5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 콤비플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 7D(280mg, 84% 수율)를 수득하였다. C₂₇H₃₃C1N₄O₆S에 대한 M.S. 실측치: 577.3 (M+H)⁺.

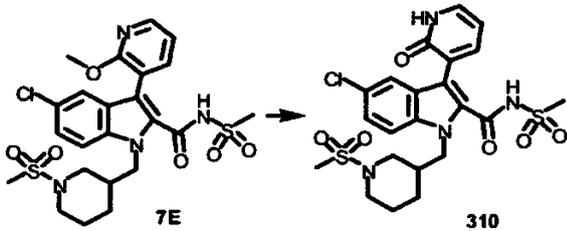
[0896] 단계 4:



[0897]

[0898] 트리플루오로아세트산(2mL) 및 디클로로메탄(2mL) 중의 3-[5-클로로-2-메탄설포닐아미노카보닐-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-인돌-1-일메틸]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르, 7D(85mg, 0.15mmol)의 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압하에 농축시키고, 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(0.5mL) 및 메틸설포닐-클로라이드(50mg, 0.44mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중의 0-5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 콤비플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 7E(40mg, 49% 수율)를 수득하였다. $C_{23}H_{27}ClN_4O_6S_2$ 에 대한 M.S. 실측치: 555.3 (M+H)⁺.

[0899] 단계 5:

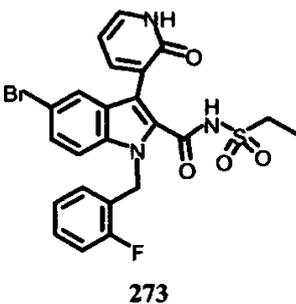


[0900]

[0901] N-[5-클로로-1-(1-메탄설포닐-피페리딘-3-일메틸)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카보닐]-메탄설포나미드, 7E(40mg, 0.072mmol)를 1,4-디옥산 중의 4.0N HCl(2.0mL, 8.0mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 밀봉된 튜브 속에서 90°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(2 x 3mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 화합물 310을 백색 고체(26mg, 67% 수율)로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 12.78 (s, 1H), 12.42 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 & 7.37 (dd, J = 1.89 Hz & 8.51 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 6.94 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.41 & 3.38 (dd, J = 3.15 Hz & 11.67 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.40 (q, J = 11.67 Hz & 13.56 Hz, 1H), 1.09 (q, J = 11.67 Hz & 11.03 Hz, 1H). $C_{22}H_{25}ClN_4O_6S_2$ 에 대한 M.S. 실측치: 541.3 (M+H)⁺.

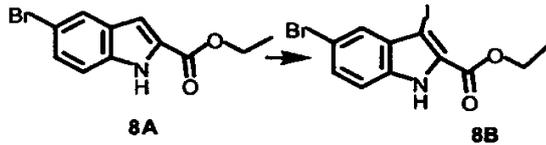
[0902] 실시예 8

[0903] 화합물 273의 제조



[0904]

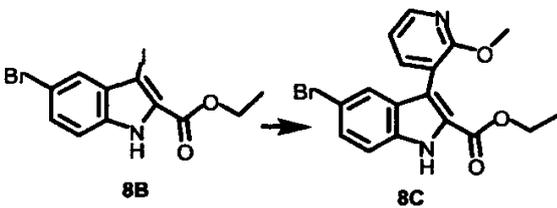
[0905] 단계 1:



[0906]

[0907] 에틸 5-브로모 2-인돌 카복실레이트, 8A(4.0g, 14.9mmol)를 실온에서 아세톤(200mL)에 용해시켰다. 혼합물에 N-요오도석신이미드(3.65g, 15.4mmol)를 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(150mL)에 용해시켰다. 혼합물을 포화 수성 나트륨 티오설파이트 용액(50mL)으로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(황산마그네슘)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 8B(100% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 5 12.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45-7.44 (m, 2H), 4.39 (q, J= 6.59 Hz & 7.32 Hz, 2H), 1.38 (t, J= 7.32 Hz, 3H).

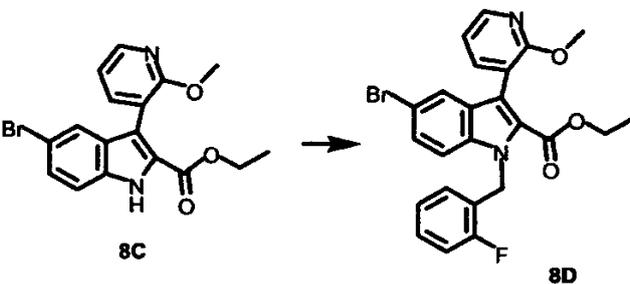
[0908] 단계 2:



[0909]

[0910] 5-브로모-3-요오도-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 8B(8.66g, 21.9mmol)를 1,2-디메톡시에탄(400mL)에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)₂(1.80g, 2.20mmol)를 가하였다. 생성된 혼합물을 5분 동안 질소 버블링에 의해 탈기시킨 다음 90℃로 가열하고 15분 동안 교반하였다. 제2 플라스크에서, 디메톡시에탄(100mL) 및 물(100mL) 중의 2-메톡시-3-피리딘 보론산(3.72g, 24.3mmol) 및 탄산칼륨(15.2g, 110mmol)의 혼합물을 5분 동안 질소 버블링시켜 탈기시켰다. 이어서, 혼합물을 3회로 나누어 제1 플라스크로 옮겼다. 생성된 2상 혼합물을 90℃에서 3.5시간 동안 격렬하게 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 실온에서 물(200mL) 중의 아황산나트륨(15g)의 용액을 첨가하여 켄칭시켰다. 에틸 아세테이트(200mL)를 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 300mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(황산마그네슘)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 8C(100% 수율)를 수득하였다. C₁₇H₁₅BrN₂O₃에 대한 M.S. 계산치: 375.22. 실측치: 377.00.

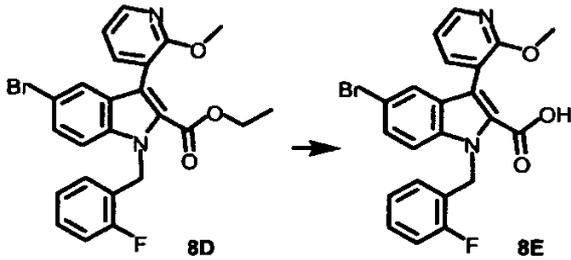
[0911] 단계 3:



[0912]

[0913] 5-브로모-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 8C(0.66g, 1.59mmol)를 실온에서 DMF(50mL)에 용해시켰다. 혼합물에 2-플루오로벤질 브로마이드(0.42g, 2.23mmol) 및 탄산세슘(0.84g, 2.40mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(200mL) 및 물(100mL)을 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 100mL)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 건조(황산마그네슘)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 생성물 8D(0.32g, 42% 수율)를 수득하였다. C₂₄H₂₀N₂O₃BrF에 대한 M.S. 계산치: 483.33. 실측치:485.3.

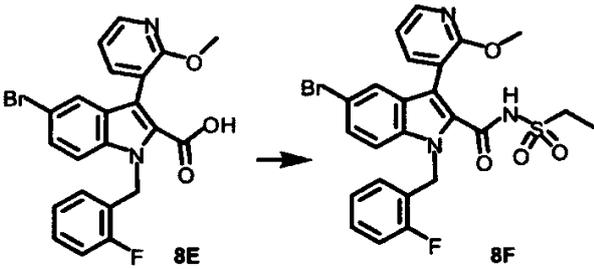
[0914] 단계 4:



[0915]

[0916] 메탄올(5mL) 중의 5-브로모-1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 8D(0.32g, 0.66mmol)의 용액에 수산화나트륨 일수화물(110mg, 2.64mmol)을 가하였다. 물(0.2mL)을 가하여 용해도를 개선시켰다. 생성된 현탁액을 실온에서 5분 동안 교반한 다음 마이크로파 반응기 속에 20분 동안(120℃, 고 전력) 두었다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 에틸 아세테이트(50mL) 및 물(50mL)을 잔류물에 가하였다. 수성 층을 수성 1N HCl 용액을 가하여 pH=2로 되도록 산성화시키고, NaCl 염으로 포화시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트(2 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(황산마그네슘)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 8E(93% 수율)를 수득하였다. C₂₂H₁₆N₂O₃BrF에 대한 M.S. 계산치: 455.28. 실측치:456.01 (M+H)⁺.

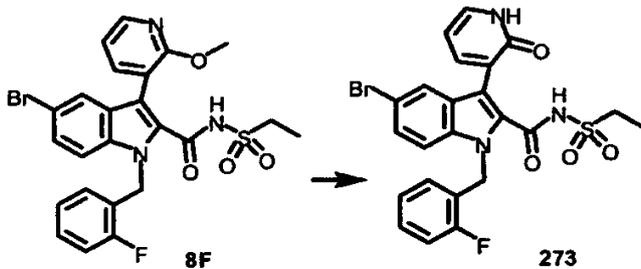
[0917] 단계 5:



[0918]

[0919] 5-브로모-1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산, 8E(0.11g, 0.24mmol)를 실온에서 테트라하이드로푸란(5mL)에 용해시켰다. 혼합물에 카보닐 디이미다졸(60mg, 0.36mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 75℃에서 1.5시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 에탄 설펜아미드(77mg, 0.75mmol) 및 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)헵트-7-엔(0.12mL, 0.75mmol)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(80mL), 테트라하이드로푸란(16mL) 및 1% 수성 인산(25mL)을 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트/THF(3:1)(60mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(황산마그네슘)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 설팅 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 8F(80mg, 60% 수율)를 수득하였다. C₂₄H₂₁N₃O₄FSBr에 대한 M.S. 계산치: 546.41. 실측치:547.93 (M+H)⁺.

[0920] 단계 6:



[0921]

[0922] 에탄설펜산 [5-브로모-1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카보닐]-아미드, 8F(80mg, 0.15mmol)를 튜브 속에서 1,4-디옥산 중의 4N HCl(4mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 속에서 90℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 조

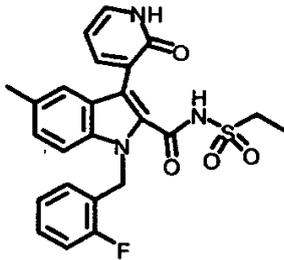
생성물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 273(55mg, 71% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 12.72 (bs, 2H), 7.82 & 7.80 (dd, J= 1.89 Hz & 6.94 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.83 Hz, 2H), 7.57 (d, J= 1.89 Hz, 1H), 7.49 & 7.48 (dd, J= 1.58 Hz & 8.83 Hz, 1H), 7.33 (q, J= 7.25 Hz & 7.88 Hz, 1H), 7.21 (t, J= 9.14 Hz, 1H), 7.08 (t, J= 7.57 Hz, 1H), 6.82 (t, J= 7.72 Hz, 1H), 6.59 (t, J= 6.62 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 1.02 (t, J= 7.25 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, d₆-DMSO) δ 163.04, 162.22, 160.79, 160.63, 158.66, 129.57, 129.51, 128.54, 128.51, 127.70, 127.56, 124.57, 124.44, 124.32, 122.69, 115.41, 115.24, 113.62, 113.27, 107.20, 54.84, 46.72, 7.36. C₂₃H₁₉BrFN₃O₄S에 대한 M.S. 계산치: 532.38. 실측치:534.3.

[0923]

실시예 9

[0924]

화합물 34의 제조

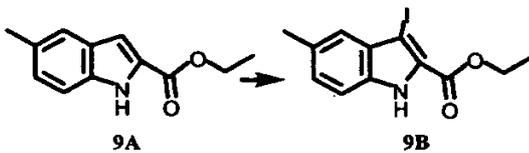


34

[0925]

[0926]

단계 1:



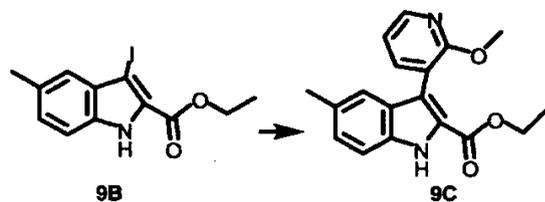
[0927]

[0928]

아세톤(200mL) 중의 에틸 5-메틸 인돌 카복실레이트, 9A(5.0g, 24.6mmol)의 용액에 N-요오도석신이미드(3.65g, 15.4mmol)를 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(200mL)에 용해시켰다. 혼합물을 포화 수성 나트륨 티오설파이트 용액(100mL)으로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(200mL)로 세척한 다음 건조(황산마그네슘)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 9B(7.62g, 94% 수율)를 수득하였다.

[0929]

단계 2:



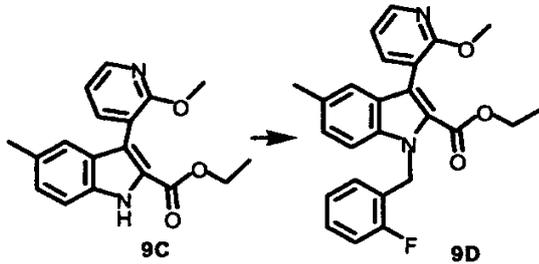
[0930]

[0931]

3-요오도-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 9B(7.62g, 23.2mmol)를 1,2-디메톡시에탄(100mL)에 용해시키고, PdCl₂(dppf)₂(1.89g, 2.32mmol)를 가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 질소 버블링에 의해 탈기시켰다. 제2 플라스크에서, 디메톡시에탄(50mL) 및 물(50mL) 중의 2-메톡시-3-피리딘 보론산(4.26g, 27.8mmol) 및 탄산칼륨(16.0g, 115.8mmol)의 혼합물을 5분 동안 질소 버블링에 의해 탈기시켰다. 이어서, 혼합물을 서서히 제1 플라스크로 옮겼다. 생성된 2상 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 90℃에서 4시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실온에서 물(100mL) 중의 아황산나트륨(5g)의 용액을 가하여 쉐킷시켰다. 에틸 아세테이트(200mL)를 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 300mL)로

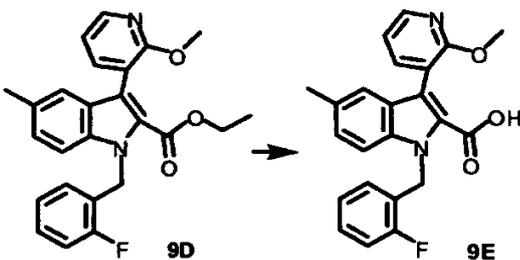
추출하였다. 합한 유기 층을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 9C(4.12g, 57% 수율)를 수득하였다. C₁₈H₁₈N₂O₃에 대한 M.S. 계산치: 310.35. 실측치:311.15 (M+H)⁺.

[0932] 단계 3:



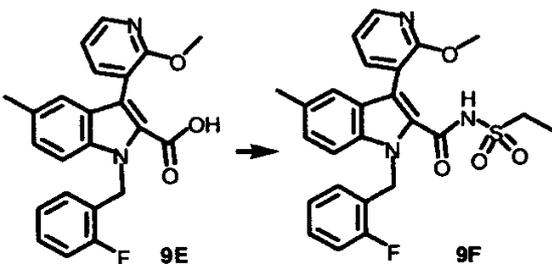
[0934] 3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 9C(0.70g, 2.25mmol)를 실온에서 DMF(25mL)에 용해시켰다. 혼합물에 2-플루오로벤질 브로마이드(0.68g, 3.60mmol) 및 탄산세슘(1.60g, 4.50mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. THF/에틸 아세테이트(1:3) 300mL 및 물 50mL를 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 THF/에틸 아세테이트(1:3) 100mL로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(3 X 100mL)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 9D(0.75g, 79% 수율)를 수득하였다. C₂₅H₂₃FN₂O₃에 대한 M.S. 계산치: 418.46. 실측치:419.27 (M+H)⁺.

[0935] 단계 4:



[0937] 메탄올(20mL) 중의 1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 9D(0.75g, 1.79mmol)의 용액에 수산화나트륨 일수화물(220mg, 5.24mmol)을 가하였다. 물(0.2mL)을 가하여 용해도를 개선시켰다. 생성된 현탁액을 실온에서 5분 동안 교반한 다음 마이크로파 반응기 속에서 20분 동안(120 °C, 고 전력) 두었다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물 30mL를 가하였다. 수성 층을 수성 1N HCl 용액을 가하여 pH=2로 되도록 산성화시키고, 혼합물을 THF/에틸 아세테이트(3:1) 100mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 9E(0.70g, 99% 수율)를 수득하였다. C₂₃H₁₉FN₂O₃에 대한 M.S. 계산치: 390.41. 실측치:391.2 (M+H)⁺.

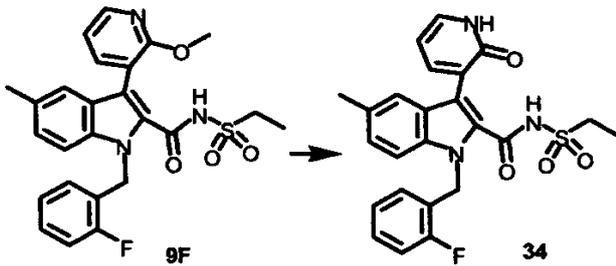
[0938] 단계 5:



[0940] 1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산, 9E(140mg, 0.36mmol)를 실온에서 테트라하이드로푸란(4mL)에 용해시켰다. 혼합물에 카보닐 디이미다졸(87mg, 0.54mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 75°C에서 1.5시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 에탄 설포아미드(114mg, 1.07mmol)

및 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)헵트-7-엔(0.16mL, 1.07mmol)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(100mL), 테트라하이드로푸란(20mL) 및 1% 수성 인산(25mL)을 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트/THF(3:1)(60mL)로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 9F(120mg, 70% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 8.20 & 8.19 (dd, J = 1.89 Hz & 5.04 Hz, 1H), 7.85 & 7.84 (dd, J = 1.89 Hz & 7.25 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.72 (t, J = 6.94 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (q, J = 7.25 Hz & 7.57 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.41 Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO) δ 161.51, 160.45, 160.24, 151.47, 145.48, 140.09, 135.79, 130.14, 129.40, 128.29, 126.61, 125.56, 124.61, 119.47, 116.61, 115.91, 115.22, 115.06, 114.23, 110.74, 54.84, 52.89, 48.63, 20.97, 7.17. C25H24FN3O4S에 대한 M.S. 계산치: 481.54. 실측치:482.3 (M+H) $^+$.

[0941] 단계 6:

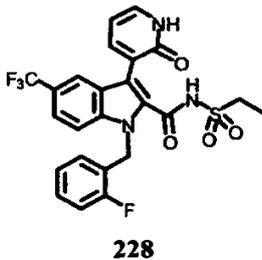


[0942]

[0943] 에탄설포산 [1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-메틸-1H-인돌-2-카보닐]-아미드, 9F(120mg, 0.25mmol)를 튜브 속에서 1,4-디옥산 중의 4N HCl(5mL)에 용해시켰다. 그후에 물(0.2mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 속에서 90°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 34(53mg, 46% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 12.75 (d, J = 7.88 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 4.41 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.34-3.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.03-0.99 (m, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, d_6 -DMSO) δ 162.59, 161.12, 160.55, 158.61, 144.16, 136.15, 135.57, 130.18, 129.28, 128.40, 127.14, 126.20, 124.88, 124.47, 119.62, 115.32, 115.15, 114.66, 110.74, 107.47, 66.92, 41.46, 20.94, 7.38. C24H22FN3O4S에 대한 M.S. 계산치: 467.51. 실측치:468.3 (M+H) $^+$.

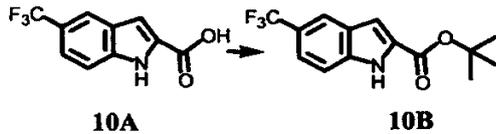
[0944] 실시예 10

[0945] 화합물 228의 제조



[0946]

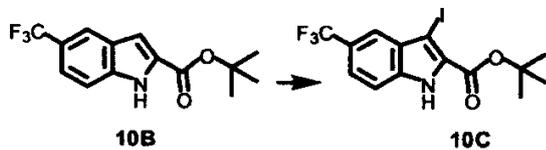
[0947] 단계 1:



[0948]

[0949] 실온에서 톨루엔(5.0mL) 중의 5-(트리플루오로메틸)인돌-2-카복실산, 10A(1.6g, 6.9mmol)의 용액에 N,N-디메틸포름아미드 디-3급-부틸 아세탈(5.0mL)을 가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 또 다른 분취량의 N,N-디메틸포름아미드 디-3급 부틸 아세탈(5mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 또 다른 12시간 동안 90℃로 가열하고, 실온으로 냉각시키며, 에틸 아세테이트(10mL)로 희석시켰다. 혼합물을 물(2 X 10mL) 및 염수로 각각 세척하였다. 분리된 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 10B(1.2g, 60% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 1.63 (s, 9H).

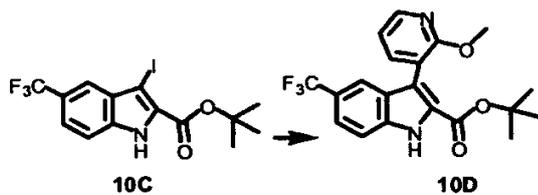
[0950] 단계 2:



[0951]

[0952] CHCl₃(25mL) 중의 5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르, 10B(1.2g, 4.2mmol)의 용액에 N-요오도석신이미드(946mg, 4.2mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 다음 이를 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물(100mL)에 희석시키고, EtOAc(200mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 갈색 잔류물을 최소량의 CH₂Cl₂에 넣고, 헥산으로 연마하였다. 생성물 10C를 여과 후 갈색 고체로서 분리하고, 진공에서 건조시켰다(1.23g, 72% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.34 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 1.68 (s, 9H).

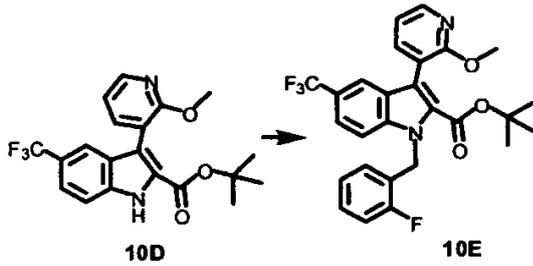
[0953] 단계 3:



[0954]

[0955] 질소 대기하에 DME(30mL) 중의 3-요오도-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르, 10C(1.23g, 3.0mmol)의 용액에 2-메톡시-3-피리딜 보론산(0.48g, 3.15mmol) 및 Pd(dppf)₂Cl₂(245mg, 0.3mmol)를 가하였다. 생성된 반응물을 실온에서 질소하에 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(12mL) 중의 탄산칼륨(1.6g, 12mmol)의 용액으로 처리하고, 생성된 용액을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc(200mL)로 희석시키고, 생성된 용액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 10D(820mg, 70% 수율)를 수득하였다. C₂₀H₁₉F₃N₂O₃에 대한 M.S. 실측치: 393.2 (M+H)⁺.

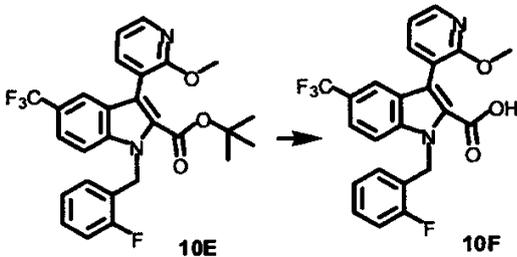
[0956] 단계 4:



[0957]

[0958] DMF(8mL) 중의 3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르, 10D(400mg, 1.02mmol)의 용액에 2-플루오로벤질 브로마이드(0.14mL, 1.12mmol) 및 탄산세슘(365mg, 1.12mmol)을 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(200mL) 및 물(100mL)을 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 물(2 x 100mL) 및 염수(50mL)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 결정화된 생성물 10E(100% 수율)를 수득하였다. C₂₇H₂₄F₄N₂O₃에 대한 M.S. 실측치: 501.11 (M+H)⁺.

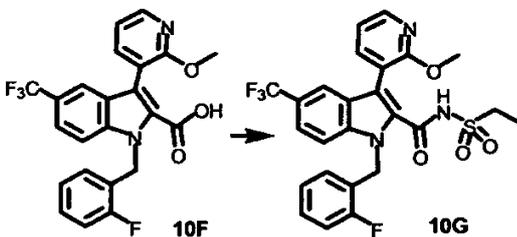
[0959] 단계 5:



[0960]

[0961] CH₂Cl₂ 중의 1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르, 10E(510mg, 1.02mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(3mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(200mL)에 용해시켰다. 에틸 아세테이트 용액을 물(4 x 50mL) 및 염수로 세척하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 화합물 10F(100% 수율)를 수득하였다. C₂₃H₁₆F₄N₂O₃에 대한 M.S. 실측치: 445.06 (M+H)⁺.

[0962] 단계 6:

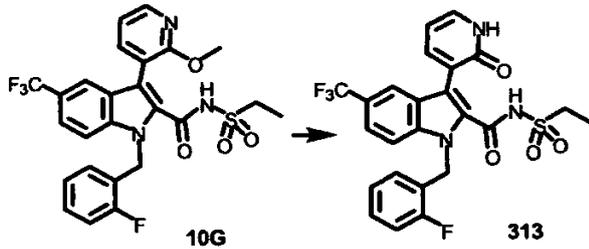


[0963]

[0964] 테트라하이드로푸란(2mL) 중의 1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카복실산, 10F(100mg, 0.23mmol)의 용액에 카보닐 디이미다졸(44mg, 0.27mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 70°C에서 아르곤 하에 1.5시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물에 설폰아미드(37mg, 0.34mmol) 및 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)헵타-7-엔(67uL, 0.45mmol)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(100mL) 및 2% 수성 인산(30mL)을 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 추가로 2% 수성 인산(2 x 30mL), 물(30mL) 및 염수로 각각 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 10G(76mg, 63% 수율)를 수득하였다. C₂₅H₂₁F₄N₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 535.91 (M+H)⁺;

557.89 (M+Na)⁺.

[0965] 단계 7:

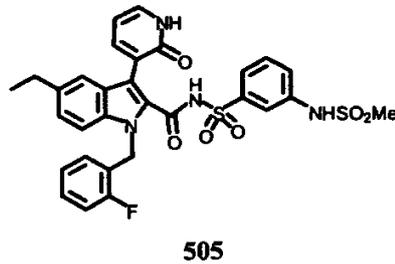


[0966]

[0967] 1,4-디옥산 중의 4N HCl(4mL) 및 5방울의 물 중의 에탄설포산 [1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-트리플루오로메틸-1H-인돌-2-카보닐]-아미드, 10G(76mg, 0.14mmol)의 용액을 밀봉된 튜브 속에서 90℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 228(37mg, 51% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7.92-7.76 (m, 4H), 7.64 (s, 2H), 7.33 (q, J= 7.32 Hz, 1H), 7.21 (t, J= 9.52 Hz, 1H), 7.08 (t, J= 7.32 Hz, 1H), 6.87 (t, J= 7.69 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.51-3.22 (m, 2H), 1.02 (t, J= 7.32 Hz, 3H). C₂₄H₁₉F₄N₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 522.22 (M+H)⁺.

[0968] 실시예 11

[0969] 화합물 505의 제조



[0970]

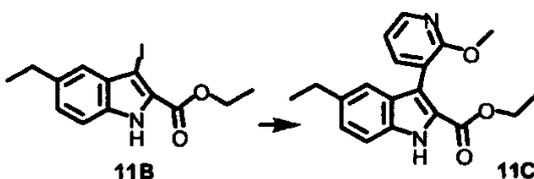
[0971] 단계 1:



[0972]

[0973] 실온에서 클로로포름(100mL) 중의 5-에틸인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 11A(5.0g, 23mmol)의 용액에 N-요오도 석신이미드(5.20g, 23mmol)를 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(200mL)에 용해시켰다. 혼합물을 물(100mL) 및 염수(60mL)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 11B(7.35g, 93% 수율)를 수득하였다. C₁₃H₁₄INO₂에 대한 M.S. 실측치: 343.94 (M+H)⁺.

[0974] 단계 2:

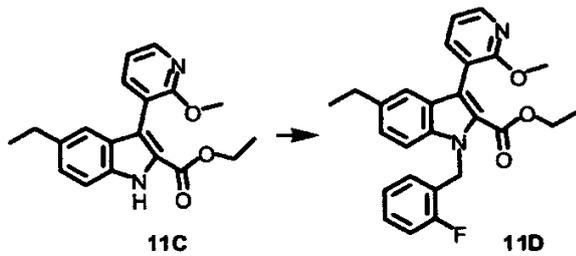


[0975]

[0976] 5-에틸-3-요오도-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 11B(7.35g, 21.4mmol)를 1,2-디메톡시에탄(150mL)에 용해

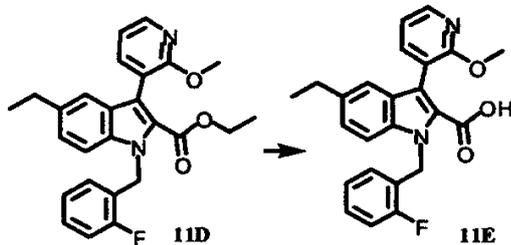
시켰다. PdCl₂(dppf)₂(1.72g, 0.21mmol)를 가하였다. 생성된 혼합물을 95℃에서 0.5시간 동안 환류시켰다. 혼합물에 물(50mL) 중의 2-메톡시-3-피리딘 보론산(9.60g, 63mmol) 및 탄산칼륨(8.7g, 63mmol)의 용액을 서서히 가하였다. 생성된 2상 혼합물을 95℃에서 1시간 동안 격렬하게 교반한 다음 이를 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시키고, 물(200mL) 중의 아황산나트륨(15g)의 용액으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 300mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 11C(5.0g, 74% 수율)를 수득하였다. C₁₉H₂₀N₂O₃에 대한 M.S. 실측치: 325.06 (M+H)⁺.

[0977] 단계 3:



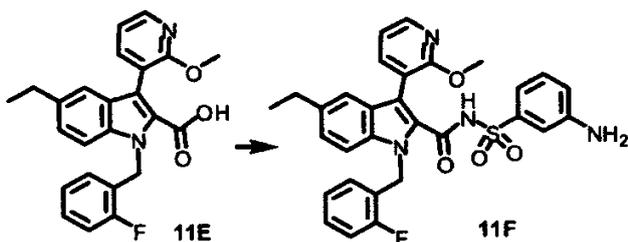
[0978] 5-에틸-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 11C(500mg, 1.54mmol)를 실온에서 DMF(20mL)에 용해시켰다. 혼합물에 2-플루오로벤질 클로라이드(224mg, 1.54mmol) 및 탄산세슘(502mg, 1.54mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(100mL) 및 물(50mL)을 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 50mL)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 11D(665mg, 100% 수율)를 수득하였다.

[0980] 단계 4:



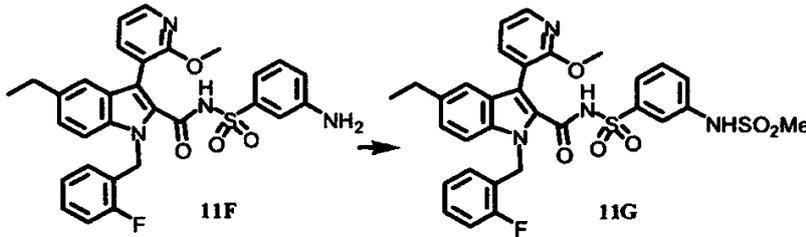
[0981] THF(50mL) 중의 5-에틸-1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 11D(665mg, 1.54mmol)의 용액에 물(15mL) 중의 수산화나트륨(220mg, 9.24mmol)의 용액을 가하였다. 생성된 현탁액을 출발 물질이 모두 소모될 때까지 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 에틸 아세테이트(50mL) 및 물(50mL)을 잔류물에 가하였다. 수성 층을 수성 1N HCl 용액을 가하여 pH=2로 되도록 산성화시키고, NaCl 염으로 포화시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트(2 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 11E(620mg, 100% 수율)를 수득하였다. C₂₄H₂₁N₂O₃F에 대한 M.S. 실측치: 405.28 (M+H)⁺.

[0983] 단계 5:



[0985] 5-에틸-1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산, 11E(100mg, 0.25mmol)를 실온에서 테트라하이드로푸란(10mL)에 용해시켰다. 혼합물에 카보닐 디이미다졸(49mg, 0.30mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 75℃에서 1시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 3-아미노벤젠설포나미드(52mg, 0.30mmol) 및 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)헵텐-7-엔(46mg, 0.30mmol)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트(80mL) 및 1% 수성 인산(25mL)을 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 60mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 11F(30mg, 21% 수율)를 수득하였다.

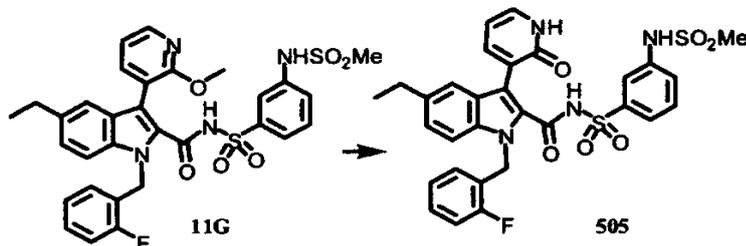
[0986] 단계 7:



[0987]

[0988] THF(5mL) 및 피리딘(1mL) 중의 3-아미노-N-[5-에틸-1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카보닐]-벤젠설포나미드, 11F(30mg, 0.05mmol)의 용액에 ClSO_2Me 를 서서히 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시켰다. 혼합물을 수성 1N HCl 용액(20mL) 및 염수(20mL)로 각각 세척하였다. 분리된 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 11G(30mg, 94% 수율)를 수득하였다.

[0989] 단계 8:

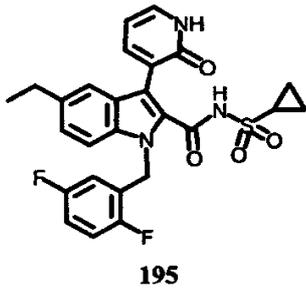


[0990]

[0991] 디옥산(3mL) 중의 N-[5-에틸-1-(2-플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카보닐]-3-메탄설포닐아미노-벤젠설포나미드, 11G(30mg, 0.05mmol)의 용액에 HCl(1mL)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 속에서 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 505(10mg, 34% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, J= 7.88 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 7.88 Hz, 1H), 7.54 (t, J= 8.35 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (q, J= 6.94 Hz & 6.62 Hz, 2H), 7.02 (t, J= 9.46 Hz, 1H), 6.90 (t, J= 7.57 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (q, J= 7.25 Hz & 7.57 Hz, 2H), 1.24 (t, J= 7.57 Hz, 3H). $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}_2$ 에 대한 M.S. 실측치: 623.3 (M+H) $^+$.

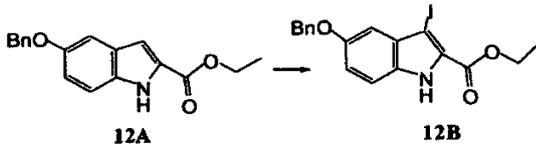
[0992] 실시예 12

[0993] 화합물 195의 제조



[0994]

[0995] 단계 1:

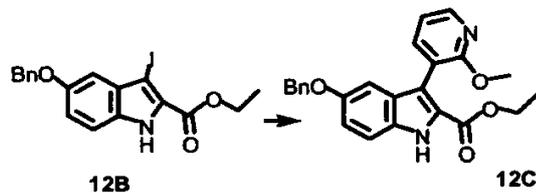


[0996]

[0997] 아세톤(300mL) 중의 에틸 5-OBn 인돌 카복실레이트(12A, 10.0g, 33.9mmol)의 용액에 N-요오도석신이미드(8.0g, 33.8mmol)를 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(300mL)에 용해시켰다. 혼합물을 포화 수성 나트륨 티오설피드 용액(200mL)으로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 X 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 12B(100% 수율)를 수득하였다. C₁₈H₁₆INO₃에 대한 M.S. 실측치: 421.89 (M+H)⁺.

[0998]

단계 2:

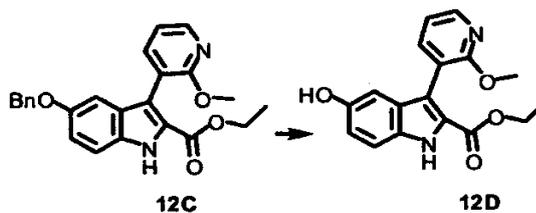


[0999]

[1000] 5-벤질옥시-3-요오도-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 12B(10.8g, 24.1mmol)를 1,2-디메톡시에탄(300mL)에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)₂(2.0g, 2.45mmol)를 가하였다. 생성된 혼합물을 5분 동안 질소 버블링에 의해 탈기시킨 다음 이를 90°C로 가열하고 15분 동안 교반하였다. 제2 플라스크에서, 디메톡시에탄(100mL) 및 물(100mL) 중의 2-메톡시-3-피리딘 보론산(4.3g, 28.1mmol) 및 탄산칼륨(16.7g, 121mmol)의 혼합물을 5분 동안 질소 버블링에 의해 탈기시켰다. 이어서, 혼합물을 3회로 나누어 제1 플라스크로 옮겼다. 생성된 2상 혼합물을 90°C에서 3.5시간 동안 격렬하게 교반한 다음 이를 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 실온에서 물(200mL) 중의 아황산 나트륨(15g)의 용액을 가하여 퀀칭시켰다. 에틸 아세테이트(300mL)를 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 300mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(황산마그네슘)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 12C(7.37g, 76% 수율)를 수득하였다. C₂₄H₂₂N₂O₄에 대한 M.S. 실측치: 403.1 (M+H)⁺.

[1001]

단계 3:

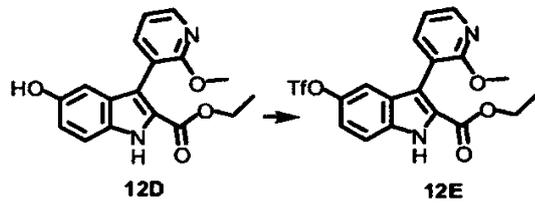


[1002]

[1003] 무수 EtOH 중의 5-벤질옥시-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 12C(4.2g, 10.4mmol)의 용액에 5% Pd-C(2.0g)를 가하였다. 플라스크를 진공화시킨 다음 H₂ 가스를 충전하였다. 반응 혼

합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 팔라듐 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, MeOH/THF(1:1)100mL로 세척하였다. 수집된 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물 12D(3.25g, 100% 수율)를 수득하였다. C17H16N2O4에 대한 M.S. 실측치: 313.2 (M+H)⁺.

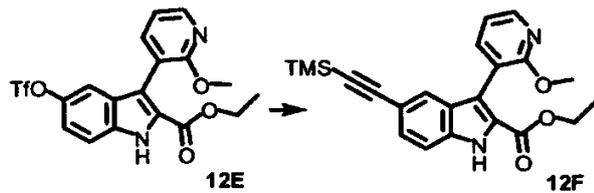
[1004] 단계 4:



[1005]

[1006] 디클로로메탄(100mL) 중의 5-하이드록시-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 12D(3.2g, 10.4mmol) 및 트리에틸 아민(4.0mL, 28.7mmol)의 혼합물에 $\text{PhN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ (5.4g, 15.1mmol)를 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 디클로로메탄(100mL)으로 희석시키고, 수성 1N 탄산나트륨 용액(2 x 100mL)으로 세척하였다. 분리된 수용액을 다시 디클로로메탄(100mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 12E(4.12g, 88% 수율)를 수득하였다. C18H15F3N2O6S에 대한 M.S. 실측치: 445.2 (M+H)⁺.

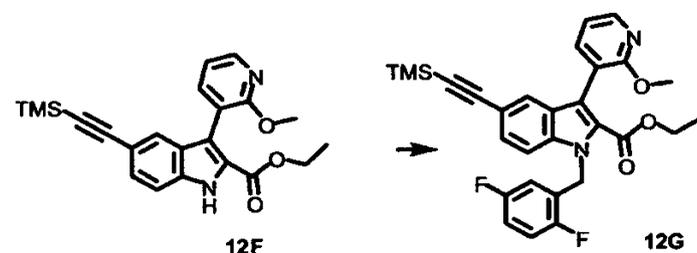
[1007] 단계 5:



[1008]

[1009] DMF(48mL) 중의 3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-트리플루오로메탄설포닐옥시-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 12E(1.0g, 2.25mmol), TMS 아세틸렌(2.0mL, 14.4mmol) 및 $\text{nBu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ (0.92g, 2.49mmol)의 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (160mg, 0.23mmol), CuI(130mg, 0.68mmol) 및 트리에틸아민(2.1mL, 15.1mmol)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 속에서 65°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50mL) 및 EtOAc(100mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 x 100mL)로 세척한 다음 이를 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 12F(100% 수율)를 수득하였다. C22H24N2O3Si에 대한 M.S. 실측치: 393.3 (M+H)⁺.

[1010] 단계 6:

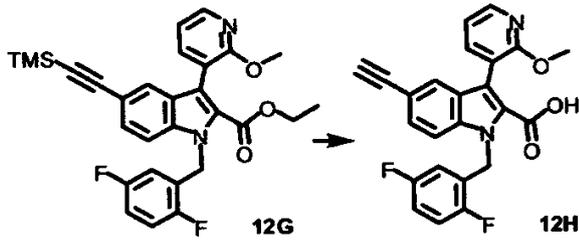


[1011]

[1012] 3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-트리메틸실라닐에티닐-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 12F(0.76g, 1.94mmol)를 실온에서 DMF(40mL)에 용해시켰다. 혼합물에 2,5-디플루오로벤질 브로마이드(0.60g, 2.9mmol) 및 탄산세슘(1.1g, 3.38mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. THF/에틸 아세테이트(1:3) 300mL 및 물 50mL을 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 100mL)로 세척하였다. 분리된 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 12G(0.65g, 81% 수율)를 수득하였다. C29H28F2N2O3Si에 대한 M.S. 실측치:

519.3 (M+H)⁺.

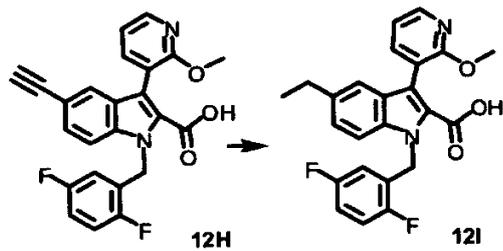
[1013] 단계 7:



[1014]

[1015] 메탄올(12mL) 및 THF(5mL) 중의 1-(2,5-디플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-트리메틸실라닐에티닐-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 12G(0.65g, 1.25mmol)의 용액에 수산화나트륨 일수화물(220mg, 5.24mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 5분 동안 교반한 다음 마이크로파 반응기 속에서 20분 동안(120℃, 고 전력) 두었다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 물 30mL를 가하였다. 수성 층을 수성 1N HCl 용액을 가하여 pH=2로 되도록 산성화시키고, 혼합물을 THF/에틸 아세테이트(3:1) 100mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 12H(100% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.32 & 8.30 (dd, J= 2.20 Hz & 5.13 Hz, 1H), 7.75 & 7.73 (dd, J= 2.20 Hz & 7.32 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, J= 9.52 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 8.79 Hz, 1H), 7.09-6.88 (m, 4H), 6.47-6.42 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 1H).

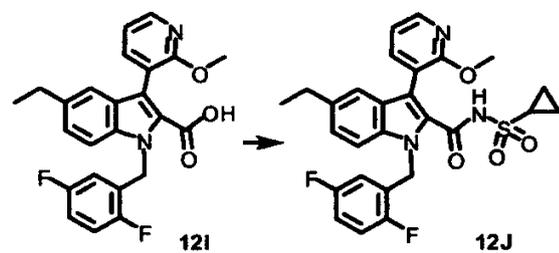
[1016] 단계 8:



[1017]

[1018] 무수 EtOH 및 THF 중의 1-(2,5-디플루오로-벤질)-5-에티닐-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산, 12H(0.57g, 1.25mmol)의 용액에 5% Pd-C(200mg)를 가하였다. 플라스크를 진공화시킨 다음 H₂ 가스를 충전하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 팔라듐 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, MeOH/THF(1:1) 100mL로 세척하였다. 수집된 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물 12I(100% 수율)를 수득하였다. C₂₄H₂₀F₂N₂O₃에 대한 M.S. 실측치: 423.05 (M+H)⁺.

[1019] 단계 9:

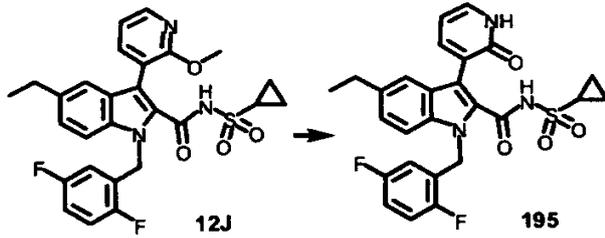


[1020]

[1021] 1-(2,5-디플루오로-벤질)-5-에틸-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산, 12I(140mg, 0.36mmol)를 실온에서 테트라하이드로푸란(5mL)에 용해시켰다. 혼합물에 카보닐 디이미다졸(78mg, 0.48mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 75℃에서 1시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 사이클로프로필 설포나미드(89mg, 0.74mmol) 및 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)헵텐-7-엔(0.12mL, 0.80mmol)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(150mL) 및 5% 수성 인산(100mL)을 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 60mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물

12J(155mg, 80% 수율)를 수득하였다. C₂₇H₂₅F₂N₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 526.06 (M+H)⁺.

[1022] 단계 10:

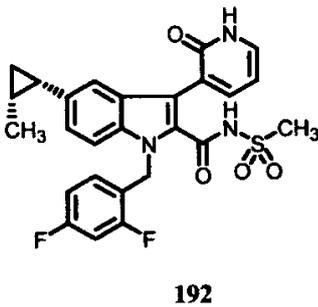


[1023]

[1024] 사이클로프로판설폰산 [1-(2,5-디플루오로-벤질)-5-에틸-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카보닐]-아미드, 12J(155mg, 0.30mmol)를 튜브 속에서 1,4-디옥산 중의 4N HCl(6mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 속에서 90°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 195(57mg, 38% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 12.79 (s, 1H), 12.73 (s, 1H), 7.82 (d, J= 6.62 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 5.04 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 8.51 Hz, 1H), 7.33-7.15 (m, 4H), 6.64-6.60 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.66 (q, J= 7.25 Hz & 7.57 Hz, 2H), 1.17 (t, J= 7.57 Hz, 3H), 0.98 (d, J= 5.99 Hz, 4H). C₂₆H₂₃F₂N₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 512.18 (M+H)⁺.

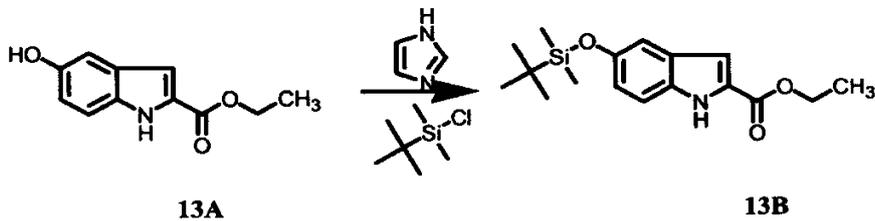
[1025] 실시예 13

[1026] 화합물 192의 제조



[1027]

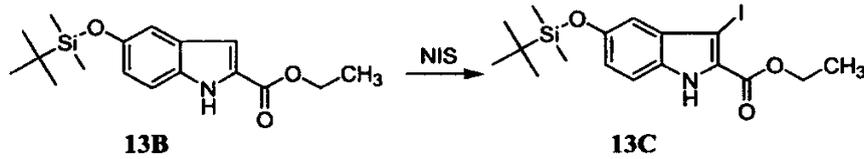
[1028] 단계 1:



[1029]

[1030] 디클로로메탄 300mL 중의 에틸 5-하이드록시-1H-인돌-2-카복실레이트(13A, 6.0g; 29.24mmol)의 용액을 이미다졸 (4.0eq, 7.96g) 및 3급-부틸디메틸실릴 클로라이드(2.0eq, 8.82g)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 소량의 샘플(1mL)을 반응 혼합물로부터 취하고, 디클로로메탄(10mL)으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 용매를 증발시키고, NMR 분석한 결과 모든 출발 물질이 소모된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(300mL)으로 희석시키고, 물(2 x 100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 13B(9.20g; 98%)를 백색 고체로서 수득하였다.

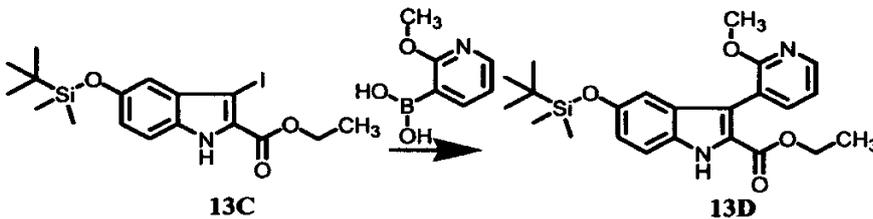
[1031] 단계 2:



[1032]

[1033] 클로로포름 300mL 중의 에틸 5-3급-부틸디메틸실릴옥시-1H-인돌-2-카복실레이트 13B(9.0g)의 용액을 빙냉시키고, N-요오도석신이미드(1.1eq, 6.97g)로 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 작은 분취량을 NMR 분석한 결과, 출발 물질이 완전히 전환된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(300mL)으로 희석시키고, 수성 포화 나트륨 티오설파이트(150mL), 수성 포화 중탄산 나트륨(150mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 13C(11.58g; 92%)를 백색 고체로서 수득하였다. C₁₇H₂₄INO₃Si에 대한 M.S. 실측치: 446.36 (M+H)⁺.

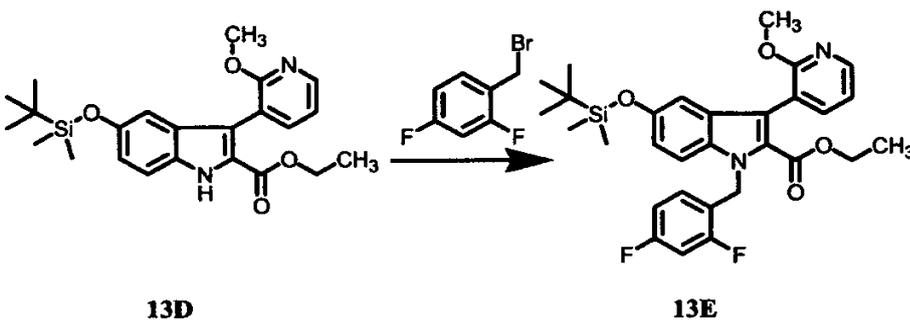
[1034] 단계 3:



[1035]

[1036] 2-메톡시-3-피리딘 보론산(1.05eq, 3.27g)을 1,2-디메톡시에탄 100mL 중의 화합물 13C(9.06g; 20.345mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 탈기(진공/아르곤 수세)시키고, PdCl₂(dppf)₂(10mol%, 1.66g)를 가하고, 생성된 오렌지색 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 탄산칼륨의 용액(4.0eq, 1M 용액 81mL)을 가하고, 생성된 갈색 용액을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(600mL)로 희석시키고, 수성 포화 중탄산나트륨(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 2개의 동일한 분획으로 나누고, 각각을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 75-M 컬럼; 구배: hexan 중의 0 내지 30 % 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 13D를 백색 고체(6.76g; 65%)로서 수득하였다. C₂₃H₃₀N₂O₄Si에 대한 M.S. 실측치: 427.56 (M+H)⁺.

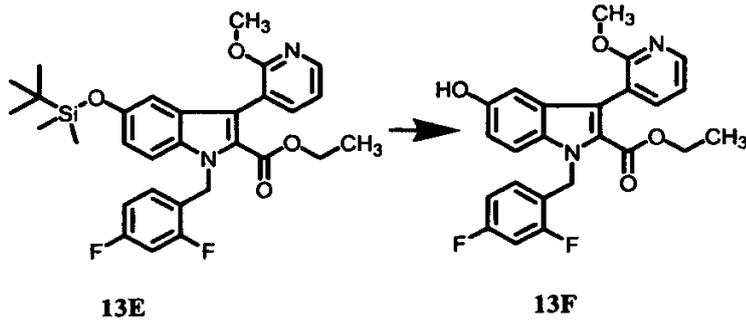
[1037] 단계 4:



[1038]

[1039] 무수 THF 50mL 중의 인돌 유도체 13D(6.5g, 15.237mmol)의 용액을 무수 THF 50mL 중의 수소화나트륨(1.3eq, 광유 중의 60% 현탁액 792mg)의 빙냉 현탁액에 가하였다. 생성된 용액을 10분 동안 교반한 다음 2,4-디플루오로벤질 브로마이드(1.3eq, 2.54mL, d 1.613)를 가하였다. 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.2eq, 1.12g)를 반응 혼합물에 가하고, 교반을 18시간 동안 계속하였다(0 내지 25°C의 온도). 반응물을 물(10mL)을 가하여 퀀칭시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(500mL)로 희석시켰다. 유기 층을 물(2 x 100mL) 및 염수(80mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 13E를 바람직하지 않은 비스-N,0-디플루오로벤질 생성물로 오염된 무색 발포체로서 수득하였다. 조 혼합물을 추가로 정제하지 않고서 후속 반응에 사용하였다. C₃₀H₃₄N₂O₄Si에 대한 M.S. 실측치: 553.65 (M+H)⁺.

[1040] 단계 5:



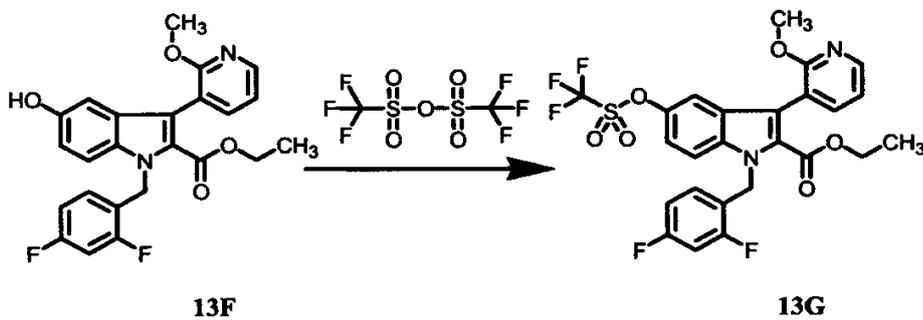
[1041]

[1042]

THF 100mL 중의 조 실릴에테르 13E(15.237mmol; 8.4g)의 용액(주의: 화합물 13E는 비스-N,O-디플루오로벤질 화합물로서 확인된 불순물을 함유한다)을 빙냉시키고, 약 1.0당량의 TBAF(THF 중의 1.0M 용액 15mL)로 처리하였다. 혼합물의 색상이 즉시 황록색으로 되며, 5분후 TLC(헥산 중의 30% 에틸 아세테이트) 결과 더 이상 출발 물질이 남아있지 않은 것으로 나타났다. 혼합물을 에틸 아세테이트(500mL)로 희석시키고, 물(100mL), 수성 포화 중탄산나트륨(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 75-M 컬럼; 구매: 헥산 중의 10 내지 50% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 13F를 백색 고체(5.8g; 2단계에 대해 88%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9.09 (s, 1H), 8.17 & 8.16 (dd, J = 2.20 & 5.13 Hz, 1H), 7.71 & 7.69 (dd, J = 1.46 & 7.32 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 10.98 Hz, 1H), 7.10- 7.06 (m, 1H), 6.97 (dt, J = 8.79 & 2.20 Hz, 1H), 6.88 & 6.86 (dd, J = 8.79 & 2.20 Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.67 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.32 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 0.85 (t, J = 7.32 Hz, 3H).

[1043]

단계 6:

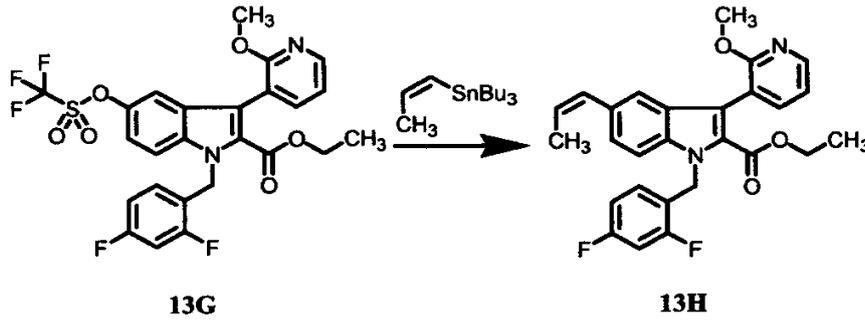


[1044]

[1045]

무수 디클로로메탄 20mL 중의 1-(2,4-디플루오로-벤질)-5-하이드록시-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 13F(2.0g; 4.56mmol)의 용액을 빙냉시키고, 피리딘(4mL) 및 트리플산 무수물(2.1eq, 1.61mL, d 1.677)로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 촉매량의 4-디메틸아미노 피리딘으로 처리하였다. 냉욕을 제거하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. TLC(헥산 중의 10% 에틸 아세테이트) 결과, 더 이상 출발 물질이 남아있지 않은 것으로 나타났으며, 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL)로 희석시키고, 물(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 40-M 컬럼; 구매: 헥산 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 13G(2.50g; 96%)를 무색 오일로서 수득하였다. C₂₅H₁₉F₅N₂O₆S에 대한 MS 실측치: 571.12 (M+H)⁺.

[1046] 단계 7:



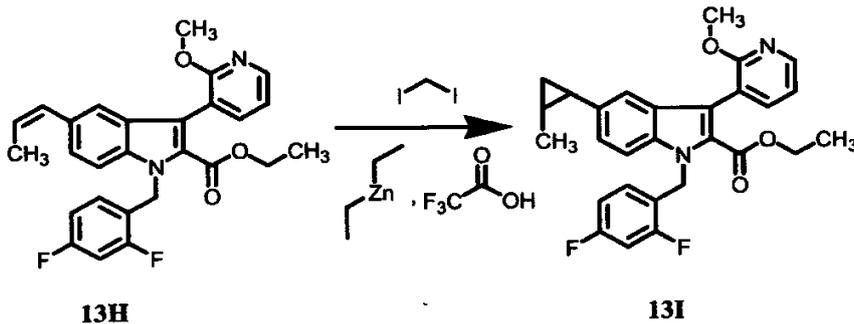
[1047]

[1048]

THF 10mL 중의 1-(2,4-디플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-트리플루오로메탄설포닐옥시-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 13G(650mg; 1.13mmol)의 용액을 염화리튬(7.0eq, 336mg) 및 (Z)-1-프로페닐트리부틸 스타난(1.5eq, 0.51mL, d 1.1)으로 처리하였다. 혼합물을 탈기(진공/질소 수세)시키고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 가하였다(10mol%, 130mg). 반응 혼합물을 70°C로 가열하고, 밤새 교반하였다. TLC(헥산 중의 10% 에틸 아세테이트) 및 MS 분석 결과, 출발 물질이 완전히 전환된 것으로 나타났다. 혼합물을 에틸 아세테이트(80mL)로 희석시키고, 물(10mL), 10% 수성 수산화암모늄(10mL), 물(10mL) 및 염수(10mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 25-M 컬럼; 구배: 헥산 80mL에 이어 헥산 중의 0 내지 25% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 13H(400mg; 77%)를 무색 오일로서 수득하였다. C27H24F2N2O3에 대한 MS 실측치: 463.30 (M+H)⁺.

[1049]

단계 8:

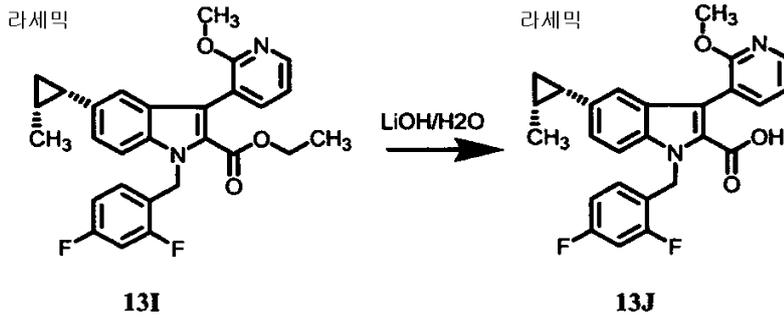


[1050]

[1051]

0°C(빙수욕)에서 무수 디클로로메탄 2mL 중의 디에틸아연(10.0eq, 헵탄 중의 1M 용액 3.9mL)의 격렬하게 교반된 용액에 디클로로메탄 0.5mL 중의 트리플루오로아세트산(10.0eq, 0.299mL, d 1.480)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 디클로로메탄 0.5mL 중의 디요오도메탄(10.0eq, 0.31mL, d 3.325)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 무수 디클로로메탄 1mL 중의 1-(2,4-디플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-프로프-Z-에닐-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 13H(180mg; 0.389mmol)의 용액을 가하였다. 반응물을 0°C에서 교반하고, TLC 및 MS 분석으로 모니터링하였다(주의: 출발 물질 및 생성물의 Rf는 상이한 용매 시스템에서 동일하다). 4시간 후, 반응물을 수성 포화 중탄산나트륨(10mL)을 가하여 퀀칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL)로 추출하였다. 유기 층을 수성 1M HCl(10mL), 수성 포화 중탄산나트륨(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 12-S 컬럼, 구배: 헥산 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 13I를 무색 오일로서 수득하였다. C28H26F2N2O3에 대한 M.S. 실측치: 477.26 (M+H)⁺.

[1052] 단계 9:



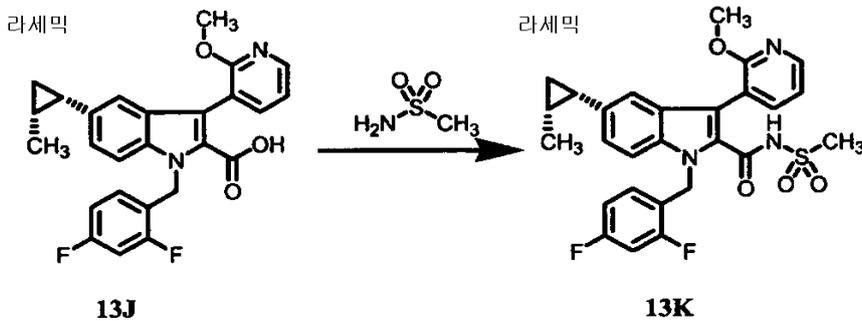
[1053]

[1054]

5:1:1 THF/물/메탄올 혼합물 10mL 중의 1-(2,4-디플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-(2-시스-메틸-사이클로프로필)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 13I(230mg; 0.482mmol)의 용액을 수산화나트륨 일수화물 (5.0eq, 101mg)로 처리하였다. 혼합물을 5시간 동안 50℃로 가열하였다. TLC(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트) 결과, 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 혼합물을 수성 1M HCl(40mL)로 희석시키고, 생성물을 디클로로메탄(3 x 25mL)에 넣었다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 13J(205mg; 95% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1055]

단계 10:



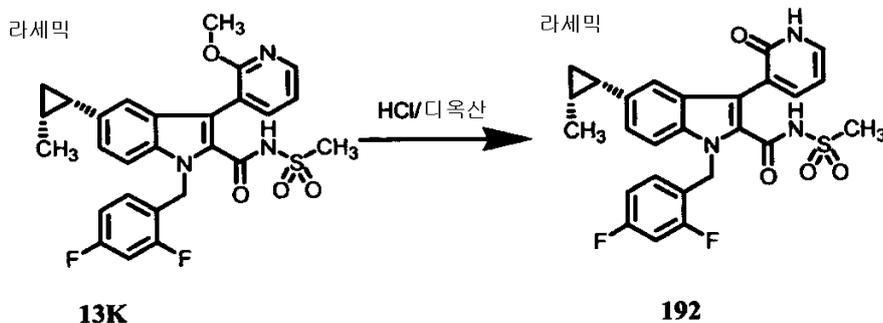
[1056]

[1057]

무수 THF 5mL 중의 1-(2,4-디플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-(2-시스-메틸-사이클로프로필)-1H-인돌-2-카복실산 13J(100mg; 0.222mmol)의 용액을 카보닐 디이미다졸(1.25eq, 45mg)로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 70℃로 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 메탄설폰아미드(1.25eq, 26mg) 및 DBU(1.5eq, 0.049mL, d 1.018)를 가하고, 혼합물을 밤새 70℃로 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(60mL)로 희석시키고, 수성 1M HCl(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 25-S 실리카겔 컬럼, 구배: 디클로로메탄 중의 0 내지 20% 아세톤)를 사용하여 정제하여 화합물 13K(85mg; 73%)를 백색 고체로서 수득하였다. C₂₇H₂₅F₂N₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 526.16 (M+H)⁺.

[1058]

단계 11:



[1059]

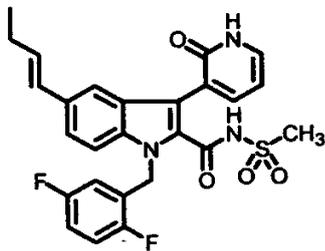
[1060]

N-[1-(2,4-디플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-(2-메틸-사이클로프로필)-1H-인돌-2-카보닐]-메탄설폰아미드 13K(0.152mmol)를 디옥산 중의 4M HCl 용액 3mL에 용해시켰다. 메탄올(1mL)을 가하고, 용액을 밀봉된 튜브 속에서 90℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 백색 고체로서 수득하였

다. 샘플(1mg)을 DMF 0.5mL에 용해시키고, 다음 조건하에서 분석용 HPLC에서 분석하였다: 컬럼: Delta Pak; C18, 5 μ m, 300A; 150 x 3.9 mm I.D.; 유속: 1mL/min; 구배: 5분 동안 물 중의 40% 아세토니트릴에 이어 25분에 걸쳐 80%로 증가시킨다. 생성물을 다음의 조건하에서 semi-prep HPLC에서 정제하였다: 컬럼: Delta Pak, C18, 5 μ m, 300A; 300 x 30 mm I.D.; 유속: 30mL/min; 구배: 20분 동안 물 중의 50% 아세토니트릴에 이어 30분에 걸쳐 80%로 증가시킨 다음 10분 동안 정지시킨다. MS 분석에 따라 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 아세토니트릴 및 물을 제거하여 화합물 192(30mg; 40%)를 백색 고체로서 수득하였다. C26H23F2N3O4S에 대한 MS 실측치: 512.06 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7.78 & 7.76 (dd, J = 2.20 & 6.59 Hz, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.52 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.62-6.58 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.11-1.10 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 1H), 0.68-0.67 (m, 3H), 0.56-0.52 (m, 1H).

[1061] 실시예 14

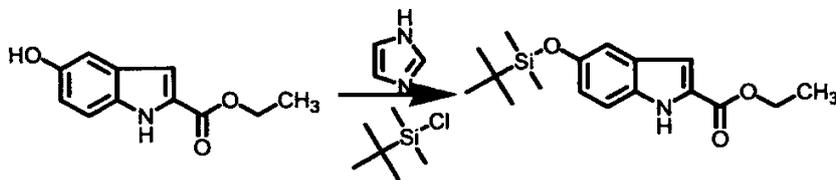
[1062] 화합물 194의 제조



194

[1063]

[1064] 단계 1:



14A

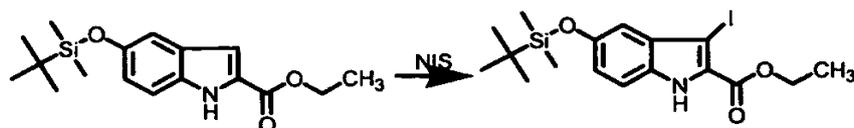
14B

[1065]

[1066] 디클로로메탄 300mL 중의 에틸 5-하이드록시-1H-인돌-2-카복실레이트 14A(6.0g; 29.24mmol)의 용액을 이미다졸 (4.0eq, 7.96g) 및 3급-부틸디메틸실릴 클로라이드(2.0eq, 8.82g)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 소량의 샘플(1mL)을 반응 혼합물로부터 취하고, 디클로로메탄(10mL)으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 용매를 증발시키고, NMR 분석한 결과 모든 출발 물질이 소모된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(300mL)으로 희석시키고, 물(2 x 100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 14B(9.20g; 98%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1067]

단계 2:



14B

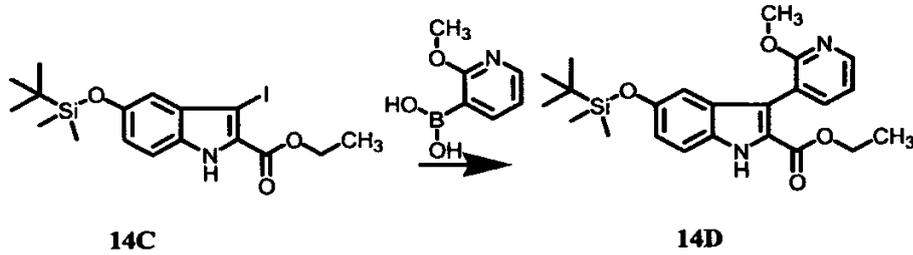
14C

[1068]

[1069] 클로로포름 300mL 중의 에틸 5-3급-부틸디메틸실릴옥시-1H-인돌-2-카복실레이트 14B(9.0g)의 용액을 빙냉시키고, N-요오도석신이미드(1.1eq, 6.97g)로 처리하였다. 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 소량의 분취량을 NMR 분석한 결과, 출발 물질이 완전히 전환된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(300mL)으로 희석시키고, 수성 포화 나트륨 티오설파이트(150mL), 수성 포화 중탄산

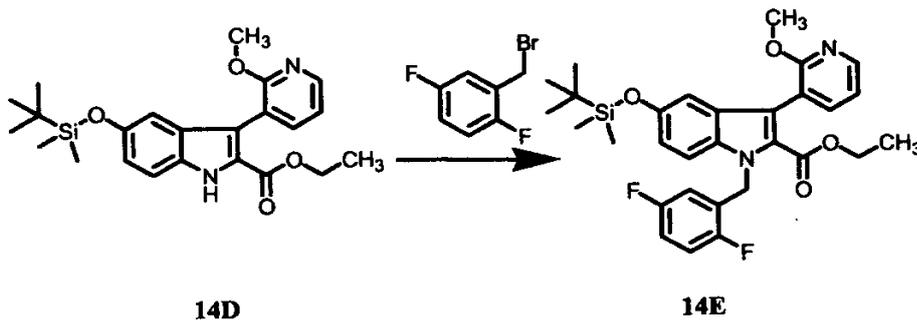
나트륨(150mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 14C(11.58g; 92%)를 백색 고체로서 수득하였다. C₁₇H₂₄INO₃Si에 대한 M.S. 실측치: 446.36 (M+H)⁺.

[1070] 단계 3:



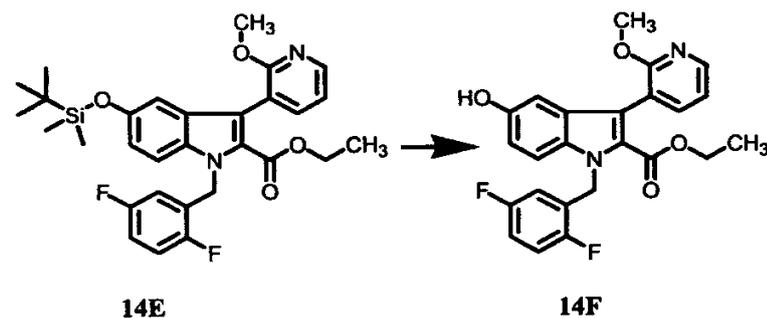
[1071] 2-메톡시-3-피리딘 보론산(1.05eq, 3.27g)을 1,2-디메톡시에탄 100mL 중의 화합물 14C(9.06g; 20.345mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 탈기(진공/아르곤 수세)시키고, PdCl₂(dppf)₂(10mol%, 1.66g)를 가하고, 생성된 옐로우색 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 탄산칼륨의 용액(4.0eq, 1M 용액 81mL)을 가하고, 생성된 갈색 용액을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(600mL)로 희석시키고, 수성 포화 중탄산나트륨(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 2개의 동일한 분획으로 나누고, 각각을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 75-M 컬럼; 구배: 헥산 중의 0 내지 30% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 14D를 백색 고체(6.76g; 65%)로서 수득하였다. C₂₃H₃₀N₂O₄Si에 대한 M.S. 실측치: 427.56 (M+H)⁺.

[1073] 단계 4:



[1074] 무수 THF 50mL 중의 인돌 유도체 14D(6.5g, 15.237mmol)의 용액을 무수 THF 50mL 중의 수소화나트륨(1.3eq, 광 유 중의 60% 현탁액 792mg)의 빙냉 현탁액에 가하였다. 생성된 용액을 10분 동안 교반한 다음 2,5-디플루오로 벤질 브로마이드(1.3eq, 2.54mL, d 1.613)를 가하였다. 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드(0.2eq, 1.12 g)를 반응 혼합물에 가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다(0 내지 25°C의 온도). 반응물을 물(10mL)을 가하여 켄칭시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(500mL)로 희석시켰다. 유기 층을 물(2 x 100mL) 및 염수(80mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 14E를 바람직하지 않은 비스-N,0-디플루오로벤질 생성물로 오염된 무색 발포체로서 수득하였다. 조 혼합물을 추가로 정제하지 않고서 후속 반응에 사용하였다.

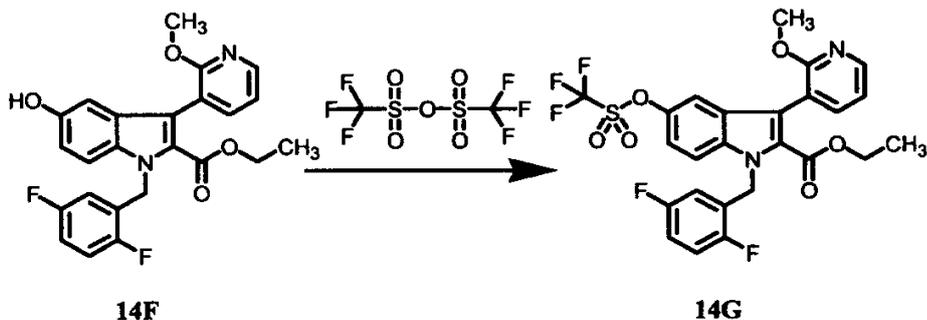
[1076] 단계 5:



[1077]

[1078] THF 100mL 중의 조 실릴에테르 14E(15.237mmol; 8.4g)의 용액(주의: 14E는 비스-N,O-디플루오로벤질 화합물로서 확인된 불순물을 함유한다)을 냉각시키고, 약 1.0당량의 TBAF(THF 중의 1.0M 용액 15mL)로 처리하였다. 혼합물의 색이 즉시 황록색으로 되며, 5분 후 TLC(헥산 중의 30% 에틸 아세테이트) 결과, 더 이상의 출발 물질이 남아있지 않은 것으로 나타났다. 혼합물을 에틸 아세테이트(500mL)로 희석시키고, 물(100mL), 수성 포화 중탄산나트륨(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 75-M 컬럼; 구배: 헥산 중의 10 내지 50% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 14F를 백색 고체(5.8g; 2단계에 대해 88%)로서 수득하였다.

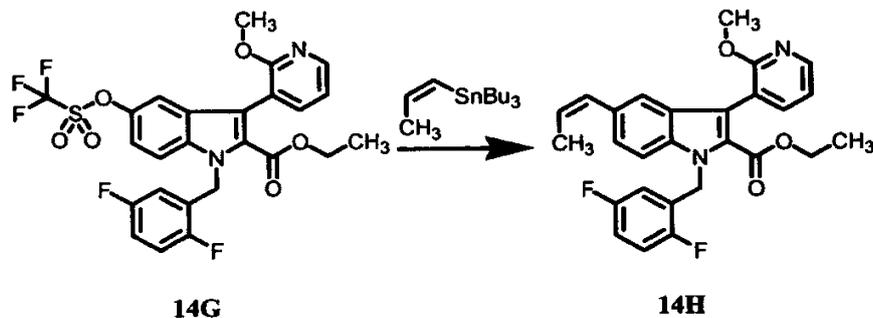
[1079] 단계 6:



[1080]

[1081] 무수 디클로로메탄 20mL 중의 1-(2,5-디플루오로-벤질)-5-하이드록시-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 14F(2.0g; 4.56mmol)의 용액을 냉각시키고, 피리딘(4mL) 및 트리플산 무수물(2.1eq, 1.61mL, d 1.677)로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 촉매량의 4-디메틸아미노 피리딘으로 처리하였다. 냉욕을 제거하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. TLC(헥산 중의 10% 에틸 아세테이트) 결과, 더 이상 출발 물질이 남아있지 않은 것으로 나타났으며, 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL)로 희석시키고, 물(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 40-M 컬럼; 구배: 헥산 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 14G(2.50g; 96%)를 무색 오일로서 수득하였다.

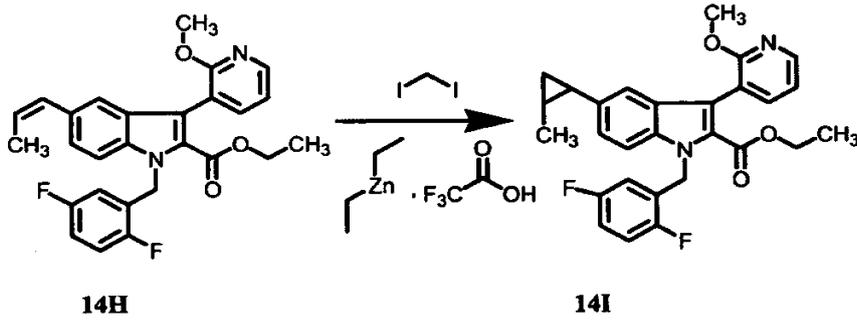
[1082] 단계 7:



[1083]

[1084] THF 10mL 중의 1-(2,5-디플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-트리플루오로메탄설포닐옥시-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 14G(650mg; 1.13mmol)의 용액을 염화리튬(7.0eq, 336mg) 및 (Z)-1-프로페닐트리부틸 스타난(1.5eq, 0.51mL, d 1.1)으로 처리하였다. 혼합물을 탈기(진공/질소 수세)시키고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 가하였다(10mol%, 130mg). 반응 혼합물을 70°C로 가열하고, 밤새 교반하였다. TLC(헥산 중의 10% 에틸 아세테이트) 및 MS 분석 결과, 출발 물질이 완전히 전환된 것으로 나타났다. 혼합물을 에틸 아세테이트(80mL)로 희석시키고, 물(10mL), 10% 수성 수산화암모늄(10mL), 물(10mL) 및 염수(10mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 25-M 컬럼; 구배: 헥산 80mL에 이어 헥산 중의 0 내지 25% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 14H(400mg; 77%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1085] 단계 8:



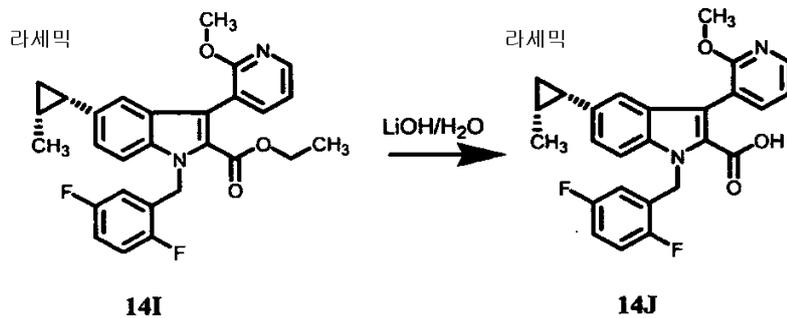
[1086]

[1087]

0℃(빙수욕)에서 무수 디클로로메탄 2mL 중의 디에틸아연(10.0eq, 헵탄 중의 1M 용액 3.9mL)의 격렬하게 교반된 용액에 디클로로메탄 0.5mL 중의 트리플루오로아세트산(10.0eq, 0.299mL, d 1.480)의 용액을 가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 디클로로메탄 0.5mL 중의 디요오도메탄(10.0eq, 0.31mL, d 3.325)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 무수 디클로로메탄 1mL 중의 1-(2,5-디플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-프로프-Z-에닐-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 14H(180mg; 0.389mmol)의 용액을 가하였다. 반응물을 0℃에서 교반하고, TLC 및 MS 분석(주의: 출발 물질 및 생성물의 Rf는 상이한 용매 시스템에서 동일하다)으로 모니터링하였다. 4시간 후, 반응물을 수성 포화 중탄산나트륨(10mL)을 가하여 켄칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL)로 추출하였다. 유기 층을 수성 1M HCl(10mL), 수성 포화 중탄산나트륨(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 12-S 컬럼, 구매: 헥산 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 14I를 무색 오일로서 수득하였다.

[1088]

단계 9:



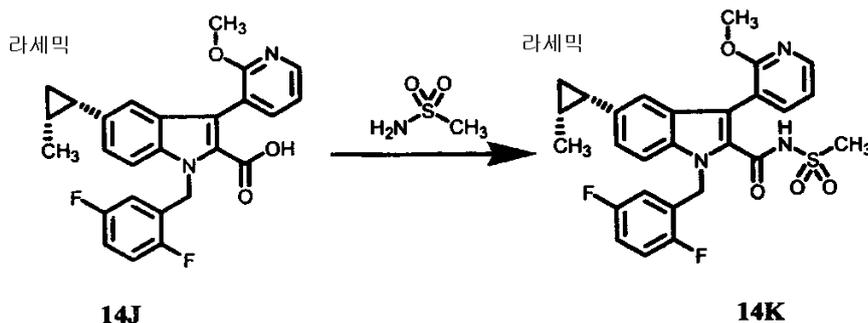
[1089]

[1090]

5:1:1 THF/물/메탄올 혼합물 10mL 중의 1-(2,5-디플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-(2-시스-메틸-사이클로프로필)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 14I(230mg; 0.482mmol)의 용액을 수산화나트륨 일수화물(5.0eq, 101mg)로 처리하였다. 혼합물을 5시간 동안 50℃로 가열하였다. TLC(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트) 결과, 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 혼합물을 수성 1M HCl(40mL)로 희석시키고, 생성물을 디클로로메탄(3 x 25mL)에 넣었다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 14J(205mg; 95%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1091]

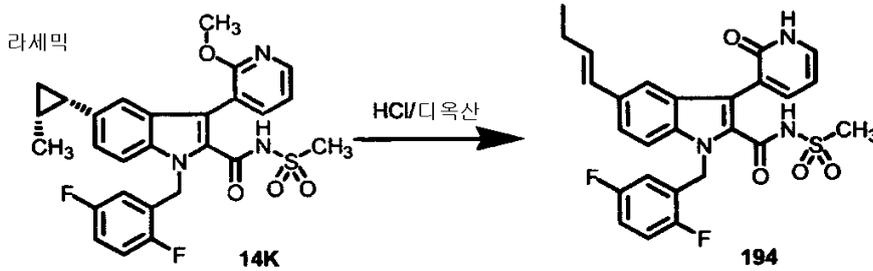
단계 10:



[1092]

[1093] 무수 THF 5mL 중의 1-(2,5-디플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-(2-시스-메틸-사이클로프로필)-1H-인돌-2-카복실산 14J(100mg; 0.222mmol)의 용액을 카보닐 디이미다졸(1.25eq, 45mg)로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 70℃로 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 메탄설폰아미드(1.25eq, 26mg) 및 DBU(1.5eq, 0.049mL, d 1.018)를 가하고, 혼합물을 밤새 70℃로 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(60mL)로 희석시키고, 수성 1M HCl(10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 25-S 실리카겔 컬럼, 구배: 디클로로메탄 중의 0 내지 20% 아세톤)를 사용하여 정제하여 화합물 14K(85mg; 73%)를 백색 고체로서 수득하였다. C₂₇H₂₅F₂N₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 526.22 (M+H)⁺.

[1094] 단계 11

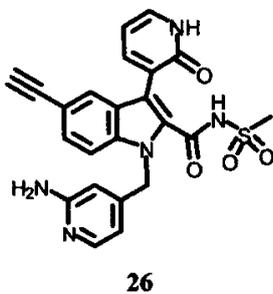


[1095]

[1096] N-[1-(2,4-디플루오로-벤질)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-(2-메틸-사이클로프로필)-1H-인돌-2-카보닐]-메탄설폰아미드 14K(0.152mmol)를 디옥산 중의 4M HCl 용액 3mL에 용해시켰다. 메탄올(1mL)을 가하고, 용액을 밀봉된 튜브 속에서 90℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물 백색 고체로서 수득하였다. 샘플(1mg)을 DMF 0.5mL에 용해시키고, 다음의 조건하에서 분석용 HPLC에서 분석하였다: 컬럼: Delta Pak; C18, 5 μ m, 300A; 150 x 3.9 mm I.D.; 유속: 1ml/min; 구배: 5분 동안 물 중의 40% 아세트니트릴에 이어 25분에 걸쳐 80%로 증가시킴. 생성물을 다음의 조건하에서 semi-prep HPLC로 정제하였다: 컬럼: Delta Pak, C18, 5 μ m, 300A; 300 x 30 mm I.D.; 유속: 30mL/min; 구배: 20분 동안 물 중의 50% 아세트니트릴에 이어 30분에 걸쳐 80%로 증가시킨 다음 10분 동안 정지시킴. MS 분석에 따라 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 아세트니트릴 및 물을 제거하여 백색 고체로서의 주 생성물, 및 화합물 194로서 확인된 부 생성물을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7.84 & 7.82 (dd, J = 2.20 & 7.32 Hz, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.55 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.60 (t, J = 6.59 Hz, 2H), 6.46-6.42 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.16 (오중항, J = 6.59 & 7.32 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.32 Hz, 3H). C₂₆H₂₃F₂N₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 512.16 (M+H)⁺.

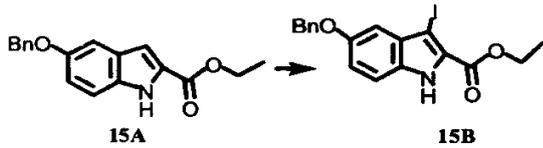
[1097] 실시예 15

[1098] 화합물 26의 제조



[1099]

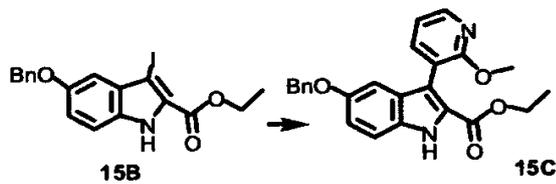
[1100] 단계 1:



[1101]

[1102] 에틸 5-벤질옥시인돌-2-카복실레이트, 15A(5.0g, 16.9mmol)를 실온에서 아세톤(400mL)에 용해시켰다. 혼합물에 N-요오도석신이미드(4.0g, 16.9mmol)를 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(300mL)에 용해시켰다. 혼합물을 포화 수성 나트륨 티오설파이트 용액(100mL)으로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 X 150mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 15B(100% 수율)를 수득하였다. C₁₈H₁₆INO₃에 대한 M.S. 실측치: 421.89 (M+H)⁺.

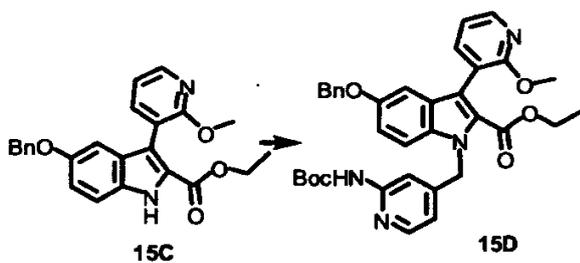
[1103] 단계 2:



[1104]

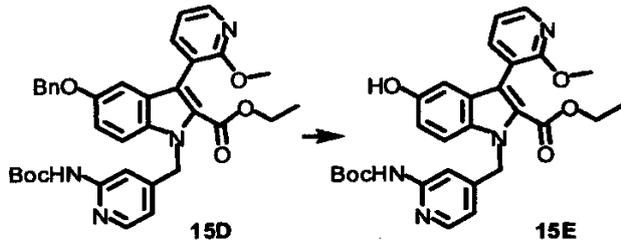
[1105] 5-벤질옥시-3-요오도-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 15B(4.0g, 9.48mmol)를 1,2-디메톡시에탄(90mL)에 용해시켰다. PdCl₂(dppf)₂(775mg, 0.95mmol)를 가하였다. 생성된 혼합물을 5분 동안 아르곤 버블링에 의해 탈기시킨 다음 이를 90℃로 가열하고 30분 동안 교반하였다. 제2 플라스크에서, 디메톡시에탄(30mL) 및 물(30mL) 중의 2-메톡시-3-피리딘 보론산(1.95g, 11.4mmol) 및 탄산칼륨(6.6g, 47.8mmol)의 혼합물을 5분 동안 아르곤 버블링에 의해 탈기시켰다. 이어서, 혼합물을 3회로 나누어 제1 플라스크로 옮겼다. 생성된 2상 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 격렬하게 교반한 다음 이를 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 실온에서 물(400mL) 중의 아황산나트륨(10g)의 용액을 가하여 켄칭시켰다. 에틸 아세테이트(500mL)를 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 500mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 15C(3.2g, 84% 수율)를 수득하였다. C₂₄H₂₂N₂O₄에 대한 M.S. 실측치: 403.2 (M+H)⁺.

[1106] 단계 3:



[1107]

[1108] 5-벤질옥시-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 15C(2.0g, 4.96mmol)를 실온에서 DMF(60mL)에 용해시켰다. 혼합물에 (4-브로모메틸-피리딘-2-일)-카바미산 3급-부틸 에스테르(1.4g, 4.88mmol) 및 탄산세슘(3.6g, 11.0mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(200mL) 및 물(150mL)을 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 150mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 15D(1.95g, 65% 수율)를 수득하였다. C₃₅H₃₆N₄O₆에 대한 M.S. 실측치: 609.4 (M+H)⁺.



[1109]

[1110]

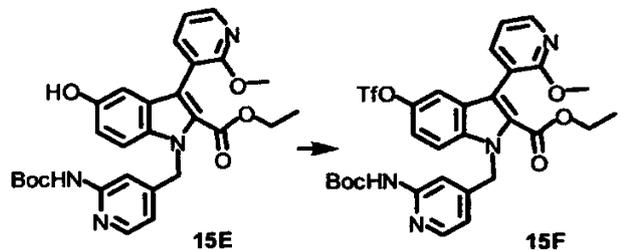
단계 4:

[1111]

EtOH 중의 5-벤질옥시-1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-피리딘-4-일메틸)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 15D(1.90g, 3.12mmol)의 용액에 10% Pd-C(1.0g)를 가하였다. 플라스크를 진공화시킨 다음, H₂ 가스로 충전하였다. 반응 혼합물을 실온에서 H₂ 가스하에 3시간 동안 교반하였다. 팔라듐 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, MeOH/THF(1:1) 100mL로 세척하였다. 수집된 여액을 감압하에 농축시켜 조 생성물 15E(1.54g, 95% 수율)를 수득하였다. C28H30N4O6에 대한 M.S. 실측치: 519.5 (M+H)⁺.

[1112]

단계 5:



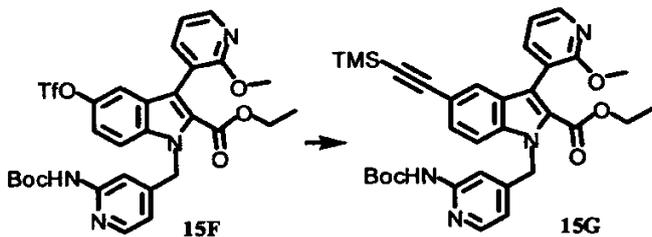
[1113]

[1114]

디클로로메탄(50mL) 중의 1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-피리딘-4-일메틸)-5-하이드록시-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 15E(1.54g, 2.97mmol) 및 트리에틸 아민(1.0mL, 7.17mmol)의 혼합물에 PhN(SO₂CF₃)₂(1.35g, 3.78mmol)를 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0°C 내지 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 디클로로메탄(100mL)로 희석시키고, 수성 1N 탄산나트륨 용액(2 x 50mL)으로 세척하였다. 분리된 수용액을 디클로로메탄(100mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 15F(1.55g, 80% 수율)를 수득하였다. C29H29F3N4O8S에 대한 M.S. 실측치: 651.5 (M+H)⁺.

[1115]

단계 6:

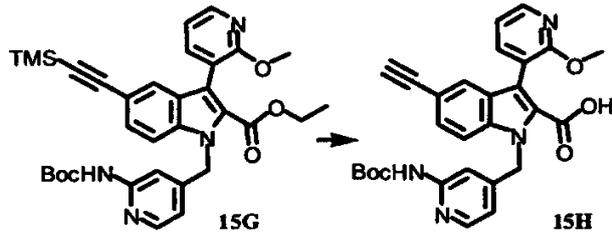


[1116]

[1117]

DMF(20mL) 중의 1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-피리딘-4-일메틸)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-트리플루오로메탄설포닐옥시-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 15F(600mg, 0.92mmol), TMS 아세틸렌(0.65mL, 4.69mmol) 및 nBu₄N⁺I⁻(409mg, 1.11mmol)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂(65mg, 0.09mmol), CuI(53mg, 0.28mmol) 및 트리에틸 아민(0.65mL, 4.66mmol)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 속에서 65°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(90mL) 및 EtOAc(150mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 90mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 x 50mL)로 세척한 다음 이를 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 15G(514mg, 93% 수율)를 수득하였다. C33H38N4O5Si에 대한 M.S. 실측치: 599.5 (M+H)⁺.

[1118] 단계 7:



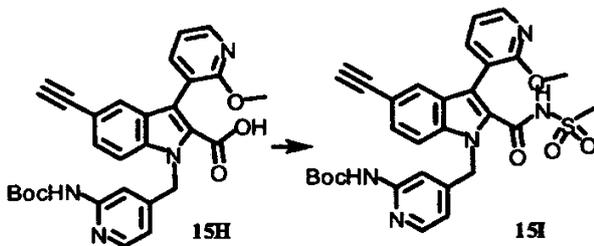
[1119]

[1120]

물(3mL) 및 THF(3mL) 중의 1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-피리딘-4-일메틸)-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-5-트리메틸실릴알라닐-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르, 15G(251mg, 0.42mmol)의 용액에 수성 1N 수산화나트륨 용액(1.3mL)을 가하였다. 생성된 현탁액을 70°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 층을 수성 1N HCl 용액을 가하여 pH=2로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50mL) 및 물(30mL)로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 THF/에틸 아세테이트(1:1) 50mL로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 15H(191mg, 91% 수율)를 수득하였다. C28H26N4O5에 대한 M.S. 실측치: 499.4 (M+H)⁺.

[1121]

단계 8:



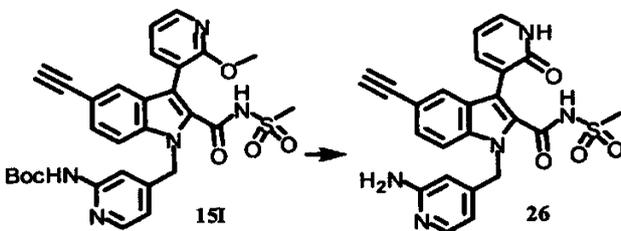
[1122]

[1123]

1-(2-3급-부톡시카보닐아미노-피리딘-4-일메틸)-5-에틸닐-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산, 15H(128mg, 0.26mmol)를 실온에서 테트라하이드로푸란(5mL)에 용해시켰다. 혼합물에 카보닐 디이미다졸(50mg, 0.31mmol)을 가하였다. 생성된 현탁액을 75°C에서 1시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시키고, 이어서 메틸설포나미드(49mg, 0.52mmol) 및 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)헵텐-7-엔(0.08mL, 0.52mmol)을 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(50mL), 테트라하이드로푸란(10mL) 및 1% 수성 인산(15mL)을 반응 혼합물에 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트/THF(3:1)(40mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 15I(80mg, 54% 수율)를 수득하였다. C29H29N5O6S에 대한 M.S. 실측치: 576.20 (M+H)⁺.

[1124]

단계 9:



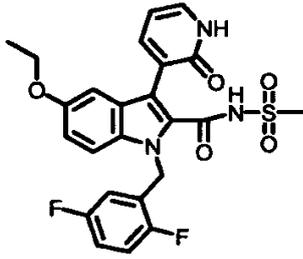
[1125]

[1126]

클로로포름 중의 {4-[5-에틸닐-2-메탄설포닐아미노카보닐-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-인돌-1-일메틸]-피리딘-2-일}-카바미산 3급-부틸 에스테르, 15I(5mg, 0.01mmol)의 용액을 TMSI(3.5μL, 0.03mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH(1mL)로 켄칭시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 화합물 26을 수득하였다. C23H19N5O4S에 대한 M.S. 실측치: 462.3 (M+H)⁺.

[1127] 실시예 16

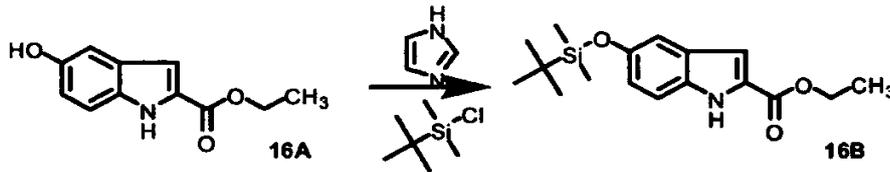
[1128] 화합물 156의 제조



156

[1129]

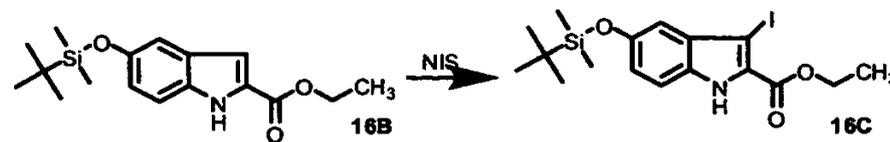
[1130] 단계 1:



[1131]

[1132] 디클로로메탄 300mL 중의 에틸 5-하이드록시-1H-인돌-2-카복실레이트 16A(10.0g; 48.73mmol)의 용액을 이미다졸 (4.0eq, 13.27g) 및 3급-부틸디메틸실릴 클로라이드(2.0eq, 14.69g)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 소량의 샘플(1mL)을 반응 혼합물로부터 취하고, 디클로로메탄(10mL)으로 희석시키고, 물로 세척하였다. 용매를 증발시키고, NMR 분석한 결과, 모든 출발 물질이 소모된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(300mL)으로 희석시키고, 물(2 x 200mL) 및 염수(200mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 16B(15.75g)를 백색 고체로서 수득하였다.

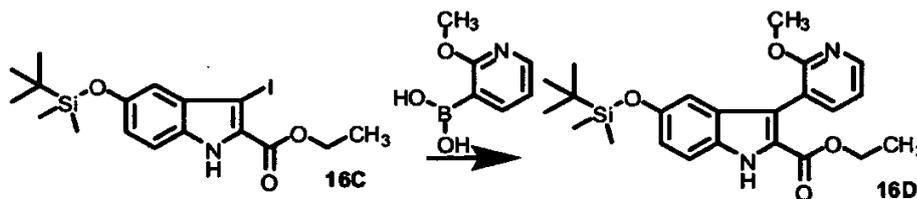
[1133] 단계 2:



[1134]

[1135] 클로로포름 500mL 중의 에틸 5-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-1H-인돌-2-카복실레이트 16B(15.6g)의 용액을 빙냉시키고, N-요오도석신이미드(1.1eq, 12.06g)로 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 소량의 분취량을 NMR 분석한 결과, 출발 물질이 완전히 전환된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(300mL)으로 희석시키고, 수성 포화 나트륨 티오설페이트(200mL), 수성 포화 중탄산나트륨(200mL) 및 염수(200mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 16C(19.47g; 90%)를 백색 고체로서 수득하였다. C₁₇H₂₄IN₃Si에 대한 M.S. 실측치: 446.36 (M+H)⁺.

[1136] 단계 3:

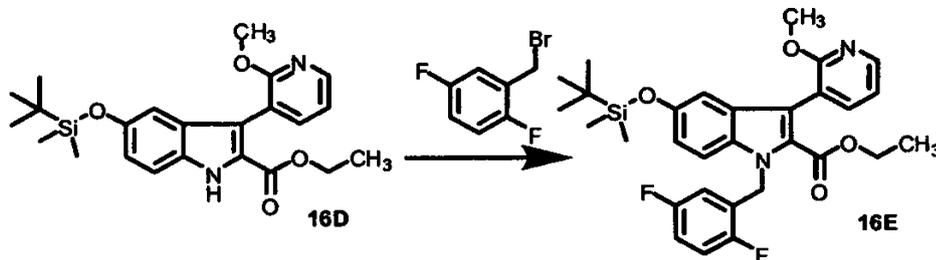


[1137]

[1138] 2-메톡시-3-피리딘 보론산(1.05eq, 6.99g)을 1,2-디메톡시에탄 500mL 중의 화합물 16C(19.4g; 43.55mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 탈기(진공/아르곤 수세)시키고, PdCl₂(dppf)₂(5mol%, 1.78g)를 가하고, 생성된 오렌지색 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 탄산칼륨의 용액(4.0eq, 수성 1M 용액) 174mL를 가하고, 생성된 갈색 용액을 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에

틸 아세테이트(1L)로 희석시키고, 염수(200mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 2개의 동일한 분획으로 나누고, 각각을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 75-M 컬럼; 구배: 헥산 중의 0 내지 35% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 16D를 백색 고체(14.5g; 80%)로서 수득하였다. C₂₃H₃₀N₂O₄Si에 대한 M.S. 실측치: 427.56 (M+H)⁺.

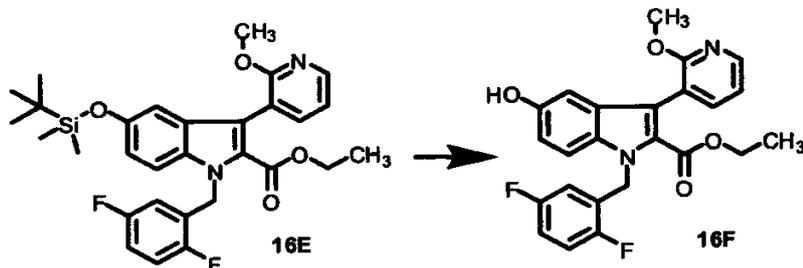
[1139] 단계 4:



[1140]

[1141] 무수 DMF 90mL 중의 인돌 유도체 16D(4.0g, 9.376mmol)의 용액을 빙냉시키고, 2,5-디플루오로벤질 브로마이드(1.1eq, 1.32mL, d 1.613) 및 탄산세슘(3.0eq, 9.16g)으로 처리하였다. 혼합물의 색상이 황색으로 되며, 빙수욕을 제거하였다. 촉매량의 테트라부틸암모늄 요오다이드(대략 20mg)를 가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하며, 이때 색상이 녹색으로 되며, TLC(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트) 결과 더 이상 출발 물질이 남아있지 않은 것으로 나타났다. 반응물을 물(10mL)을 가하여 쉐킷시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(400mL)로 희석시켰다. 유기 층을 물(3 x 80mL) 및 염수(80mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 16E를 수득하였다. 조 혼합물을 추가로 정제하지 않고 후속 반응에 사용하였다.

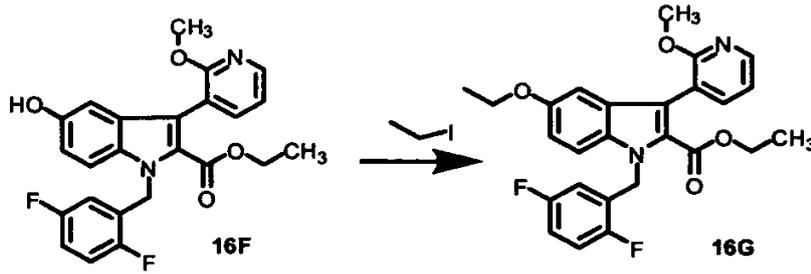
[1142] 단계 5:



[1143]

[1144] THF 100mL 중의 조 실릴에테르 16E(9.376mmol)의 용액을 빙냉시키고, 약 1.0당량의 TBAF(THF 중의 1.0M 용액 9.3mL)로 처리하였다. 혼합물의 색상이 즉시 황록색으로 되며, 5분 후 TLC(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트) 결과 더 이상 출발 물질이 남아있지 않은 것으로 나타났다. 혼합물을 에틸 아세테이트(400mL)로 희석시키고, 물(100mL), 수성 포화 중탄산나트륨(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 75-M 컬럼; 구배: 헥산 중의 10 내지 50% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 16F를 백색 고체(3.81g; 94%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9.12 (s, 1H), 8.18 & 8.17 (dd, J = 1.46 & 5.13 Hz, 1H), 7.74 & 7.72 (dd, J = 2.20 & 7.32 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.52 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.32 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 0.845 (t, J = 7.32 Hz, 3H).

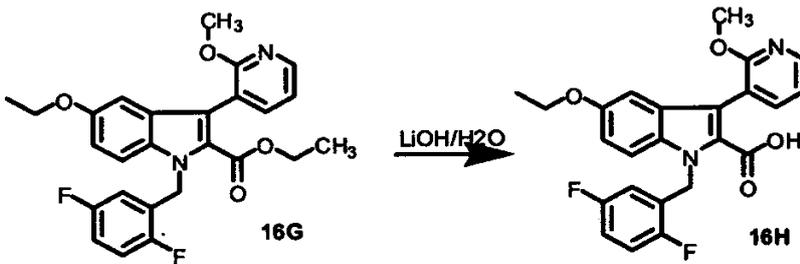
[1145] 단계 6:



[1146]

[1147] 무수 DMF 10mL 중의 1-(2,5-디플루오로-벤질)-5-하이드록시-3-(2-메톡시-피리딘-3-일)-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르 16F(600mg; 1.368mmol)의 용액을 냉각시키고, 요오도에탄(3.0eq, 0.34mL, d 1.950) 및 탄산세슘 (2.5eq, 1.11g)으로 처리하였다. 생성된 황색 용액을 50°C에서 30분 동안 교반하며, 이때 TLC(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트) 결과 더 이상 출발 물질이 남아있지 않은 것으로 나타나며, 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시키고, 물(3 x 20mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 25-M 컬럼; 구배: 헥산 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 16G(530mg; 87%)를 백색 고체로서 수득하였다. C₂₆H₂₄F₂N₂O₄에 대한 MS 실측치: 467.13 (M+H)⁺.

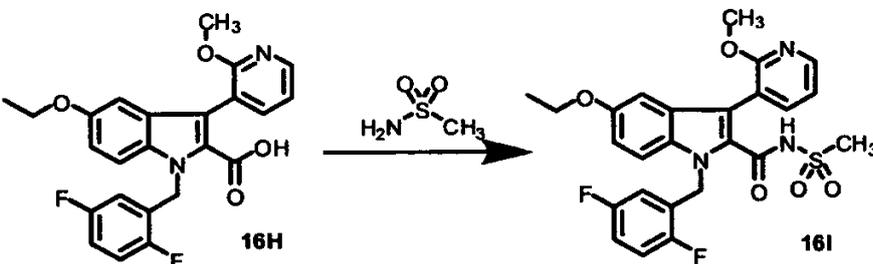
[1148] 단계 7:



[1149]

[1150] 4:1:1 THF/물/메탄올 혼합물 12mL 중의 화합물 16G(530mg; 1.136mmol)의 용액을 수산화나트륨 일수화물(5.0eq, 238mg)로 처리하였다. 혼합물을 5시간 동안 60°C로 가열하였다. TLC(헥산 중의 20% 에틸 아세테이트) 결과, 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 혼합물을 수성 1M HCl(50mL)로 희석시키고, 생성물을 디클로로메탄(3 x 40mL)에 넣었다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 16H(0.912mmol; 80%)를 백색 고체로서 수득하였다. C₂₄H₂₀F₂N₂O₄에 대한 MS 실측치: 439.02 (M+H)⁺.

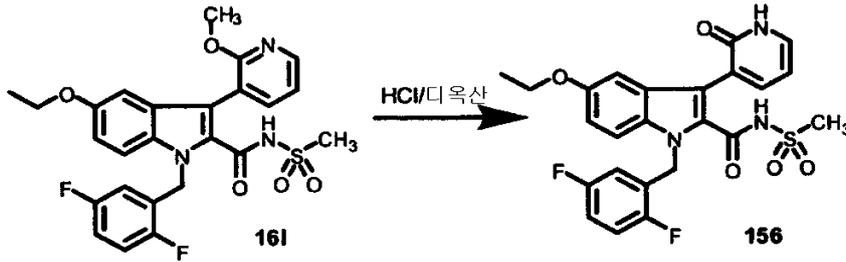
[1151] 단계 8:



[1152]

[1153] 무수 THF 3mL 중의 화합물 16H(150mg; 0.342mmol)의 용액을 카보닐 디이미다졸(1.2eq, 67mg)로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 70°C로 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 메탄설폰아미드(1.3eq, 43mg) 및 DBU(1.3eq, 0.079mL, d 1.018)를 가하고, 혼합물을 밤새 70°C로 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시키고, 수성 1M HCl(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Biotage 25-S 실리카겔 컬럼, 구배: 디클로로메탄 중의 0 내지 20% 아세톤)를 사용하여 정제하여 화합물 16I(0.242mmol; 71%)를 백색 고체로서 수득하였다. C₂₅H₂₃F₂N₃O₅S에 대한 M.S. 실측치: 516.02 (M+H)⁺.

[1154] 단계 9:

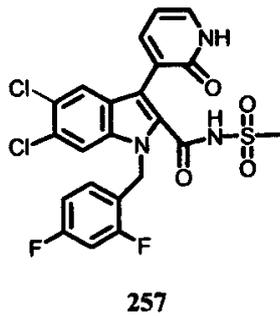


[1155]

[1156] 화합물 16I(115mg, 0.230mmol)를 디옥산 중의 4M HCl 용액 4mL에 용해시켰다. 메탄올을 가하고(3mL), 용액을 밀봉된 튜브 속에서 90°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켜 조 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. HPLC 분리를 사용하여 생성물을 회수하였다. MS 분석에 따라 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 화합물 156(0.175mmol, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7.82 (d, J = 6.59 Hz, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.51 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.69 (q, J = 6.59 & 7.32 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.29 (t, J = 6.59 Hz, 3H). C₂₄H₂₁F₂N₃O₅S에 대한 M.S. 실측치: 502.04 (M+H)⁺.

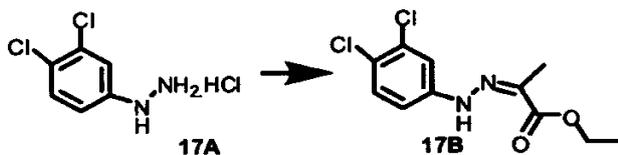
[1157] 실시예 17

[1158] 화합물 257의 제조



[1159]

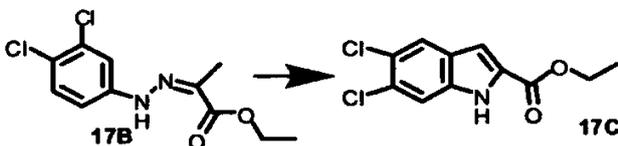
[1160] 단계 1:



[1161]

[1162] 화합물 17A(15.72g, 90% 순도, 67mmol)를 실온에서 에탄올(100mL)에 용해시켰다. 용액에 에틸 피루베이트(11mL) 및 아세트산(1mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/헥산=1/10)를 사용하여 정제하여 생성물 17B를 황색 고체(7.43g)로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 10.06 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.22 & 7.20 (dd, J = 2.20 & 8.79 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.32 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.32 Hz, 3H).

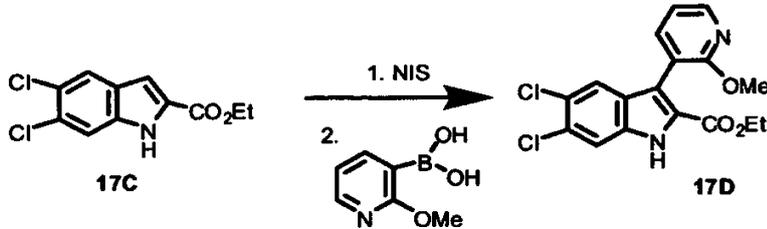
[1163] 단계 2:



[1164]

[1165] 화합물 17B(7.22g)를 분말로 되도록 분쇄한 다음 폴리인산(50g)과 혼합하였다. 2상 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 건조(황산마그네슘)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 5,6-디클로로인돌 17C와 바람직하지 않은 4,5-디클로로인돌의 혼합물을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): δ 12.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.32 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.32 Hz, 3H).

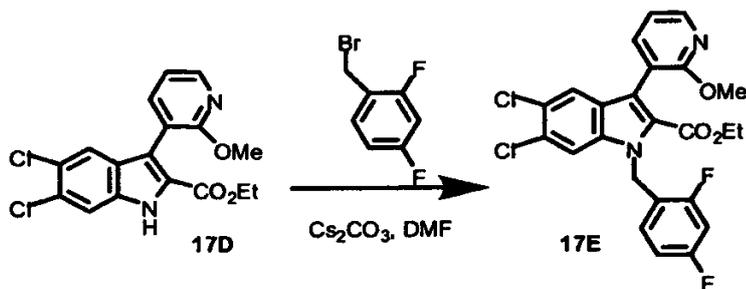
[1166] 단계 3:



[1167]

[1168] N-요오도석신이미드(0.5g)를 질소 대기하에 실온에서 밤새 인돌 17C(0.57g)의 교반된 CH₂Cl₂(10mL) 용액에 가하였다. 반응물을 EtOAc 및 희석된 수성 나트륨 티오설페이트 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 10% 수성 중탄산나트륨, 물로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고 농축시켜 목적하는 조 요오도인돌(0.828g)을 수득하고, 이를 DME(4mL)에 가하였다. PdCl₂(dPPF)₂(176mg, 0.1eq)를 혼합물에 가하고, 0.5시간 동안 100℃(유욕 온도)로 가열하고, H₂O/DME(1.5mL/1.5mL) 중의 보론산(99mg, 3eq) 및 탄산칼륨(1.50g, 5eq)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완료되는 경우, 반응 혼합물을 3시간 동안 100℃(유욕)로 가열하였다. 냉각시킨 후, 3% 수성 황산나트륨을 가한 다음 EtOAc를 가하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 물 및 CH₂Cl₂ 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 추가로 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조(MgSO₄)시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc:헥산=3:7)를 사용하여 정제하여 화합물 17D를 황색 고체(0.522g)로서 수득하였다. C₁₇H₁₄Cl₂N₂O₃에 대한 M.S. 실측치: 365.10 (M+H)⁺.

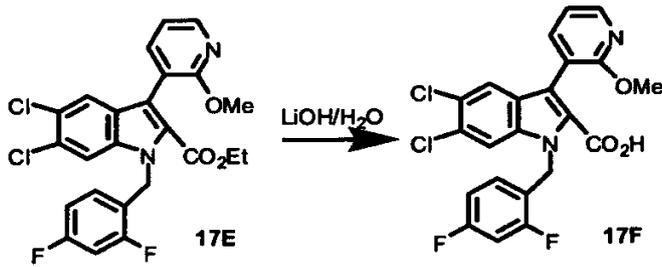
[1169] 단계 4:



[1170]

[1171] 2,4-디플루오로벤질브로마이드(53μL, 1.5eq)를 질소 대기하에 실온에서 DMF 중의 인돌 17D(100mg, 1eq) 및 Cs₂CO₃(134mg, 1.5eq)의 교반 혼합물에 적가하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 분리하고, 물로 3회 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산=1:10)를 사용하여 정제하여 화합물 17E(0.105g)를 백색 고체로서 수득하였다. C₂₄H₁₈Cl₂F₂N₂O₃에 대한 M.S. 실측치: 490.98 (M+H)⁺.

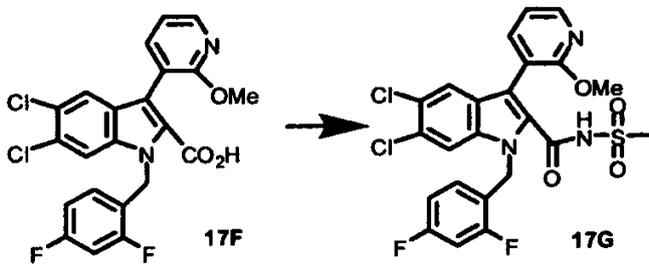
[1172] 단계 5:



[1173]

[1174] 수산화나트륨(26mg, 3eq)을 질소 대기하에 THF/H₂O(7mL/3mL) 중의 에틸 에스테르 17E(100mg, 1eq)의 교반 용액에 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밤새 환류되도록 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc 및 희석된 수성 HCl 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하였다. 유기 상을 건조(MgSO₄)시키고 농축시켜 조 생성물 17F(100mg)를 수득하였다. C₂₂H₁₄C₁₂F₂N₂O₃에 대한 M.S. 실측치: 462.97 (M+H)⁺.

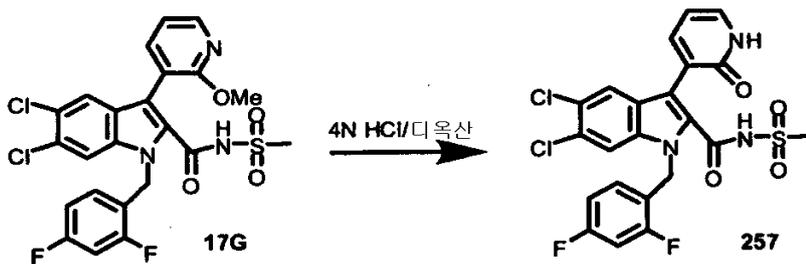
[1175] 단계 6:



[1176]

[1177] THF(3mL) 중의 산 17F(58mg, 1eq)의 용액을 카보닐디이미다졸(22mg, 1.1eq)로 처리하고, 2시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메틸 설포아미드(18mg, 1.5eq) 및 DBU(23mg, 1.2eq)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, EtOAc를 가하고, 1N HCl 및 물로 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/CH₂Cl₂=5%)를 사용하여 정제하여 순수한 무색 생성물 17G(9mg)를 수득하였다. C₂₃H₁₇C₁₂F₂N₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 540.24 (M)⁺.

[1178] 단계 7:

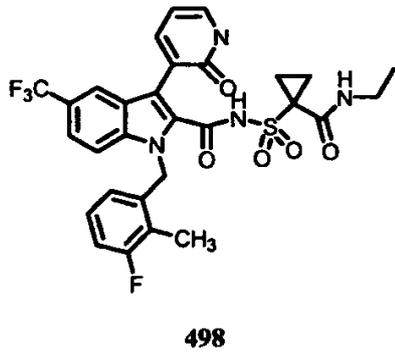


[1179]

[1180] HCl(디옥산 중의 4N, 2mL)을 밀봉된 튜브 속에서 화합물 17G(9mg)에 가하고, 생성된 현탁액을 3시간 동안 105°C (유욕)로 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 에테르를 가하고, 고체를 수집하여 화합물 257(8mg)을 가하였다. C₂₂H₁₅C₁₂F₂N₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 527.96 (M+H)⁺.

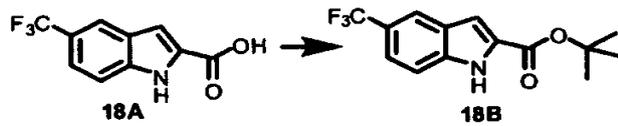
[1181] 실시예 18

[1182] 화합물 498의 제조



[1183]

[1184] 단계 1:

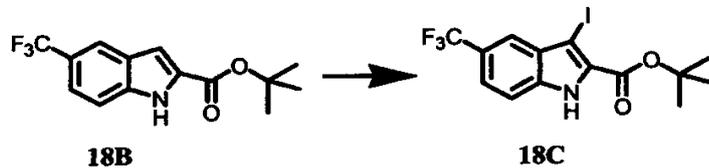


[1185]

[1186] 톨루엔(5.0mL) 중의 인돌 18A(1.6g, 6.9mmol)의 용액에 N,N-디메틸포름아미드 디-3급 부틸 아세탈(5mL)을 가하고, 12시간 동안 90℃로 가열하며, 실온으로 냉각시키고, 또 다른 분취량의 N,N-디메틸포름아미드 디-3급 부틸 아세탈(5mL)을 가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 90℃로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(10.0mL)로 희석시키고, 물(2 X 10.0mL), 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 18B(1.2g, 60%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDC13): δ 9.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 1.63 (s, 9H).

[1187]

단계 2:

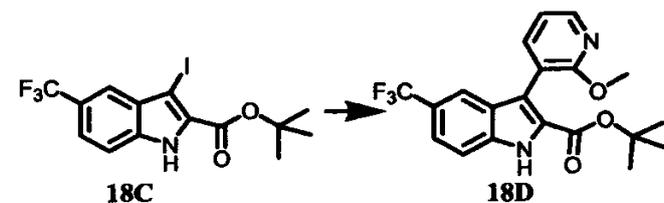


[1188]

[1189] CHCl₃(25mL) 중의 화합물 18B(1.2g, 4.2mmol)의 용액에 N-요오도석신이미드(946mg, 4.2mmol)를 가하고, 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 물로 희석시키고, EtOAc(200mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 갈색 잔류물을 최소량의 CH₂Cl₂에 넣고, 헥산으로 연마하였다. 화합물 18C를 갈색 고체로서 분리하고, 이를 여과하고, 진공에서 건조시켰다(1.23g, 72% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDC13): δ 9.34 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (d, J= 8.06 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.79 Hz, 1H), 1.68 (s, 9H).

[1190]

단계 3:

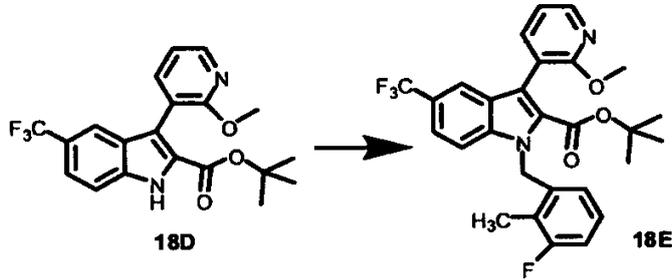


[1191]

[1192] 질소 대기하에 DME(30mL) 중의 화합물 18C(1.23g, 3.0mmol)의 용액에 2-메톡시-3-피리딜 보론산(0.482g, 3.15mmol) 및 Pd(dppf)₂Cl₂(245mg, 0.3mmol)를 가하고, 생성된 반응물을 실온에서 질소하에 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(12mL) 중의 탄산칼륨(1.6g, 12mmol)의 용액으로 처리하고, 생성된 용액을 90℃로 가열하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc(200mL)로 희석시키고, 생

성된 용액을 진공에서 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 0 내지 30% EtOAc)를 사용하여 정제하여 화합물 18D를 고체(820.0mg)로서 수득하였다. C₂₀H₁₉F₃N₂O₃에 대한 M.S. 실측치: 393.2 (M+H)⁺.

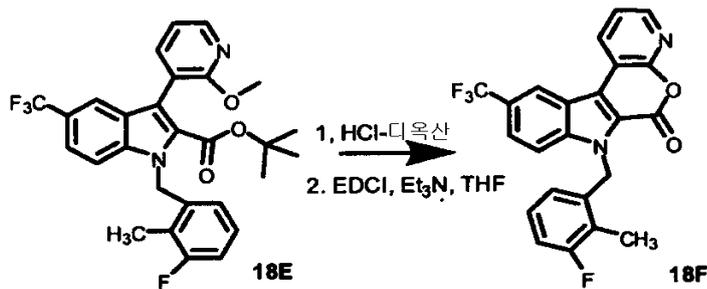
[1193] 단계 4:



[1194]

[1195] DMF(100mL) 중의 인들 18D(10.0g, 25.4mmol)의 용액에 탄산세슘(9.93g, 30.5mmol) 및 3-플루오로-3-메틸벤질 브로마이드(3.57mL, 30.5mmol)를 가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(500mL)로 희석시키고, 물(3x100mL) 및 염수(2x100mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시키고, 이를 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 18E를 무색 고체로서 수득하였다.

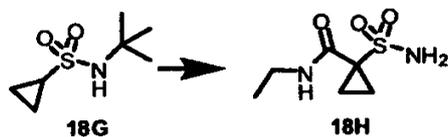
[1196] 단계 5:



[1197]

[1198] 화합물 18E(1.0g, 1.94mmol)의 용액을 디옥산 중의 4N HCl(20mL)에 용해시키고, 80℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 휘발물질을 감압하에 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 후속 단계에서 직접 사용하였다. 제1 단계로부터의 잔류물을 무수 THF(10.0mL)에 용해시키고, EDCI(3.8mmol, 746mg) 및 Et₃N(2.55mL, 19.0mmol)을 이에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 1N HCl로 세척하고, CH₂Cl₂(3 x 20mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 18F(724mg)를 수득하였다. C₂₃H₁₄F₄N₂O₂에 대한 M.S. 실측치: 427.2 (M+H)⁺.

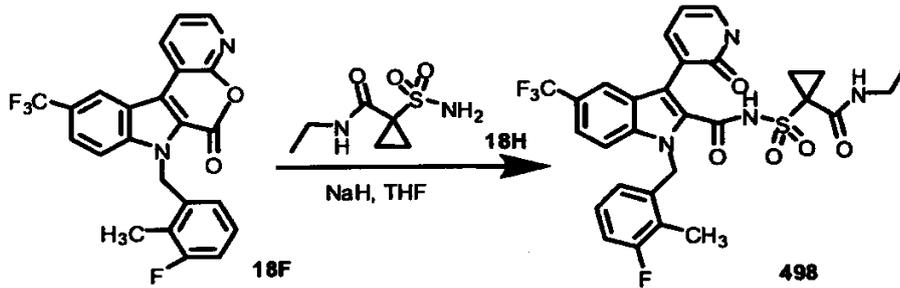
[1199] 단계 6:



[1200]

[1201] THF(7.0mL) 중의 화합물 18G(국제 공개공보 제W0 2004/043339호에 기재된 바와 같이 제조함)의 냉각 용액에 BuLi(헥산 중의 1.6M)를 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 에틸 이소시아네이트를 이에 가한 다음, 밤새 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 1N HCl을 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카겔 10% EtOAc/헥산(0 내지 60%) 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 중간체를 오일상 잔류물(110.0mg)로서 수득하였다. 오일상 잔류물을 디옥산 중의 4N HCl 속에서 밤새 교반한 다음 농축시켜 화합물 18H(46.0mg)를 수득하였다.

[1202] 단계 7:

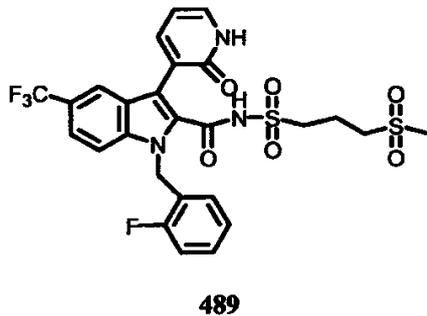


[1203]

[1204] THF(2.0mL) 중의 화합물 18F(25.0mg, 0.06mmol)의 용액에 설폰아미드 18H 및 NaH(11.5mg, 0.48mg)를 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, EtOAc(10mL)로 희석시키고, 생성된 용액을 물 및 수성 HCl(1N)로 세척하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카겔 10% MeOH/CH₂Cl₂(0 내지 90%) 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 498(20mg)을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.30 (bs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63- 7.54 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.56 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.56 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 7.56 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.00 (t, J = 6.94 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.17-1.07 (m, 2H), 0.90 (t, J = 6.94 Hz, 3H).

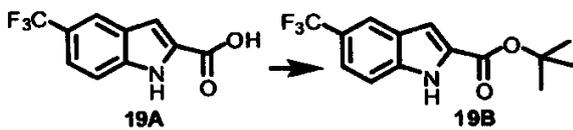
[1205] 실시예 19

[1206] 화합물 489의 제조



[1207]

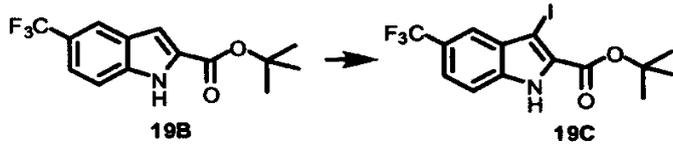
[1208] 단계 1:



[1209]

[1210] 톨루엔(5.0mL) 중의 인돌 19A(1.6g, 6.9mmol)의 용액에 N,N-디메틸포름아미드 디-3급 부틸 아세탈(5mL)을 가하고, 12시간 동안 90℃로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 또 다른 분취량의 N,N-디메틸포름아미드 디-3급 부틸 아세탈(5mL)을 가하고, 반응 혼합물을 12시간 동안 90℃로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (10.0mL)로 희석시키고, 물(2 X 10.0mL), 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 19B(1.2g, 60%)를 백색 고체로서 수득하였다.

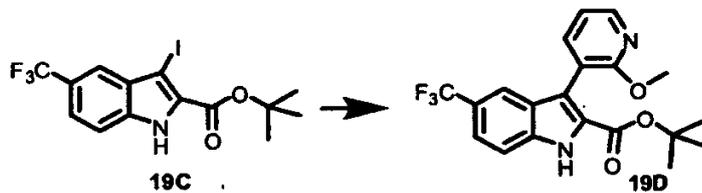
[1211] 단계 2:



[1212]

[1213] CHCl_3 (25mL) 중의 화합물 19B(1.2g, 4.2mmol)의 용액에 N-요오도석신이미드(946mg, 4.2mmol)를 가하고, 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 진공에서 농축시키고, 물로 희석시키고, EtOAc(200mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 갈색 잔류물을 최소량의 CH_2Cl_2 에 넣고, 헥산으로 연마하였다. 생성물 19C를 갈색 고체로서 분리하고, 이를 여과하고 진공에서 건조시켰다(1.23g, 72% 수율).

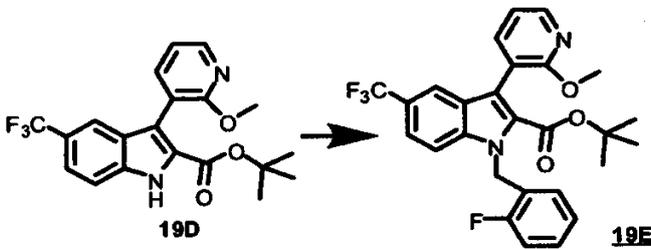
[1214] 단계 3:



[1215]

[1216] 질소 대기하에 DME(30mL) 중의 화합물 19C(1.23g, 3.0mmol)의 용액에 2-메톡시-3-피리딜 보론산(0.482g, 3.15mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (245mg, 0.3mmol)를 가하고, 생성된 반응물을 질소하에 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(12mL) 중의 탄산칼륨(1.6g, 12mmol)의 용액로 처리하고, 생성된 용액을 90 °C로 가열하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc(200mL)로 희석시키고, 생성된 용액을 진공에서 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/헥산, 0 내지 30% EtOAc)를 사용하여 정제하여 화합물 19D를 고체(820.0mg)로서 수득하였다.

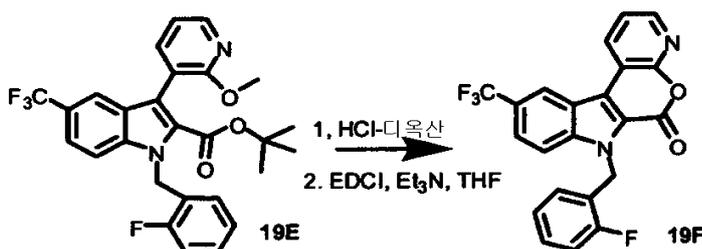
[1217] 단계 4:



[1218]

[1219] DMF(100mL) 중의 인돌 19D(10.0g, 25.4mmol)의 용액에 탄산세슘(9.93g, 30.5mmol) 및 2-플루오로벤질 브로마이드(3.57mL, 30.5mmol)를 가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(500mL)로 희석시키고, 물(3x100mL) 및 염수(2x100mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시키고, 실리카겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 19E를 무색 고체로서 수득하였다.

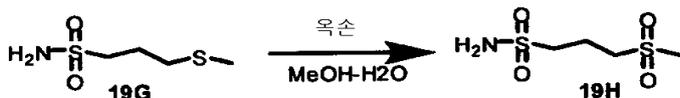
[1220] 단계 5:



[1221]

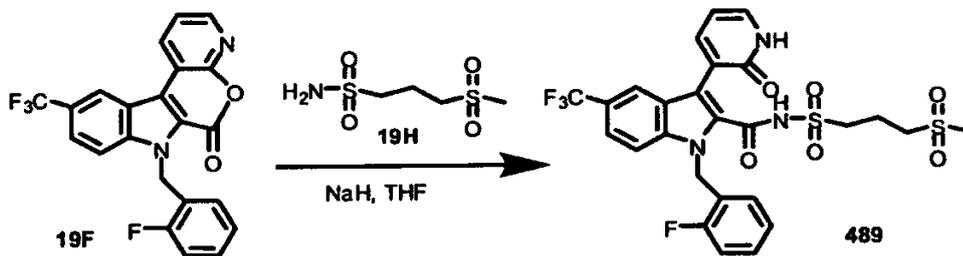
[1222] 디옥산 중의 4N HCl(20mL)을 밀봉된 튜브 속에서 화합물 19E(1.30g)에 가하고, 밤새 80℃(유욕)로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 무수 THF(20mL)에 용해시키고, EDCI(1.15g)에 이어 Et₃N(4.10mL)을 가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 묽은 수성 HCl(~10%) 및 CH₂Cl₂ 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, CH₂Cl₂로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 농축시켜 락톤 19F를 연갈색 고체(0.991g)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.13 & 9.11 (dd, J = 1.46 & 8.06 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.48 & 8.46 (dd, J = 1.46 & 5.13 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 4.39 & 8.06 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H). C22H12F4N2O2에 대한 M.S. 실측치: 412.93 (M+H)⁺.

[1223] 단계 6:



[1224] 옥손의 수용액(1.82g, 3mL 물)을 실온에서 설파이드 19G(0.1g)의 메탄올(3mL) 용액에 가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 메탄올을 감압하에 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 물로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고 농축시켜 설포나미드 19H(25.6mg)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6.90 (s, 2 H), 3.25 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H).

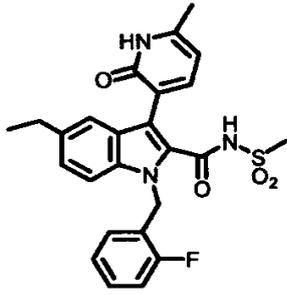
[1226] 단계 7:



[1227] NaH(3.5mg, 1.2eq)를 질소 대기하에 실온에서 락톤 19F(50mg, 0.12mmol) 및 설포나미드 19H(25mg, 0.12mmol)의 교반 용액에 한번에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 조 반응 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂/MeOH=99:1-20:1)를 사용하여 정제하여 화합물 489(22.6mg)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.87 (d, J = 8.30 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.35 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65-7.64 (m, 2H), 7.32 (q, J = 6.35 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.79 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 6.58 (bs, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.26 (t, J = 7.81 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.06 (오중항, J = 7.32 Hz, 2H). C26H23F4N3O6S2에 대한 M.S. 실측치: 614.3 (M+H)⁺.

[1229] 실시예 20

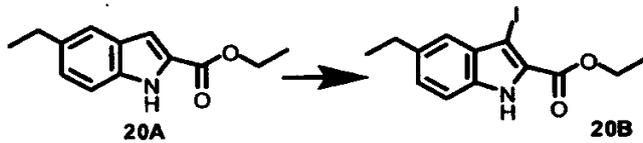
[1231] 화합물 71의 제조



71

[1231]

[1232] 단계 1:



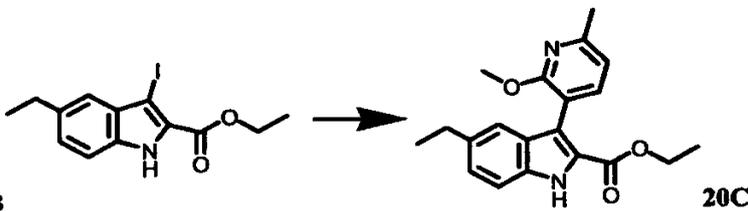
20A

20B

[1233]

[1234] 출발 물질 20A(15.0g, 69.04mmol) 및 THF(100mL)를 1000ml 환저 플라스크에 가하였다. 생성된 용액을 수욕으로 냉각시켰다. 이러한 교반 용액에 NIS(15.30g, 68.80mmol)를 서서히 가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 물 700ml를 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 계속 교반한 다음 여과하였다. 케이크를 물(2X40mL)로 세척하고, 공기-건조시킨 다음, 진공하에 건조시켜 화합물 20B를 회백색 고체(23.0g, 97%)로서 수득하였다. $C_{13}H_{14}INO_2$ 에 대한 M.S. 실측치: 344.2 (M+H)⁺.

[1235] 단계 2:



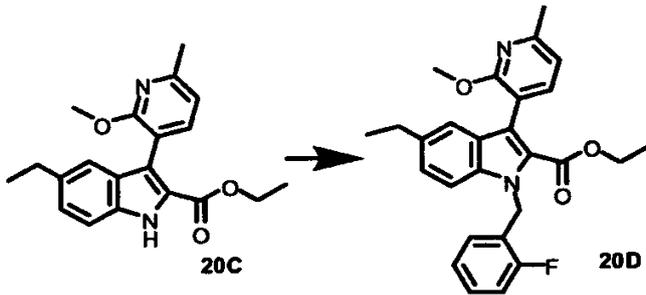
20B

20C

[1236]

[1237] 200ml 환저 플라스크를 화합물 20B(2.45g, 7.14mmol), 6-메틸-2-메톡시피리딘-3-보론산(0.98g, 5.87mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 (1:1) 착물(0.58g, 0.71mmol) 및 DME(50mL)로 충전하였다. 교반 용액에 탄산나트륨의 용액(1.5M 10ml, 15.0mmol)을 시린지를 통해 가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류하에 유지시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트(200mL)로 용해시키고, 물(3x100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류에 의해 제거하고, 잔류물을 헥산 중의 0-10% 에틸 아세테이트를 용매로서 사용하여 실리카겔 상에서 콤비플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 20C를 백색 고체(1.51g, 76%)로서 수득하였다. $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 에 대한 M.S. 실측치: 339.2 (M+H)⁺.

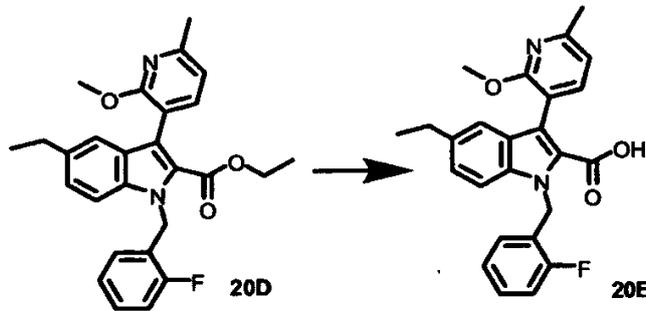
[1238] 단계 3:



[1239]

[1240] 반응 물질 20C(200mg, 0.59mmol), 2-플루오로벤질클로라이드(170mg, 1.76mmol), 탄산세슘(700mg, 2.16mmol) 및 DMF(3mL)를 100ml 환저 플라스크에 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시키고, 물(3X40mL)로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0-10% 에틸 아세테이트를 용출제로서 사용하여 실리카겔 상에서 콤비플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 20D를 겔(205mg, 78%)로서 수득하였다.

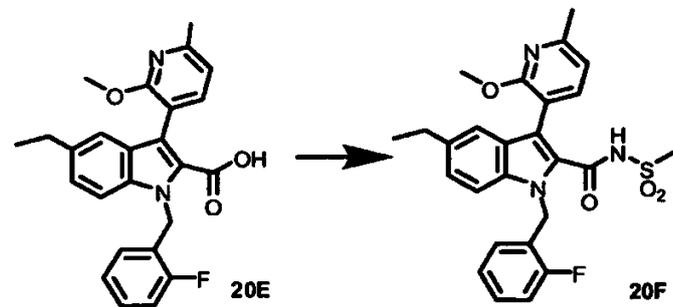
[1241] 단계 4:



[1242]

[1243] 100ml 환저 플라스크 속에서 THF(5mL) 중의 화합물 20D(200mg, 0.45mmol)의 교반 혼합물에 수산화나트륨의 용액 (1M 2.5ml, 2.5mmol)을 가하였다. 생성된 용액을 4일 동안 환류하에 유지시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 진공에서 농축시킨 후, 잔류물을 메탄올(5mL)에 용해시키고, 1.0M HCl 수용액(2.5mL, 2.5mmol)을 사용하여 중화시킨 다음 다시 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(3x40mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 농축시키고, 하우스 진공에서 건조시켜 화합물 20E를 백색 왁스(190mg, ~100%)로서 수득하였다. $C_{27}H_{25}ClFN_2O_3$ 에 대한 M.S. 실측치: 542.3 (M+H)⁺.

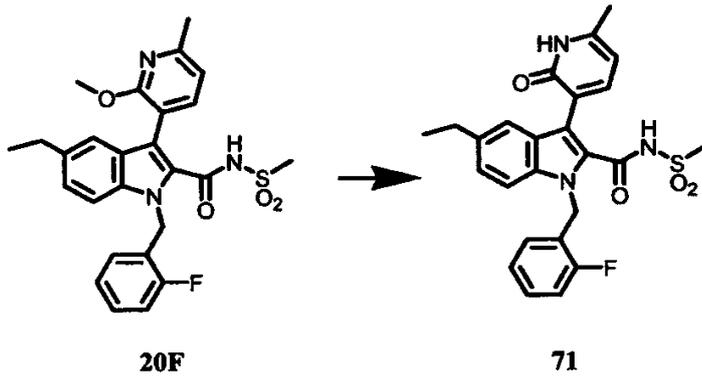
[1244] 단계 5:



[1245]

[1246] 50ml 환저 플라스크 속에서 THF(5mL) 중의 화합물 20E(65mg, 0.16mmol) 및 1,1'-카보닐디이미다졸(37mg, 0.23mmol)의 용액을 1시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 메틸설폰아미드(35mg, 0.37mmol)에 이어 DBU(55mg, 0.36mmol)를 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 다음, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 0-2% 메탄올을 용출제로서 사용하여 실리카겔 상에서 콤비플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 20F를 백색 왁스(70mg, 91%)로서 수득하였다. $C_{26}H_{26}FN_3O_4S$ 에 대한 M.S. 실측치: 496.3 (M+H)⁺.

[1247] 단계 6:

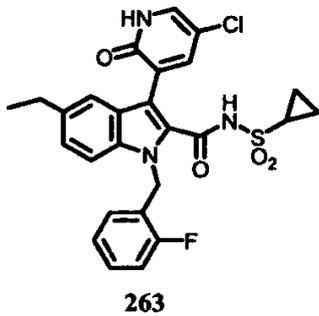


[1248]

[1249] 출발 물질 20F(60mg, 0.12mmol) 및 1,4-디옥산 중의 4.0M HCl(3.0mL, 12.0mmol)를 15ml 가압 용기에 가하였다. 생성된 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 25ml 환저 플라스크로 옮기고, 회전증발기(rotavapor)에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 5% 메탄올을 현상 용매로 하여 실리카겔 상에서 분취용 TLC를 사용하여 정제하여 화합물 71을 백색 고체(25mg, 43%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.72 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (q, J = 7.57 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.57 Hz, 3H). C₂₅H₂₄FN₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 482.3 (M+H)⁺.

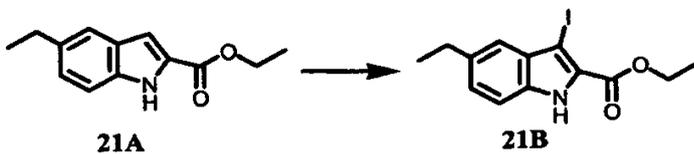
[1250] 실시예 21

[1251] 화합물 263의 제조



[1252]

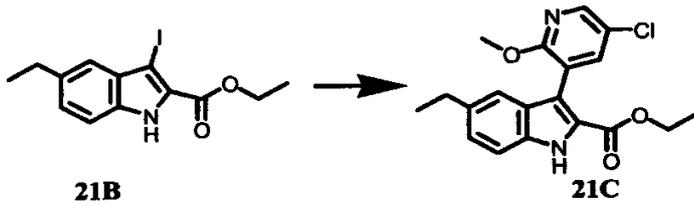
[1253] 단계 1:



[1254]

[1255] 출발 물질 21A(15.0g, 69.04mmol) 및 THF(100mL)를 1000ml 환저 플라스크에 가하였다. 생성된 용액을 수욕으로 냉각시켰다. 이러한 교반 용액에, NIS(15.30g, 68.80mmol)를 서서히 가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음 물 700ml를 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 계속 교반한 다음 여과하였다. 케이크를 물(2 X 40mL)로 세척하고, 공기 건조시킨 다음 하우스 진공에서 건조시켜 화합물 21B를 회백색 고체(23.0g, 97%)로서 수득하였다. C₁₃H₁₄INO₂에 대한 MS 실측치 344.2 + H⁺.

[1256] 단계 2:



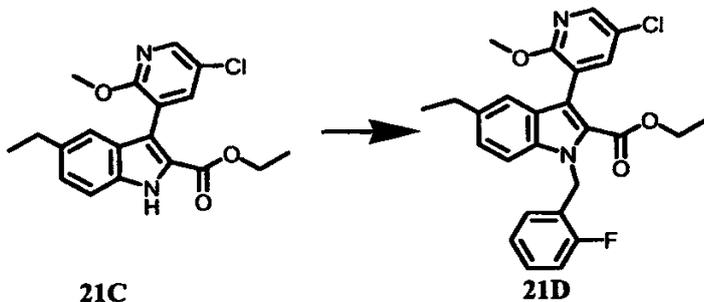
[1257]

[1258]

250ml 환저 플라스크를 화합물 21B(3.60g, 10.49mmol), 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-보론산(2.0g, 10.67mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄(1:1) 착물(0.87g, 1.06mmol) 및 DME(50mL)로 충전하였다. 교반 용액에 탄산나트륨의 용액(1.5M 10ml, 15.0mmol)을 시린지를 통해 가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 환류하에 유지시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트(200mL)에 용해시키고, 물(100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류에 의해 제거하고, 잔류물을 헥산 중의 0-10% 에틸 아세테이트를 용매로서 사용하여 실리카겔 상에서 콤비플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 21C를 백색 고체(2.4g, 64%)로서 수득하였다. $C_{19}H_{19}ClN_2O_3$ 에 대한 M.S. 질량치: 359.2 (M+H)⁺.

[1259]

단계 3:



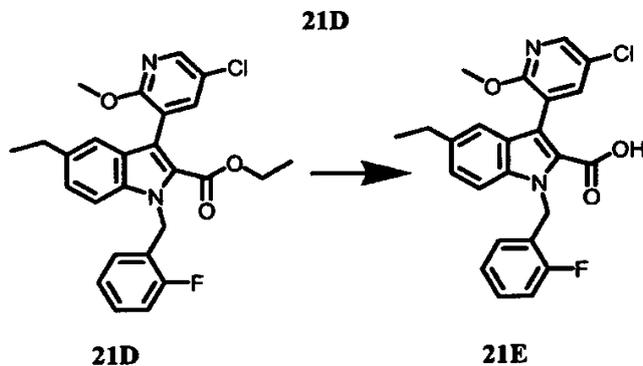
[1260]

[1261]

화합물 21C(280mg, 0.78mmol), 2-플루오로벤질클로라이드(300mg, 2.07mmol), 탄산세슘(400mg, 1.23mmol) 및 DMF(3mL)의 현탁액을 실온에서 19시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시키고, 물(3X50mL)로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0-5% 에틸 아세테이트를 용출제로서 사용하여 실리카겔 상에서 콤비플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 21D를 겔(318mg, 87%)로서 수득하였다.

[1262]

단계 4:



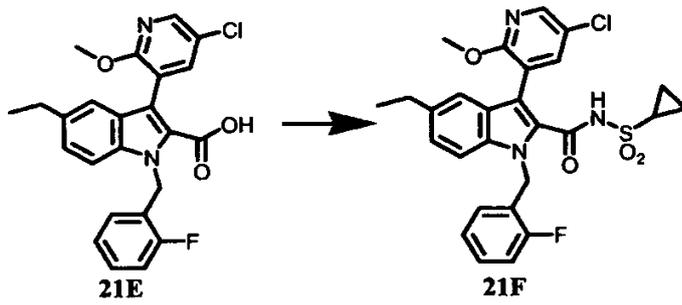
[1263]

[1264]

100ml 환저 플라스크 속에서 THF(10mL) 중의 화합물 21D(318mg, 0.68mmol)의 교반 혼합물에 수산화나트륨의 용액(1M 2.0ml, 2.0mmol)을 가하였다. 생성된 용액을 5일 동안 환류하에 유지시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 진공에서 농축시킨 후, 잔류물을 메탄올(5mL)에 용해시키고, 1.0M HCl 수용액(2.0mL, 2.0mmol)을 사용하여 중화시킨 다음 다시 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(3x40mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 농축시키고, 하우스 진공에서 건조시켜 화합물 21E를 백색 고체(280mg, 94%)로서 수득하였다. $C_{24}H_{20}ClFN_2O_3$ 에 대한 M.S. 질

측치: 439.2 (M+H)⁺.

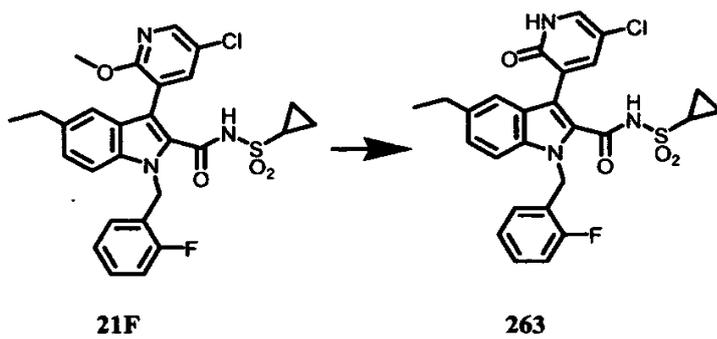
[1265] 단계 5:



[1266]

[1267] 50ml 환저 플라스크 속에서 THF(3mL) 중의 화합물 21E(70mg, 0.16mmol) 및 1,1'-카보닐디이미다졸(40mg, 0.25mmol)의 용액을 1.5시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 사이클로프로필설폰아미드(40mg, 0.33mmol)에 이어 DBU(80mg, 0.53mmol)를 가하였다. 생성된 반응 혼합물을 4시간 동안 환류시킨 다음 실온으로 냉각시키고, 회전증발기에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중의 0-4% 메탄올을 용출제로서 사용하여 실리카겔 상에서 콤플렉스 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 21F를 겔(45mg, 52%)로서 수득하였다. C₂₇H₂₅ClFN₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 542.3 (M+H)⁺.

[1268] 단계 6:

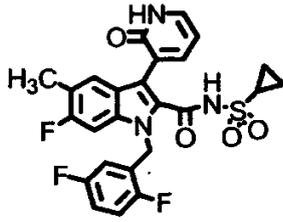


[1269]

[1270] 출발 물질 21F(40mg, 0.073mmol) 및 1,4-디옥산 중의 4.0M HCl(5.0mL, 20.0mmol)을 15ml 가압 용기에 가하였다. 생성된 용액을 90℃에서 2시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 25ml 환저 플라스크으로 옮기고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 5% 메탄올을 현상 용매로 하여 실리카겔 상에서 분취용 TLC를 사용하여 정제하여 화합물 263을 백색 고체(25mg, 65%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.10 (t, J = 9.14 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.25 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 6.62 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.94 (bs, 1H), 2.74 (q, J = 7.57 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.57 Hz, 3H), 1.16 (bs, 2H), 1.04 (bs, 2H). C₂₆H₂₃ClFN₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 528.3 (M+H)⁺.

[1271] 실시예 22

[1272] 화합물 213의 제조



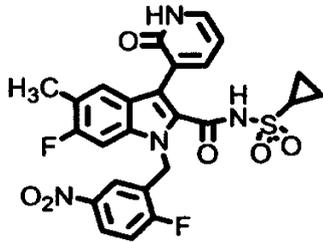
213

[1273]

[1274] 실시예 1, 단계 7에 기재된 방법을 사용하고, 3-브로모메틸-4-플루오로-벤조니트릴을 2,5-디플루오로벤질 브로마이드로 치환시켜, 화합물 213을 제조하였다. C₂₅H₂₀F₃N₃O₄S에 대한 M.S. 실측치: 516.3 (M+H)⁺.

[1275] 실시예 23

[1276] 화합물 317의 제조



317

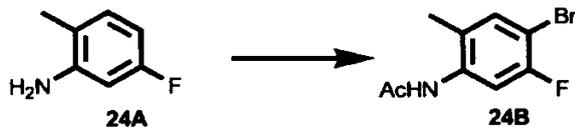
[1277]

[1278] 실시예 1, 단계 7에 기재된 방법을 사용하고, 3-브로모메틸-4-플루오로-벤조니트릴을 3-브로모메틸-4-플루오로-니트로벤젠으로 치환시켜, 화합물 317을 제조하였다. C₂₅H₂₀F₂N₂O₆S에 대한 M.S. 실측치: 543.3 (M+H)⁺.

[1279] 실시예 24

[1280] 중간체 화합물 24G의 제조

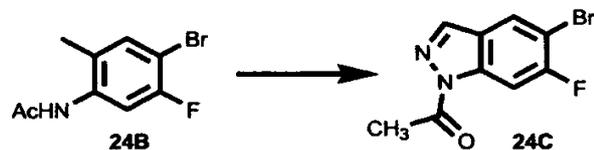
[1281] 단계 A - 화합물 24B의 합성



[1282]

[1283] 톨루엔(250mL) 중의 5-플루오로-2-메틸아닐린(24A, 25g, 200mmol)의 용액을 아세트산 무수물(25mL, 226mmol)로 처리하고, 1시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 이때 무색 고체가 석출되며, 이를 여과하고 에테르와 hexan의 혼합물로 세척하였다. 무색 고체를 아세트산(150mL)에 넣고 아세트산(20mL) 중의 브롬(9.6mL, 186mmol)의 용액으로 적가 처리하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 희석시키고, 분리된 고체를 여과하고, 세척하여 N-(4-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)아세트아미드(24B, 40g)를 무색 고체로서 수득하였다.

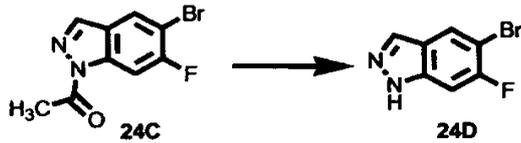
[1284] 단계 B - 화합물 29C의 합성



[1285]

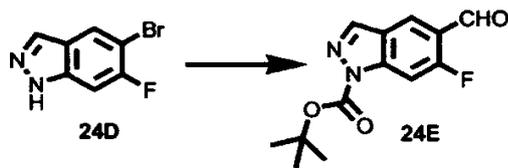
[1286] 클로로포름(100mL) 중의 N-(4-브로모-5-플루오로-2-메틸페닐)아세트아미드(24B, 10.00g, 40.64mmol)의 용액을 아세트산 무수물(11.5mL, 122.0mmol), 아세트산칼륨 (8.00g, 81.5mmol) 및 18-크라운-6(540.00mg, 2.0430mmol)으로 처리한 다음 이소아밀 니트라이트(12.3mL, 871mmol)로 처리하고, 65℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(500mL)로 처리하고, 물로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과한 다음 진공에서 농축시켰다. 1-(5-브로모-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)에탄논(29C)의 담황색 고체가 석출되었다. 초기 여액을 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 더 많은 생성물 24C를 수득하였다.

[1287] 단계 C- 화합물 24D의 합성



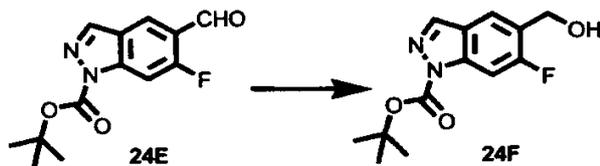
[1288] 1-(5-브로모-6-플루오로-1H-인다졸-1-일)에탄논(24C, 5.0g, 19.5mmol)의 용액을 수성 HCl(3M 용액, 100mL) 및 메탄올(20mL)로 처리하고, 90℃에서 3시간 동안 가열하며, 이때 반응물이 균질화된다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 NaOH를 사용하여 염기성화시켰다. 무색 고체가 석출되며, 이를 여과하고 건조시켜 5-브로모-6-플루오로-1H-인다졸(24D)을 수득하였다.

[1290] 단계 D - 화합물 24E의 합성



[1291] 테트라하이드로푸란(200.00mL) 중의 5-브로모-6-플루오로-1H-인다졸(24D, 3.50g, 16.28mmol)의 용액을 0℃에서 수산화나트륨(광유 중의 60%, 1.172g)으로 처리하고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78℃(드라이 아이스 및 아세톤)로 냉각시키고, 헥산 중의 n-부틸 리튬 2.5M(8.2mL, 20.3mmol)로 적가 처리하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 20분 동안 교반하고, DMF(5.06mL, 65.11mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 이때 점성 용액이 유동성으로 되며, 교반이 효율적이었다. TLC 분석(40% EtOAc/헥산) 결과, 출발 물질이 생성물로 완전히 전환된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 수성 HCl를 사용하여 산성화시키고, EtOAc(500mL)에 용해시키고, 수성 HCl(100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 그대로 후속 단계에 사용하였다. THF(100mL) 중의 생성물 6-플루오로-1H-인다졸-5-카르보알데히드(2.3g)의 용액을 디-3급-부틸디카보네이트(3.56g, 16.28mmol) 및 DMAP(300mg)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산 구배 0-40%)를 사용하여 정제하여 [2e] 3급-부틸 6-플루오로-5-포밀-1H-인다졸-1-카복실레이트(24E, 3.5g; 수율 = 81%)를 무색 고체로서 수득하였다.

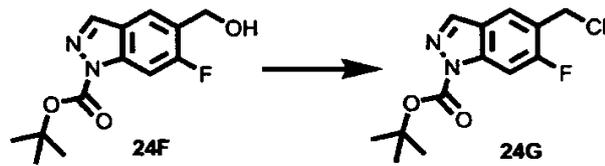
[1293] 단계 E - 화합물 24F의 합성



[1294] 메탄올(50.00mL) 중의 3급-부틸 6-플루오로-5-포밀-1H-인다졸-1-카복실레이트(29E, 3.55g, 13.4mmol)의 용액을 0℃에서 NaBH₄(1.02g, 26.9mmol)로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 EtOAc(500mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 HCl(1M, 200mL), 수성 NaOH(1M, 200mL), 염수(200mL)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 3급-부틸 5-(하이드록시메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-1-카복실레이트(29F, 3.00g; 수율 = 83.9%)를 무색 고체

로서 수득하였다.

[1296] 단계 F - 화합물 24G의 합성



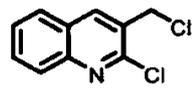
[1297]

[1298] 실온에서 메틸렌 클로라이드(50.00mL, 780.0mmol) 중의 3급-부틸 5-(하이드록시메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-1-카복실레이트(29F, 3.0g, 11.27mmol)의 용액을 피리딘(4.56mL, 56.33mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(1.31mL)로 처리하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 EtOAc(300mL)에 용해시키고, 수성 HCl(100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시키고, 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 3급-부틸 5-(클로로메틸)-6-플루오로-1H-인다졸-1-카복실레이트(24G, 1.9g; 수율 = 59%)를 수득하였다.

[1299]

[1300] 실시예 25

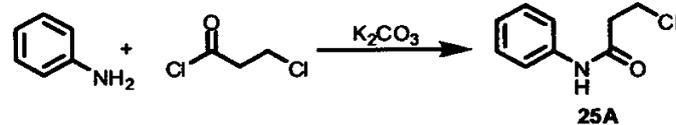
[1301] 중간체 화합물 25B의 제조



25B

[1302]

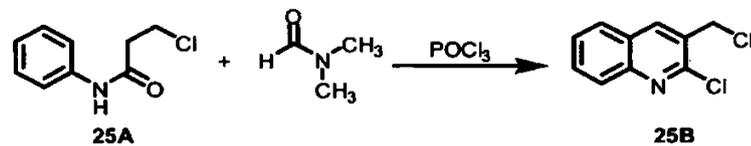
[1303] 단계 A - 화합물 6A의 합성



[1304]

[1305] 아닐린(65.04mL, 713.8mmol), 탄산칼륨(54.4g, 394mmol) 및 물(300mL)의 혼합물을 2000mL 플라스크에 가하였다. 생성된 반응물을 실온 수욕을 사용하여 실온으로 유지시키고, 자기 교반기를 사용하여 교반하였다. 3-클로로-프로피오닐 클로라이드(75.18mL, 787.6mmol)를 첨가 편셀을 통해 적가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 물(300mL), 수성 HCl(1M, 2 x 300mL) 및 물(300mL)로 순차적으로 세척한 다음 건조시켜 화합물 25A를 수득하고, 이를 정제하지 않고 사용하였다(114.5g, 87%).

[1306] 단계 B - 화합물 25B의 합성

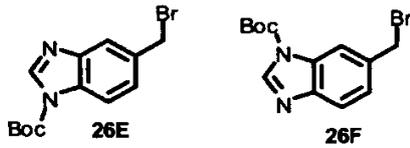


[1307]

[1308] N,N-디메틸포름아미드(53.7mL, 694mmol)를 3구 플라스크에 충전하고, 0°C로 냉각시키며, 포스포릴 클로라이드(177.7mL, 1906mmol)로 적가 처리하였다. 반응물을 이 온도에서 10분 동안 교반하고, 3-클로로-N-페닐프로판아미드 25A(50.00g, 272.3mmol)로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열하고, 얼음에 서서히 부었다. 분리한 고체를 여과하고, 물(2x1000mL), 수성 포화 중탄산나트륨(500mL)으로 광범위하게 세척하고, EtOAc(1L)에 넣었다. 용액을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시키고, 수득된 잔류물을 비등 헥산으로부터 재결정화하여 화합물 25B(20g)를 수득하였다.

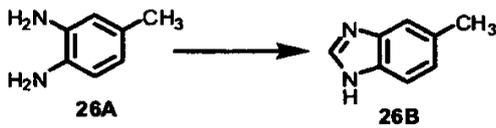
[1309] 실시예 26

[1310] 중간체 화합물 26E 및 26F의 제조



[1311]

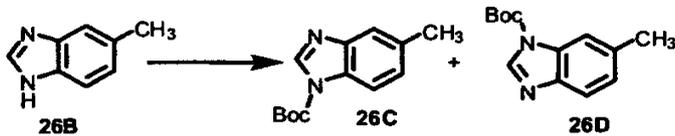
[1312] 단계 A - 화합물 26B의 합성



[1313]

[1314] 트리메틸 오르토포르메이트(15mL) 중의 화합물 26A(3g, 24.5mmol)의 용액을 2방울의 진한 HCl로 처리하고, 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시켜 화합물 26B(3.65g)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. $C_8H_9N_2$ 에 대한 M.S. 실측치: 133.2 (M+H)⁺.

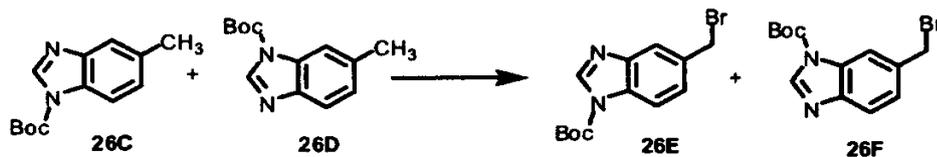
[1315] 단계 B - 화합물 26C 및 26D의 합성



[1316]

[1317] CH_3CN (65mL) 중의 화합물 26B(24.5mmol)의 용액에 디-3급부틸 디카보네이트(5.89g, 27.0mmol), 트리에틸아민(3.76mL, 27.0mmol) 및 4-디메틸아미노 피리딘(300mg, 2.45mmol)을 가하고, 생성된 반응물을 80°C로 가열하고, 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 수득된 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 5-20%)를 사용하여 정제하여 이성체성 화합물 26C 및 26D의 혼합물(5.38g, 단계 A 및 B에 걸쳐 94.3% 수율)을 수득하였다.

[1318] 단계 C - 화합물 26E 및 26F의 합성

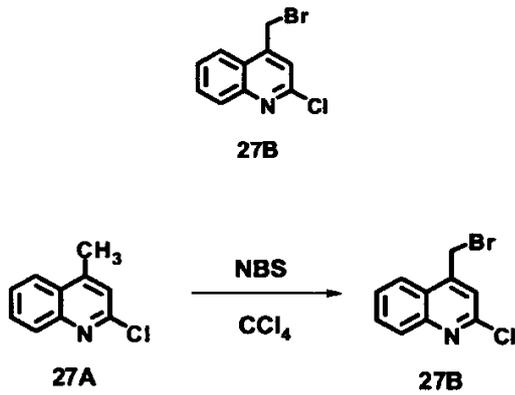


[1319]

[1320] 사염화탄소(40mL) 중의 화합물 26C 및 26D(2g, 8.61mmol)의 용액에 N-브로모석신이미드(1.6g, 9.04mmol) 및 디벤조일 퍼옥사이드(41.7mg, 0.1722mmol)를 가하고, 생성된 반응물을 90°C로 가열하며, 이 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과하며, 여액을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 화합물 26E 및 26F(2.58g)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. $C_{13}H_{13}BrN_2O_2$ 에 대한 M.S. 실측치: 334.7 (M+Na)⁺.

[1321] 실시예 27

[1322] 중간체 화합물 27B의 제조

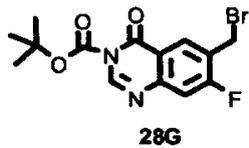


[1323]

[1324] 사염화탄소(50mL) 중의 화합물 27A(1.5g, 8.44mmol), NBS(1.8g, 10.11mmol)의 혼합물을 환류되도록 가열한 다음 벤조일 퍼옥사이드(0.21g, 0.866mmol)를 가하였다. 생성된 현탁액을 19시간 동안 환류하에 교반한 다음 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 포화 탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축시켜, 약 50%의 화합물 27B를 함유하는 혼합물(1.7g)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

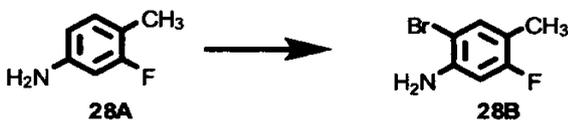
[1325] 실시예 28

[1326] 중간체 화합물 28G의 제조



[1327]

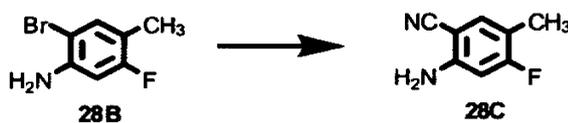
[1328] 단계 A - 화합물 9B의 합성



[1329]

[1330] 무수 디클로로메탄(130mL) 중의 화합물 28A(6.00g, 47.9mmol) 및 무수 탄산칼륨(6.70g, 48.5mmol)의 혼합물을 염-빙 욕 속에서 -15°C로 냉각시킨 다음 무수 디클로로메탄(80mL) 중의 브롬(7.70g, 48.2mmol)의 용액에 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응물을 -15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 빙수(100mL)를 반응 혼합물에 가하고, 수성 층을 디클로로메탄(2 x 100mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 화합물 28B(11.0g, 정량적)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[1331] 단계 B - 화합물 28C의 합성

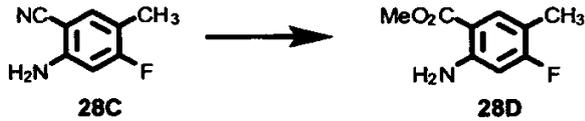


[1332]

[1333] 화합물 28B를 DMF(150mL)에 용해시키고, 상기 용액에 시안화구리(I)(11.0g, 123mmol)를 가하였다. 혼합물을 160°C로 가열하고, 이 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(200mL), 염화구리(II)(42.0g, 155mmol) 및 진한 염산(20mL)을 반응 혼합물에 가하고, 생성된 반응물을 45분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 시판 수산화암모늄 용액을 사용하여 pH > 10으로 염기성화시켰다. 이어서, 염기성 용액을 에틸 아세테이트(4 x 400mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 28C(5.82g, 81%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7.34 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J= 12.4

Hz, 1H), 6.10 (s, 2 H), 2.08 (s, 3 H).

[1334] 단계 C - 화합물 28D의 합성



[1335]

[1336] 실온에서 무수 메탄올(15mL) 중의 화합물 28C(2.0g, 13.3mmol)의 용액에 진한 황산(4.0mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 70℃로 가열하고 4일 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이를 빙수에 부었다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트(200mL)로 희석시키고, 시판 수산화암모늄 용액을 사용하여 염기성(pH > 10)으로 만들었다. 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 MgSO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 28D(1.0g, 41%) 및 약간의 회수된 화합물 28C를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 2 H), 6.51 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H).

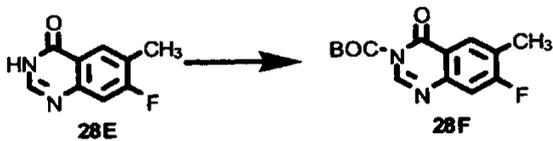
[1337] 단계 D - 화합물 28E의 합성



[1338]

[1339] 포름아미드(6.0mL) 중의 화합물 28D(500mg, 2.73mmol)의 용액을 유욕 속에서 150℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트(100mL) 및 물(100mL)을 가하고, 층을 분리하였다. 유기 용액을 물(2 x 60mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 28E(0.50g, 정량적)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. C₉H₇FN₂O에 대한 MS 실측치: 179.0 (M+H)⁺.

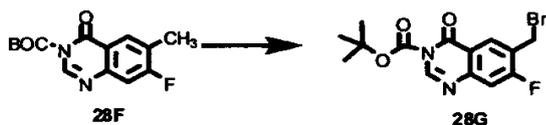
[1340] 단계 E - 화합물 28F의 합성



[1341]

[1342] 실온에서 무수 THF(20mL) 중의 (단계 4로부터의) 화합물 28E의 용액에 디-3급-부틸 디카보네이트(1.84g, 8.43mmol), 4-디메틸아미노피리딘(350mg, 2.86mmol) 및 트리에틸 아민(0.40mL, 2.87mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(100mL) 및 물(100mL)을 가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 MgSO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 28F(285mg, 36%)를 수득하였다. C₁₄H₁₅FN₂O₃에 대한 MS 실측치: 179.0 (M+H-100)⁺.

[1343] 단계 F - 화합물 28G의 합성

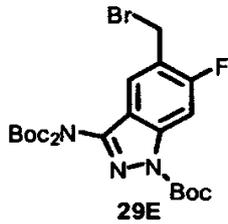


[1344]

[1345] 무수 사염화탄소(60mL) 중의 화합물 28F(282mg, 1.01mmol), NBS(253mg, 1.42mmol) 및 AIBN(58mg, 0.353mmol)의 혼합물을 유욕에서 90℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시킨 후, 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL) 및 물(100mL)에 용해시켰다. 층을 분리하였다. 유기 용액을 물(100mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 28G(453mg, 정량적)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

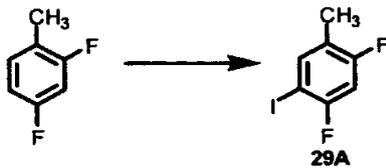
[1346] 실시예 29

[1347] 중간체 화합물 29E의 제조



[1348]

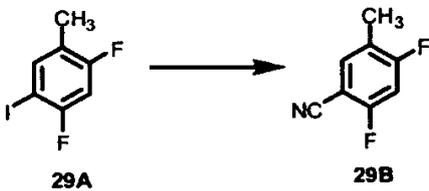
[1349] 단계 A - 화합물 29A의 합성



[1350]

[1351] 트리플루오로아세트산(12.29mL, 159.5mmol) 중의 2,4-디플루오로톨루엔(4.72g, 36.8mmol)의 용액을 0℃로 냉각시킨 다음 N-요오도석신이미드(9.59g, 42.6mmol)를 가하고, 생성된 반응물을 실온에서 약 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 수득된 잔류물을 헥산(100mL)에 용해시키고, 수성 나트륨 티오설페이트(100mL), 염수(100mL)로 세척한 다음 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 벌브-대-벌브 증류(bulb-to-bulb distillation)를 사용하여 정제하여 화합물 29A(7.2g, 77%)를 무색 오일로서 수득하였다.

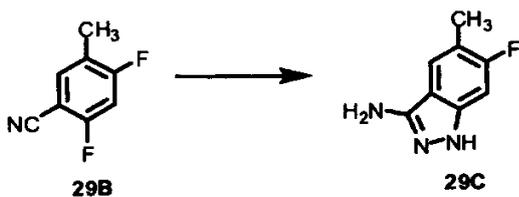
[1352] 단계 B - 화합물 29B의 합성



[1353]

[1354] DMF(30mL) 중의 화합물 29A(7.11g, 28.0mmol), 시안화아연(1.97g, 16.8mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(3.23g, 2.80mmol)의 용액을 90℃로 가열하고, 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 수득된 잔류물을 물(400mL)에 용해시키고, 에테르(400mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 수성 수산화암모늄 용액(1N)으로 세척하였다. 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 섬광 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 생성물 및 트리페닐포스핀을 함유하는 혼합물을 수득하였다. 이러한 혼합물을 추가로 1mm/Hg, 45℃에서 승화를 사용하여 정제하여 화합물 29B(1.8g; 수율 = 42%)를 수득하였다.

[1355] 단계 C - 화합물 29C의 합성

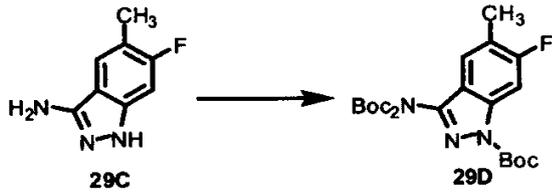


[1356]

[1357] 이소프로필 알콜(50mL, 653.1mmol) 중의 화합물 29B(1.400g, 9.154mmol) 및 하이드라진(0.700mL, 22.3mmol)의 용액을 환류되도록 가열하고, 이 온도에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 수득된 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 아세톤/헥산 0 → 50%)를 사용하여 정제하

여 화합물 29C(330mg, 22%)를 수득하였다.

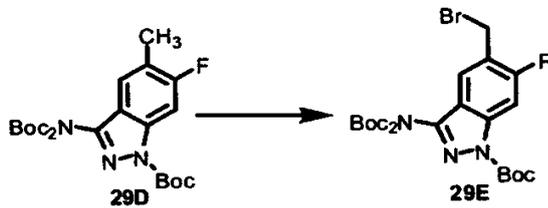
[1358] 단계 D - 화합물 29D의 합성



[1359]

[1360] 아세트니트릴(15mL, 287.2mmol) 중의 화합물 29C(330.00mg, 1.998mmol), 디-3급-부틸디카보네이트(2.6163g, 11.98mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(48.817mg, 0.39959mmol)의 용액을 환류되도록 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산 0-20%)를 사용하여 정제하여 화합물 29D(640.00mg, 68%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1361] 단계 E - 화합물 29E의 합성

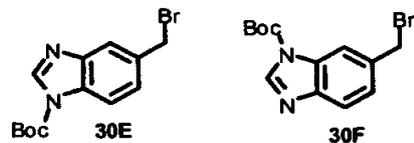


[1362]

[1363] 사염화탄소(20mL) 중의 화합물 29D(630.00mg, 1.3533mmol), N-브로모석신이미드(337.22mg, 1.8947mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(65.563mg, 0.27067mmol)의 용액을 환류되도록 가열하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 수득된 잔류물을 EtOAc(300mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 수성 나트륨 티오설페이트(100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 화합물 29E를 무색 오일로서 수득하였다.

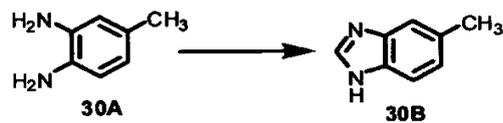
[1364] 실시예 30

[1365] 중간체 화합물 30E 및 30F의 제조



[1366]

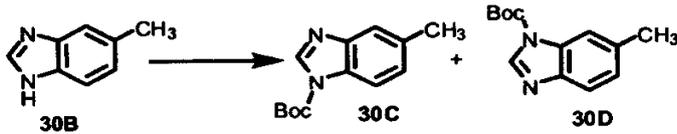
[1367] 단계 A - 화합물 30B의 합성



[1368]

[1369] 트리메틸 오르토포르메이트(15mL) 중의 화합물 8A(3g, 24.5mmol)의 용액을 2방울의 진한 HCl로 처리하고, 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켜 화합물 8B(3.65g)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. C₈H₈N₂에 대한 M.S. 실측치: 133.2 (M+H)⁺.

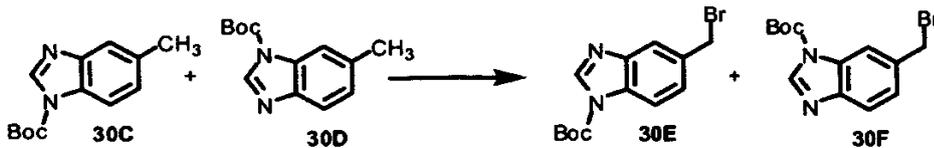
[1370] 단계 B - 화합물 30C 및 30D의 합성



[1371]

[1372] CH_3CN (65mL) 중의 화합물 30B(24.5mmol)의 용액에 디-3급부틸 디카보네이트(5.89g, 27.0mmol), 트리에틸아민(3.76mL, 27.0mmol) 및 4-디메틸아미노 피리딘(300mg, 2.45mmol)을 가하고, 생성된 반응물을 80°C로 가열하고, 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 수득된 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, EtOAc/헥산 5-20%)를 사용하여 정제하여 이성체성 화합물 30C 및 30D의 혼합물(5.38g, 단계 A 및 B에 걸친 94.3% 수율)을 수득하였다.

[1373] 단계 C - 화합물 30E 및 30F의 합성

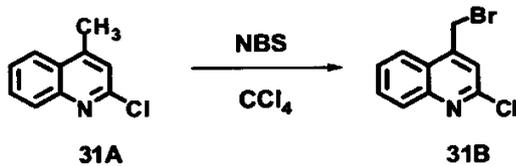


[1374]

[1375] 사염화탄소(40mL) 중의 화합물 30C 및 30D(2g, 8.61mmol)의 용액에 N-브로모석신이미드(1.6g, 9.04mmol) 및 디벤조일 퍼옥사이드(41.7mg, 0.1722mmol)를 가하고, 생성된 반응물을 90°C로 가열하고, 이 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과 제거하고, 여액을 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 화합물 30E 및 30F(2.58g)를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 에 대한 M.S. 실측치: 334.7 (M+Na)⁺.

[1376] 실시예 31

[1377] 중간체 화합물 31B의 제조



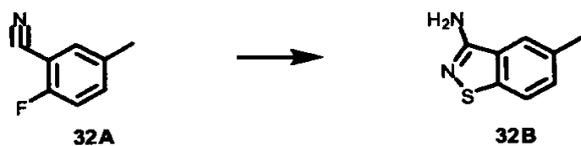
[1378]

[1379] 사염화탄소(50mL) 중의 화합물 31A(1.5g, 8.44mmol), NBS(1.8g, 10.11mmol)의 혼합물을 환류되도록 가열한 다음, 벤조일 퍼옥사이드(0.21g, 0.866mmol)를 가하였다. 생성된 현탁액을 19시간 동안 환류하에 교반한 다음 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 포화 탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축시켜, 약 50%의 화합물 31B를 함유하는 혼합물(1.7g)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[1380] 실시예 32

[1381] 중간체 화합물 32D의 제조

[1382] 단계 A - 화합물 32B의 합성

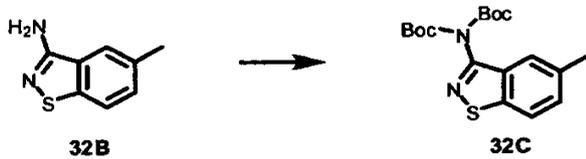


[1383]

[1384] 2-플루오로-5-메틸벤조니트릴(32A, 2.0g; 14.799mmol) 및 황화나트륨(1.0eq, 1.15g)의 혼합물을 DMSO 150mL에 용해시키고, 70°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 빙수욕에 배치하고, 농축된 수성 수산화암모늄(20mL) 및 수

성 차아염소산나트륨(20mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시키고, 물(2 x 60mL) 및 염수(50mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔에 흡착시키고, Biotage 40-M 실리카겔 컬럼(구배: 헥산 중의 0 내지 30% 아세톤) 상에서 정제하여 화합물 32B(860mg; 36%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 7.68 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.48 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.54 Hz), 4.89 (2H, broad s), 2.50 (3H, s).

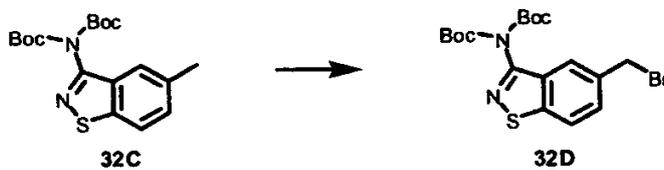
[1385] 단계 B - 화합물 32C의 합성



[1386]

[1387] 무수 아세트니트릴(50mL) 중의 5-메틸벤조[d]이소티아졸-3-일아민(10B, 850mg; 5.176mmol)의 용액을 Boc-무수물(2.1eq, 2.37g)로 처리하고, 50°C로 가열하였다. 2시간 후에 모든 출발 물질이 소모되며, 혼합물을 이의 용적의 1/3로 되도록 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시키고, 수성 황산수소나트륨(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔에 흡착시키고, Biotage 40-M 실리카겔 컬럼(구배: 헥산 중의 0 내지 10% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 화합물 10C(1.7g; 91%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 7.77 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.55 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 1.83, 8.54 Hz), 2.51 (3H, s), 1.36 (18H, s). LR-MS (ESI): C₁₈H₂₅N₂O₄S에 대한 계산치 [M+H]⁺ 365.15; 실측치 365.23.

[1388] 단계 C - 화합물 32D의 합성



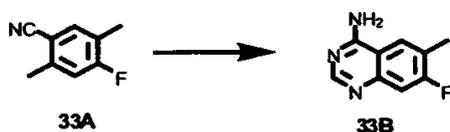
[1389]

[1390] 사염화탄소 15mL 중의 N,N-비스-Boc-5-메틸-벤조[d]이소티아졸-3-일아민(32D, 500mg; 1.371mmol)의 용액을 N-브로모석신이미드(1.05eq, 256mg) 및 벤조일 퍼옥사이드(10mol%; 33mg)로 처리하였다. 용액을 탈기(진공/아르곤 수세)시킨 다음 5시간 동안 75°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 이의 용적의 1/3로 되도록 진공에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(50mL)에 용해시켰다. 용액을 수성 포화 중탄산나트륨 용액(2 x 10mL) 및 염수(10mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔에 흡착시키고, Biotage 40-S 실리카겔 컬럼(구배: 헥산에 이어 헥산 중의 0 내지 10% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 화합물 32D(396mg; 69%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 7.87 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.78 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.83, 8.54 Hz), 4.63 (2H, s), 1.37 (18H, s). LR-MS (ESI): C₁₈H₂₄BrN₂O₄S에 대한 계산치 [M+H]⁺ 445.06; 실측치 445.24.

[1391] 실시예 33

[1392] 중간체 화합물 33D의 제조

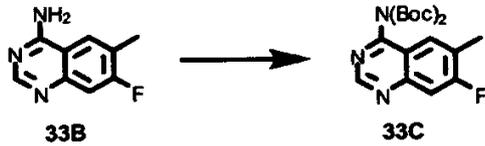
[1393] 단계 A - 화합물 33B의 합성



[1394]

[1395] 포름아미드(15mL) 중의 화합물 33A(0.20g, 1.33mmol)의 용액을 150℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트(60mL) 및 물(30mL)을 가하고, 층을 분리하였다. 유기 용액을 물(3x20mL)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 33B(0.22g, 93%)를 수득하였다. C₉H₈FN₃에 대한 MS 실측치: 178.2 (M+H)⁺.

[1396] 단계 B - 화합물 11C의 합성



[1397] 화합물 33B를 3.0당량의 (Boc)₂O로 처리하여 화합물 33C를 수득하였다. C₁₉H₂₄FN₃O₄에 대한 MS 실측치: 378.4 (M+H)⁺.

[1399] 단계 C - 화합물 33D의 합성

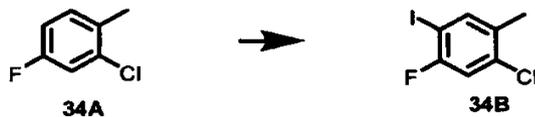


[1400] 표준 N-브로모 석신이미드 조건하에서 화합물 33C를 브로마화시켜 화합물 33D를 수득하였다. C₁₉H₂₃BrFN₃O₄에 대한 MS 실측치: 458.3 (M+H)⁺.

[1402] 실시예 34

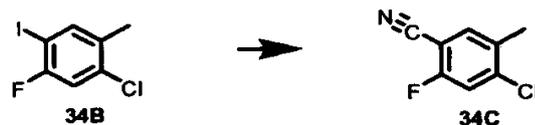
[1403] 중간체 화합물 34F의 제조

[1404] 단계 A - 화합물 34B의 합성



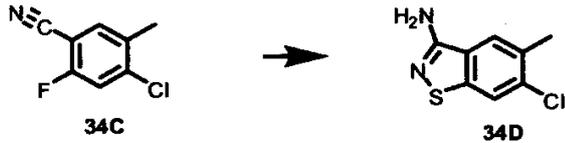
[1405] N-요오도석신이미드(1.1eq; 17.1g)를 트리플루오로아세트산(46mL) 중의 2,4-디플루오로 톨루엔(34A, 10.0g; 69.17mmol; Alfa Aesar)의 용액에 가하였다. 반응물을 12시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 감압하에 제거하고; 남은 슬러리를 에테르(400mL)로 희석시키고, 5% 수성 나트륨 티오설피이트(5x40mL), 물(2x30mL) 및 염수(40mL)로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 반응물을 벌브 대 벌브 증류를 통해 정제하여 생성물 34B를 무색 액체(17g; 91%)로서 수득하였다.

[1407] 단계 B - 화합물 34C의 합성



[1408] N,N-디메틸포름아미드(50mL) 중의 중간체 34B(13.0g; 48.06mmol) 및 시안화아연(1eq; 5.644g)의 용액을 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.1eq; 5.55g)으로 처리하고, 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에테르(600mL) 및 수산화암모늄(1:1 농축된 수산화암모늄:물 200mL)으로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 물(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시키고, 먼저 헥산으로 용출시킨 다음 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시켜 실리카겔 상에서 정제하였다. 생성물 34C(4.48g; 33%)를 투명 오일로서 수득하였다.

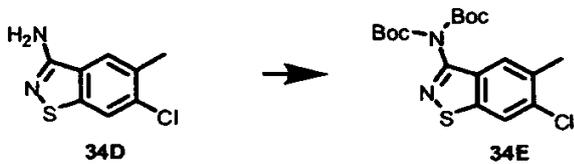
[1410] 단계 C - 화합물 34D의 합성



[1411]

[1412] 화합물 34C(2.25g; 13.27mmol) 및 황화나트륨(1eq; 1.035g)의 용액을 DMSO(130mL) 속에서 제조하고 70℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 빙수욕에 두고 농축된 수성 수산화암모늄(30mL) 및 수성 차아염소산나트륨(30mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였다(0 내지 25℃의 온도). 혼합물을 에틸 아세테이트(400mL)로 희석시키고, 물(2x40mL) 및 염수(50mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔에 흡착시키고, ISCO 330G 컬럼(구배: 헥산 중의 0-30% 아세톤)에서 정제하여, 생성물 34D(800mg; 30.3%)를 백색 고체로서 수득하였다.

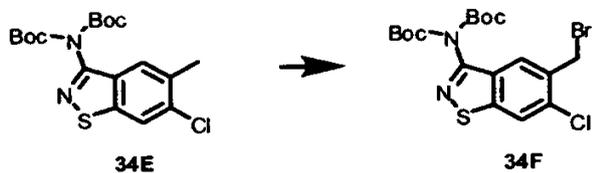
[1413] 단계 D - 화합물 34E의 합성



[1414]

[1415] 무수 아세트니트릴(39mL) 중의 중간체 34D(780mg; 3.93mmol)의 용액을 Boc-무수물(2.2eq; 1.885g)로 처리하고, 50℃로 가열하였다. 2시간 후에 모든 출발 물질이 소모되며, 혼합물을 이의 용적의 1/3로 되도록 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL)에 용해시키고, 수성 황산수소나트륨(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔에 흡착시키고, ISCO 80그램 컬럼(구배: 헥산 중의 0 내지 10% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 화합물 34E(1.03g; 66% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1416] 단계 E - 화합물 34F의 합성



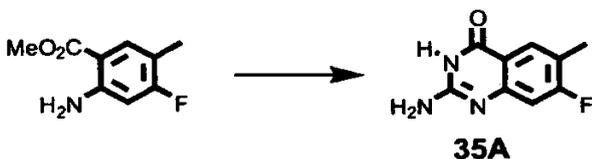
[1417]

[1418] 무수 사염화탄소(10mL) 중의 중간체 34E(400mg; 1.003mmol), N-브로모석신이미드(1.05eq; 187.4mg) 및 벤조일 퍼옥사이드(0.1eq; 24.3mg)의 용액을 제조하고, 12시간 동안 환류하에 가열하였다. TLC(헥산 중의 30% 에틸 아세테이트) 결과, 반응이 부분적으로 진행된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨(25mL) 및 염수(25mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 실리카겔에 흡착시키고, ISCO(25-M 컬럼; 헥산 중의 0-40% 에틸 아세테이트)에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압하에 농축시켜 중간체 34F(278mg; 58%)를 투명한 황색 오일로서 수득하였다.

[1419] 실시예 35

[1420] 중간체 화합물 35C의 제조

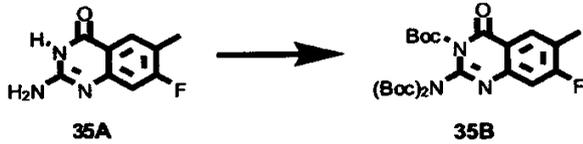
[1421] 단계 A - 화합물 31A의 합성



[1422]

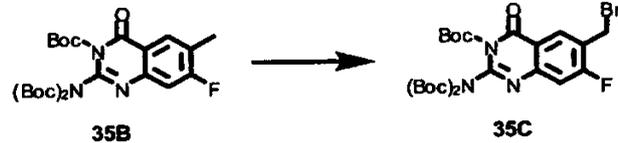
[1423] 메틸 2-아미노-4-플루오로-5-메틸벤조에이트(2.66g, 14.5mmol), 클로로포름아미디늄 하이드로클로라이드(2.6g, 22.6mmol) 및 메틸 설펜(8.5g, 90.3mmol)의 고체 혼합물을 격렬하게 교반하면서 유욕에서 150-160℃로 가열하였다. 약 10분 후 투명 용액으로 되었다. 총 2시간 동안 가열을 계속하였다. 실온으로 냉각시키는 경우, 이것은 고체가 되었다. 물질을 물(200mL)에 용해시키고, 시판 수산화암모늄을 사용하여 염기성화시켰다. 1시간 동안 교반한 후, 고체를 여과를 통해 수집하였다. 이를 물(20mL)로 세척하고 진공하에 건조시켜 조 생성물 35A(2.93g, 정량적)를 수득하였다. $C_9H_8FN_3O$ 에 대한 MS 실측치: 194.2 (M+H)⁺.

[1424] 단계 B - 화합물 35B의 합성



[1425] 화합물 35B는 4당량의 (Boc)₂O를 사용하여 상기한 과정에 따라 화합물 35A로부터 제조하였다. $C_{24}H_{32}FN_3O_7$ 에 대한 MS 실측치: 394.3 (M+H-100)⁺.

[1427] 단계 C - 화합물 35C의 합성

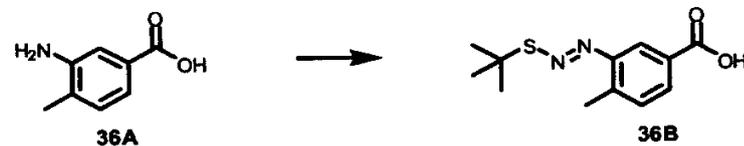


[1428] 사염화탄소(300mL) 중의 화합물 35B(4.83g, 9.8mmol), N-브로모석신이미드(2.70g, 15.2mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(600mg, 2.48mmol)의 용액을 환류되도록 가열하고, 이 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, 수득된 잔류물을 EtOAc(300mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 수성 나트륨 티오설페이트(100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 중간체 화합물 35C를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. $C_{24}H_{31}BrFN_3O_7$ 에 대한 MS 실측치: 472.3 (M+H-100)⁺.

[1430] 실시예 36

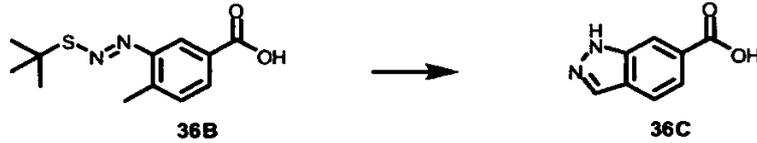
[1431] 중간체 화합물 36G의 제조

[1432] 단계 A - 화합물 36B의 합성



[1433] 수성 HCl의 교반 용액(물 50mL 중의 진한 HCl 15mL)에 3-아미노-4-메틸 벤조산(36A, 5.0g; 33.0mmol)을 가하였다. 혼합물을 빙수욕에서 냉각시킨 다음 물(12mL) 중의 질산나트륨(1.1eq, 2.50g)의 용액을 서서히 가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하며, 이때 혼합물은 균질한 길은색 용액이었다. 아세트산나트륨의 포화 수용액을 pH 6에 도달할 때까지 가하였다. 나트륨 t-부틸티올레이트(0.5eq, 1.85g)를 한번에 가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 생성된 침전물을 여과(와트만 #1)에 의해 수집하고, 물(20mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 화합물 36B(2.7g; 64%)를 그을린색 고체로서 수득하였다.

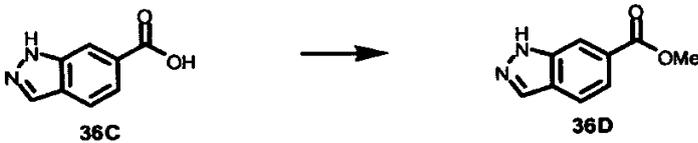
[1435] 단계 B - 화합물 36C의 합성



[1436]

[1437] DMSO(50mL) 중의 칼륨 3급-부톡사이드(10.0eq, 12.0g)의 교반 용액에 DMSO(30mL) 중의 t-부틸디아자에닐 벤조산 36B(2.7g; 10.70mmol)의 용액을 가하였다. 혼합물을 6시간 동안 교반한 다음 얼음으로 희석시키고, pH 5-6에 도달할 때까지 수성 1M HCl를 사용하여 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물 36C를 담황색 고체로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

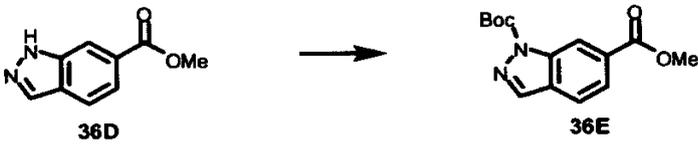
[1438] 단계 C - 화합물 36D의 합성



[1439]

[1440] 톨루엔(80mL) 및 메탄올(30mL) 중의 1H-인다졸-6-카복실산 36C(1.73g; 10.70mmol)의 용액을 가스 방출이 중단 될 때까지 TMS-디아조메탄의 용액(에테르 중의 2M 용액)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔에 흡착시켰다. 생성물을 Biotage 40-M 실리카겔 컬럼(구매: 헥산 중의 0 내지 20% 아세톤)에서 정제하여 화합물 36D(950mg; 2단계에 대해 50%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.28 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.54 Hz), 3.98 (3H, s). LR-MS (ESI): C₉H₉N₂O₂의 계산치 [M+H]⁺ 177.07; 실측치 177.20.

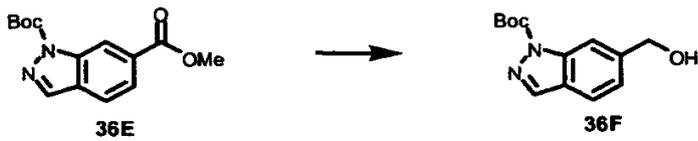
[1441] 단계 D - 화합물 36E의 합성



[1442]

[1443] 아세트니트릴 25mL 중의 1H-인다졸-6-카복실산 메틸 에스테르 36D(840mg; 4.76mmol)의 용액을 Boc-무수물 (1.05eq, 1.09g) 및 촉매량의 DMAP(스파틀라 팁)로 처리하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 이의 용적의 절반으로 되도록 진공에서 농축시킨 다음 에틸 아세테이트(100mL)로 희석시키고, 수성 포화 중탄산나트륨(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 Biotage 40-M 실리카겔 컬럼(구매: 헥산 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 화합물 36E(1.2g; 93%)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.91 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J = 1.22, 8.54 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.54 Hz), 3.97 (3H, s), 1.74 (9H, s).

[1444] 단계 E - 화합물 36F의 합성

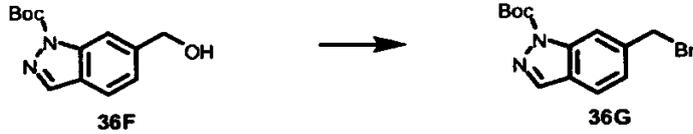


[1445]

[1446] 무수 THF 16mL 중의 인다졸 36E(460mg; 1.66mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, 리튬 트리에틸보로하이드라이드(2.5eq, THF 중의 1M 용액 4.15mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 교반한 다음 TLC(헥산 중의 25% 에틸 아세테이트)로 처리하였다. 약 1시간내에 반응이 완료되며, 이를 수성 포화 황산수소나트륨(3mL)을 가하여 켄칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL)로 추출하고, 물(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 잔

류물을 Biotage 40-S 실리카겔 컬럼(헥산 중의 0 내지 40% 에틸 아세테이트)에서 크로마토그래피하여 화합물 36F(160mg; 40%)를 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.19 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 7.93 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.93 Hz), 5.13 (2H, s), 1.71 (9H, s).

[1447] 단계 F - 화합물 36G의 합성



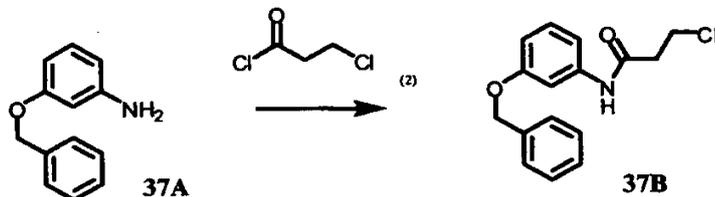
[1448]

[1449] 무수 클로로포름(12mL) 중의 알콜 36F(160mg; 0.644mmol)의 용액을 빙수욕에 두고, 피리딘(4.0eq, 0.208mL, d 0.978) 및 클로로포름 1mL 중의 티오닐 브로마이드(1.2eq, 0.060mL, d 2.683)의 용액으로 처리하였다. 빙수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. TLC(헥산 중의 30% 에틸 아세테이트) 결과, 약 40% 전환된 것으로 나타났으며, 더 많은 티오닐 브로마이드를 가하였다(0.2eq). 혼합물을 10분 동안 70°C로 가열하였다. 냉각시, 혼합물을 에틸 아세테이트(30mL)로 희석시키고, 수성 포화 중탄산나트륨(5mL), 수성 황산수소나트륨(5mL) 및 염수(5mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 Biotage 25-S 실리카겔 컬럼(구배: 헥산 중의 0 내지 40% 에틸 아세테이트)에서 정제하여 미반응 출발 물질(25mg; 24%)과 함께 화합물 36G(76mg; 38%)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.23 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.54 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 1.22, 8.54 Hz), 5.21 (1H, d, J = 12.20 Hz), 5.09 (1H, d, J = 12.20 Hz), 1.71 (9H, s).

[1450] 실시예 37

[1451] 중간체 화합물 37C의 제조

[1452] 단계 A - 화합물 37B의 합성



[1453]

[1454] 화합물 37A(시판됨)(10.0g, 50.25mmol)를 실온에서 물에 용해시키고, 생성된 현탁액에 K₂CO₃(3.8g, 27.64mmol)를 가하였다. 3-클로로 프로피오닐클로라이드(7.0g, 55.28mmol)를 30분 동안 적가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물, 1N HCl로 세척하고, 50°C에서 진공하에 밤새 건조시켜 화합물 37B 7.2g을 수득하였다.

[1455] 단계 B - 화합물 37C의 합성



[1456]

[1457] 0°C에서 N,N-디메틸포름아미드(3.6g, 49.66mmol)에 POCl₃(26.6g, 173.8mmol)를 적가하고 60분 동안 교반하며, 이 시간 동안, 백색 침전물이 형성되었다. 화합물 37B 7.2g을 반응 혼합물에 소량씩 나누어 가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 얼음이 있는 비이커에 서서히 가하며, 얼음이 용융된 후, 유기 층을 분리하고, 0.5N NaOH 및 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축시키고, 섬광 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 화합물 37C(5.5g, 2단계 후 34%)를 수득하였다.

M.S. 실측치:318.04 (M+H)⁺.

[1458] 실시예 38

[1459] 중간체 화합물 38E의 제조

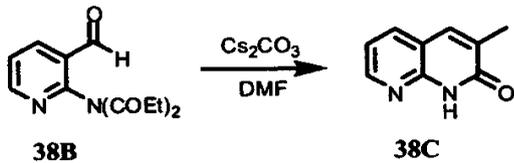
[1460] 단계 A - 화합물 38B의 합성



[1461]

[1462] 0℃에서 1,4-디옥산(39mL) 중의 화합물 38A(7.2g, 58.8mmol)의 용액에 프로피오닐 클로라이드(37.8mL, 176.5mmol) 및 Et₃N(24.6mL, 176.5mmol)을 교반하면서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 잔류물을 EtOAc에 용해시켰다. 유기 상을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 화합물 38B를 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

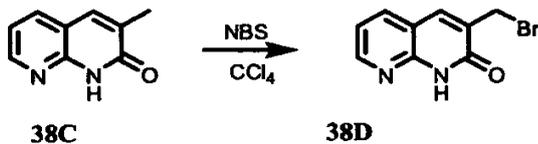
[1463] 단계 B - 화합물 38C의 합성



[1464]

[1465] DMF(60mL) 중의 화합물 38B(상기로부터의 조 잔류물)의 현탁액에 탄산세슘(38g, 117.6mmol)을 가하고, 생성된 혼합물을 65℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 DMF를 감압하에 제거하였다. 이어서, 물을 조 잔류물에 가하고, 혼합물을 여과하였다. 필터-케이크를 물 및 EtOAc로 세척하였다. 화합물 38C 5.2g이 담황색 고체로서 수집되었다.

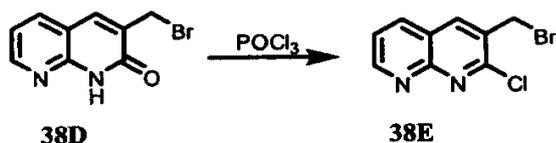
[1466] 단계 C - 화합물 38D의 합성



[1467]

[1468] CCl₄(25mL) 중의 화합물 38C(0.8g, 5mmol)의 현탁액에 NBS(38g, 117.6mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(61mg, 0.25mmol)를 가한 다음, 생성된 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, CH₂Cl₂ 300mL를 가하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 화합물 38D 2g을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[1469] 단계 D - 화합물 38E의 합성



[1470]

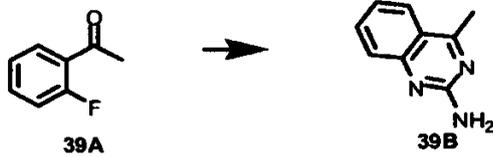
[1471] POCl₃을 조 화합물 38D를 함유하는 100mL 환저 플라스크에 가하였다. 이어서, 생성된 현탁액을 88℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 얼음을 함유하는 1리터 비이커에 부었다. 생성된 용액을 6N NaOH 용액을 사용하여 pH 8로 되도록 중화시켰다. 용액으로부터 침전된 고체를 수집하여 조 잔류물 0.82g을 수득하고, 이를 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(ISCO Combi-Flash Rf; 구배: 헥산 중의 5 내지 50% 에틸

아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 38E 330mg을 수득하였다.

[1472] 실시예 39

[1473] 중간체 화합물 39D의 제조

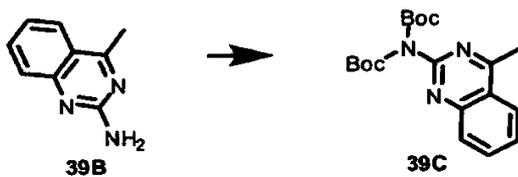
[1474] 단계 A - 화합물 39B의 합성



[1475]

[1476] 오르토-플루오로아세토펜(39A, 3.45g; 25mmol) 및 구아니딘 카보네이트(2eq; 9.0g)의 혼합물을 N,N-디메틸 아세트아미드 250mL에서 제조하고, 교반하고, 질소 퍼지하에서 밤새 135°C에서 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 에틸 아세테이트(600mL)로 희석시켰다. 용액을 물(2x100mL) 및 염수(40mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 고체를 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 실리카겔 상에 부하시키며, 감압하에 건조시켰다. 물질을 ISCO(80g 컬럼; 헥산 중의 0-70% THF)에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 진공에서 농축시켜 생성물 39B를 크림색 고체(880mg; 22%)로서 수득하였다.

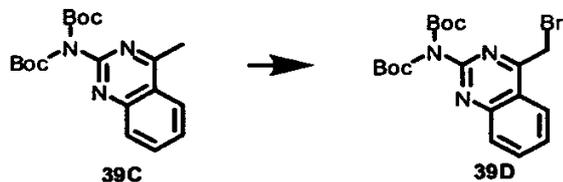
[1477] 단계 B - 화합물 39C의 합성



[1478]

[1479] 무수 아세트니트릴 10mL 중의 4-메틸-퀴나졸린-2-일아민 39B(640mg; 4.02mmol)의 용액을 무수 아세트니트릴 10.0mL 중의 Boc-무수물(2.5eq; 2.19g)의 용액으로 처리하였다. 생성된 용액을 DMAP(0.2eq; 98.2mg)로 처리하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. TLC(헥산 중의 50% THF) 결과, 완전히 반응한 것으로 나타났다. 혼합물을 에틸 아세테이트(500mL)로 희석시키고, 물(3x30mL) 및 염수(40mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔에 흡착시키고, ISCO 컬럼(120g)(헥산 중의 0% 내지 60% THF)에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 진공에서 농축시켜 생성물 39C를 담황색-백색 고체(1.3g; 90%)로서 수득하였다.

[1480] 단계 C - 화합물 39D의 합성

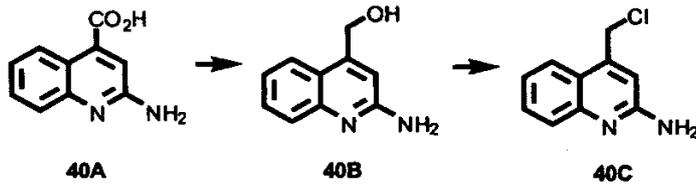


[1481]

[1482] 중간체 39C(1.11g; 3.09mmol), N-브로모석신이미드(1.05eq; 577mg) 및 벤조일 피옥사이드(0.1eq; 75mg)를 환저 플라스크 속에서 배합하고, 무수 사염화탄소(31mL)로 희석시켰다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음 밤새 환류하에 가열하였다. TLC(헥산 중의 30% 에틸 아세테이트) 결과, 반응이 부분적으로 진행된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(300mL)로 희석시키고, 포화 수성 중탄산나트륨(40mL) 및 염수(40mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시키고, 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 실리카겔에 흡착시키고, ISCO(25-M 컬럼; 헥산 중의 0-40% 에틸 아세테이트)에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압하에 농축시키고, 화합물 39D 및 출발 물질의 2:1 혼합물로 생성물을 투명 오일로서 수득하였다(총 : 440mg; 33%).

[1483] 실시예 40

[1484] 중간체 화합물 40C의 제조



[1485]

[1486] 출발 물질 40A(2.0g, 10.6mmol), 수소화리튬알루미늄(2.0g, 52.7mmol) 및 THF(100mL)를 250ml 환저 플라스크에 가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액 10ml에 이어 에틸 아세테이트 200ml로 켄칭시켰다. 여과 후, 유기 층을 염수(2x100mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 화합물 40B를 황색을 띤 고체(1.05g, 59%)로서 수득하였다.

[1487] 250ml 환저 플라스크를 화합물 40B(1.05g, 6.03mmol) 및 티오닐 클로라이드(10mL)로 충전하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 과량의 티오닐 클로라이드를 제거한 후, 잔류물을 진공하에 건조시켜 화합물 40C를 오렌지색 고체(1.45g)로서 수득하였다. 이러한 조 물질을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[1488] 실시예 41

[1489] HCV NS5B 폴리머라제 억제 검정

[1490] D-RNA 또는 DCoH로서 공지된 시험관내 전사된 헤테로중합체성 RNA가 HCV NS5B 폴리머라제에 효과적인 주형인 것으로 나타났다(문헌 참조; S.-E. Behrens et al., EMBO J. 15: 12-22 (1996); 제WO 96/37619호). DCoH75(이 서열은 D-RNA의 3'-말단과 일치함) 및 DCoH75ddC(여기서, DCoH75의 3'-말단 시티딘이 디데옥시시티딘으로 대체됨)라고 명명되는, 화학적으로 합성된 75-mer 버전이 문헌[참조; Ferrari et al., 12th International Symposium on HCV and Related Viruses, P-306 (2005)]에 기재된 바와 같이 NS5B 효소 활성을 검정하는 데 사용되었다. 가용성 C-말단 21-아미노산 불완전 NS5B 효소 형태(NS5B△CT21)를 생산하고 문헌[참조; Ferrari et al., J. Virol. 73:1649-1654 (1999)]에 기재된 바와 같이 에셰리키아 콜라이(Escherichia coli)로부터 C-말단 폴리히스티딘-표지된 융합 단백질로서 정제하였다. 전형적인 검정은 20mM Hepes pH 7.3, 10mM MgCl₂, 60mM NaCl, 100µg/ml BSA, 20units/ml RNasin, 7.5mM DTT, 0.1µM ATP/GTP/UTP, 0.026µM CTP, 0.25mM GAU, 0.03µM RNA 주형, 20µCi/ml [³³P]-CTP, 2% DMSO, 및 30 및 150nM NS5B 효소를 함유하였다. 반응물을 22°C에서 2시간 동안 항온처리한 다음, 150mM EDTA를 가하여 종료시키고, DE81 필터 플레이트에서 0.5M 이염기성 인산나트륨 완충액, pH 7.0에 세척하며, 신틸레이션 각테일을 첨가한 후 팩커드 탑카운트(Packard TopCount)를 사용하여 계수하였다. 폴리뉴클레오타이드 합성은 방사성표지된 CTP를 삽입하여 모니터링하였다. 폴리머라제 활성에 대한 2,3-치환된 인돌 유도체의 효과는, 다양한 농도의 2,3-치환된 인돌 유도체를 전형적으로 10개의 연속 2배 희석물로 검정 혼합물에 가함으로써 평가하였다. 인돌 유도체의 출발 농도는 200µM 내지 1µM의 범위에 이르렀다. 폴리머라제 활성의 50% 억제를 제공하는 화합물 농도로서 정의되는, 억제제에 대한 IC₅₀ 값은, cpm 데이터를 힐 방정식(Hill equation)에 피팅시켜 결정하였다: $Y=100/(1+10^{((\text{LogIC}_{50}-X)*\text{힐 기울기}))}$, 여기서, X는 화합물 농도의 대수이고, Y는 억제율 %이다. 문헌[참조; Ferrari et al., 12th International Symposium on HCV and Related Viruses, P-306 (2005)]에 상기 검정 과정이 상세하게 기재되어 있다. 기재되어 있는 바와 같은 이러한 검정은 예시적인 것이며 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것은 아님을 주지해야 한다. 숙련가들은 본 발명에 기재된 화합물 및 조성물의 효능에 대해 동일한 결과를 산출하는 유사한 검정을 개발하기 위해 RNA 주형, 프라이머, 뉴클레오타이드, NS5B 폴리머라제 형태, 완충액 조성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 변화들이 이루어질 수 있음을 인지할 수 있다.

[1491] 본 발명의 선택된 2,3-치환된 인돌 유도체에 대한 NS5B 폴리머라제 억제 데이터는 상기 방법을 사용하여 수득하였으며, IC₅₀ 값이 약 0.001µM 내지 약 14000µM에 이르는 것으로 계산되었다.

- [1492] 실시예 42
- [1493] 세포계 HCV 레플리콘 검정(Replicon Assay)
- [1494] 본 발명의 2,3-치환된 인돌 유도체의 세포계 항-HCV 활성을 측정하기 위해, 레플리콘 세포를 2,3-치환된 인돌 유도체의 존재하에 96-웰 콜라겐 I-피복된 눈크 플레이트(Nunc plate)에서 5000세포/웰로 접종하였다. 다양한 농도의 2,3-치환된 인돌 유도체를 전형적으로 10개의 연속 2배 희석물로 검정 혼합물에 가하며, 이때 화합물의 출발 농도는 250 μ M 내지 1 μ M에 이르렀다. 검정 배지에서 DMSO의 최종 농도는 0.5%이고, 태아 소 혈청은 5%이었다. 1x 세포 분해 완충액(Ambion cat #8721)을 첨가하여 3일째에 세포를 수거하였다. 실시간 PCR(Taqman 검정)을 사용하여 레플리콘 RNA 수준을 측정하였다. 앰플리콘(amplicon)은 5B에 위치하였다. PCR 프라이머는 다음과 같다: 5B.2F, ATGGACAGGCGCCTGA; 5B.2R, TTGATGGGCAGCTGGTTTC; 프로브 서열은 FAM-표지된 CACGCCATGCGCTGCGG이었다. GAPDH RNA를 내인성 대조물로서 사용하고, 제조원(PE Applied Biosystem)이 권장하는 프라이머 및 VIC-표지된 프로브를 사용하여 NS5B(멀티플렉스 PCR)과 동일한 반응으로 증폭시켰다. 실시간 RT-PCR 반응을 다음의 프로그램을 사용하여 ABI PRISM 7900HT 서열 검지 시스템에서 수행하였다: 30분 동안 48 $^{\circ}$ C, 10분 동안 95 $^{\circ}$ C, 95 $^{\circ}$ C에서 15초, 60 $^{\circ}$ C에서 1분의 40회 사이클. Δ CT 값($CT_{5B}-CT_{GAPDH}$)을 시험 화합물의 농도에 대해 플롯팅하고, XLfit4(MDL)를 사용하여 S자형 용량-반응 모델(sigmoid dose-response model)에 피팅시켰다. EC_{50} 은 계획된 기준선에 대해 Δ CT=1을 달성하는 데 필요한 억제제의 농도로서 정의되고; EC_{90} 은 기준선에 대해 Δ CT=3.2를 달성하는 데 필요한 농도로서 정의된다. 대안적으로, 레플리콘 RNA의 절대량을 정량하기 위해, Taqman 검정에 레플리콘 RNA의 연속 희석된 T7 전사를 포함시킴으로써 표준 곡선을 확립하였다. 모든 Taqman 시약은 PE 어플라이드 바이오시스템으로부터 입수하였다. 이러한 검정 과정은, 예를 들면, 문헌[참조; Malcolm et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50: 1013-1020 (2006)]에 상세하게 기재되어 있다.
- [1495] 본 발명의 선택된 2,3-치환된 인돌 유도체에 대한 HCV 레플리콘 검정 데이터는 상기 방법을 사용하여 획득하였으며, EC_{50} 값이 약 1 μ M 내지 약 14000 μ M에 이르는 것으로 계산되었다.
- [1496] 2,3-치환된 인돌 유도체의 용도
- [1497] 2,3-치환된 인돌 유도체는 환자에서 바이러스 감염 또는 바이러스-관련 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사람 및 수의학에서 유용하다. 본 발명에 따르면, 2,3-치환된 인돌 유도체는 바이러스 감염 또는 바이러스-관련 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여할 수 있다.
- [1498] 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은 유효량의 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물을 환자에게 투여함을 포함하여, 바이러스-관련 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [1499] 바이러스 감염의 치료 또는 예방
- [1500] 2,3-치환된 인돌 유도체는 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 하나의 양태에서, 2,3-치환된 인돌 유도체는 바이러스 복제의 억제제일 수 있다. 특정 양태에서, 2,3-치환된 인돌 유도체는 HCV 복제의 억제제일 수 있다. 따라서, 2,3-치환된 인돌 유도체는 바이러스 질환 및 바이러스, 예를 들면, HCV 폴리머라제의 활성과 관련된 장애를 치료하는 데 유용하다.
- [1501] 본 발명의 방법을 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 바이러스 감염의 예는 A형 간염 감염, B형 간염 감염 및 C형 간염 감염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1502] 하나의 양태에서, 바이러스 감염은 C형 간염(HCV) 감염이다.
- [1503] 하나의 양태에서, C형 간염 감염은 급성 C형 간염이다. 또 다른 양태에서, C형 간염 감염은 만성 C형 간염이다.
- [1504] 본 발명의 조성물 및 조합물은 HCV 유전자형과 관련된 감염을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 유용할 수 있다. HCV 유형 및 아유형은 문헌[참조; Holland et al, Pathology, 30(2):192-195 (1998)]에 기재된 바와 같이 항원

성, 바이러스혈증의 정도, 야기되는 질환의 중증도, 및 인터페론 요법에 대한 반응에 있어서 상이할 수 있다. 문헌[참조: Simmonds et al, J Gen Virol, 74(Pt11):2391-2399 (1993)]에 기재된 명명법이 널리 사용되며, 분리물을 1 내지 6의 여섯개의 주요 유전자형으로 분류하고 있으며, 이것은 두 개 이상의 관련 아유형, 예를 들면, 1a, 1b를 갖는다. 추가의 유전자형 7-10 및 11이 제안되었지만, 이러한 분류의 근거가 되는 계통발생학적 근거가 의심스러우며, 이에 따라, 유전자형 7, 8, 9 및 11 분리물은 타입 6으로 재할당되고, 유전자형 10 분리물은 타입 3으로 재할당되었다[문헌 참조: Lamballerie et al, J Gen Virol, 78(Pt1):45-51 (1997)]. 주요 유전자형은 NS-5 영역에서 서열검정되는 경우에 55 내지 72%(평균 64.5%)의 서열 유사성을 갖고, 유전자형 내의 아유형은 75% 내지 86% 유사성(평균 80%)을 갖는 것으로 정의되었다[문헌 참조: Simmonds et al. J Gen Virol, 75(Pt 5): 1053-1061 (1994)].

[1505] 바이러스-관련 장애의 치료 또는 예방

[1506] 2,3-치환된 인돌 유도체는 바이러스-관련 장애를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 따라서, 2,3-치환된 인돌 유도체는 간염증 또는 또는 간경변증과 같은 바이러스 활성과 관련된 장애를 치료하는 데 유용하다. 바이러스-관련 장애는 RNA-의존성 폴리머라제-관련 장애 및 HCV 감염과 관련된 장애를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[1507] RNA-의존성 폴리머라제-관련 장애의 치료 또는 예방

[1508] 2,3-치환된 인돌 유도체는 환자에서 RNA 의존성 폴리머라제(RdRp) 관련 장애를 치료 또는 예방하는 데 유용하다. 이러한 장애는 감염 바이러스가 RdRp 효소를 함유하는 바이러스 감염을 포함한다.

[1509] 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은 유효량의 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 RNA 의존성 폴리머라제-관련 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[1510] HCV 감염과 관련된 장애의 치료 또는 예방

[1511] 2,3-치환된 인돌 유도체는 또한 HCV 감염과 관련된 장애를 치료 또는 예방하는 데 유용할 수 있다. 이러한 장애는 간경변증, 문맥 고혈압, 복수, 골 통증, 정맥류, 황달, 간성 뇌병증, 갑상선염, 만발성 피부 포르피린증, 한랭 글로불린혈증, 사구체신염, 건조 증후군, 저혈소판증, 편평태선 및 당뇨병을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[1512] 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물을 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 HCV-관련 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[1513] 병용 요법

[1514] 또 다른 양태에서, 바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명의 방법은 2,3-치환된 인돌 유도체가 아닌 하나 이상의 추가의 치료제를 투여함을 추가로 포함할 수 있다.

[1515] 하나의 양태에서, 추가의 치료제는 항바이러스제이다.

[1516] 또 다른 양태에서, 추가의 치료제는 면역조절제, 예를 들면, 면역억제제이다.

[1517] 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은 (i) 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물 및 (ii) 2,3-치환된 인돌 유도체가 아닌 하나 이상의 다른 항바이러스제를, 이들이 함께 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 데 유효한 투여량으로 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[1518] 환자에게 본 발명의 병용 요법을 투여하는 경우, 조합되는 치료제, 또는 치료제를 포함하는 약제학적 조성물(들)은 임의의 순서로, 예를 들면, 순차적으로, 공동으로, 함께, 동시에 등으로 투여할 수 있다. 이러한

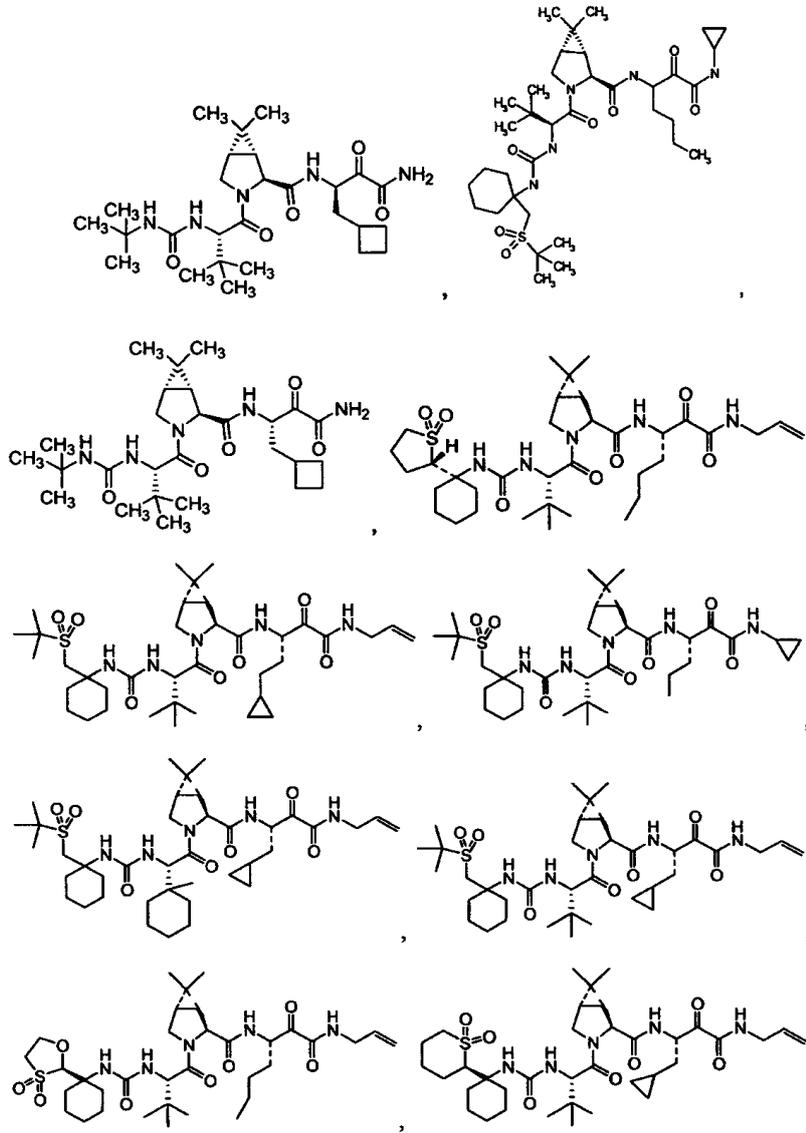
병용 요법에서 각종 활성제의 양은 상이한 양(상이한 투여량)이거나 동일한 양(동일한 투여량)일 수 있다. 따라서, 비제한적인 예시 목적으로, 2,3-치환된 인돌 유도체 및 추가의 치료제는 단일 투여 단위(예를 들면, 캡슐제, 정제 등)에서 고정된 양(투여량)으로 존재할 수 있다. 고정량의 두 개의 상이한 활성 화합물을 함유하는 단일 투여 단위의 시판 예는 VYTORIN[®](제조원; Merck Schering-Plough Pharmaceuticals, Kenilworth, New Jersey)이다.

- [1519] 하나의 양태에서, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체는, 추가의 항바이러스제(들)가 예방학적 또는 치료학적 효과를 발휘하는 시간 동안 투여되거나, 그 반대도 가능하다.
- [1520] 또 다른 양태에서, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 및 추가의 항바이러스제(들)는, 이러한 제제가 바이러스 감염을 치료하기 위한 단일요법으로서 사용되는 경우에 통상적으로 이용되는 용량으로 투여된다.
- [1521] 또 다른 양태에서, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 및 추가의 항바이러스제(들)는, 이러한 제제가 바이러스 감염을 치료하기 위한 단일요법으로서 사용되는 경우에 통상적으로 이용되는 용량보다 적은 용량으로 투여된다.
- [1522] 여전히 또 다른 양태에서, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 및 추가의 항바이러스제(들)는 상승적으로 작용하며, 이러한 제제가 바이러스 감염을 치료하기 위한 단일요법으로서 사용되는 경우에 통상적으로 이용되는 용량보다 적은 용량으로 투여된다.
- [1523] 하나의 양태에서, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 및 추가의 항바이러스제(들)는 동일한 조성물에 존재한다. 하나의 양태에서, 이러한 조성물은 경구 투여에 적합하다. 또 다른 양태에서, 이러한 조성물은 정맥내 투여에 적합하다.
- [1524] 본 발명의 병용 요법을 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 바이러스 감염 및 바이러스-관련 장애는 위에서 열거한 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1525] 하나의 양태에서, 바이러스 감염은 HCV 감염이다.
- [1526] 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 및 추가의 항바이러스제(들)는 부가적으로 또는 상승적으로 작용할 수 있다. 상승작용적 조합은 하나 이상의 제제의 보다 적은 투여량의 사용 및/또는 병용 요법의 하나 이상의 제제의 덜 빈번한 투여를 가능케 할 수 있다. 하나 이상의 제제의 보다 적은 투여량 또는 덜 빈번한 투여는, 치료법의 효능을 저하시키지 않으면서 치료법의 독성을 낮출 수 있다.
- [1527] 하나의 양태에서, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 및 추가의 항바이러스제(들)의 투여는 이러한 제제에 대한 바이러스 감염의 내성을 억제할 수 있다.
- [1528] 본 발명의 조성물 및 방법에서 유용한 다른 치료제의 비제한적인 예는 HCV 폴리머라제 억제제, 인터페론, 뉴클레오사이드, 바이러스 복제 억제제, 안티센스제(antisense agent), 치료 백신, 바이러스 프로테아제 억제제, 비리온 생산 억제제, 항체 요법(모노클로날 또는 폴리클로날), 및 RNA-의존성 폴리머라제-관련 장애를 치료하는데 유용한 제제를 포함한다.
- [1529] 하나의 양태에서, 다른 항바이러스제는 바이러스 프로테아제 억제제이다.
- [1530] 또 다른 양태에서, 다른 항바이러스제는 HCV 프로테아제 억제제이다.
- [1531] 또 다른 양태에서, 다른 항바이러스제는 인터페론이다.
- [1532] 여전히 또 다른 양태에서, 다른 항바이러스제는 바이러스 복제 억제제이다.
- [1533] 하나의 양태에서, 다른 항바이러스제는 HCV 레플리카제 억제제인 바이러스 복제 억제제이다.
- [1534] 또 다른 양태에서, 다른 항바이러스제는 안티센스제이다.
- [1535] 또 다른 양태에서, 다른 항바이러스제는 치료 백신이다.
- [1536] 추가의 양태에서, 다른 항바이러스제는 비리온 생산 억제제이다.
- [1537] 또 다른 양태에서, 다른 항바이러스제는 항체 요법이다.
- [1538] 또 다른 양태에서, 다른 항바이러스제는 프로테아제 억제제 및 폴리머라제 억제제를 포함한다.

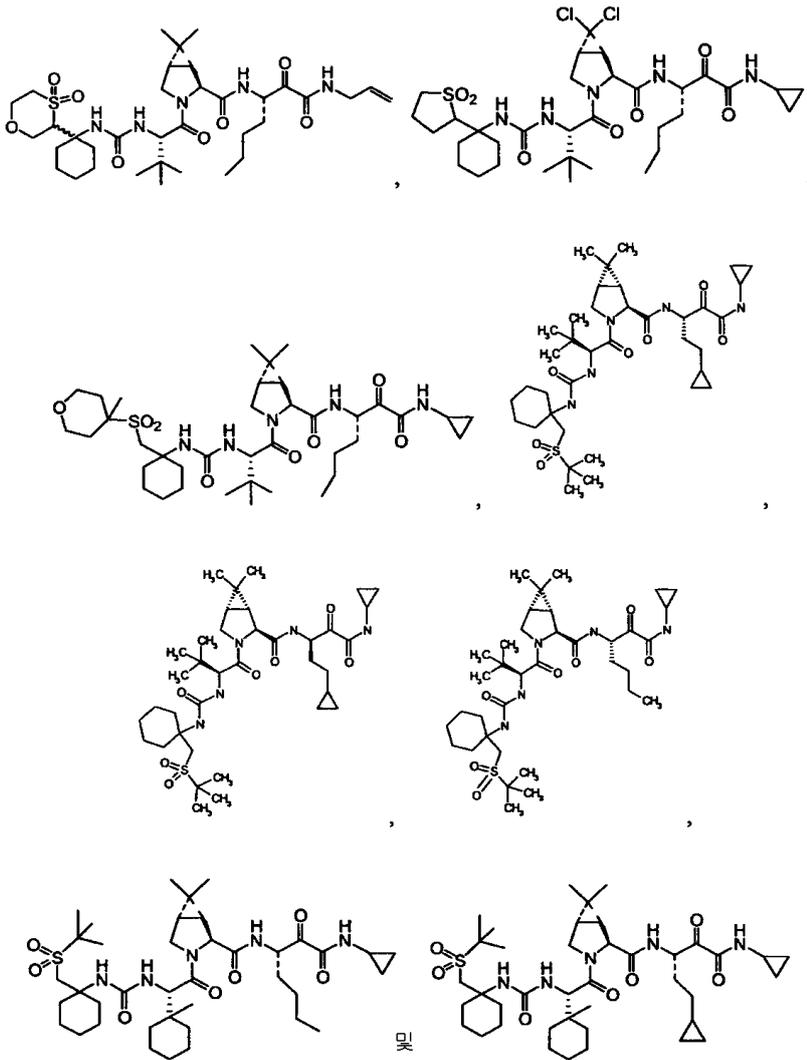
- [1539] 여전히 또 다른 양태에서, 다른 항바이러스제는 프로테아제 억제제 및 면역억제제를 포함한다.
- [1540] 또 다른 양태에서, 다른 항바이러스제는 폴리머라제 억제제 및 면역억제제를 포함한다.
- [1541] 추가의 양태에서, 다른 항바이러스제는 프로테아제 억제제, 폴리머라제 억제제 및 면역억제제를 포함한다.
- [1542] 또 다른 양태에서, 다른 제제는 리바비린이다.
- [1543] 본 발명의 방법 및 조성물에서 유용한 HCV 폴리머라제 억제제는 VP-19744(제조원; Wyeth/ViroPharma), HCV-796(제조원; Wyeth/ViroPharma), NM-283(제조원; Idenix/Novartis), R-1626(제조원; Roche), MK-0608(제조원; Merck), A848837(제조원; Abbott), GSK-71185(제조원; Glaxo SmithKline), XTL-2125(제조원; XTL Biopharmaceuticals), 및 문헌[참조; Ni et al., Current Opinion in Drug Discovery and Development, 7(4):446 (2004); Tan et al., Nature Reviews, 1:867 (2002); and Beaulieu et al., Current Opinion in Investigational Drugs, 5:838 (2004)]에 기재된 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1544] 본 발명의 방법 및 조성물에서 유용한 인터페론은 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파콘-1 및 PEG-인터페론 알파 접합체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. "PEG-인터페론 알파 접합체"는 PEG 분자에 공유 결합된 인터페론 알파 분자이다. 예시적인 PEG-인터페론 알파 접합체는 페길화 인터페론 알파-2a(예를 들면, 상품명 Pegasys™ 하에 시판되는 바와 같음) 형태의 인터페론 알파-2a(Roferon™, 제조원; Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey), 페길화 인터페론 알파-2b(예를 들면, 상품명 PEG-Intron™ 하에 시판되는 바와 같음) 형태의 인터페론 알파-2b(Intron™, 제조원; Schering-Plough Corporation), 인터페론 알파-2c(Berofor Alpha™, 제조원; Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany), 인터페론 알파 융합 폴리펩타이드, 또는 자연 발생적 인터페론 알파의 컨센서스 서열의 측정에 의해 정의되는 바와 같은 컨센서스 인터페론(Infergen™, 제조원; Amgen, Thousand Oaks, California)을 포함한다.
- [1545] 본 발명의 방법 및 조성물에서 유용한 항체 요법제는 IL-10에 특이적인 항체(예를 들면, 미국 특허공보 제 US2005/0101770호에 기재된 바와 같은 것들, 사람화 12G8, 사람 IL-10에 대한 사람화 모노클로날 항체, 사람화 12G8 경쇄 및 중쇄를 암호화하는 핵산을 함유하는 플라스미드가 각각 수탁번호 PTA-5923 및 PTA-5922로서 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection; ATCC)에 기탁되어 있음)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 방법 및 조성물에서 유용한 바이러스 프로테아제 억제제는 NS3 세린 프로테아제 억제제(미국 특허 제7,012,066호, 제6,914,122호, 제6,911,428호, 제6,846,802호, 제6,838,475호, 제6,800,434호, 제5,017,380호, 제4,933,443호, 제4,812,561호 및 제4,634,697호; 및 미국 특허공보 제US20020160962호, 제 US20050176648호 및 제US20050249702호에 기재된 것들 포함하지만 이에 제한되지 않음), HCV 프로테아제 억제제(예를 들면, SCH503034(제조원; Schering-Plough), VX-950(제조원; Vertex), GS-9132(제조원; Gilead/Achillion), ITMN-191(제조원; InterMune/Roche)), 암프레나비르, 아타자나비르, 포셉프레나비르, 인디나비르, 로피나비르, 리토나비르, 벨피나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르 및 TMC114를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1546] 본 발명의 방법 및 조성물에서 유용한 바이러스 복제 억제제는 NS3 헬리카제 억제제, NS5A 억제제, 리바비린, 비라미딘, A-831(제조원; Arrow Therapeutics); 안티센스제 또는 치료 백신을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1547] 하나의 양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물에서 유용한 바이러스 복제 억제제는 NS3 헬리카제 억제제 또는 NS5A 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1548] 본 발명의 방법에서 유용한 프로테아제 억제제의 예는 HCV 프로테아제 억제제 및 NS-3 세린 프로테아제 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1549] 본 발명의 방법에서 유용한 HCV 프로테아제 억제제의 예는 문헌[참조; Landro et al, Biochemistry, 36(31):9340-9348 (1997); Ingallinella et al, Biochemistry, 37(25): 8906-8914 (1998); Llinas-Brunet et al, Bioorg Med Chem Lett, 8(13): 1713-1718 (1998); Martin et al, Biochemistry, 37(33):11459-11468 (1998); Dimasi et al, J Virol, 71(11): 7461-7469 (1997); Martin et al, Protein Eng, 10(5):607-614 (1997); Elzouki et al, J Hepat, 27(1):42-48 (1997); BioWorld Today, 9(217):4 (November 10, 1998); 미국 특허공보 제US2005/0249702호 및 제2007/0274951호; 및 국제 공개공보 제WO 98/14181호; 제WO 98/17679호, 제WO 98/17679호, 제WO 98/22496호, 제WO 99/07734호 및 제WO 05/087731호]에 기재된 것들을 포함하지만, 이에

제한되지 않는다.

[1550] 본 발명의 방법에서 유용한 HCV 프로테아제 억제제의 추가의 예는 다음 화합물들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:



[1551]



[1552]

[1553]

본 발명의 방법에서 유용한 다른 치료제의 추가의 예는 레보비린(Levovirin)TM(제조원; ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), VP 50406TM(제조원; Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania), ISIS 14803TM(제조원; ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California), 헵타자임(Heptazyme)TM(제조원; Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado), VX-950TM(제조원; Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts), 티모신(Thymosin)TM(제조원; SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California), 맥스아민(Maxamine)TM(제조원; Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California), NKB-122(제조원; JenKen Bioscience Inc., North Carolina), 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)(제조원; Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[1554]

바이러스 감염을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명의 병용 요법에 사용되는 다른 제제들의 투여량 및 투여 섭생은 사용설명서(package insert)에서의 승인된 투여량 및 투여 섭생; 환자의 연령, 성별 및 일반적인 건강; 및 바이러스 감염 또는 관련 질환 또는 장애의 유형 및 중증도를 고려하여 담당의가 결정할 수 있다. 조합하여 투여하는 경우, 2,3-치환된 인돌 유도체(들) 및 위에서 열거한 질환 또는 상태를 치료하기 위한 다른 제제(들)는 동시에(즉, 동일한 조성물 또는 별도의 조성물로 하나를 투여하고나서 바로 직후에 투여함) 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 이것은 조합물의 성분들이 상이한 투여 스케줄로 제공되는 경우, 예를 들면, 하나의 성분은 1일 1회 투여되고 다른 성분은 6시간마다 투여되는 경우, 또는 바람직한 약제학적 조성물이 상이한 경우, 예를 들면, 하나는 정제이고 다른 하나는 캡슐제인 경우에 특히 유용하다. 따라서, 별도의 용량 형태를 포함하는 키트가 유리하다.

[1555]

일반적으로, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 및 추가의 항바이러스제(들)의 총 1일 투여량은, 병용 요법으로서 투여되는 경우, 1일당 약 0.1 내지 약 2000mg일 수 있지만, 치료법의 목적, 환자 및 투여경로에 따라 반대

시 변화가 있을 것이다. 하나의 양태에서, 투여량은 약 10 내지 약 500mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 투여량은 약 1 내지 약 200mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다. 여전히 또 다른 양태에서, 투여량은 약 1 내지 약 100mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 투여량은 약 1 내지 약 50mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다. 추가의 양태에서, 투여량은 약 1 내지 약 20mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 투여량은 약 500 내지 약 1500mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다. 여전히 또 다른 양태에서, 투여량은 약 500 내지 약 1000mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 투여량은 약 100 내지 약 500mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다.

- [1556] 하나의 양태에서, 다른 치료제가 INTRON-A 인터페론 알파 2b(제조원; Schering-Plough Corp.)인 경우, 당해 제제는 1차 치료를 위해 24주 또는 48주 동안 3MIU(12mcg)/0.5ml/TIW로 피하 주사에 의해 투여한다.
- [1557] 또 다른 양태에서, 다른 치료제가 폐길화된 PEG-INTRON 인터페론 알파 2b(제조원; Schering-Plough Corp.)인 경우, 당해 제제는 적어도 24주 동안 1.5mcg/kg/주에서, 40 내지 150mcg/주의 범위내에서, 피하 주사에 의해 투여한다.
- [1558] 또 다른 양태에서, 다른 치료제가 ROFERON A 인터페론 알파 2a(제조원; Hoffmann-La Roche)인 경우, 당해 제제는 적어도 48주 내지 52주 동안 3MIU(11.1mcg/mL)/TIW로 또는 12주 동안 6MIU/TIW에 이어 36주 동안 3MIU/TIW로 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여한다.
- [1559] 여전히 또 다른 양태에서, 다른 치료제가 폐길화된 PEGASUS 인터페론 알파 2a(제조원; Hoffmann-La Roche)인 경우, 당해 제제는 적어도 24주 동안 1주 1회 180mcg/1mL 또는 180mcg/0.5mL로 피하 주사에 의해 투여한다.
- [1560] 또 다른 양태에서, 다른 치료제가 INFERGEN 인터페론 알파콘-1(제조원; Amgen)인 경우, 당해 제제는 1차 치료를 위해 24주 동안 9mcg/TIW로 피하 주사하고 무반응성 또는 재발 치료를 위해 24주 동안 15mcg/TIW 이하로 피하 주사에 의해 투여한다.
- [1561] 추가의 양태에서, 다른 치료제가 리바비린(제품명; 레벤톨(REBETOL) 리바비린, 제조원; Schering-Plough, 또는 코페거스(COPEGUS) 리바비린, 제조원; Hoffmann-La Roche)인 경우, 당해 제제는 적어도 24주 동안 약 600 내지 약 1400mg/일의 1일 투여량으로 투여한다.
- [1562] 하나의 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 HCV 프로테아제 억제제, HCV 레플리카제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론, 폐길화 인터페론 및 리바비린으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 병용 요법은 이러한 추가의 치료제의 병용을 포함할 수 있다.
- [1563] 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 HCV 프로테아제 억제제, HCV 레플리카제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론, 폐길화 인터페론 및 리바비린으로부터 선택된 하나의 추가의 치료제와 함께 투여된다.
- [1564] 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 HCV 프로테아제 억제제, HCV 레플리카제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론, 폐길화 인터페론 및 리바비린으로부터 선택된 두 개의 추가의 치료제와 함께 투여된다.
- [1565] 여전히 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 HCV 프로테아제 억제제, HCV 레플리카제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론, 폐길화 인터페론 및 리바비린으로부터 선택된 두 개의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 특정 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 HCV 프로테아제 억제제 및 리바비린과 함께 투여된다. 또 다른 특정 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 폐길화 인터페론 및 리바비린과 함께 투여된다.
- [1566] 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 HCV 프로테아제 억제제, HCV 레플리카제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론, 폐길화 인터페론 및 리바비린으로부터 선택된 세 개의 추가의 치료제와 함께 투여된다.
- [1567] 하나의 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 HCV 폴리머라제 억제제, 바이러스 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론 및 바이러스 복제 억제제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물은 HCV 폴리머라제 억제제, 바이러스 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론 및 리바비린으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 하나의 양태에서, 본 발명의 하나의 화합물은 HCV 폴리머라제 억제제, 바이러스 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론 및 바이러스 복제 억제제로부터 선택된 하나의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나의 화합물은 HCV 폴리머라제 억제제, 바이러스 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론 및 바이러스

스 복제 억제제로부터 선택된 두 개의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나의 화합물은 리바비린과 함께 투여된다. 여전히 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나의 화합물은 리바비린 및 다른 치료제와 함께 투여된다. 여전히 또 다른 양태에서, 본 발명의 하나의 화합물은 리바비린 및 다른 치료제와 함께 투여되며, 여기서, 다른 치료제는 HCV 폴리머라제 억제제, 바이러스 프로테아제 억제제, 뉴클레오사이드, 인터페론 및 바이러스 복제 억제제로부터 선택된다.

[1568] 조성물 및 투여

[1569] 2,3-치환된 인돌 유도체의 활성으로 인해, 당해 유도체는 수의학 및 사람 의약에서 유용하다. 상기한 바와 같이, 2,3-치환된 인돌 유도체는 바이러스 감염 또는 바이러스-관련 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 바이러스 감염 또는 바이러스-관련 장애를 치료 또는 예방하는 데 유용하다.

[1570] 환자에게 투여되는 경우, ID는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물의 한가지 성분으로서 투여할 수 있다. 본 발명은 유효량의 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법에서, 활성 성분은 전형적으로 의도되는 투여 형태, 즉 경구 정제, 캡셀제(고체-충전, 반-고체 충전 또는 액체-충전), 구성용 산제, 경구 겔, 엘릭시르, 분산성 입제, 시럽제, 현탁제 등과 관련하여 적절하게 선택되고 통상의 약제학적 실시와 일관되는 적합한 담체 물질과 혼합하여 투여될 것이다. 예를 들면, 정제 또는 캡셀제 형태의 경구 투여의 경우, 활성 약물 성분을 경구 비독성의 약제학적으로 허용되는 불활성 담체, 예를 들면, 락토즈, 전분, 수크로즈, 셀룰로즈, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 활석, 만니톨, 에틸 알콜(액체형) 등과 조합할 수 있다. 고체형 제제는 산제, 정제, 분산성 입제, 캡셀제, 카세트 및 좌제를 포함한다. 산제 및 정제는 약 5 내지 약 95%의 본 발명의 조성물로 이루어질 수 있다. 정제, 산제, 카세트 및 캡셀제는 경구 투여에 적합한 고체 투여형으로서 사용될 수 있다.

[1571] 또한, 경우에 따라 또는 필요에 따라, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예를 들면, 아카시아, 알긴산 나트륨, 카복시메틸셀룰로즈, 폴리에틸렌 글리콜 및 왁스를 포함한다. 윤활제 중에서, 이러한 투여형에서의 사용을 위해 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 언급할 수 있다. 붕해제는 전분, 메틸셀룰로즈, 구아 검 등을 포함한다. 감미제, 방향제 및 방부제가 또한 경우에 따라 포함될 수 있다.

[1572] 액체형 제제는 액제, 현탁제 및 유제를 포함하며, 비경구 주사용의 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함할 수 있다.

[1573] 액체형 제제는 또한 비내 투여용 액제를 포함할 수 있다.

[1574] 흡입에 적합한 에어로졸 제제는 액제 및 산제 형태의 고체를 포함할 수 있으며, 이들은 불활성 압축 가스와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 배합될 수 있다.

[1575] 또한, 사용 직전에 경구 또는 비경구 투여용 액체형 제제로 전환되도록 의도된 고체형 제제가 포함된다. 이러한 액체형은 액제, 현탁제 및 유제를 포함한다.

[1576] 좌제를 제조하기 위해, 저융점 왁스, 예를 들면, 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 활성 성분을 교반에 의해 그 안에 균질하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 통상의 크기의 금형에 붓고, 냉각시켜 고화시킨다.

[1577] 본 발명의 2,3-치환된 인돌 유도체는 또한 경피적으로 전달될 수 있다. 경피 조성물은 크림제, 로션제, 에어로졸제 및/또는 유제의 형태를 취할 수 있으며, 당해 목적을 위해 당해 기술 분야에 통상적인 바와 같은 매트릭스 또는 저장소(reservoir) 형태의 경피 패취(patch) 속에 포함될 수 있다.

[1578] 추가로, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 성분 또는 활성 성분의 속도 조절 방출을 제공하여 치료 효과, 즉 소염 활성 등을 최적화하도록 서방출 형태로 제형화될 수 있다. 서방출에 적합한 투여형은 다양한 붕해 속도의 층을 함유하는 층상 정제 또는 활성 성분으로 함침되고 이러한 함침되거나 캡슐화된 다공질 중합체성 매트릭스를 함유하는 정제 형태 또는 캡슐로 성형되는 조절 방출 중합체성 매트릭스를 포함한다.

[1579] 하나의 양태에서, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체는 경구 투여된다.

[1580] 또 다른 양태에서, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체는 정맥내 투여된다.

- [1581] 또 다른 양태에서, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체는 국소 투여된다.
- [1582] 여전히 또 다른 양태에서, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체는 설하 투여된다.
- [1583] 하나의 양태에서, 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체를 포함하는 약제학적 제제는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 활성 성분의 적당량, 예를 들면, 바람직한 목적을 달성하기에 효과적인 양을 함유하는 단위 용량으로 세분된다.
- [1584] 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 피복 방법에 따라 제조할 수 있으며, 본 발명의 조성물은, 하나의 양태에서, 중량 또는 용적 기준으로 약 0.1% 내지 약 99%의 2,3-치환된 인돌 유도체(들)을 함유할 수 있다. 다양한 양태에서, 본 발명의 조성물은, 하나의 양태에서, 중량 또는 용적 기준으로 약 1% 내지 약 70% 또는 약 5% 내지 약 60%의 2,3-치환된 인돌 유도체(들)를 함유할 수 있다.
- [1585] 단위 용량의 제제 중의 2,3-치환된 인돌 유도체의 양은 약 0.1mg 내지 약 2000mg으로 변하거나 조절할 수 있다. 다양한 양태에서, 이의 양은 약 1mg 내지 약 2000mg, 100mg 내지 약 200mg, 500mg 내지 약 2000mg, 100mg 내지 약 1000mg, 및 1mg 내지 약 500mg이다.
- [1586] 편의상, 총 1일 투여량은 경우에 따라 하루 동안에 일부씩 나누어 분할하여 투여할 수 있다. 하나의 양태에서, 1일 투여량은 한번에 투여한다. 또 다른 양태에서, 총 1일 투여량은 24시간에 걸쳐 2회 분할된 용량으로 투여한다. 또 다른 양태에서, 총 1일 투여량은 24시간에 걸쳐 3회 분할된 용량으로 투여한다. 여전히 또 다른 양태에서, 총 1일 투여량은 24시간에 걸쳐 4회 분할된 용량으로 투여한다.
- [1587] 2,3-치환된 인돌 유도체의 투여량 및 투여 횟수는 환자의 연령, 상태 및 체격, 및 치료되는 증상의 중증도와 같은 요인을 고려하여 담당의의 판단에 따라 조절될 것이다. 일반적으로, 2,3-치환된 인돌 유도체의 총 1일 투여량은 1일당 약 0.1 내지 약 2000mg의 범위이지만, 치료법의 목적, 환자 및 투여경로에 따라 반드시 변화가 있을 것이다. 하나의 양태에서, 투여량은 약 1 내지 약 200mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 투여량은 약 10 내지 약 2000mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 투여량은 약 100 내지 약 2000mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다. 여전히 또 다른 양태에서, 투여량은 약 500 내지 약 2000mg/일이며, 단일 용량으로 또는 2 내지 4회 분할된 용량으로 투여된다.
- [1588] 본 발명의 조성물은 위에서 열거한 것들로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은 (i) 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물; (ii) 2,3-치환된 인돌 유도체가 아닌 하나 이상의 추가의 치료제; 및 (iii) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서, 조성물에서의 이들 성분의 양은 함께 바이러스 감염 또는 바이러스-관련 장애를 치료하는데 효과적인 양이다.
- [1589] 키트
- [1590] 하나의 국면에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 키트를 제공한다.
- [1591] 또 다른 국면에서, 본 발명은 하나 이상의 2,3-치환된 인돌 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르 또는 전구약물, 및 위에서 열거한 하나 이상의 추가의 치료제를 포함하는 키트를 제공하며, 여기서, 2개 이상의 상기 성분의 양은 목적하는 치료학적 효과를 생성하도록 하는 양이다.
- [1592] 본 발명은 본 발명의 몇 가지 국면의 예시로서 고려되는 실시예에 기재된 특수한 양태 및 본 발명의 범위내에서 기능적으로 등가인 양태에 의해 범위가 제한되는 것은 아니다. 사실, 본원에 나타내고 기재된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형이 당업계의 숙련가들에게 자명할 것이며, 첨부된 청구의 범위내에 포함되는 것으로 고려된다.
- [1593] 다수의 참고문헌이 본원에 인용되어 있으며, 이들의 전문은 본원에 참고로 인용되어 있다.