



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2020-0036005  
(43) 공개일자 2020년04월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 401/14 (2013.01)  
A61K 31/4545 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7005967
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월03일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년02월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/045082
- (87) 국제공개번호 WO 2019/028302  
국제공개일자 2019년02월07일
- (30) 우선권주장  
62/541,335 2017년08월04일 미국(US)

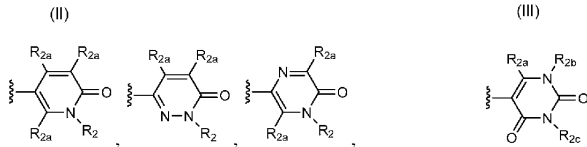
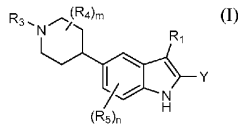
- (71) 출원인  
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니  
미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000
- (72) 발명자  
덕맨, 알라릭 제이.  
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내  
도드, 담펠 에스.  
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 TLR7/8/9의 억제제로서 유용한 치환된 인돌 화합물

**(57) 요약**

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 개시된다:



여기서

Y는 화학식 (II) 또는 화학식 (III)이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m, 및 n은 본원에 정의되어 있다. 또한 툴-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9를 통한 신호전달의 억제제로서 이러한 화합물을 사용하는 방법 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 개시된다. 이들 화합물은 염증성 및 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류

*A61P 29/00* (2018.01)

*A61P 37/00* (2018.01)

(72) 발명자

**하크, 타시르 샴술**

미국 19067 펜실베이니아주 야들리 데니 드라이브  
351

**화이트리, 브라이언 케이.**

미국 08833 뉴저지주 레바논 유에스 하이웨이 22  
웨스트 1404

**길모어, 존 엘.**

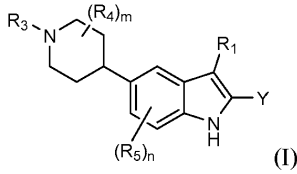
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로  
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어드 스쿼드 컴퍼니 내

명세서

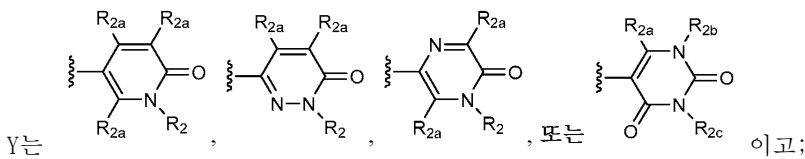
청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염.



여기서



R<sub>1</sub>은 H, Cl, -CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시-플루오로알킬, -CR<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)O(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고;

R<sub>2</sub>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 아미노알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -CH<sub>2</sub>(페닐), 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 페닐이고;

각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, 할로, -CN, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알콕시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CR<sub>x</sub>=CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CR<sub>x</sub>=CH(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환되고;

각각의 R<sub>y</sub>는 독립적으로 F, Cl, -CN, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 피페리디닐, 또는 모르폴리닐이고;

R<sub>2b</sub>는 R<sub>2</sub> 또는 R<sub>2a</sub>이고;

R<sub>2c</sub>는 R<sub>2</sub> 또는 R<sub>2a</sub>이고; 단 R<sub>2b</sub> 및 R<sub>2c</sub> 중 1개가 R<sub>2</sub>이고, R<sub>2b</sub> 및 R<sub>2c</sub> 중 다른 것은 R<sub>2a</sub>이고;

R<sub>3</sub>은

(a) -L<sup>1</sup>-A; 또는

(b) H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 시아노알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2-3</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)OH, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬), -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)(C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬), -C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)(C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬), 또는 -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬)

이고;

L<sup>1</sup>은 결합, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>CR<sub>x</sub>(OH)-, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>O-, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>-,

$-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x-$ ,  $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NHS}(\text{O})_2-$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ , 또는  $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$ 이고;

A는 아다만타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 디아제파닐, 디히드로이노닐, 디히드로피리미디노닐, 디옥시도이소티아졸리디닐, 디옥시도티아지나닐, 디옥소테트라히드로티오펜, 디옥소테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오모르폴리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디노닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 모르폴리노닐, 나프탈레닐, 옥사졸리디노닐, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 옥사졸릴, 페닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리디노닐, 피리다지노닐, 피리디노닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디노닐, 피롤리딘-디오닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴놀리지노닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로푸라노닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>3a</sub>로 치환되고;

각각의 R<sub>3a</sub>는 독립적으로 F, Cl, -OH, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, 또는 -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>이고;

각각의 R<sub>4</sub>는 독립적으로 F, -OH, C<sub>1-2</sub> 알킬, 또는 -OCH<sub>3</sub>이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R<sub>4</sub>는 =O를 형성하고;

각각의 R<sub>5</sub>는 독립적으로 F, Cl, -CN, C<sub>1-2</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, 또는 -OCH<sub>3</sub>이고;

각각의 R<sub>x</sub>는 독립적으로 H 또는 -CH<sub>3</sub>이고;

R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1-2</sub> 알킬, 또는 C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬이고;

m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

n은 0, 1, 2, 또는 3이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, 또는 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬이고;

R<sub>2</sub>는 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OCH<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -CH<sub>2</sub>(페닐), 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고;

각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(시클로프로필), -C(O)O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub>, -CH=CH(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환되고;

각각의 R<sub>y</sub>는 독립적으로 F, Cl, -CN, C<sub>1-2</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 알콕시, -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 또는 모르폴리닐이고;

R<sub>3</sub>은

(a) -L<sup>1</sup>-A; 또는

(b) H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 시아노알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)OH, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-2</sub> 알킬), -CH<sub>2</sub>C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬), -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)(C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬), -C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)(C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬), 또는 -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-2</sub> 알킬)

이고;

$L^1$ 은 결합,  $-(CR_xR_x)_{1-2}-$ ,  $-CR_xR_xC(O)-$ ,  $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}-$ ,  $-C(O)O-$ , 또는  $-S(O)_2(CR_xR_x)_{0-2}-$ 이고;

A는 아제티디닐, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 디옥소테트라히드로티오펜, 옥세타닐, 페닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디노닐, 피롤리디노닐, 피롤리딘-디오닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로푸라노닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>3a</sub>로 치환되고;

각각의 R<sub>3a</sub>는 독립적으로 F, Cl, -OH, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, 또는 -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>이고;

각각의 R<sub>4</sub>는 독립적으로 F, -OH, -CH<sub>3</sub>, 또는 -OCH<sub>3</sub>이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R<sub>4</sub>는 =O를 형성하고;

각각의 R<sub>5</sub>는 독립적으로 F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 또는 -OCH<sub>3</sub>이고;

R<sub>2</sub>는 H 또는 -CH<sub>3</sub>인

화합물 또는 그의 염.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

R<sub>1</sub>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고;

R<sub>2</sub>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(시클로프로필), -CH<sub>2</sub>(페닐), -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고;

각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-5</sub> 알킬, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(시클로프로필), -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH(시클로프로필), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환되고;

각각의 R<sub>y</sub>는 독립적으로 F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), 시클로프로필, 또는 모르폴리닐이고;

R<sub>2b</sub>는 R<sub>2</sub> 또는 R<sub>2a</sub>이고;

R<sub>2c</sub>는 R<sub>2</sub> 또는 R<sub>2a</sub>이고; 단 R<sub>2b</sub> 및 R<sub>2c</sub> 중 1개가 R<sub>2</sub>이고, R<sub>2b</sub> 및 R<sub>2c</sub> 중 다른 것은 R<sub>2a</sub>이고;

R<sub>3</sub>은 H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2-3</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH), -CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), -CH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(메틸 트리아졸릴), -CH<sub>2</sub>(트리플루오로메틸 페닐), -CH<sub>2</sub>(디플루오로메틸, 플루오로페닐), -CH<sub>2</sub>(플루오로, 클로로페닐), -CH<sub>2</sub>(디플루오로시클로프로필), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(피롤리딘-디오닐), -CH<sub>2</sub>(옥세타닐), -CH<sub>2</sub>(테트라히드로피라닐), -CH<sub>2</sub>C(O)(히드록시피롤리디닐), -CH<sub>2</sub>C(O)(피라졸리디노닐), -CH<sub>2</sub>C(O)(피롤리디닐), -CH<sub>2</sub>(디메틸 피라졸릴), -CH<sub>2</sub>(메틸 피라졸릴), -CH<sub>2</sub>(피라졸릴), -CH<sub>2</sub>(시클로프로필), -CH<sub>2</sub>(테트라히드로푸라닐), -CH<sub>2</sub>(i-프로필 피라졸릴), -CH<sub>2</sub>(n-프로필 피라졸릴), -CH(CH<sub>3</sub>)(메틸 피라졸릴), -C(O)(아미노시클로프로필), -C(O)(히드록시피롤리디닐), -C(O)(메틸,

히드록시피롤리디닐),  $-C(O)CH_2$ (피롤리디노닐),  $-C(O)CH_2$ (피롤리디닐),  $-C(O)O$ (메틸 피롤리디닐),  $-S(O)_2CH_2CH_2$ (피롤리디닐),  $-CH_2$ (히드록시테트라히드로피라닐)이거나, 또는 시클로펜틸, 시클로헥실, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디노닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로푸라노닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐 및 디옥소테트라히드로티오펜일로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의  $R_{3a}$ 로 치환되고;

각각의  $R_{3a}$ 는 독립적으로 F,  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CF_3$ , 또는  $-C(O)NH_2$ 이고;

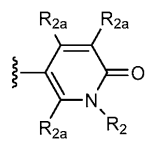
$R_5$ 는 F이고;

m은 0이고;

n은 0 또는 1인

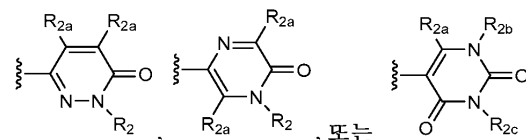
화합물 또는 그의 염.

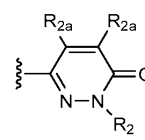
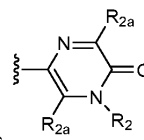
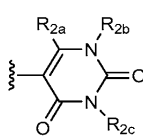
**청구항 4**



제1항에 있어서, Y는  인 화합물 또는 그의 염.

**청구항 5**



제1항에 있어서, Y는 , , 또는  인 화합물 또는 그의 염.

**청구항 6**

제1항에 있어서,

- 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (1); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (2); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (3); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (6); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (8); 3-아미노-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (9); 3-플루오로-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (13); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (14); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (15); 1-이소프로필-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)피리딘-2(1H)-온 (16); 3-아미노-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (19); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (20); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (22); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (23); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (24); 3-에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (25); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (26); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (28); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (29); 1-(2-히드록시에틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (30); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (31); 3-클로로-1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)피리딘-2(1H)-온 (32); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (33); 1-(시클로프로필메틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (34); 1,3-디

에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-6-메틸피리딘-2(1H)-온 (35); 1-이소부틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (36); 메틸 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (37); 1-(3-히드록시프로필)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (38); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (39); 1-(2,2-디플루오로에틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (40); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온 (41); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸-1-(테트라히드로푸란-3-일)피리딘-2(1H)-온 (42); 1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (43); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸-1-페닐피리딘-2(1H)-온 (44); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2(1H)-온 (45); 1-벤질-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (46); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보닐트릴 (47); 1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)피리딘-2(1H)-온 (48); 2-(5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)아세트아미드 (49); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (50); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2(1H)-온 (51); (E)-3-(2-시클로프로필비닐)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (52); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-페닐피리딘-2(1H)-온 (53); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (54); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(p-톨릴)피리딘-2(1H)-온 (55); 3-(5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)벤조니트릴 (56); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2'-메톡시-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (57); 3-(5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)벤즈아미드 (58); 3-(5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-N-메틸벤즈아미드 (59); N-(3-(5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)페닐)아세트아미드 (60); 3-(3,3-디메틸부틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (61); 3-(2-시클로프로필에틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (62); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-N,N,1-트리메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 (63); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-N-프로필-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 (64); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (65); 3-이소프로필-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (66); 3-에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (67); 1,3-디에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)피리딘-2(1H)-온 (68); -(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피롤리딘-1-카르보닐) 피리딘-2(1H)-온 (69); 3-(히드록시메틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (70); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (71); 5-(3-이소프로필-5-(1-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (72); 5-(5-(1-(3-히드록시-3-메틸부틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (73); 5-(5-(1-(3-히드록시-3-메틸부틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (74); 5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (75); 3-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판니트릴 (76); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4-(트리플루오로메톡시) 벤질)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (77); 5-(5-(1-(5-(디플루오로메톡시)-2-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (78); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (79); 5-(5-(1-(5-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (80); 5-(5-(1-(1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-3-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (81); 3-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판아미드 (82); 5-(5-(1-(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (83); 1-(2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-2,5-디온 (84); 5-(5-(1-(3-히드록시프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (85); 5-(5-(1-이소펜틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온

(86); 5-(5-(1-시클로헥실피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (87); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로-3-(트리플루오로메틸)부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (88); 5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-페닐피리딘-2(1H)-온 (89); 5-(5-(1-이소헨틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-페닐피리딘-2(1H)-온 (90); 3-클로로-5-(5-(1-이소헨틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (91); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (92); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (93); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (94); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (95); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (96); 3-클로로-5-(5-(1-시클로헨틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (97); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (98); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (99); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (100); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (101); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (102); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (103); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (104); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (105); 3-클로로-5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (106); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (107); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (108); 5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (109); 1-이소부틸-5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (110); 1-벤질-5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (111); 1-이소부틸-5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (112); 1-벤질-5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (113); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (114); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (117); (S)-5-(5-(1-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (119); (R)-5-(5-(1-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (120); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-옥소-2-(3-옥소피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (121); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (122); (R)-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-옥소피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (123); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-히드록시-2-메틸프로필)아세트아미드 (124); (R)-2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-히드록시프로필)아세트아미드 (125); (S)-2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-히드록시프로필)아세트아미드 (126); 5-(3-이소프로필-5-(1-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (127); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (128); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (129); 2-(4-(2-(1-에틸-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (132); 2-(4-(2-(1-에틸-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (133); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (134); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (135); 2-



(4-(2-(1-에틸-4,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (136); 2-(4-(2-(1-에틸-4,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (137); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,2,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (138); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,2,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (139); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메톡시-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (140); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메톡시-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (141); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메톡시-1,2-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (142); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메톡시-1,2-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (143); 2-(4-(2-(5-시아노-1,2-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (144); 2-(4-(2-(5-시아노-1,2-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (145); 2-(4-(2-(5-시아노-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (146); 2-(4-(2-(5-시아노-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (147); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판산 (148); 5-(3-이소프로필-5-(1-(5-메틸-2-옥소테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (149); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (150); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판아미드 (151); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (152); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (153); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판아미드 (154); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-에틸아세트아미드 (155); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판아미드 (156); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (157); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (158); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (159); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (160); 2-(4-(2-(1-이소부틸-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (161); 2-(4-(2-(1-벤질-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (162); 2-(4-(2-(1-이소부틸-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (163); 2-(4-(2-(1-벤질-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (164); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메틸-6-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (165); 2-(4-(2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (166); 2-(4-(2-(1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (167); 2-(4-(2-(5-에틸-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (168); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-[3,3'-비피리딘]-5-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (169); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-5-페닐-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (170); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (171); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (172); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피페리딘-1-일)피리딘-2(1H)-온 (173); 5-(5-(1-(1-아세틸아제티딘-3-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-클로로-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (174); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (175); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (176); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란

-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (177); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (178); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (179); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (180); 5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (181); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (182); 5-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (195); 5-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (196); 5-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-5-일) 메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (197); 5-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (198); 5-(5-(1-(4,4-디플루오로시클로헥실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (199); 5-(5-(1-((4H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (200); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (201); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (202); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (204); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (206); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (207); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (208); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (209); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (210); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (211); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (212); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (213); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (214); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (215); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (216); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (217); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (218); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (219); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (220); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (221); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (222); 5-(5-(1-(시클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (223); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (224); 5-(3-이소프로필-5-(1-((테트라히드로푸란-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (225); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (226); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-((1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (227); 5-(3-이소프로필-5-(1-((1-프로필-1H-피라졸-4-일)메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (228); N-(4-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 시클로헥실)아세트아미드 (229); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4-(트리플루오로메틸)시클로헥실) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (230); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4-(트리플루오로메틸)시클로헥실)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (231); 5-(5-(1-((1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (232); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4-이소프로필시클로헥실)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (233); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4-이소프로필시클로헥실)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (234); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (235); 5-(5-(1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (236); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온

(237); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온  
 (238); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸  
 피리딘-2(1H)-온 (241); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-  
 2(1H)-온 (240); 5-(5-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-클로로-1,4-디메틸피리딘-  
 2(1H)-온 (241); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-  
 2(1H)-온 (242); 3-클로로-5-(5-(1-(1,5-디히드록시펜탄-3-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-  
 1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (243); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-  
 3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (244); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-  
 [3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (245); 5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미  
 딤-5-일)피리딘-2(1H)-온 (246); 5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피  
 리딘]-2(1H)-온 (247); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메  
 틸피리딘-2(1H)-온 (248); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-  
 5-일)피리딘-2(1H)-온 (249); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-  
 1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (250); 5-(5-(1-부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-  
 클로로-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (251); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-((테트라히드로푸란-3-일)메틸)피페  
 리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (252); 3-클로로-5-(5-(1-(2,3-디히드록시프로필)피페리  
 딤-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (253); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-((테  
 트라히드로푸란-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (254-255); 5-(5-(1-이소  
 부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (256); 5-(3-이소  
 프로필-5-(1-((테트라히드로푸란-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-  
 2(1H)-온 (257); 5-(4-플루오로-3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-  
 5-일)피리딘-2(1H)-온 (258); 5-(4-플루오로-3-이소프로필-5-(1-((테트라히드로푸란-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-  
 1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (259); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘  
 -4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (260); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란  
 -4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (261); 1-이소부틸-5-(3-이소프  
 로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (262); 1-벤질-  
 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온  
 (263); 1-(2-히드록시에틸)-5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온  
 (264); 5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-  
 2(1H)-온 (265); 1-(2,2-디플루오로에틸)-5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리  
 딤-2(1H)-온 (266); 5-(5-(1-(4-(2-히드록시프로판-2-일)시클로헥실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-  
 2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (267-268); 5-(3-이소프로필-5-(1-(1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸)피페리딘  
 -4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (269); 5-(5-(1-(4-(2-히드록시프로판-2-일)시클로헥실)피페  
 리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (270); 5-(5-(1-(2-(디메틸아미노)아세  
 틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (271); 5-(5-(1-(1-아미노시클로프  
 로판카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (272); 5-(5-(1-(디메틸  
 글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴  
 (273); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피  
 리딘-3-카르보니트릴 (274); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,6-  
 디메틸피리딘-2(1H)-온 (275); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-  
 1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (276); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-(메  
 톡시에틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (277); 3-클로로-5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인  
 돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (278); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-  
 2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (279); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-  
 일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (280); 5-(5-(1-(디메틸글리실) 피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-  
 2-일)-1-에틸-3,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (281); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌  
 -2-일)-1-에틸-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (282); 1-벤질-5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-  
 인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (284); 5-(5-(1-(디메틸글리실)  
 피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-이소부틸-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (285);  
 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (286);  
 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸피리딘-2(1H)-온

(287); 5-(5-(1-((2R,4S)-4-히드록시피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (288); 5-(5-(1-((2S,4R)-4-히드록시-1-메틸피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (289); 5-(5-(1-((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (290); 5-(5-(1-((2S,3S)-3-히드록시피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (291); 5-(5-(1-((2R,4S)-4-히드록시피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (292); 5-(5-(1-((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (293); 5-(5-(1-(2-아미노-2-메틸프로파노일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (296); 5-(3-이소프로필-5-(1-(메틸-L-알라닐)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (297); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-메틸-2-(메틸아미노)프로파노일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (298); 5-(3-이소프로필-5-(1-(메틸-D-알라닐)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (299); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (300); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (301); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (302); 5-(5-(1-(3-히드록시-3-메틸부타노일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (303); 5-(5-(1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로파노일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (304); (S)-5-(5-(1-(3-히드록시부타노일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (305); (R)-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(피롤리딘-2-일)아세틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (306); (S)-1-메틸피롤리딘-3-일 4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카복실레이트 (307); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)술폰)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (308); 3-클로로-5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (309); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (310); 5-(5-(1-((3R,4S)-3-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (313); 5-(5-(1-((3S,4S)-4-히드록시테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (314); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (315); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (316); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (317); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (318); 5-(5-(1-((4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (319); 5-(5-(1-((4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (320); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (321); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (322); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (323); 5-(5-(1-(2-히드록시-3-메틸부틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (324); 5-(5-(1-(2-히드록시-3,3-디메틸부틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (325); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (326); 3-클로로-5-(4-플루오로-5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (327); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-이소부틸-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (328); 1-벤질-5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (329); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-6'-모르폴리노-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (330); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (331); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,5'-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (332); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2(1H)-온 (333); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2(1H)-온 (334); N-(5'-(3-이소

프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1'-메틸-2'-옥소-1',2'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)아세트아미드 (335); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,4'-비피리딘]-2(1H)-온 (336); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(2-메틸피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (337); 3-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (338); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일) 피리딘-2(1H)-온 (339); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(3-메톡시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (340); 6'-플루오로-5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (341); 6'-플루오로-5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (342); 6'-플루오로-5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,5'-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (343); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,2'-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (244); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (345); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (346); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (347); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (348); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6'-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (349); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2(1H)-온 (350); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-(메톡시메틸)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (351); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-5-비닐-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (352); 및 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (353)

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 염.

**청구항 7**

제1항에 있어서,

5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피라진-2(1H)-온 (4); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸피리다진-3(2H)-온 (5); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,5-디메틸피리다진-3(2H)-온 (10); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (11); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (12); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4,5-트리메틸피리다진-3(2H)-온 (17); 2-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-4-메틸피리다진-3(2H)-온 (18); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (21); 2-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-4,5-디메틸피리다진-3(2H)-온 (27); 2-(4-(2-(4,6-디메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (115); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (116); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (118); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (130); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (131); 5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (183); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (184); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (185); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (186); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (187); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (188); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (189); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (190); 6-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (191); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (192); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (193); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-

2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (194); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4,5-트리메틸피리다진-3(2H)-온 (203); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4,5-트리메틸피리다진-3(2H)-온 (205); 6-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-2,4,5-트리메틸피리다진-3(2H)-온 (283); 6-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (294); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (295); 6-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (311); 및 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (312)

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 염.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 9**

자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

**청구항 10**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환의 치료에서의 요법에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환이 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다발성 경화증 (MS), 및 쇼그렌 증후군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 일반적으로 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달의 억제제로서 유용한 치환된 인돌 화합물에 관한 것이다. 치환된 인돌 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 본 발명은 추가로 TLR 조정과 관련된 상태, 예컨대 염증성 및 자가면역 질환의 치료에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 포유동물에서 TLR의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 톨/IL-1 수용체 패밀리는 구성원은 염증 및 숙주 저항성의 중요한 조절제이다. 톨-유사 수용체 패밀리는 박테리아, 진균, 기생충, 및 바이러스를 포함한 감염성 유기체로부터 유래된 분자 패턴을 인식한다 (문헌 [Kawai, T. et al., Nature Immunol., 11:373-384 (2010)]에서 검토됨). 수용체에의 리간드 결합은 이량체화 및 톨/IL-1 수용체 (TIR) 도메인으로 불리는 수용체 내의 보존된 세포질 모티프의 어댑터 분자의 동원을 유도한다. TLR3을 제외하고, 모든 TLR은 어댑터 분자 MyD88을 동원한다. IL-1 수용체 패밀리는 또한 세포질 TIR 모티프를 함유하고, 리간드 결합 시 MyD88을 동원한다 (문헌 [Sims, J.E. et al., Nature Rev. Immunol., 10:89-102 (2010)]에서 검토됨).

[0003] 톨-유사 수용체 (TLR)는 일차 방어에 참여하는 진화적으로 보존된 막횡단 선천성 면역 수용체의 패밀리아이다. 패턴 인식 수용체로서 TLR은 병원체 연관 분자 패턴 (PAMP)에 의해 활성화되어 외래 분자에 대해 보호하거나, 또는 위험 연관 분자 패턴 (DAMP)에 의해 활성화되어 손상된 조직으로부터 보호한다. 총 13종의 TLR 패밀리가 확인된 바 있고, 10종이 인간에서 확인되고, 이는 세포 표면 또는 엔도솜 구획에 걸쳐 있다. TLR7-9는 엔도솜에 위치하는 세트 중에 있으며, 단일-가닥 RNA에 반응하거나 (TLR7 및 TLR8) 또는 시토신-포스페이트-구

아닌 (CpG) 모티프를 함유하는 비메틸화 단일-가닥 DNA에 반응한다 (TLR9).

[0004] TLR7/8/9의 활성화는 다양한 염증 반응 (시토카인 생산, B 세포 활성화 및 IgG 생산, 제I형 인터페론 반응)를 개시할 수 있다. 자가면역 장애의 경우에, TLR7/8/9의 이상 지속된 활성화는 질환 상태의 악화로 이어진다. 마우스에서의 TLR7의 과다발현은 자가면역 질환을 악화시키는 것으로 밝혀진 반면, 마우스에서의 TLR7의 녹아웃은 루푸스-경향 MRL/lpr 마우스에서 질환에 대해 보호적인 것으로 발견되었다. TLR7 및 9의 이중 녹아웃은 추가로 증진된 보호를 보여주었다.

[0005] 수많은 상태가 시토카인, IFN 생산 및 B 세포 활성화의 조절을 수반하는 치료에 의해 이익을 얻을 수 있기 때문에, TLR7 및/또는 TLR8 및/또는 TLR9를 조절할 수 있는 신규 화합물 및 이들 화합물을 사용하는 방법이 매우 다양한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공할 수 있음이 바로 명백하다.

[0006] 본 발명은 TLR7/8/9를 통한 신호전달의 효과적 억제제인 것으로 밝혀진 신규 부류의 치환된 인돌 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 그의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수, 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 것으로 제공된다.

**발명의 내용**

[0007] 본 발명은 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9를 통한 신호전달의 억제제로서 유용하고 증식성 질환, 알레르기성 질환, 자가면역 질환 및 염증성 질환의 치료에 유용한 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다.

[0008] 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 또한 제공한다.

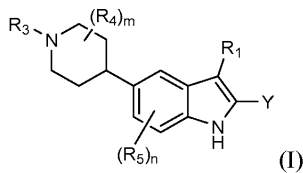
[0009] 본 발명은 또한 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9의 억제를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 톨-유사 수용체 7, 8, 또는 9의 억제 방법을 제공한다.

[0010] 본 발명은 또한 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 적어도 1종의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0011] 본 발명은 염증성 및 자가면역 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 염증성 및 자가면역 질환은 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신염, 피부 루푸스, 건선, 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 다발성 경화증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

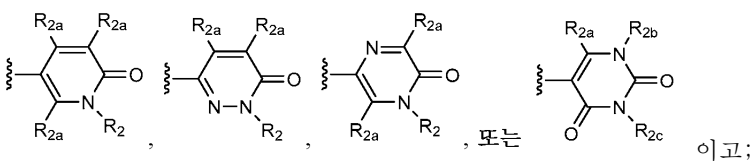
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0012] 본 발명의 제1 측면은 1종 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



[0013]

[0014] 여기서



[0015]

[0016] R<sub>1</sub>은 H, Cl, -CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시-플루오로알킬, -CR<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-</sub>



<sub>6</sub> 시클로알킬), -C(O)O(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고;

[0017] R<sub>2</sub>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 아미노알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -CH<sub>2</sub>(페닐), 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 페닐이고;

[0018] 각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, 할로, -CN, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알콕시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CR<sub>x</sub>=CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CR<sub>x</sub>=CH(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환되고;

[0019] 각각의 R<sub>y</sub>는 독립적으로 F, Cl, -CN, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 피페리디닐, 또는 모르폴리닐이고;

[0020] R<sub>2b</sub>는 R<sub>2</sub> 또는 R<sub>2a</sub>이고;

[0021] R<sub>2c</sub>는 R<sub>2</sub> 또는 R<sub>2a</sub>이고; 단 R<sub>2b</sub> 및 R<sub>2c</sub> 중 1개가 R<sub>2</sub>이고, R<sub>2b</sub> 및 R<sub>2c</sub> 중 다른 것은 R<sub>2a</sub>이고;

[0022] R<sub>3</sub>은

[0023] (a) -L<sup>1</sup>-A; 또는

[0024] (b) H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 시아노알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2-3</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)OH, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬), -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)(C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬), -C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)(C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬), 또는 -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬)

[0025] 이고;

[0026] L<sup>1</sup>은 결합, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>CR<sub>x</sub>(OH)-, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>O-, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>-, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-4</sub>-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-3</sub>-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>CR<sub>x</sub>(OH)-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>-, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>CR<sub>x</sub>(OH)-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>O-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>NHS(O)<sub>2</sub>-, -C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-, 또는 -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-이고;

[0027] A는 아다만타닐, 아제파닐, 아제티디닐, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 디아제파닐, 디히드로이노닐, 디히드로피리미디노닐, 디옥시도이소티아졸리디닐, 디옥시도티아지나닐, 디옥스테트라히드로티오펜, 디옥스테트라히드로티오피라닐, 디옥소티오모르폴리닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디노닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 모르폴리노닐, 나프탈레닐, 옥사졸리디노닐, 옥사디아졸릴, 옥세타닐, 옥사졸릴, 페닐, 피페리디닐, 피페리디노닐, 피페라지닐, 피페라지노닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피라졸리디노닐, 피리다지노닐, 피리디노닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디노닐, 피롤리딘-디오닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 퀴놀리지노닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로푸라노닐, 테트라히드로피라닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>3a</sub>로 치환되고;

[0028] 각각의 R<sub>3a</sub>는 독립적으로 F, Cl, -OH, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, 또는 -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>이고;

[0029] 각각의 R<sub>4</sub>는 독립적으로 F, -OH, C<sub>1-2</sub> 알킬, 또는 -OCH<sub>3</sub>이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R<sub>4</sub>는 =O를 형성하고;

[0030] 각각의 R<sub>5</sub>는 독립적으로 F, Cl, -CN, C<sub>1-2</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, 또는 -OCH<sub>3</sub>이고;

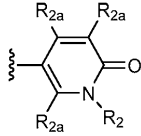
[0031] 각각의 R<sub>x</sub>는 독립적으로 H 또는 -CH<sub>3</sub>이고;

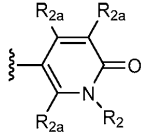


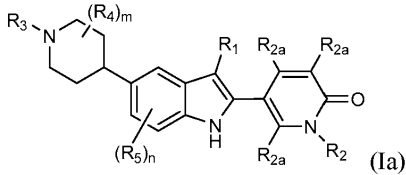
[0032] R<sub>2</sub>는 H, C<sub>1-2</sub> 알킬, 또는 C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬이고;

[0033] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0034] n은 0, 1, 2, 또는 3이다.

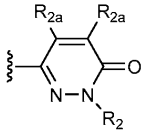


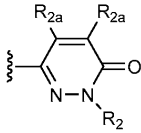
[0035] 한 실시양태는, Y는  이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 갖는다:

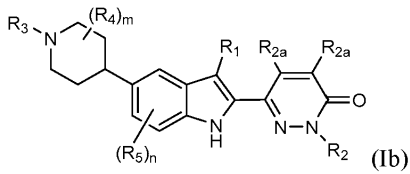


[0036]

[0037] 이러한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물이 포함된다.

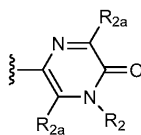


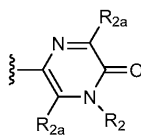
[0038] 한 실시양태는, Y는  이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (Ib)의 구조를 갖는다:

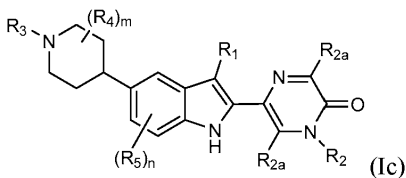


[0039]

[0040] 이러한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물이 포함된다.

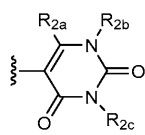


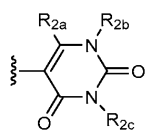
[0041] 한 실시양태는, Y는  이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (Ic)의 구조를 갖는다:

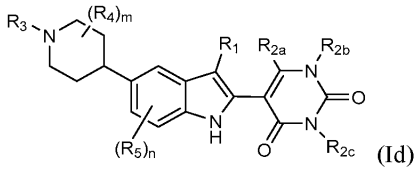


[0042]

[0043] 이러한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물이 포함된다.



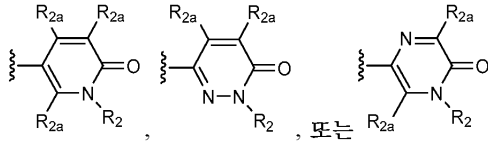
[0044] 한 실시양태는, Y는  이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 화합물은 화학식 (Id)의 구조를 갖는다:



[0045]

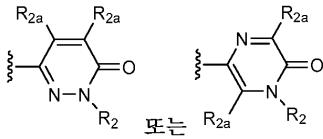
[0046]

이러한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물이 포함된다.

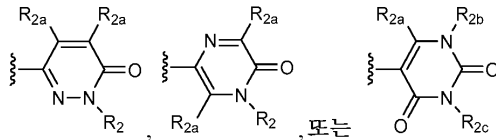


[0047]

한 실시양태는, Y는 이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, Y는

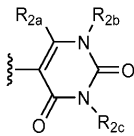


인 화합물이 포함된다. 또한, 이러한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물이 포함된다.



[0048]

한 실시양태는, Y는 이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물이 포함된다.



[0049]

한 실시양태는 Y는 이고, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m, 및 n이 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R<sub>2b</sub>는 R인 화합물이 포함된다. 또한, 이러한 실시양태에서, R<sub>2b</sub>는 R<sub>2a</sub>인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에서는 R<sub>1</sub>은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물이 포함된다.

[0050]

한 실시양태는, R<sub>1</sub>은 H, Cl, -CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시-플루오로알킬, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)O(C<sub>1-3</sub> 알킬), 또는 테트라히드로피라닐이고; R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, 또는 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬인 화합물이 포함된다. 또한, 이러한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에서는 R<sub>1</sub>은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물이 포함된다.

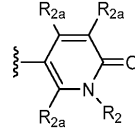
[0051]

한 실시양태는, R<sub>2</sub>는 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-2</sub> 아미노알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -CH<sub>2</sub>(페닐), 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 또는 페닐이고; Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>x</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, R<sub>2</sub>는 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OCH<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -CH<sub>2</sub>(페닐), 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐인 화합물이 포함된다. 또한, 이러한 실시양태에서, R<sub>2</sub>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(시클로프로필), -CH<sub>2</sub>(페닐), -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐인 화합물이 포함된다.

[0052]

한 실시양태는, R<sub>1</sub>은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sub>2</sub>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(시클로프로필), -CH<sub>2</sub>(페닐), -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고; R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>x</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합



물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, Y는 인 화합물이 포함된다.

[0053]

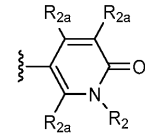
한 실시양태는, 각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알콕시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CR<sub>x</sub>=CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CR<sub>x</sub>=CH(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환되고; Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, 각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(시클로프로필), -C(O)O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub>, -CH=CH(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환된 것인 화합물이 포함된다. 또한, 이러한 실시양태에서, 각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-5</sub> 알킬, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(시클로프로필), -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH(시클로프로필), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환된 것인 화합물이 포함된다.

[0054]

한 실시양태는, 각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 플루오로알콕시, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CR<sub>x</sub>=CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CR<sub>x</sub>=CH(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환되고; 각각의 R<sub>y</sub>는 독립적으로 F, Cl, -CN, C<sub>1-2</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 알콕시, -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 또는 모르폴리닐이고; Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>x</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, 각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(시클로프로필), -C(O)O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub>, -CH=CH(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환되고; 각각의 R<sub>y</sub>는 독립적으로 F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), 시클로프로필, 또는 모르폴리닐인 화합물이 포함된다. 또한, 이러한 실시양태에서, 각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-5</sub> 알킬, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(시클로프로필), -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH(시클로프로필), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환되고; 각각의 R<sub>y</sub>는 독립적으로 F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), 시클로프로필, 또는 모르폴리닐인 화합물이 포함된다.

[0055] 한 실시양태는, R<sub>3</sub>은 -L<sup>1</sup>-A이고; Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, L<sup>1</sup>, A, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, 각각의 L<sup>1</sup>은 결합, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>O-, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>-, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-4</sub>-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-3</sub>-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>O-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>NHS(O)<sub>2</sub>-, -C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-, 또는 -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-인 화합물이 포함된다. 또한, 이러한 실시양태에서, L<sup>1</sup>은 결합, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>-, -C(O)O-, 또는 -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-인 화합물이 포함된다.

[0056] 한 실시양태는, R<sub>3</sub>은 -L<sup>1</sup>-A이고; L<sup>1</sup>은 결합, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>-, -C(O)O-, 또는 -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-이고; A는 아제티디닐, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 디옥소테트라히드로티오펜일, 옥세타닐, 페닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디노닐, 피롤리디노닐, 피롤리딘-디오닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라노닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>3a</sub>로 치환되고; Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.



이러한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물이 포함된다. 또한, 이러한 실시양태에서, Y는 화합물이 포함된다.

[0057] 한 실시양태는, R<sub>3</sub>은 -CH<sub>2</sub>(메틸 트리아졸릴), -CH<sub>2</sub>(트리플루오로메틸 페닐), -CH<sub>2</sub>(디플루오로메틸 플루오로페닐), -CH<sub>2</sub>(플루오로, 클로로페닐), -CH<sub>2</sub>(디플루오로시클로프로필), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(피롤리딘-디오닐), -CH<sub>2</sub>(옥세타닐), -CH<sub>2</sub>(테트라히드로피라닐), -CH<sub>2</sub>C(O)(히드록시피롤리디닐), -CH<sub>2</sub>C(O)(피라졸리디노닐), -CH<sub>2</sub>C(O)(피롤리디닐), -CH<sub>2</sub>(디메틸 피라졸릴), -CH<sub>2</sub>(메틸 피라졸릴), -CH<sub>2</sub>(피라졸릴), -CH<sub>2</sub>(시클로프로필), -CH<sub>2</sub>(테트라히드로푸라닐), -CH<sub>2</sub>(i-프로필 피라졸릴), -CH<sub>2</sub>(n-프로필 피라졸릴), -CH(CH<sub>3</sub>)(메틸 피라졸릴), -C(O)(아미노시클로프로필), -C(O)(히드록시피롤리디닐), -C(O)(메틸, 히드록시피롤리디닐), -C(O)CH<sub>2</sub>(피롤리디노닐), -C(O)CH<sub>2</sub>(피롤리디닐), -C(O)O(메틸 피롤리디닐), -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(피롤리디닐), -CH<sub>2</sub>(히드록시테트라히드로피라닐)이거나, 또는 시클로펜틸, 시클로헥실, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디노닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라노닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐 및 디옥소테트라히드로티오펜일로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>3a</sub>로 치환되고; Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서는 각각이 화합물이 포함된다

[0058] 한 실시양태는, R<sub>3</sub>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 시아노알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2-3</sub>O(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)OH, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬), -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬), -C(O)(C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬), -C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)(C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬), 또는 -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub> 알킬)이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>x</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, 각각의 R<sub>3a</sub>는 독립적으로 F, Cl, -OH, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, 또는 -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>인 화합물이 포함된다. 또한 각각의 R<sub>3a</sub>는 독립적으로 F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, 또는 -C(O)NH<sub>2</sub>인 화합물이 포함된다.

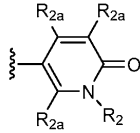
[0059] 한 실시양태는

[0060] 각각의 R<sub>4</sub>는 독립적으로 F, -OH, -CH<sub>3</sub>, 또는 -OCH<sub>3</sub>이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R<sub>4</sub>는 =O을 형성하고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, m 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서는 각각의 R<sub>4</sub>는 독립적으로 F, -CH<sub>3</sub>, 또는 -OCH<sub>3</sub>이거나; 또는 동일한 탄소

원자에 부착된 2개의 R<sub>4</sub>는 =O를 형성하는 것인 화합물이 포함된다.

[0061]

한 실시양태는, 각각의 R<sub>5</sub>이 독립적으로 F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 또는 -OCH<sub>3</sub>이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, m, 및 n은 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, 각각의 R<sub>5</sub>는 독립적으로 F, -CH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>인 화합물이 포함된다. 또한, 이러한 실시양태에서, R<sub>5</sub>는 F이고, n은 0 또는 1인 화합물이 포함된다.



[0062]

한 실시양태는, Y는 이고; R<sub>1</sub>은 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sub>5</sub>는 F이고; m은 0이고; n은 0 또는 1이고; R<sub>2</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>3</sub>, 및 R<sub>4</sub>는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 이러한 실시양태에서, n은 0인 화합물이 포함된다.

[0063]

한 실시양태는, R<sub>1</sub>은 H, C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 플루오로알킬, 또는 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬이고; R<sub>2</sub>는 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>OCH<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -CH<sub>2</sub>(페닐), 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고; 각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>(시클로프로필), -C(O)O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub> 알킬), -CR<sub>x</sub>=CH<sub>2</sub>, -CH=CH(C<sub>3-6</sub> 시클로알킬), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환되고; 각각의 R<sub>y</sub>는 독립적으로 F, Cl, -CN, C<sub>1-2</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 알콕시, -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 또는 모르폴리닐이고; R<sub>3</sub>은 (a) -L<sup>1</sup>-A; 또는 (b) H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 플루오로알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 시아노알킬, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O(C<sub>1-2</sub> 알킬), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)OH, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-2</sub> 알킬), -CH<sub>2</sub>C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬), -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)(C<sub>1-2</sub> 알킬), -C(O)(C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬), -C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)(C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬), 또는 -NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-2</sub> 알킬)이고; L<sup>1</sup>은 결합, -(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-, -CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-, -C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>-, -C(O)O-, 또는 -S(O)<sub>2</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-이고; A는 아제티디닐, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 디옥소테트라히드로티오펜, 옥세타닐, 페닐, 피페리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디노닐, 피롤리디노닐, 피롤리딘-디오닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로푸라노닐, 테트라히드로피라닐, 또는 트리아졸릴이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>3a</sub>로 치환되고; 각각의 R<sub>3a</sub>는 독립적으로 F, Cl, -OH, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-2</sub> 플루오로알킬, 또는 -C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>이고; 각각의 R<sub>4</sub>는 독립적으로 F, -OH, -CH<sub>3</sub>, 또는 -OCH<sub>3</sub>이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R<sub>4</sub>는 =O를 형성하고; 각각의 R<sub>5</sub>는 독립적으로 F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 또는 -OCH<sub>3</sub>이고; R<sub>2</sub>는 H 또는 -CH<sub>3</sub>인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0064]

한 실시양태는, R<sub>1</sub>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sub>2</sub>는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(시클로프로필), -CH<sub>2</sub>(페닐), -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, 테트라히드로푸라닐, 또는 페닐이고; 각각의 R<sub>2a</sub>는 독립적으로 H, F, Cl, -CN, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-5</sub> 알킬, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(시클로프로필), -C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH(시클로프로필), -C(O)(피롤리디닐)이거나, 또는 피롤리디닐, 피라졸릴, 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>y</sub>로 치환되고; 각각의 R<sub>y</sub>는 독립적으로 F, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>), 시클로프로필, 또는 모르폴리닐이고; R<sub>2b</sub>는 R<sub>2</sub> 또는 R<sub>2a</sub>이고; R<sub>2c</sub>는 R<sub>2</sub> 또는 R<sub>2a</sub>이고; 단 R<sub>2b</sub> 및 R<sub>2c</sub> 중 1개가 R<sub>2</sub>이고, R<sub>2b</sub> 및 R<sub>2c</sub> 중 다른 것은 R<sub>2a</sub>이고; R<sub>3</sub>은 H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH,

-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2-3</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>),  
 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 -CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH), -CH<sub>2</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), -CH(CH<sub>3</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH(CH<sub>3</sub>),  
 -C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(메틸 트리아  
 졸릴), -CH<sub>2</sub>(트리플루오로메틸 페닐), -CH<sub>2</sub>(디플루오로메틸, 플루오로페닐), -CH<sub>2</sub>(플루오로, 클로로페닐), -CH<sub>2</sub>  
 (디플루오로시클로프로필), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(피롤리딘-디오닐), -CH<sub>2</sub>(옥세타닐), -CH<sub>2</sub>(테트라히드로피라닐), -CH<sub>2</sub>C(O)(히  
 드록시피롤리디닐), -CH<sub>2</sub>C(O)(피라졸리디노닐), -CH<sub>2</sub>C(O)(피롤리디닐), -CH<sub>2</sub>(디메틸 피라졸릴), -CH<sub>2</sub>(메틸 피라  
 졸릴), -CH<sub>2</sub>(피라졸릴), -CH<sub>2</sub>(시클로프로필), -CH<sub>2</sub>(테트라히드로푸라닐), -CH<sub>2</sub>(i-프로필 피라졸릴), -CH<sub>2</sub>(n-프로  
 필 피라졸릴), -CH(CH<sub>3</sub>)(메틸 피라졸릴), -C(O)(아미노시클로프로필), -C(O)(히드록시피롤리디닐), -C(O)(메틸,  
 히드록시피롤리디닐), -C(O)CH<sub>2</sub>(피롤리디노닐), -C(O)CH<sub>2</sub>(피롤리디닐), -C(O)O(메틸 피롤리디닐), -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
 (피롤리디닐), -CH<sub>2</sub>(히드록시테트라히드로피라닐)이거나, 또는 시클로펜틸, 시클로헥실, 옥세타닐, 아제티디닐,  
 피롤리디노닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로푸라노닐, 테트라히드로피라닐, 피페리딘 및 디옥소테트라히  
 드로티오페닐로부터 선택된 시클릭 기이고, 각각은 0, 1, 또는 2개의 R<sub>3a</sub>로 치환되고; 각각의 R<sub>3a</sub>는 독립적으로  
 F, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, 또는 -C(O)NH<sub>2</sub>이고; R<sub>5</sub>는 F이고; m은 0이고; n은 0 또는 1인 화학식 (I)의 화합  
 물 또는 그의 염을 제공한다.

[0065]

한 실시양태는, 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (1); 5-(3-이소프로  
 필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (2); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-  
 인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (3); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸  
 피리딘-2(1H)-온 (6); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (8); 3-  
 아미노-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (9); 3-플루오로-5-(3-이소  
 프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (13); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-  
 1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (14);  
 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (15); 1-이소프로필-5-(3-이  
 소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)피리딘-2(1H)-온 (16);  
 3-아미노-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (19); 5-(3-이소프로  
 필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (20); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(피  
 페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (22); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-  
 1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (23);  
 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴  
 (24); 3-에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (25); 1-에틸-5-  
 (3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (26); 5-(3-이소프로필-5-(피페리  
 딤-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (28); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인  
 돌-2-일)-3-메톡시-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (29); 1-(2-히드록시에틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-  
 1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (30); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-  
 디메틸피리딘-2(1H)-온 (31); 3-클로로-1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일) 피리딘-  
 2(1H)-온 (32); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (33);  
 1-(시클로프로필메틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (34); 1,3-디  
 에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-6-메틸피리딘-2(1H)-온 (35); 1-이소부틸-5-(3-이소프  
 로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (36); 메틸 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-  
 일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (37); 1-(3-히드록시프로필)-5-(3-이소  
 프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (38); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-  
 1H-인돌-2-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (39); 1-(2,2-디플루오로에틸)-5-(3-이소프로필-5-(피  
 페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (40); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-  
 1-메틸-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2(1H)-온 (41); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸  
 -1-(테트라히드로푸란-3-일)피리딘-2(1H)-온 (42); 1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-  
 4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (43); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸-



1-페닐피리딘-2(1H)-온 (44); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2(1H)-온 (45); 1-벤질-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (46); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (47); 1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)피리딘-2(1H)-온 (48); 2-(5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-옥소피리딘-1(2H)-일)아세트아미드 (49); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (50); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2(1H)-온 (51); (E)-3-(2-시클로프로필비닐)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (52); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-페닐피리딘-2(1H)-온 (53); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (54); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(p-톨릴) 피리딘-2(1H)-온 (55); 3-(5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)벤조니트릴 (56); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2'-메톡시-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (57); 3-(5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)벤즈아미드 (58); 3-(5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)-N-메틸벤즈아미드 (59); N-(3-(5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)페닐)아세트아미드 (60); 3-(3,3-디메틸부틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (61); 3-(2-시클로프로필에틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (62); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-N,N,1-트리메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 (63); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-N-프로필-1,2-디히드로피리딘-3-카르복사미드 (64); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (65); 3-이소프로필-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (66); 3-에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (67); 1,3-디에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)피리딘-2(1H)-온 (68); -(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피롤리딘-1-카르보닐) 피리딘-2(1H)-온 (69); 3-(히드록시메틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (70); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (71); 5-(3-이소프로필-5-(1-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (72); 5-(5-(1-(3-히드록시-3-메틸부틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (73); 5-(5-(1-(3-히드록시-3-메틸부틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (74); 5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (75); 3-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판니트릴 (76); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4-(트리플루오로메톡시) 벤질)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (77); 5-(5-(1-(5-(디플루오로메톡시)-2-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (78); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (79); 5-(5-(1-(5-클로로-2-플루오로벤질)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (80); 5-(5-(1-(1,1-디옥시도테트라히드로티오펜-3-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (81); 3-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판아미드 (82); 5-(5-(1-(2,2-디플루오로시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (83); 1-(2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-2,5-디온 (84); 5-(5-(1-(3-히드록시프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (85); 5-(5-(1-이소펜틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (86); 5-(5-(1-시클로헥실피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (87); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로-3-(트리플루오로메틸)부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (88); 5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-페닐피리딘-2(1H)-온 (89); 5-(5-(1-이소펜틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-페닐피리딘-2(1H)-온 (90); 3-클로로-5-(5-(1-이소펜틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (91); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (92); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (93); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (94);

3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (95); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (96); 3-클로로-5-(5-(1-시클로헥실피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (97); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (98); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(3-메톡시프로필)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (99); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (100); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (101); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (102); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (103); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (104); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (105); 3-클로로-5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (106); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (107); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (108); 5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (109); 1-이소부틸-5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (110); 1-벤질-5-(3-이소프로필-5-(1-(4,4,4-트리플루오로부틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (111); 1-이소부틸-5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (112); 1-벤질-5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (113); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (114); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (117); (S)-5-(5-(1-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (119); (R)-5-(5-(1-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (120); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-옥소-2-(3-옥소피라졸리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (121); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (122); (R)-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-옥소피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (123); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-히드록시-2-메틸프로필)아세트아미드 (124); (R)-2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-히드록시프로필)아세트아미드 (125); (S)-2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-(2-히드록시프로필)아세트아미드 (126); 5-(3-이소프로필-5-(1-(1-메틸-2-옥소피롤리딘-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (127); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (128); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (129); 2-(4-(2-(1-에틸-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (132); 2-(4-(2-(1-에틸-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (133); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (134); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (135); 2-(4-(2-(1-에틸-4,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (136); 2-(4-(2-(1-에틸-4,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (137); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,2,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (138); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,2,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (139); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메톡시-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (140); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메톡시-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (141); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메톡시-1,2-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (142); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-



메톡시-1,2-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (143); 2-(4-(2-(5-시아노-1,2-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (144); 2-(4-(2-(5-시아노-1,2-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (145); 2-(4-(2-(5-시아노-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (146); 2-(4-(2-(5-시아노-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (147); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판산 (148); 5-(3-이소프로필-5-(1-(5-메틸-2-옥소테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (149); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)아세트아미드 (150); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판아미드 (151); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (152); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (153); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-2-메틸프로판아미드 (154); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-에틸아세트아미드 (155); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)프로판아미드 (156); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-에틸-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (157); 2-(4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-4-플루오로-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (158); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (159); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-(2-메톡시에틸)-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (160); 2-(4-(2-(1-이소부틸-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (161); 2-(4-(2-(1-벤질-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (162); 2-(4-(2-(1-이소부틸-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (163); 2-(4-(2-(1-벤질-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (164); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-메틸-6-옥소-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (165); 2-(4-(2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (166); 2-(4-(2-(1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (167); 2-(4-(2-(5-에틸-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (168); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-[3,3'-비피리딘]-5-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (169); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-5-페닐-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (170); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (171); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (172); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피페리딘-1-일)피리딘-2(1H)-온 (173); 5-(5-(1-(1-아세틸아제티딘-3-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-클로로-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (174); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (175); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (176); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (177); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (178); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (179); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (180); 5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (181); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (182); 5-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (195); 5-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (196); 5-(3-이소프로필-5-(1-((1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (197); 5-(3-이소프로필-5-(1-((1-메

틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (198); 5-(5-(1-(4,4-디플루오로시클로헥실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (199); 5-(5-(1-(4H-피라졸-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (200); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (201); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (202); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (204); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (206); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (207); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (208); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (209); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (210); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (211); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (212); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (213); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (214); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (215); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (216); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (217); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (218); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (219); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (220); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (221); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (222); 5-(5-(1-(시클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (223); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (224); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (225); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (226); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (227); 5-(3-이소프로필-5-(1-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)메틸) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (228); N-(4-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일) 시클로헥실)아세트아미드 (229); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4-(트리플루오로메틸)시클로헥실) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (230); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4-(트리플루오로메틸)시클로헥실)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (231); 5-(5-(1-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (232); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4-이소프로필시클로헥실)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (233); 5-(3-이소프로필-5-(1-(4-이소프로필시클로헥실)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (234); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (235); 5-(5-(1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (236); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (237); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (238); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (240); 5-(5-(1-아세틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-클로로-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (241); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (242); 3-클로로-5-(5-(1-(1,5-디히드록시펜탄-3-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (243); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (244); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (245); 5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미

딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (246); 5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (247); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (248); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (249); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-2-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (250); 5-(5-(1-부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-클로로-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (251); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (252); 3-클로로-5-(5-(1-(2,3-디히드록시프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (253); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (254-255); 5-(5-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (256); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (257); 5-(4-플루오로-3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (258); 5-(4-플루오로-3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)메틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (259); 1-에틸-5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (260); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (261); 1-이소부틸-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (262); 1-벤질-5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (263); 1-(2-히드록시에틸)-5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (264); 5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2(1H)-온 (265); 1-(2,2-디플루오로에틸)-5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (266); 5-(5-(1-(4-(2-히드록시프로판-2-일)시클로헥실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (267-268); 5-(3-이소프로필-5-(1-(1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (269); 5-(5-(1-(4-(2-히드록시프로판-2-일)시클로헥실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (270); 5-(5-(1-(2-(디메틸아미노)아세틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (271); 5-(5-(1-(1-아미노시클로프로판카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (272); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (273); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (274); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (275); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (276); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시에틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (277); 3-클로로-5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (278); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (279); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (280); 5-(5-(1-(디메틸글리실) 피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-에틸-3,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (281); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-에틸-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (282); 1-벤질-5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (284); 5-(5-(1-(디메틸글리실) 피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-이소부틸-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (285); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (286); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-(2-메톡시에틸)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (287); 5-(5-(1-((2R,4S)-4-히드록시피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (288); 5-(5-(1-((2S,4R)-4-히드록시-1-메틸피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (289); 5-(5-(1-((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (290); 5-(5-(1-((2S,3S)-3-히드록시피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (291); 5-(5-(1-((2R,4S)-4-히드록시피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (292); 5-(5-(1-((2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (293); 5-(5-(1-(2-아미노-2-메틸프로파노일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디


메틸피리딘-2(1H)-온 (296); 5-(3-이소프로필-5-(1-(메틸-L-알라닐)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (297); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-메틸-2-(메틸아미노)프로판노일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (298); 5-(3-이소프로필-5-(1-(메틸-D-알라닐)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (299); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (300); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (301); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (302); 5-(5-(1-(3-히드록시-3-메틸부타노일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (303); 5-(5-(1-(3-히드록시-2,2-디메틸프로판노일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (304); (S)-5-(5-(1-(3-히드록시부타노일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (305); (R)-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(피롤리딘-2-일)아세틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (306); (S)-1-메틸피롤리딘-3-일 4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카복실레이트 (307); 3-클로로-5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)술폰)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (308); 3-클로로-5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (309); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (310); 5-(5-(1-(3R,4S)-3-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (313); 5-(5-(1-(3S,4S)-4-히드록시테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (314); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (315); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (316); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (317); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메톡시-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (318); 5-(5-(1-(4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (319); 5-(5-(1-(4-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (320); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (321); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르보니트릴 (322); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (323); 5-(5-(1-(2-히드록시-3-메틸부틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (324); 5-(5-(1-(2-히드록시-3,3-디메틸부틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (325); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (326); 3-클로로-5-(4-플루오로-5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (327); 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-이소부틸-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (328); 1-벤질-5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (329); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-6'-모르폴리노-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (330); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (331); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,5'-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (332); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2(1H)-온 (333); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2(1H)-온 (334); N-(5'-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1'-메틸-2'-옥소-1',2'-디히드로-[3,3'-비피리딘]-6-일)아세트아미드 (335); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,4'-비피리딘]-2(1H)-온 (336); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(2-메틸피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (337); 3-(2-시클로프로필피리미딘-5-일)-5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (338); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)피리딘-2(1H)-온 (339); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(3-메톡시페닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (340); 6'-플루오로-5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (341); 6'-플루오로-5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (342); 6'-플루오로-5-(3-이소프로필-5-(1-이

소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,5'-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (343); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,2'-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (244); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (345); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (346); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (347); 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (348); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,6'-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (349); 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2(1H)-온 (350); 2-(4-(3-이소프로필-2-(5-(메톡시메틸)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (351); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-5-비닐-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (352); 및 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (353)으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0066] 한 실시양태는 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피라진-2(1H)-온 (4); 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (12); 2-(4-(2-(4,6-디메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (115); 5-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (183); 5-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (184); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (185); 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (186); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (187); 5-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (190); 5-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (295); 및 5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피라진-2(1H)-온 (312)로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0067] 한 실시양태는 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2-메틸피리다진-3(2H)-온 (5); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,5-디메틸피리다진-3(2H)-온 (10); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (11); 6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4,5-트리메틸피리다진-3(2H)-온 (17); 2-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-4-메틸피리다진-3(2H)-온 (18); 2-에틸-6-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-4,5-디메틸피리다진-3(2H)-온 (27); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (116); 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (118); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (130); 2-(4-(3-이소프로필-2-(1,4,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N-메틸아세트아미드 (131); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (188); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (189); 6-(3-이소프로필-5-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (191); 6-(3-이소프로필-5-(1-이소프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (192); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로푸란-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (193); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (194); 6-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4,5-트리메틸피리다진-3(2H)-온 (203); 6-(3-이소프로필-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-4-일) 피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-2,4,5-트리메틸피리다진-3(2H)-온 (205); 6-(5-(1-(디메틸글리실)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-2,4,5-트리메틸피리다진-3(2H)-온 (283); 6-(5-(1-(디메틸글리실) 피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (294); 및 6-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-2,4-디메틸피리다진-3(2H)-온 (311)으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0068] 한 실시양태는 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (21)으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

- [0069] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합하여, 추가의 실시양태를 기재하도록 의도된 것으로 이해되어야 한다.
- [0070] 정의
- [0071] 본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 더 용이하게 이해될 수 있다. 명확성 이유로 인해, 상기에 기재되고 하기에 별개의 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특색들은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성 이유로 인해, 단일 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특색들은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시적이도록 의도된 것이며 제한적이지도록 의도된 것은 아니다.
- [0072] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.
- [0073] 본원에 사용된 어구 "화합물"은 적어도 1종의 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물, 및 화학식 (I)의 2종 이상의 화합물을 포함한다.
- [0074] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자가를 만족시키기 위해 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 간주된다.
- [0075] 본원에 기술된 정의는 본원에 참조로 인용된 임의의 특허, 특허출원 및/또는 특허출원 공개에 기재된 정의보다 우선한다.
- [0076] 본 발명을 기재하기 위해 사용된 다양한 용어의 정의는 하기에 열거되어 있다. 이들 정의는 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 본 명세서 전반에 걸쳐 이들이 사용된 바와 같은 (달리 구체적 경우에 제한되지 않는 한) 용어에 적용된다.
- [0077] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.
- [0078] 관련 기술분야에 사용되는 규정에 따르면,
- [0079] 
- [0080] 는, 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하기 위해 사용된다.
- [0081] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 F, Cl, Br, 및 I를 지칭한다.
- [0082] 용어 "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.
- [0083] 용어 "아미노"는 기 -NH<sub>2</sub>를 지칭한다.
- [0084] 용어 "옥소"는 =O를 지칭한다.
- [0085] 본원에 사용된 용어 예를 들어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 분지쇄 및 직쇄 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸, 및 4-메틸펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C<sub>1-6</sub> 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C<sub>1-4</sub> 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된



C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, 및 C<sub>4</sub> 알킬 기를 포함하도록 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 -CF<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0087] 본원에 사용된 용어 "클로로알킬"은 1개 이상의 염소 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C<sub>1-4</sub> 할로알킬"은 1개 이상의 염소 원자로 치환된 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, 및 C<sub>4</sub> 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 -CCl<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0088] 용어 "시아노알킬"은 1개 이상의 시아노 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "시아노알킬"은 -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, 및 C<sub>1-4</sub> 시아노알킬을 포함한다.

[0089] 용어 "아미노알킬"은 1개 이상의 아미노 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "아미노알킬"은 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 및 C<sub>1-4</sub> 아미노알킬을 포함한다.

[0090] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시알킬"은 -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 및 C<sub>1-4</sub> 히드록시알킬을 포함한다.

[0091] 용어 "히드록시-플루오로알킬"은 1개 이상의 히드록실 기 및 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "히드록시-플루오로알킬"은 -CHFCH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, 및 C<sub>1-4</sub> 히드록시-플루오로알킬을 포함한다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유도된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로헥실, 및 시클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C<sub>3-6</sub> 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.

[0093] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 (-OCH<sub>3</sub>)를 지칭한다. 예를 들어, "C<sub>1-3</sub> 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.

[0094] 용어 "플루오로알콕시" 및 "-O(플루오로알킬)"은 산소 연결기 (-O-)를 통해 부착된, 상기 정의된 바와 같은 플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C<sub>1-4</sub> 플루오로알콕시"는 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, 및 C<sub>4</sub> 플루오로알콕시 기를 포함하도록 의도된다.

[0095] 본원에 사용된 용어 "알콕시알콕시"는 알콕시 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알콕시 기, 예를 들어 메톡시메톡시 기 ((-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>))를 지칭한다. 예를 들어, "C<sub>1-4</sub> 알콕시알콕시"는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.

[0096] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭한다. 페닐 고리는 비치환될 수 있거나 또는 원자가 허용하는 바에 따라 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0097] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.

[0098] 화학식 (I)의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조는 화학식 (I)의 화합물을 무정형 고체로서 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0099] 화학식 (I)의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 화학식 (I)의 화합물과, 유기이든지 무기이든지 간에 1종 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액 상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세트니트릴 용매화물, 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

- [0100] 다양한 형태의 전구약물이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 하기 문헌에 기재되어 있다:
- [0101] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- [0102] b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- [0103] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); 및
- [0104] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).
- [0105] 또한, 화학식 (I)의 화합물을, 그의 제조에 후속하여 단리 및 정제하여 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 획득할 수 있고, 이어서 이는 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 (I)의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.
- [0106] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내도록 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도된다.
- [0107] "치료 유효량"은 TLR7/8/9에 억제제로서 작용하기에 효과적이거나 또는 자가면역 및/또는 염증성 질환 상태, 예컨대 SLE, IBD, 다발성 경화증 (MS), 쇼그렌 증후군, 및 류마티스 관절염을 치료 또는 예방하기에 효과적인 본 발명의 화합물 단독의 양 또는 청구된 화합물들의 조합물의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0108] 본원에 사용된, "치료하는" 또는 "치료"는, 포유동물에서, 특히 인간에서 질환-상태의 치료를 포함하고, 하기를 포함한다: (a) 특히 포유동물이 질환-상태에 소인이 있지만, 아직 이를 앓고 있는 것으로 진단되지는 않은 경우에 질환-상태가 이러한 포유동물에서 일어나는 것을 방지하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉, 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 질환-상태를 완화시키는 것, 즉, 질환 상태의 퇴행을 일으키는 것.
- [0109] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 <sup>13</sup>C 및 <sup>14</sup>C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 메틸 (-CH<sub>3</sub>)은 중수소화 메틸 기 예컨대 -CD<sub>3</sub>을 또한 포함한다.
- [0110] 유용성
- [0111] 인간 면역계는 감염, 질환 또는 사망을 유발할 수 있는 미생물, 바이러스 및 기생충으로부터 신체를 방어하기 위해 진화해 왔다. 복잡한 조절 메커니즘은 면역계의 다양한 세포 성분이 개체에 대한 영구적 또는 중요한 손상을 유발하지 않으면서 외래 물질 또는 유기체를 표적화하는 것을 보장한다. 개시 사건은 현재 잘 이해되지는 않지만, 자가면역 질환 상태에서 면역계는 앓는 개체에서 표적 기관에 대해 그의 염증 반응을 지시한다. 상이한 자가면역 질환은 전형적으로 이환된 우세 또는 초기 표적 기관 또는 조직; 예컨대 류마티스 관절염의 경우에 관절, 하시모토 갑상선염의 경우에 갑상선, 다발성 경화증의 경우에 중추 신경계, 제I형 당뇨병의 경우에 췌장, 및 염증성 장 질환의 경우에 장에 의해 특징화된다.
- [0112] 본 발명의 화합물은 툴-유사 수용체 7, 또는 8, 또는 9 (TLR7, TLR8, TLR9) 또는 그의 조합을 통한 신호전달을 억제한다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 중 1종 이상을 통한 신호전달의 억제와 연관된 상태를 치료하는데 유용성을 갖는다. 이러한 상태는 시토카인 수준이 세포내 신호전달의 결과로서 조정되는 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 수용체 연관 질환을 포함한다.
- [0113] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물에서, 특히 인간에서의 질환 상태의 치료를 포함하며, (a) 포유동물 (특히 상기 포유동물이 질환 상태에 대한 소인이 있지만, 아직 이를 앓는 것으로 진단되지는 않은 경우)에서의 질환 상태의 발생을 예방 또는 지연시키는 것; (b) 질환 상태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 증상 또는 질환 상태의 완전 또는 부분 감소를 달성하는 것, 및/또는 질환 또는 장애 및/또는 그의 증상을 완화하거나, 개선하거나, 감소시키거나, 또는 치유하는 것이 포함된다.



- [0114] TLR7, TLR8, 또는 TLR9의 선택적 억제제로서의 그의 활성의 관점에서, 화학식 (I)의 화합물은 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 패밀리를 수용체 연관 질환, 비제한적으로, 염증성 질환 예컨대 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성 폐 질환; 자가면역 질환 예컨대 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 건선; 자가-염증성 질환 예컨대 CAPS, TRAPS, FMF, 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염; 대사 질환 예컨대 제2형 당뇨병, 아테롬성동맥경화증, 심근경색; 파괴성 골 장애 예컨대 골 흡수 질환, 골관절염, 골다공증, 다발성 골수종-관련 골 장애; 증식성 장애 예컨대 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애 예컨대 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관증; 감염성 질환 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 신경변성 질환 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈, 또는 외상성 손상, 종양성 및 바이러스성 질환에 의해 유발된 신경변성 질환 예컨대 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 및 HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS 각각을 치료하는데 유용하다.
- [0115] 보다 특히, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 구체적 상태 또는 질환은, 비제한적으로, 췌장염 (급성 또는 만성), 천식, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 건선, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유발된 염증성 반응, 결핵, 아테롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 통풍, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장  $\beta$ -세포 질환; 광범성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염 및 다른 관절염, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 골 흡수 질환, 동종이식편 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 감염에 대해 속발성인 악액질, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 궤양성 결장염, 발열, 인플루엔자, 골다공증, 골관절염, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈, 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관증; 바이러스성 질환 예컨대 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS, ARC 또는 악성종양, 및 포진; 줄종, 심근 허혈, 줄종 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재관류 손상, 혈전증, 심장 비대, 트롬빈-유발 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도피옥시타제 신다제-2와 연관된 상태, 및 심상성 천포창을 포함한다. 바람직한 치료 방법은 상태가 크론병, 궤양성 결장염, 동종이식편 거부, 류마티스 관절염, 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 심상성 천포창으로부터 선택된 것이다. 대안적으로 바람직한 치료 방법은 상태가 줄종으로부터 유발되는 뇌 허혈 재관류 손상 및 심근 경색으로부터 유발되는 심장 허혈 재관류 손상을 포함하는 허혈 재관류 손상으로부터 선택된 것이다. 또 다른 바람직한 치료 방법은 상태가 다발성 골수종인 것이다.
- [0116] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (WM), 미만성 대 B 세포 림프종 (DLBCL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 피부 미만성 대 B 세포 림프종 및 원발성 CNS 림프종을 포함한 암을 치료하는데 유용하다.
- [0117] 또한, 본 발명의 TLR7, TLR8, 또는 TLR9 억제제는 유도성 염증유발 단백질 예컨대 프로스타글란딘 엔도피옥시타제-2 (PGHS-2) (또한 시클로옥시게나제-2 (COX-2)로도 지칭됨), IL1, IL-6, IL-18, 케모카인의 발현을 억제한다. 따라서, 추가의 TLR7/8/9 연관 상태는 부종, 무통각, 열 및 통증, 예컨대 신경근육 통증, 두통, 암에 의해 유발된 통증, 치통 및 관절염 통증을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 수의학적 바이러스 감염, 예컨대 렌티바이러스 감염, 예컨대, 비제한적으로 말 감염성 빈혈 바이러스; 또는 레트로바이러스 감염, 예컨대 고양이 면역결핍 바이러스, 소 면역결핍 바이러스, 및 개 면역결핍 바이러스를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0118] 따라서, 본 발명은 이러한 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 이러한 상태를 치료하는 방법을 제공한다. "치료 유효량"은 자가면역 질환 또는 만성 염증성 질환을 억제하기 위해 단독으로 또는 조합하여 투여되는 경우에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0119] TLR7, TLR8, 또는 TLR9 연관 상태를 치료하는 방법은 화학식 (I)의 화합물을 단독으로 또는 서로 및/또는 이러한 상태를 치료하는데 유용한 다른 적합한 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, "치료 유효량"은 또한 TLR7, TLR8, 또는 TLR9를 억제하고/거나 TLR7, TLR8, 또는 TLR9와 연관된 질환을 치료하는데 효과적인 청구된 화합물의 조합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0120] 예시적인 이러한 다른 치료제는 코르티코스테로이드, 롤리프람, 칼포스틴, 시토카인-억제성 항염증 약물

(CSAID), 인터류킨-10, 글루코코르티코이드, 살리실레이트, 산화질소 및 다른 면역억제제; 핵 전위 억제제, 예컨대 데옥시시페르구알린 (DSG); 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예컨대 이부프로펜, 셀레콕시브 및 로페콕시브; 스테로이드, 예컨대 프레드니손 또는 텍사메타손; 항바이러스제, 예컨대 아바카비르; 항증식제, 예컨대 메토틱세이트, 레플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그래프(PROGRAF)®); 항말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸; 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; TNF- $\alpha$  억제제, 예컨대 테니답, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 및 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파툼(RAPAMUNE)®) 또는 그의 유도체를 포함한다.

- [0121] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우에, 예를 들어, 의사 처방 참고집 (PDR)에 제시된 그러한 양으로 또는 다르게는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물을 투여하기 전에, 투여와 동시에, 또는 투여한 후에 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 IL-1 패밀리 수용체 매개 질환을 포함하는 TLR7/8/9 수용체-연관 상태를 치료할 수 있는 제약 조성물을 제공한다.
- [0122] 본 발명의 조성물은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들어, 기술 예컨대 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 것들에 따라 통상적인 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 목적하는 투여 방식에 적절한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용함으로써 제제화될 수 있다.
- [0123] 따라서, 본 발명은 추가로 1종 이상의 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0124] "제약상 허용되는 담체"는 생물학적 활성제의 동물, 특히, 포유동물로의 전달을 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및, 표적화된 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 설명은 용이하게 이용가능한 다양한 출처 예컨대, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)]에서 발견되며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0125] 화학식 (I)에 따른 화합물은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요 또는 전달될 화학식 (I) 화합물의 양에 따라 달라질 수 있다.
- [0126] 또한 본 발명 내에는, 화학식 (I)의 화합물 및 1종 이상의 비-독성 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 아주반트 (집합적으로 본원에서 "담체" 물질로 지칭됨) 및, 원하는 경우에, 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 부류가 포괄된다. 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 또는 비경구로 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 및 흉골내로, 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 붕해제 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.
- [0127] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액, 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위의 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0128] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 파

립, 에멀전, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물을 제조하기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맞추수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 항산화제 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0129] 정제는, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 비코팅되거나, 또는 불쾌한 맛이 나는 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 또는 위장관에서의 활성 성분의 봉해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 보다 긴 기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0130] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대, 예를 들어, 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0131] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대, 예를 들어, 땅콩 오일, 액체 파라핀, 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0132] 수성 현탁액은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는 예를 들어 현탁화제, 예컨대 예를 들어 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 예를 들어 자연-발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 핵시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대, 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린, 및 아스파르탐을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 함유할 수 있다.

[0133] 유성 현탁액은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어, 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일; 또는 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어, 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대, 예를 들어 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 맞추수한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 적어도 1종의 감미제, 및/또는 적어도 1종의 향미제는 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어 항산화제, 예컨대, 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0134] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제, 및 현탁화제는 상기에 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는 또한 항-산화제, 예를 들어, 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가로, 분산성 분말 및 과립은 또한 예를 들어, 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나 이에 제한되지 않는 적어도 1종의 부형제를 함유할 수 있다.

[0135] 그의 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물의 에멀전은, 예를 들어 수중유 에멀전으로서 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상은 단지 유허제만을 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유허제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수



있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연 발생 포스포티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들) 포함 또는 불포함 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제, 보존제, 및/또는 항산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스펀(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

[0136] 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어 또한 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대, 예를 들어 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀전; 및 수성 또는 유질 현탁액을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0137] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하기 위한 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라카간트 겜, 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식이 제약 기술분야에 널리 및 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 포함한 적합한 담체, 또는 시클로텍스트린 (즉, 캡티솔(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0138] 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균, 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해 임의의 무자극 고정 오일은 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 사용될 수 있다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제조에서의 용도를 확인한다.

[0139] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀전은, 예를 들어 1) 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물을 유성 상, 예컨대, 예를 들어 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 (I) 함유 오일 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 조합하고; 3) 조합물을 가공하여 마이크로에멀전을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0140] 멸균 수성 또는 유질 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 현탁액은 비-독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대, 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 현탁액은 멸균 비-독성 허용되는 용매 또는 현탁 매질, 예컨대 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대, 예를 들어 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.

[0141] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS) 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제 예컨대 트윈, 폴리에톡실화 피마자 오일 예컨대 크레모포르 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 시클로텍스트린, 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-시클로텍스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 2- 및 3-히드록시프로필-시클로텍스트린을 포함한 히드록시알킬시클로텍스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는 데 유리하게 사용될 수 있다.

[0142] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하

기 위해 통상적인 약학 방법에 따라 가공될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제, 및 퍼폼제를 포함할 수 있다.

[0143] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 따라 달라진다. 따라서, 투여 요법은 폭넓게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 상용적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한다.

[0144] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 표시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있는 바와 같이, 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.

[0145] 본 발명의 제약 조성물은 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 및 임의로 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클로부터 선택되는 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함한다.

[0146] 본 발명은 또한 제조 물품을 포괄한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 하기를 포함한다: (a) 제1 용기; (b) 제1 용기 내에 위치한 제약 조성물, 여기서 조성물은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함함; 및 (c) 제약 조성물이 심혈관 및/또는 염증성 장애의 치료에 사용될 수 있는 것 (이전에 정의된 바와 같음)을 언급한 패키지 삽입물. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 심혈관 및/또는 염증성 장애를 치료하기 위해 제약 조성물을 제2 치료제와 조합하여 사용할 수 있다 (이전에 정의된 바와 같음)는 것을 언급한다. 제조 물품은 하기를 추가로 포함할 수 있다: (d) 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내부에 배치되고, 성분 (c)는 제2 용기 내부에 또는 외부에 배치된다. 제1 및 제2 용기 내에 배치된다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 항목을 보유한다는 것을 의미한다.

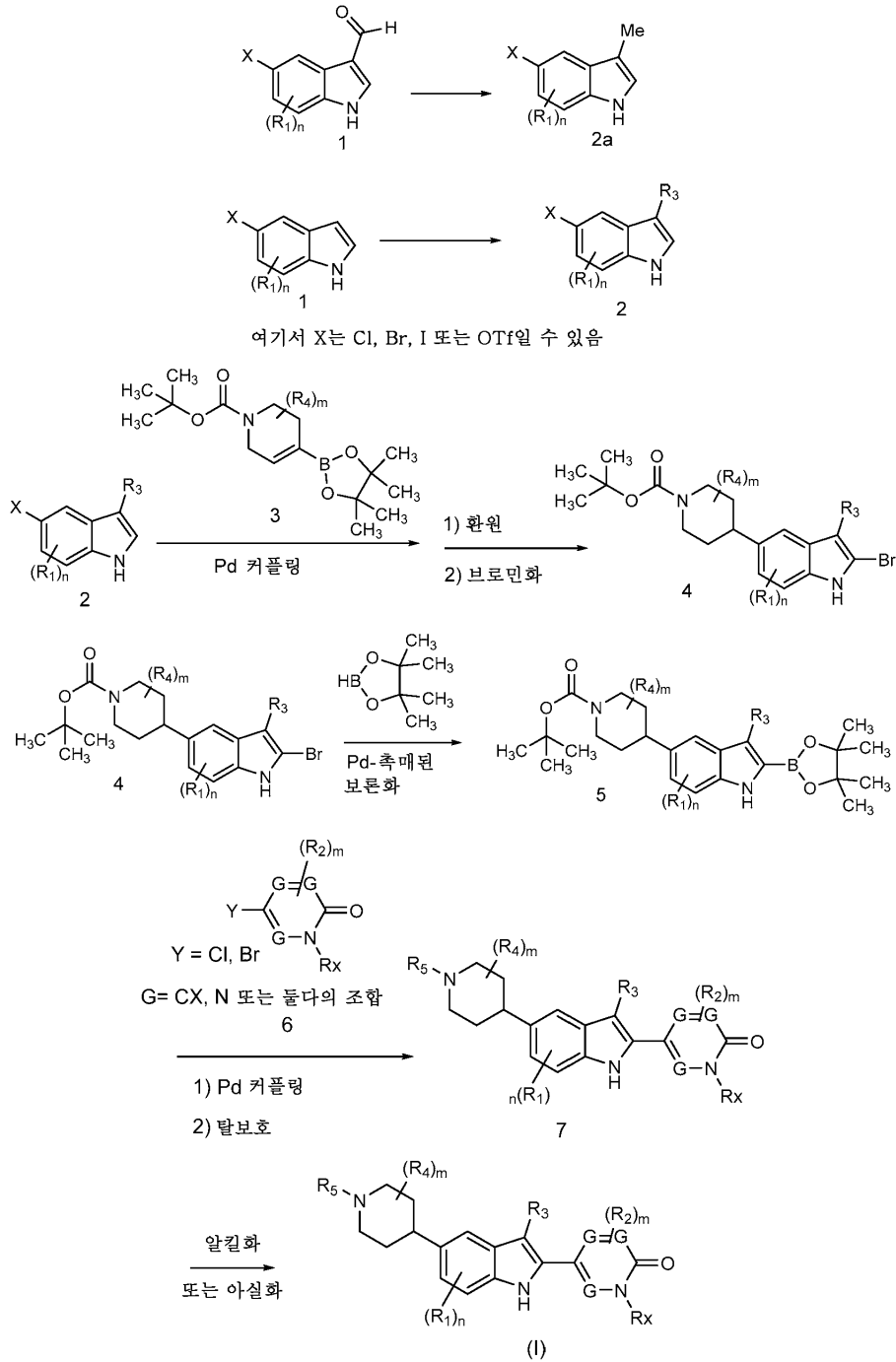
[0147] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하는데 사용되는 리셉터클이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0148] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 제1 용기에 대한 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 배치된다. 제2 용기의 외부에 배치되는 경우에, 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

[0149] 패키지 삽입물은 제1 용기 내에 배치된 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인되었다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착성-이면 종이 또는 플라스틱 등)이다.

- [0150] 제조 방법
- [0151] 본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용되는 모든 참고문헌은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0152] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용된 시약 및 물질에 적절하고 변환이 실시되기에 적합한 용매 중에서 수행된다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응을 위한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인식되어야 하는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 따라서 대안적 방법이 사용되어야 한다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 본 분야의 임의의 합성 경로의 계획 시의 또 다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 신중한 선택인 것으로 인식될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 기재하고 있는 권위있는 설명은 [Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons, 1999)]이다.
- [0153] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식에 예시된 방법을 참조하여 제조될 수 있다. 그에 제시된 바와 같이, 최종 생성물은 화학식 (I)과 동일한 구조 화학식을 갖는 화합물이다. 화학식 (I)의 임의의 화합물은 적절한 치환을 갖는 시약의 적합한 선택에 의해 반응식에 의해 제조될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 용매, 온도, 압력, 및 다른 반응 조건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조된다. 화합물의 구성성분은 여기에 또는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같다.
- [0154] 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물은 치환된 5-할로인들 (2)로부터 출발하여 제조될 수 있다. 2는 알킬화를 통해, 3-포르밀 인들로부터 (환원을 통한) 또는 3-H 인들로부터 제조될 수 있다. 전이 금속 촉매된 2와 브로네이트 3의 교차 커플링에 이은 올레핀 환원 및 브로민화는 4를 제공하며, 이는 이어서 보론산 에스테르 5로 전환할 수 있다. 전이 금속은 5와 아릴 할라이드 6의 교차 커플링을 촉매화한 다음, Boc 탈보호하여 7을 수득한다. 7의 알킬화는 화학식 (I)의 화합물의 제조로 이어진다.

[0155] 반응식 1



[0156]

[0157] 약어

[0158] Ac 아세틸

[0159] ACN 아세토니트릴

[0160] anhyd. 무수

[0161] aq. 수성

[0162] BH<sub>3</sub>DMS 붕소 디메틸술폰

[0163] Bn 벤질

[0164] Bu 부틸

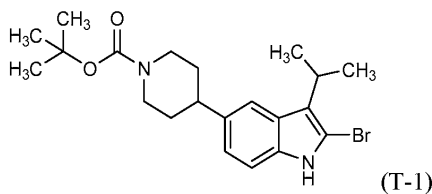
- [0165] Boc tert-부톡시카르보닐
- [0166] CV 칼럼 부피
- [0167] DBU 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔
- [0168] DCE 디클로로에탄
- [0169] DCM 디클로로메탄
- [0170] DMF 디메틸포름아미드
- [0171] DMSO 디메틸설폭시드
- [0172] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0173] Et 에틸
- [0174] EtOH 에탄올
- [0175] Et<sub>3</sub>N 트리에틸아민
- [0176] H 또는 H<sub>2</sub>수소
- [0177] h, hr 또는 hrs 시간
- [0178] hex 헥산
- [0179] i 이소
- [0180] IPA 이소프로필 알콜
- [0181] HCl 염산
- [0182] HPLC 고압 액체 크로마토그래피
- [0183] LC 액체 크로마토그래피
- [0184] M 몰
- [0185] mM 밀리몰
- [0186] Me 메틸
- [0187] MeOH 메탄올
- [0188] MHz 메가헤르츠
- [0189] min. 분
- [0190] mins 분
- [0191] M+1 (M+H)<sup>+</sup>
- [0192] MS 질량 분광측정법
- [0193] n 또는 N 노르말
- [0194] NBS n-브로모숙신이미드
- [0195] nm 나노미터
- [0196] nM 나노몰
- [0197] Pd/C 탄소 상 팔라듐
- [0198] PdCl<sub>2</sub>(dppf) [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
- [0199] Ph 페닐



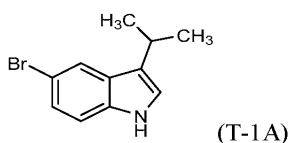
- [0200] Pr 프로필
- [0201] PSI 제곱 인치당 파운드
- [0202] Ret 체류 시간
- [0203] sat. 포화
- [0204] SFC 초임계 유체 크로마토그래피
- [0205] T3P 프로판 포스폰산 무수물
- [0206] TEA 트리에틸아민
- [0207] TFA 트리플루오로아세트산
- [0208] THF 테트라히드로푸란
- [0209] TsCl 4-톨루엔술포닐 클로라이드
- [0210] XPhos G2 전촉매 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)
- [0211] 분석용 및 정제용 HPLC 조건:
- [0212] QC-ACN-AA-XB: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴 : 10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴 : 10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 온도: 50 °C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0213] QC-ACN-TFA-XB: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴 : 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴 : 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 온도: 50 °C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0214] 방법 A1: L3 액퀴티; 칼럼: (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7  $\mu$ m 입자; 이동상: (A)물; (B) 아세트니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0 내지 1분) 98%B (1.5분까지) 98%-2% B (1.6분까지); 구배 시간: 1.6분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서의 UV; 검출기 2: MS (ESI<sup>+</sup>).
- [0215] 방법 B1: L2 액퀴티(4); 칼럼: (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7  $\mu$ m 입자; 이동상: (A)물; (B) 아세트니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0 내지 1분) 98%B (1.5분까지) 98%-2% B (1.5분까지); 구배 시간: 1.8분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 2.2분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서의 UV; 검출기 2: MS (ESI<sup>+</sup>).
- [0216] 방법 C1 SCP: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴 : 10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴 : 10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물. 온도: 50 °C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 0.75-분 유지; 유량 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0217] 방법 D1 SCP: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴 : 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴 : 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 온도: 50 °C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서, 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.11 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0218] 방법 D2 SCP: 칼럼 : 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- $\mu$ m 입자;
- [0219] 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B에 이어서, 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0220] 방법 D3 SCP: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- $\mu$ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 20분에

걸쳐 6-46% B, 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분. 검출: 220 nm에서의 UV.

- [0221] 방법 E1 iPAC: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18 4.6 x 50 mm 5 um 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴 : 10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴 : 10 mM 아세트산암모늄을 갖는 물. 온도: 50°C; 구배: 1분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 4 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0222] 방법 F1 iPAC: 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH C18 2.1x50 mm 1.7-µm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴 : 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴 : 0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 온도: 50°C; 구배: 2.20분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 0.800 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0223] 워터스 액퀴티 SDS: 실행 시간: 2.20분; 주석: 일반적 구배; 용매 선택 A: A1; 용매 선택 B: B1; 저압 한계: 0 psi; 고압 한계: 15000 psi; 용매 명칭 A: 100% H<sub>2</sub>O w/0.05% TFA; 용매 명칭 B: 100% ACN w/0.05% TFA.
- [0224] (A) 칼럼-아센티스 익스프레스 C18 (50X2.1 mm-2.7 µm) 이동상 A: 물 중 10 mM NH<sub>4</sub>COOH: ACN (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM NH<sub>4</sub>COOH: ACN (02:98), 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 유량 = 1 mL/분.
- [0225] (B) 워터스 액퀴티 BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 마이크로미터; 완충제: HCOOH로 조정된 5 mM 아세트산암모늄 pH 5, 용매 A: 완충제 : ACN (95:5), 용매 B: 완충제:ACN (5:95), 방법:%B: 0분-5%:1.1분 -95%:1.7분-95%, 유량: 0.8 mL/분.
- [0226] (C) 칼럼-아센티스 익스프레스 C18 (50X2.1 mm-2.7 µm) 이동상 A: 물 중 0.1%HCOOH 이동상 B: ACN. 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.0 mL/분.
- [0227] (D) 키네틱스 XB-C18 (75x3 mm) 2.6 마이크로미터; 용매 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세트니트릴 (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄:아세트니트릴 (02:98); 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0228] (E) 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50x2.1) mm, 2.7 µm; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 10 mM NH<sub>4</sub>OAc를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 10 mM NH<sub>4</sub>OAc를 갖는 물; 온도: 50°C; 구배 : 3분에 걸쳐 0-100% B; 유량: 1.1 mL/분.
- [0229] (F) 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50x2.1) 밀리미터, 2.7 µm; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 0.1% TFA를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 0.1% TFA를 갖는 물; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100%B ; 유량 : 1.1 mL/분.
- [0230] (G) 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 마이크로미터; 용매 A = 0.05% TFA를 갖는 100% 물; 용매 B = 0.05% TFA를 갖는 100% 아세트니트릴; 구배 = 1분에 걸쳐 2-98% B에 이어서, 98% B에서 0.5-분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
- [0231] 주형 1: tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



중간체 T-1A: 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌



[0235] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 트리에틸실란 (8.90 g, 77 mmol), 트리클로로아세트산 (6.25 g, 38.3 mmol) 및 톨루엔 (50 mL)을 채웠다. 용액을 70°C로 가열한 다음, 톨루엔 (30 mL) 중 5-브로모-1H-인돌 (5.0 g, 25.5 mmol) 및 아세톤 (2.247 mL, 30.6 mmol)의 용액을 첨가 갈매기를 통해 적가하였다. 생성된 갈색 용액을 70°C에

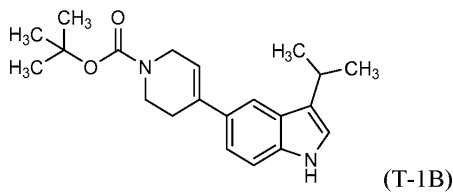
서 1.5시간 동안 가열하였다. 용액을 10℃로 냉각시키고, 10% 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 디에틸 에테르로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (5.5 g, 23.10 mmol 95% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[0236] LC 체류 시간 1.42분 [D].

[0237] MS (E<sup>-</sup>) m/z: 238.2 (M+H).

[0238] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.96 (br s, 1H), 7.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J=2.1 Hz, 1H), 3.12 (dtd, J=13.8, 6.8, 0.7 Hz, 1H), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[0239] 중간체 T-1B: tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트



[0240]

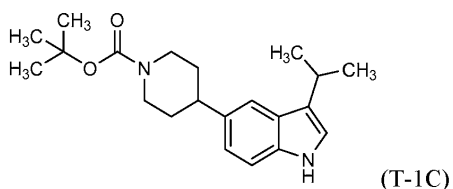
[0241] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 들은 5-브로모-3-이소프로필-1H-인돌 (5.5 g, 23.10 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (7.50 g, 24.25 mmol)의 혼합물에 THF (50 mL)에 이어서 이염기성의 인산칼륨 수용액 (12.07 g, 69.3 mmol, 20 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 기체로 10분 동안 탈기한 다음, PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 부가물, (0.472 g, 0.577 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 다시 탈기하였다. 생성된 반응 혼합물을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 분별 깔때기에 붓고, 물 (2 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (6.5 g, 83% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[0242] LCMS 체류 시간 1.21분 [B].

[0243] MS (E<sup>-</sup>) m/z: 339 (M-H).

[0244] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.94 (br. s., 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.33 (dd, J=8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=2.3, 0.7 Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 4.12 (d, J=2.0 Hz, 2H), 3.70 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.24 (sptd, J=6.8, 0.7 Hz, 1H), 2.66 (br. s., 2H), 1.53 (s, 9H), 1.39 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[0245] 중간체 T-1C: tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0246]

[0247] 질소 분위기 하에 에틸 아세테이트 (150 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (7.9 g, 23.20 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐 (0.617 g, 0.580 mmol)을 첨가하였다. 용기를 질소 기체로 3회 펌핑/퍼징한 다음 배기시켰다. 수소 기체를 풍선을 통해 도입하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 잔류물을 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 이스코에 의해 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. 합한 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레

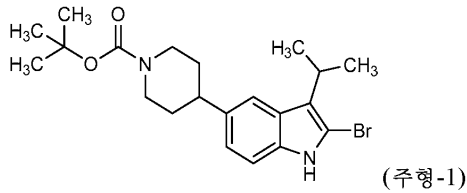
이트 (6.5 g, 82% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0248] LCMS 체류 시간 2.48분 [C].

[0249] MS ( $E^-$ ) m/z: 341 (M-H).

[0250]  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.88 (br. s., 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 2H), 3.22 (sptd, J=6.8, 0.5 Hz, 1H), 2.86 (t, J=12.3 Hz, 2H), 2.77 (tt, J=12.1, 3.7 Hz, 1H), 1.91 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.73 (qd, J=12.8, 4.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[0251] 주형 1: tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0252]

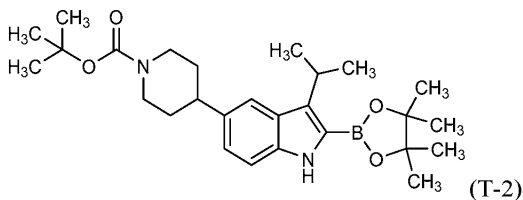
[0253] DCE (60 mL) 중 tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.3 g, 18.40 mmol)의 용액에 0°C에서 DCE (50 mL) 중에 용해시킨 NBS (3.27 g, 18.40 mmol)를 첨가 깔때기를 통해 10분에 걸쳐 적가 하였다. 생성된 갈색 용액을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 아황산나트륨 용액 (15 mL)으로 킨칭 하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 DCM (50 mL)에 녹이고, 수성 층을 분리하였다. 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 이스코에 의해 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 화합물을 석유 에테르 중 15% 에틸 아세테이트를 용리시키고, 분획을 수집하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.4 g, 83% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0254] LCMS 체류 시간 2.58분 [H].

[0255] MS ( $E^-$ ) m/z: 367.2 (M-H).

[0256]  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.88 (br. s., 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 2H), 3.22 (sptd, J=6.8, 0.5 Hz, 1H), 2.86 (t, J=12.3 Hz, 2H), 2.77 (tt, J=12.1, 3.7 Hz, 1H), 1.91 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.73 (qd, J=12.8, 4.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[0257] 주형 2: tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0258]

[0259] 50 mL 반응관에 들은 tert-부틸 4-(2-브로모-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g, 2.373 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (0.117 g, 0.285 mmol) 및 비스(벤조니트릴)팔라듐(II)클로라이드 (0.027 g, 0.071 mmol)의 혼합물에 디옥산 (10 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 10 분 동안 탈기한 다음, 피나콜보란 (0.456 g, 3.56 mmol)을 첨가한 다음, TEA (0.992 mL, 7.12 mmol)를 적가 하였다. 용액을 5분 동안 다시 탈기하였다. 생성된 반응 혼합물을 85°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 분리 깔때기 상에 붓고, 물 (2 x 250 mL)로 완전히 세척하였다. 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 DCM (3 mL)에 녹였다. 조 물질을 콤비플래쉬 시스템에 의해 12% EtOAc /석

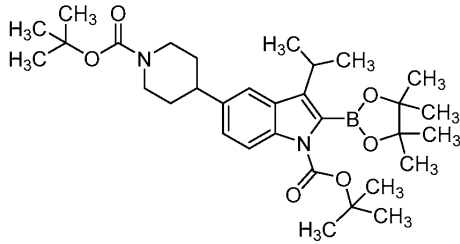
유 에테르로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 농축시킨 후, 생성물을 백색 점착성 생성물 (0.75 g, 67.5% 수율)로서 단리시켰다.

[0260] LCMS 체류 시간 4.27분 [H].

[0261] MS (E<sup>-</sup>) m/z: 467.3(M-H).

[0262] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.5, 1.3 Hz, 1H), 4.09 (br d, J=11.1 Hz, 2H), 3.71-3.61 (m, 1H), 2.91-2.66 (m, 3H), 1.77 (br d, J=11.7 Hz, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (d, J=7.1 Hz, 6H), 1.32 (s, 12H).

[0263] 주형 3: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



(T-3)

[0264]

[0265] tert-부틸 4-(3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (328 mg, 0.958 mmol) (T-1C)을 테플론-보호 교반용 막대가 들은 50 mL 나스 플라스크 중 THF (7662 μl)중에 용해시켰다. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (298 μl, 1.245 mmol)를 플라스크에 첨가하고, 이어서 4-디메틸아미노피리딘 (11.70 mg, 0.096 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 마개를 막고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 과량의 용매를 반응 혼합물로부터 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 DCM (~ 3 mL)에 녹이고, 이스코 Rf 기기에서 24 g SiO<sub>2</sub> 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc 및 헥산을 사용하여 0%-50% 구배로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (313.7 mg, 0.702 mmol, 73.3% 수율)를 무색 발포체로서 수득하였다. 생성물의 LCMS; 관찰된 질량 이온은 (생성물 - 2 x tBu) = 331.3, 1.51분)에 상응하였다.

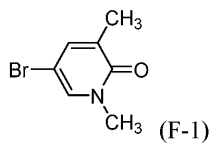
[0266] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.17 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 2H), 3.13 (sptd, J=6.8, 0.9 Hz, 1H), 2.86 (t, J=12.3 Hz, 2H), 2.77 (tt, J=12.0, 3.5 Hz, 1H), 1.90 (d, J=12.7 Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.68 (s, 9H), 1.52 (s, 9H), 1.36 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[0267] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.226 mmol) 및 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (73.8 μl, 0.362 mmol)을 테플론-보호 교반용 막대가 들은 2-드럼 바이알 내에서 THF (1808 μl) 중에 용해시켰다. 바이알을 -20°C (드라이 아이스/NMP 조)에서 N<sub>2</sub> 분위기 하에 냉각시켰다. 리튬 디이소프로필아미드 (169 μl, 0.339 mmol)를 바이알 (격막 캡을 통한 시린지에 의함)에 ~ 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -20°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 10°C로 천천히 가온되도록 하였다. 반응물을 1 M KHSO<sub>4</sub> (2 mL)의 첨가에 의해 퀘칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (3x2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하였다. 과량의 용매를 N<sub>2</sub> 스트림 하에서 증발시켰다. 잔류물을 DCM (2.5 mL)에 녹이고, 이스코 Rf 기기에서 4 g SiO<sub>2</sub> 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc 및 헥산을 사용하여 0%-50% 구배로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (112.9 mg, 0.189 mmol, 83% 수율)를 무색 발포체로서 수득하였다, m/z, (관찰된 M-2tBu+H<sup>+</sup> = 457.2, M+H<sup>+</sup> = 569.3). 출발 물질에 상응하는 질량 이온은 관찰되지 않았다.

[0268] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.79 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 4.28 (br. s., 2H), 3.20 (spt, J=7.1 Hz, 1H), 2.85 (t, J=12.2 Hz, 2H), 2.74 (tt, J=12.1, 3.5 Hz, 1H), 1.89 (d, J=12.7 Hz, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.68 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 1.44 (s, 12H), 1.42

(d, J=7.1 Hz, 6H).

[0269] 단편 1: 5-브로모-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0270]

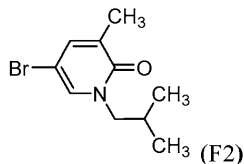
[0271] DMF (20 mL) 중 5-브로모-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (1.3 g, 6.91 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.87 g, 20.74 mmol)을 함유하는 혼합물에 MeI (0.865 mL, 13.83 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 고체를 제거하고, 여과물을 수성 10% LiCl 용액 (3 X 30 mL)으로 세척하였다. 수성 세척물을 합하고, 추가의 에틸 아세테이트 (2X25 mL)로 역추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켜 O-메틸화 (부차) 및 N-메틸화 (주요) 생성물의 혼합물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 24 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 채우고, 이를 10%-100% 헥산/에틸 아세테이트로 15분 구배에 걸쳐 용리시켜 5-브로모-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (1 g, 4.95 mmol, 71.6% 수율)을 수득하였다.

[0272] LCMS MH<sup>+</sup>: 202. HPLC 체류 시간 0.64분.

[0273] 방법: 방법 B1.

[0274] <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.32 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.30-7.25 (J=2.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

[0275] 단편 2: 5-브로모-1-이소부틸-3-메틸피리딘-2(1H)-온



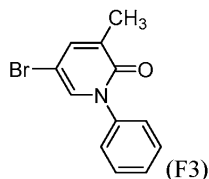
[0276]

[0277] 압력 방출 격막을 갖는 5-브로모-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (250 mg, 1.330 mmol)이 들은 20 mL 바이알에 DMF (2.659 mL), 탄산칼륨 (184 mg, 1.330 mmol) 및 1-브로모-2-메틸프로판 (182 mg, 1.330 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 4시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 바이알의 내용물을 염수 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 이스코 실리카 겔 칼럼 (24 g)에 의해 100% 헥산에서 100% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 15분에 걸쳐 정제하였다. 유사 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 5-브로모-1-이소부틸-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (175 mg, 0.717 mmol, 53.9% 수율)을 수득하였다.

[0278] LCMS MH<sup>+</sup>: 244. HPLC 체류 시간 0.85분.

[0279] 방법: 방법 B1.

[0280] 단편 3: 5-브로모-3-메틸-1-페닐피리딘-2(1H)-온



[0281]

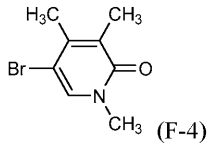
[0282] 3Å 분자체 (100 mg)가 들은, 건조된 질소로 플라싱된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 DCM (5427 μl) 중 5-브로모-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (100 mg, 0.532 mmol), 페닐보론산 (46.3 mg, 0.380 mmol), 아세트산구리 (II) (207



mg, 1.140 mmol), 피리딘 (92  $\mu$ l, 1.140 mmol), 및 피리딘-N-옥시드 (108 mg, 1.140 mmol)를 첨가하였다. 공기 (건조제를 통과함)를 15분 동안 용액 내로 버블링하였다. 플라스크를 밀봉하고, 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 이스코 실리카 겔 칼럼 (12 g (100% 헥산-100% EtOAc))에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 5-브로모-3-메틸-1-페닐피리딘-2(1H)-온 (10 mg, 0.038 mmol, 9.97% 수율)을 수득하였다.

[0283] LCMS MH<sup>+</sup>: 266. HPLC 체류 시간 0.83분. 방법 B1.

[0284] 단편 4: 5-브로모-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온



[0285]

[0286] 진한 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL) 및 물 (15 mL) 중 5-브로모-3,4-디메틸피리딘-2-아민 (0.6 g, 2.98 mmol)의 혼합물에 0°C에서 물 (1.5 mL) 중 아질산나트륨 (0.309 g, 4.48 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 평형화되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3,4-디메틸피리딘-2-올 (400 mg, 1.980 mmol, 66.3% 수율)을 수득하였다.

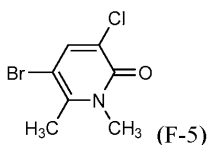
[0287] m/z (203, M+H).

[0288] DMF (5 mL) 중 5-브로모-3,4-디메틸피리딘-2-올 (500 mg, 2.475 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (684 mg, 4.95 mmol)을 함유하는 혼합물에 MeI (0.309 mL, 4.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 고체를 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 수성 10% LiCl 용액 (3x20 mL)으로 세척하였다. 수성 세척물을 합하고, 에틸 아세테이트 (2x25 mL)로 역추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 포화 수성 NaCl 용액 (50 mL)으로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켜 0-메틸화 (부차) 및 N-메틸화 생성물의 혼합물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 채우고, 이를 10%-100% 헥산/에틸 아세테이트로 15분 구배에 걸쳐 용리시켜 5-브로모-1,3,4-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (430 mg, 1.990 mmol, 80% 수율), m/z (218, M+H)을 수득하였다.

[0289] LCMS MH<sup>+</sup>: 218. HPLC 체류 시간 0.70분. 방법 B1.

[0290] <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.39 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

[0291] 단편 5: 5-브로모-3-클로로-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0292]

[0293] THF (20 mL) 중 5-브로모-6-메틸피리딘-2-올 (1 g, 5.32 mmol) 및 NCS (0.852 g, 6.38 mmol)를 함유하는 용액을 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 추가의 NCS (~100 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르/헥산 (20 mL, 9/1)에 재현탁시키고, 교반하고, 1시간 동안 초음파처리하였다. 고체를 수집하고, 추가의 에테르/헥산 혼합물 (20 mL, 9/1)로 행구었다. 여과물을 5-브로모-3-클로로-6-메틸피리딘-2-올 (1 g 총), m/z를 ~1/2 부피로 재농축시켜 제2 수확물 (224, M+H)을 수득하였다. 생성물을 ~10%의 비스 염소화 물질로 오염시켰다, m/z (268, M+H).

[0294] DMF (10 mL) 중 조 5-브로모-3-클로로-6-메틸피리딘-2-올 (1.5 g, 6.74 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.9 g, 13.49 mmol)을 함유하는 혼합물에 MeI (0.843 mL, 13.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 수성 10% LiCl 용액 (2x30 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (10 mL)으로 세척하였다. 수성 세척물을 합하고, 에틸 아세테이트

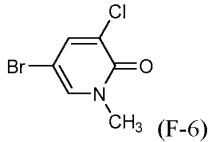


트 (50 mL)로 추출하고, 에틸 아세테이트 층을 10% LiCl 수용액 (1x20 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (10 mL)으로 다시 세척하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 40 g 칼럼에 채우고, 이를 5%-100% 헥산/에틸 아세테이트로 15분 구배에 걸쳐 용리시켜 불순한 5-브로모-3-클로로-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (800 mg)을 수득하였다.

[0295] LCMS MH<sup>+</sup>: 238. HPLC 체류 시간 0.72분. 방법 B1.

[0296] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.65 (s, 1H), 3.68-3.66 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

[0297] 단편 6: 5-브로모-3-클로로-1-메틸피리딘-2(1H)-온



[0298]

[0299] 5-브로모-3-클로로피리딘-2(1H)-온 (400 mg, 1.919 mmol)을 20 mL 첨광 바이알 내에서 DMF (6397 μl) 중 아이오도메탄 (350 μl, 2.303 mmol) 및 탄산칼륨 (530 mg, 3.84 mmol)와 함께 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1:1 물과 에틸 아세테이트 (~20 mL 총 부피) 사이에 분배하였다. 유기 상을 염수 (2x10 mL)로 추출한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 과량의 용매를 여과된 유기 상으로부터 증발시켜 5-브로모-3-클로로-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (458.7 mg, 1.856 mmol, 97% 수율, 90% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0300] LCMS MH<sup>+</sup>: 223.8. HPLC 체류 시간 0.64분. 방법 B1.

[0301] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.61 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H).

| 단편   | 구조 | 명칭                           | CAS 번호       |
|------|----|------------------------------|--------------|
| F-7  |    | 6-브로모-2-메틸피리다진-3(2H)-온       | 10071-38-2   |
| F-8  |    | 5-브로모-1-메틸피리다진-2(1H)-온       | 1243288-53-0 |
| F-9  |    | 3-아미노-5-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온  | 910543-72-5  |
| F-10 |    | 5-브로모-3-플루오로-1-메틸피리딘-2(1H)-온 | 1352152-46-5 |

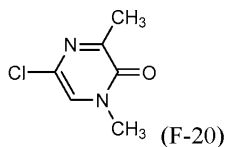
[0302]

| 단편   | 구조 | 명칭                                         | CAS 번호       |
|------|----|--------------------------------------------|--------------|
| F-11 |    | 6-클로로-2,5-<br>디메틸피리다진-3(2H)-온              | 1114563-59-5 |
| F-12 |    | 6-클로로-2,4-<br>디메틸피리다진-3(2H)-온              | 1114563-58-4 |
| F-13 |    | 5-브로모-1,3-<br>디메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-<br>디온    | 7033-39-8    |
| F-14 |    | 5-브로모-1-<br>이소프로필피리딘-2(1H)-온               | 851087-08-6  |
| F-15 |    | 5-브로모-1-메틸피리딘-<br>2(1H)-온                  | 81971-39-3   |
| F-16 |    | 3-아미노-5-브로모-1,4-<br>디메틸피리딘-2(1H)-온         | 1446237-41-7 |
| F-17 |    | 5-브로모-1-메틸-3-<br>(트리플루오로메틸)피리딘-<br>2(1H)-온 | 214342-73-1  |
| F-18 |    | 5-브로모-1-(2-히드록시-2-<br>메틸프로필)피리딘-2(1H)-온    | 1193335-01-1 |
| F-19 |    | 2-(5-브로모-2-옥소피리딘-<br>1(2H)-일)아세트아미드        | 924712-35-6  |

[0303]

[0304]

단편 20: 5-클로로-1,3-디메틸피리다진-2(1H)-온



[0305]

[0306]

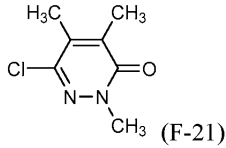
바이오타지 마이크로웨이브 바이알 내에서 DMF (2 mL) 중 3,5-디클로로-1-메틸피리다진-2(1H)-온 (300 mg, 1.676 mmol) (CAS 87486-33-7), 테트라메틸주석 (0.256 mL, 1.844 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (48.4 mg, 0.042 mmol)을 함유하는 용액을 테플론-라이닝 격막 캡으로 밀봉하였다. 바이알을 진공 하에 배기시키고, 진공 매니폴드로부터 침상물을 사용하여 질소 기체로 재충전하였다. 절차를 반복하고, 질소 라인을 제거하였다. 바이알을 바이오타지 마이크로웨이브에서 150°C에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 수성 10% NaF 용액 (2x10 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (1x10 mL)으로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 10 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 채우고, 텔레다인 이스코 시스템에 두고, 0%-100% 헥산/에틸 아세테이트 용

리액을 사용하여 20분 구배에 걸쳐 용리시켜 5-클로로-1,3-디메틸피리다진-2(1H)-온 (170 mg, 1.072 mmol, 64.0% 수율)을 수득하였다.

[0307] LCMS MH<sup>+</sup>: 159.0. HPLC 체류 시간 0.52분. 방법 B1.

[0308] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.13 (bm, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.48 (d, J=0.6 Hz, 3H).

[0309] 단편 21: 6-클로로-2,4,5-트리메틸피리다진-3(2H)-온



[0310]

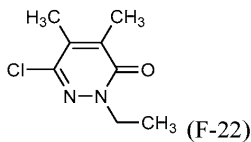
[0311] 3,6-디클로로-4,5-디메틸피리다진 (1 g, 5.65 mmol)을 물 (10 mL) 중에 현탁시키고, 분말 KOH (1.585 g, 28.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 압력 용기 중에서 120°C에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진한 수성 HCl을 사용하여 pH 5로 산성화시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 물 (~5 mL)로 세척하고, 건조시켜 순수한 6-클로로-4,5-디메틸피리다진-3-올 (700 mg, 4.41 mmol, 78% 수율), m/z (159, M+H)을 수득하였다.

[0312] DMF (1 mL) 중 6-클로로-4,5-디메틸피리다진-3-올 (100 mg, 0.631 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (349 mg, 2.52 mmol)을 함유하는 혼합물에 MeI (0.079 mL, 1.261 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (4x15 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 10% LiCl (1x10 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (10 mL)으로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 12 g 칼럼에 채우고, 이를 5%-100% 헥산/에틸 아세테이트로 10분 구배에 걸쳐 용리시켜 6-클로로-2,4,5-트리메틸피리다진-3(2H)-온 (100 mg, 0.579 mmol, 92% 수율), m/z (173, M+H)을 수득하였다.

[0313] LCMS MH<sup>+</sup>: 173. HPLC 체류 시간 0.68분. 방법 B1.

[0314] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.76 (s, 3H), 2.27 (d, J=0.7 Hz, 3H), 2.24 (d, J=0.7 Hz, 3H).

[0315] 단편 22: 6-클로로-2-에틸-4,5-디메틸피리다진-3(2H)-온



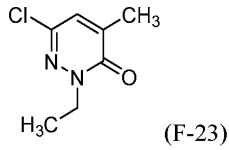
[0316]

[0317] DMF (2.5 mL) 중 6-클로로-4,5-디메틸피리다진-3-올 (100 mg, 0.631 mmol) (단편 16 참조) 및 아이오도에탄 (0.051 mL, 0.631 mmol)을 함유하는 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (349 mg, 2.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물 (1x20 mL) 및 수성 10% LiCl 용액 (2x10 mL)으로 세척하였다. 수성 분획을 세척하고, 합하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 다시 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 120 g 이스코 칼럼에 채우고, 이를 5%-100% 헥산/에틸 아세테이트로 15분 구배에 걸쳐 용리시켜 6-클로로-2-에틸-4,5-디메틸피리다진-3(2H)-온 (105 mg, 0.563 mmol, 89% 수율)을 수득하였다.

[0318] LCMS MH<sup>+</sup>: 187. HPLC 체류 시간 0.77분. 방법 B1.

[0319] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.42-1.35 (t, 7.1 Hz, 3H).

[0320] 단편 23: 6-클로로-2-에틸-4-메틸피리다진-3(2H)-온



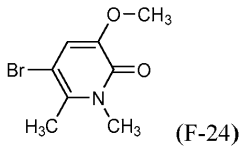
[0321]

[0322] DMF (2.5 mL) 중 6-클로로-4-메틸피리다진-3(2H)-온 (250 mg, 1.729 mmol) 및  $K_2CO_3$  (598 mg, 4.32 mmol)을 함유하는 혼합물에 에틸 아이오다이드 (0.210 mL, 2.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x40 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 10% LiCl (2x20 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (1x20 mL)으로 세척하고, 건조 ( $Na_2SO_4$ )시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 이스코 실리카 겔 12 g 이스코 칼럼에 채우고, 이를 0%-100% 헥산/에틸 아세테이트로 10분 구배에 걸쳐 용리시켜 6-클로로-2-에틸-4-메틸피리다진-3(2H)-온 (250 mg, 1.448 mmol, 84% 수율), m/z (173, M+H)을 수득하였다.

[0323] LCMS  $MH^+$ : 173. HPLC 체류 시간 0.70분. 방법 B1.

[0324]  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.06 (q, J=1.2 Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.21 (d, J=1.2 Hz, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0325] 단편 24: 5-브로모-3-메톡시-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0326]

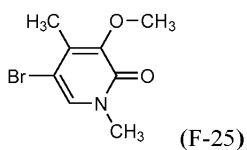
[0327] 황산 (2 mL, 37.5 mmol) 및 4 mL 물 중 5-브로모-3-메톡시-6-메틸피리딘-2-아민 (1 g, 4.61 mmol)을 함유하는 용액을 빙조에서 냉각시켰다. 물 (1 mL) 중 아질산나트륨 (0.636 g, 9.21 mmol)의 용액을 적가하고, 빙조를 제거하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (25 mL)을 첨가하고, 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 20분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-메톡시-6-메틸피리딘-2-올 (700 mg, 3.21 mmol, 69.7% 수율), m/z (220, M+H)을 수득하였다.

[0328] DMF (7.5 mL) 중 5-브로모-3-메톡시-6-메틸피리딘-2-올 (700 mg, 3.21 mmol)을 함유하는 용액에  $K_2CO_3$  (887 mg, 6.42 mmol)을 첨가한 다음, MeI (0.401 mL, 6.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 고체를 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 수성 10% LiCl 용액 (3x25 mL), 포화 수성 NaCl 용액 (25 mL)으로 세척하고, 건조 ( $Na_2SO_4$ )시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 24 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 채우고, 이를 5%-100% DCM/EtOAc로 15분 구배에 걸쳐 용리시켜 5-브로모-3-메톡시-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (525 mg, 2.262 mmol, 70.5% 수율)을 수득하였다.

[0329] LCMS  $MH^+$ : 233.9. HPLC 체류 시간 0.65분. 방법 B1.

[0330]  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  6.74 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

[0331] 단편 25: 5-브로모-3-메톡시-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0332]

[0333] 진한  $H_2SO_4$  (1 mL) 및 물 (3 mL) 중 5-브로모-3-메톡시-4-메틸피리딘-2-아민 (0.45 g, 2.073 mmol)의 혼합물에 물 (1 mL) 중 아질산나트륨 (0.215 g, 3.11 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온이 되도록

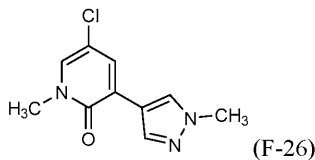
하고, 1시간 동안 교반하였다. 빙냉수 (10 mL)를 첨가하고, 침전물을 여과하고, 빙수로 세척하고, 건조시켜 5-브로모-3-메톡시-4-메틸피리딘-2-올 (250 mg, 1.147 mmol, 55.3% 수율)을 수득하였다.

[0334] DMF (2.5 mL) 중 5-브로모-3-메톡시-4-메틸피리딘-2-올 (250 mg, 1.147 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (396 mg, 2.87 mmol)을 함유하는 혼합물에 MeI (0.143 mL, 2.293 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하였다. 고체를 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 수성 10% LiCl 용액 (3x10 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (10 mL)으로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 12 g 이스코 실리카 겔 칼럼을 채우고, 이를 5%-100% 헥산/에틸 아세테이트로 10분 구배에 걸쳐 용리시켜 5-브로모-3-메톡시-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (218 mg, 0.939 mmol, 82% 수율)을 수득하였다.

[0335] LCMS MH<sup>+</sup>: 233.9. HPLC 체류 시간 0.67분. 방법 B1.

[0336] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

[0337] 단편 26: 5-클로로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2(1H)-온



[0338]

[0339] 3-브로모-5-클로로피리딘-2(1H)-온 (콤비-블락스, CAS: 137628-16-1, 170 mg, 0.816 mmol)을 20 mL 바이알 내에서 DMF (2719 μl) 중 아이오도메탄 (149 μl, 0.979 mmol) 및 탄산칼륨 (564 mg, 4.08 mmol)와 함께 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 (4 mL 총 부피) 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x1.5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2x10 mL)로 추출하였다. 과량의 용매를 합한 유기 상으로부터 증발시켜 3-브로모-5-클로로-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (151.8 mg, 0.662 mmol, 81% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0340] M+H<sup>+</sup> = 221.9, 223.9.

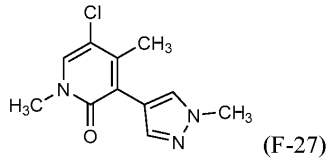
[0341] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.75 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H).

[0342] 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (31.1 mg, 0.149 mmol) 및 3-브로모-5-클로로-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (35 mg, 0.157 mmol)을 1-드램 바이알에 칭량하였다. THF (1049 μl)을 바이알에 첨가하고, 이어서 2 M 수성 인산삼칼륨 (236 μl, 0.472 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 용액으로 2분 동안 버블링 질소에 의해 탈기시켰다. 2 세대 XPhos 전촉매 (4.95 mg, 6.29 μmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 상을 제거하고, 과량의 용매를 유기 상으로부터 증발시켰다. 잔류물을 DCM (3 mL)에 녹이고, 이스코 Rf 기기에서 4 g 실리카 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄 및 메탄올로 용리시키면서 정제하여 5-클로로-1-메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2(1H)-온 (30.8 mg, 0.131 mmol, 83% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0343] LCMS MH<sup>+</sup>: 224.0. HPLC 체류 시간 0.63분. 방법 B1.

[0344] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.36 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.57 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

[0345] 단편 27: 5-클로로-1,4-디메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2(1H)-온



[0346]

[0347] 3-브로모-5-클로로-4-메틸피리딘-2-올 (콤비-블락스(Combi-Blocks), CAS: 1199773-45-9, 170 mg, 0.764 mmol) 을 20 mL 바이알 내에서 DMF (2547  $\mu$ l) 중 아이오도메탄 (140  $\mu$ l, 0.917 mmol) 및 탄산칼륨 (528 mg, 3.82 mmol)와 함께 실온에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 (4 mL 총 부피) 사이에 분배하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x1.5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2x10 mL)로 추출하였다. 과량의 용매를 합한 유기 상으로부터 증발시켜 3-브로모-5-클로로-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (217.2 mg, 0.735 mmol, 96% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0348] m/z (237.9, 239.9, M+H).

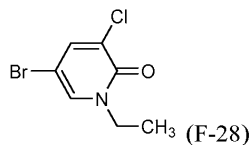
[0349]  $^1\text{H}$  NMR: (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.89 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

[0350] 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (31.7 mg, 0.152 mmol) 및 3-브로모-5-클로로-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (30 mg, 0.127 mmol)을 1-드램 바이알에 칭량하였다. THF (846  $\mu$ l)을 바이알에 첨가하고, 이어서 2 M 수성 인산삼칼륨 (190  $\mu$ l, 0.381 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 버블링 질소로 용액에 2분 동안 탈기하였다. 제2 세대 XPhos 전촉매 (3.99 mg, 5.07  $\mu$ mol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 60°C에서 20시간 동안 교반하였다. 수성 상을 제거하고, 과량의 용매를 유기 상으로부터 증발시켰다. 잔류물을 DCM (3 mL)에 녹이고, 이스코 Rf 기기에서 4 g 실리카 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 이어서, 생성물은 용리되지 않아, 칼럼을 디클로로메탄 중 1-15% MeOH로 용리시켰다. 과량의 용매를 생성물-함유 분획으로부터 증발시켜 5-클로로-1,4-디메틸-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2(1H)-온 (12.8 mg, 0.053 mmol, 41.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0351] LCMS MH<sup>+</sup>: 238.0. HPLC 체류 시간 0.64분. 방법 B1.

[0352]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[0353] 단편 28: 5-브로모-3-클로로-1-에틸피리딘-2(1H)-온

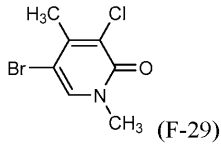


[0354]

[0355] 5-브로모-3-클로로피리딘-2(1H)-온 (150 mg, 0.720 mmol)을 테플론-코팅된 교반용 막대가 들은 20 mL 바이알 내에서 DMF (2399  $\mu$ l) 중 아이오도메탄 (69.4  $\mu$ l, 0.864 mmol) 및 탄산칼륨 (497 mg, 3.60 mmol)과 함께 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 (8 mL 총 부피) 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x2 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 상을 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켜 5-브로모-3-클로로-1-에틸피리딘-2(1H)-온 (113.3 mg, 0.383 mmol, 53.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0356] LCMS MH<sup>+</sup>: 237.9. HPLC 체류 시간 0.72분. 방법 B1.

[0357] 단편 29: 5-브로모-3-클로로-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온



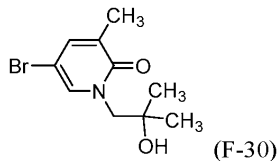
[0358]

[0359] 5-브로모-4-메틸피리딘-2-올 (1.00 g, 5.32 mmol) 및 N-클로로숙신이미드 (0.473 mL, 5.85 mmol)를 40 mL 설파광 바이알 내에서 DCM (21.27 mL) 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 40°C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50°C로 30분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 물 (2x10 mL)에 이어서 염수 (1x5 mL)로 세척하였다. 제2 수성 세척 후 황색 고체가 유기 용액으로부터 석출되기 시작하였다. 과량의 용매를 유기 상으로부터 증발시켰다. 생성된 잔류물을 40 mL 설파광 바이알 내에서 DMF (15 mL)에 녹였다. 탄산칼륨 (1.470 g, 10.64 mmol) 및 아이오도메탄 (1.200 mL, 7.89 mmol)을 바이알에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 (총 부피 ~ 30 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 과량의 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH에 녹이고, 실리카 상에서 건조시킨 다음, 이스코 Rf 기기에서 24 g 실리카 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리시키면서 정제하였다. 생성물-함유 분획을 폴링하고, 용매를 증발시켜 5-브로모-3-클로로-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (1.0025 g, 4.03 mmol, 76% 수율)을 황색빛 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0360] LCMS MH<sup>+</sup>: 237.8. HPLC 체류 시간 0.70분. 방법 B1.

[0361] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.46 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

[0362] 단편 30: 5-브로모-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-메틸피리딘-2(1H)-온

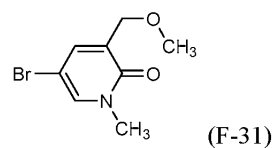


[0363]

[0364] 테플론 라이닝 격막이 장착된 20 mL 바이알에 5-브로모-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (100 mg, 0.532 mmol), DMF (1064 μL), 탄산칼륨 (73.5 mg, 0.532 mmol), 및 2,2-디메틸옥시란 (38.3 mg, 0.532 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 농축시키고, 이스코 (12 g 실리카, 100% 헥산-100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 유사 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 5-브로모-1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-3-메틸피리딘-2(1H)-온 (101 mg, 0.369 mmol, 69.4% 수율)을 수득하였다. t=피크 #1에서의 LC MS, 0.67분. (m<sup>+</sup> = 260)은 1개의 주요 생성물을 나타내고, 이는 단편 30과 일치하였다.

[0365] LCMS MH<sup>+</sup>: 260. HPLC 체류 시간 0.67분. 방법 B1.

[0366] 단편 31A:



[0367]

[0368] CCl<sub>4</sub> (20 mL) 중 5-브로모-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (300 mg, 1.485 mmol) (F1) 및 NBS (264 mg, 1.485 mmol)의 혼합물에 AIBN (24.38 mg, 0.148 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>으로 세척하였다. 유기 층



을  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5-브로모-3-(브로모메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (420 mg, 1.4 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

[0369]  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.58 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).

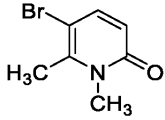
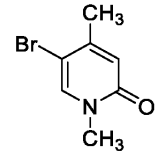
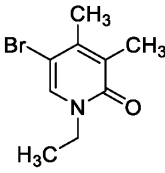
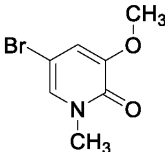
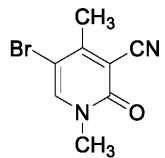
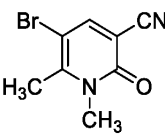
[0370] THF (5 mL) 중 MeOH (0.079 mL, 1.950 mmol)의 혼합물에 수소화나트륨 (90 mg, 2.250 mmol)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 5-브로모-3-(브로모메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (421 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 쉐킹하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 NaCl로 세척하였다. 유기 층을  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 카트리지 (24 g)에 의해 에틸 아세테이트/헥산 구배 (12.5분에 걸쳐 0-100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 5-브로모-3-(메톡시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (160 mg, 0.689 mmol, 46.0% 수율)을 수득하였다.

[0371] LCMS MH<sup>+</sup>: 217.9. HPLC 체류 시간 0.64분. 방법 액퀴티.

[0372]  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.50 (dt, J=2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.44-4.36 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.49 (s, 3H).

[0373] 하기 단편을 상기 단편에 대한 일반적 절차에 따라 지시된 출발 물질 및 합성 방법을 사용하여 제조하였다. HPLC 방법은 방법 B1이었다.

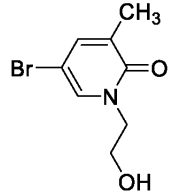
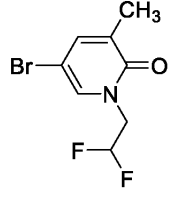
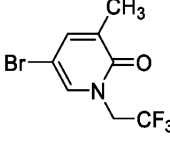
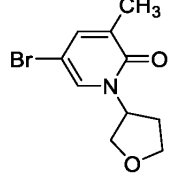
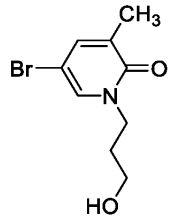
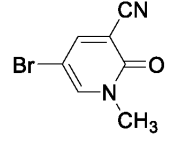
[0374] 표 1

| 단편<br>번호 | 구조                                                                                  | 출발<br>물질                                         | 합성<br>방법 | 분자량   | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | 체류<br>시간<br>(분) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------|-------|-------------------------|-----------------|
| F31B     |    | 5-브로모-6-<br>메틸피리딘-2(1H)-<br>온                    | 1        | 202.0 | 203.9                   | 0.62            |
| F32      |    | 5-브로모-4-<br>메틸피리딘-2(1H)-<br>온                    | 1        | 202.0 | 203.9                   | 0.61            |
| F33      |    | 5-브로모-3,4-<br>디메틸피리딘-2-올                         | 1        | 229.0 | 230.0                   | 0.76            |
| F34      |   | 5-브로모-3-<br>메톡시피리딘-2-올                           | 1        | 218.0 | 219.9                   | 0.57            |
| F35      |  | 5-브로모-4-메틸-2-<br>옥소-1,2-<br>디히드로피리딘-3-<br>카르보니트릴 | 1        | 227.0 | 228.7                   | 0.63            |
| F36      |  | 5-브로모-2-<br>히드록시-6-<br>메틸니코티노니트<br>릴             | 1        | 227.0 | 228.9                   | 0.62            |

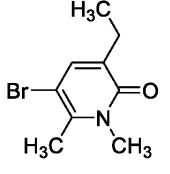
[0375]

| 단편<br>번호 | 구조 | 출발<br>물질                                        | 합성<br>방법 | 분자량   | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | 체류<br>시간<br>(분) |
|----------|----|-------------------------------------------------|----------|-------|-------------------------|-----------------|
| F37      |    | 5-브로모-3-<br>메틸피리딘-2(1H)-<br>온                   | 1        | 216.0 | 217.9                   | 0.73            |
| F38      |    | 5-브로모-3-에틸-6-<br>메틸피리딘-2-올                      | 1        | 244.1 | 246.0                   | 0.87            |
| F39      |    | 에틸 5-브로모-2-<br>옥소-1,2-<br>디히드로피리딘-3-<br>카르복실레이트 | 1        | 245.0 | 245.9                   | 0.59            |
| F40      |    | 5-브로모-3-<br>메틸피리딘-2(1H)-<br>온                   | 2        | 246.1 | 248                     | 0.70            |
| F41      |    | 5-브로모-3-<br>메틸피리딘-2(1H)-<br>온                   | 2        | 278.1 | 280                     | 0.87            |
| F42      |    | 5-브로모-3-<br>메틸피리딘-2(1H)-<br>온                   | 2        | 242.1 | 244                     | 0.80            |

[0376]

| 단편<br>번호 | 구조                                                                                  | 출발<br>물질                       | 합성<br>방법 | 분자량   | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | 체류<br>시간<br>(분) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------|-------|-------------------------|-----------------|
| F43      |    | 5-브로모-3-<br>메틸피리딘-2(1H)-<br>온  | 2        | 232.1 | 234                     | 0.57            |
| F44      |    | 5-브로모-3-<br>메틸피리딘-2(1H)-<br>온  | 2        | 252.1 | 254                     | 0.74            |
| F45      |    | 5-브로모-3-<br>메틸피리딘-2(1H)-<br>온  | 2        | 270.0 | 271.9                   | 0.80            |
| F46      |   | 5-브로모-3-<br>메틸피리딘-2(1H)-<br>온  | 2        | 258.1 | 260                     | 0.96            |
| F47      |  | 5-브로모-3-<br>메틸피리딘-2(1H)-<br>온  | 2        | 246.1 | 248                     | 0.61            |
| F48      |  | 5-브로모-3-<br>시아노피리딘-<br>2(1H)-온 | 1        | 211.9 | 212.7                   | 0.55            |

[0377]

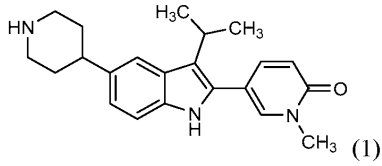
| 단편<br>번호 | 구조                                                                                  | 출발<br>물질                   | 합성<br>방법 | 분자량    | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | 체류<br>시간<br>(분) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------|--------|-------------------------|-----------------|
| F49      |  | 5-브로모-3-에틸-6-<br>메틸피리딘-2-올 | 1        | 229.01 | 230.0                   | 0.80            |

[0378]

[0379]

실시예 1

[0380] 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온(1)



[0381]

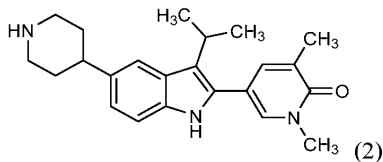
[0382] 스크류 마개 바이알에 들은 5-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (15.05 mg, 0.080 mmol), tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (25 mg, 0.053 mmol), 및 Xphos Pd G2 (2.100 mg, 2.67 μmol)를 함유하는 혼합물에 THF (1 mL)에 이어서 인산삼칼륨의 수용액 (100 μL, 0.300 mmol)을 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝 격막 캡을 장착하였다. 바이알을 진공 하에 배기시키고 질소 기체로 재충전하였다 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터 침상물을 통합). 배기 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 바이알을 65°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, TFA (1 mL)로 30분 동안 처리하여 tert-부틸옥시카르보닐 기의 제거를 용이하게 하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, DMF (2 mL) 중에 재용해시켰다. 샘플을 아크로디스크, 13 mm, 0.45 마이크로미터 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하고, 정제용 LC/MS에 의해 조건 방법 D2를 사용하여 정제하여 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (12 mg, 0.034 mmol, 64.3% 수율)을 수득하였다.

[0383] LCMS MH<sup>+</sup>: 350. HPLC 체류 시간 0.58분. 방법 B1.

[0384] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.84 (s, 1H), 7.81 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 1.84 (m, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.39 (d, J=7.0 Hz, 6H).

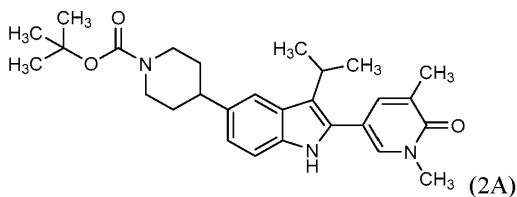
[0385] 실시예 2

[0386] 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0387]

[0388] 중간체 2A: tert-부틸 4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0389]

[0390] 스크류 마개 바이알에 들은 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (2434 mg, 5.20 mmol), 5-브로모-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (1000 mg, 4.95 mmol), 및 Xphos Pd G2 (97 mg, 0.124 mmol)를 함유하는 혼합물에 THF (25 mL)에 이어서 삼염기성 인산칼륨의 수용액 (4.95 mL, 14.85 mmol)을 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝 격막 캡을 장착하였다. 바이알을 진공 하에 배기시키고 질소 기체로 재충전하였다 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터 침상물을 통합). 배기 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 바이알을 65°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaCl 용액 (10 mL)으로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 40 g 이스코 실리카 겔 칼럼에 채우고, 이를 5%-100% 헥산/에틸 아세테이트로 15분 구배에 걸쳐 용리시켜 tert-부틸 4-

(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트, 2.1 g (90% 수율) m/e (464, M+1)를 수득하였다.

[0391] 실시예 2:

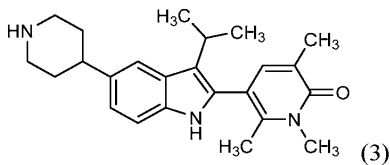
[0392] 정제된 tert-부틸 4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 DCM (10 mL) 중에 용해시키고, TFA (10 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 포화 수성 수산화암모늄 (20 mL)으로 처리하고, 30분 동안 교반하였다. 생성된 미세 현탁액을 여과하고, 추가의 수산화암모늄으로 행구고 건조시켜 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (1.55 g, 4.26 mmol, 86% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0393] LCMS MH<sup>+</sup>: 364. HPLC 체류 시간 0.63분. 방법 B1.

[0394] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.80 (s, 1H), 7.66 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, J=2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.21-3.10 (m, 3H), 2.77-2.65 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.82-1.62 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

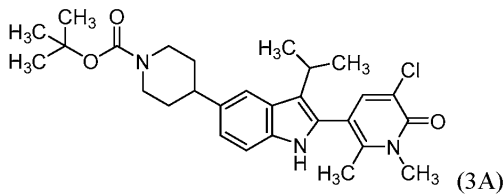
[0395] 실시예 3

[0396] 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온



[0397]

[0398] 중간체 3A: tert-부틸 4-(2-(5-클로로-1,2-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0399]

[0400] 스크류 마개 바이알에 들은 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g, 2.135 mmol), 5-브로모-3-클로로-1,6-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.606 g, 2.56 mmol), 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.078 g, 0.107 mmol)를 함유하는 혼합물에 THF (10 mL)를 첨가한 다음, 삼염기성 인산칼륨의 3 M 수용액 (2.135 mL, 6.40 mmol)을 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝 격막 캡을 장착하였다. 바이알을 진공 하에 배기시키고 질소 기체로 재충전하였다 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터 침상물을 통합). 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 바이알을 65°C에서 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaCl 용액 (5 mL)으로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 생성물을 소량의 DCM 중에 용해시키고, 80 g 이스코 칼럼에 채우고, 이를 5%-100% 헥산/에틸 아세테이트로 20분 구배에 걸쳐 용리시켜 tert-부틸 4-(2-(5-클로로-1,2-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일) 피페리딘-1-카르복실레이트, m/z (448.2, M+H)를 수득하였으며, 이는 이량체로 오염되었다, m/z (804, M+H), 700 mg.

[0401] 실시예 3:

[0402] 스크류 마개 바이알에 들은 조 tert-부틸 4-(2-(5-클로로-1,2-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (25 mg, 0.050 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (1.762 mg, 2.510 μmol), 및 염화리튬 (4.26 mg, 0.100 mmol)을 함유하는 혼합물에 DMF (0.5 mL)를 첨가한 다음, 테트라메틸주석 (0.014 mL, 0.100 mmol)을 첨가하였다. 바이알에 테플론 라이닝 격막 캡을 장착하고, 시스템을 진공 하에 배기시키고 질소 기체로 재충전하였다 (질소/진공 매니폴드 라인으로부터 침상물을 통

함). 절차를 3회 반복하였다. 침상물을 제거하고, 바이알을 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 추가의 Pd 촉매 (~1 mg) 및 테트라메틸 주석 (20 μL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하고, 10% 수성 LiCl 용액 (3x2 mL)으로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[0403] 조 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(1,2,5-트리메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 DCM/TFA (1/1) (1 mL) 중에 30분 동안 현탁시키고, tert-부틸옥시카르보닐 기의 제거를 용이하게 하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 정제용 HPLC/MS에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 TFA 염을 수득하였다. 물질을 진한 수산화암모늄 (1 mL) 중에 염을 현탁시킴으로서 유리 염기화시키고, 20분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 건조시켜 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3,6-트리메틸피리딘-2(1H)-온 (5 mg, 0.013 mmol, 25% 수율)을 수득하였다.

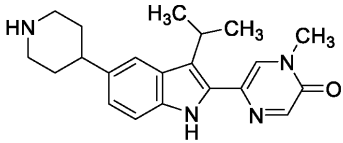
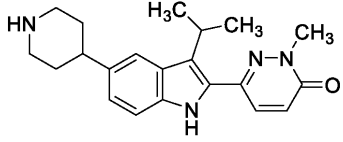
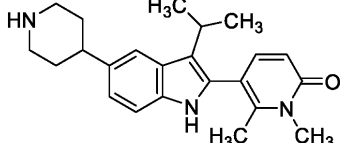
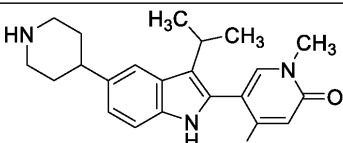
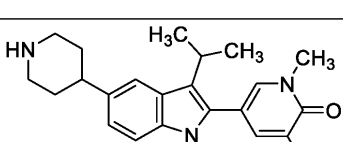
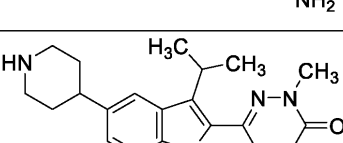
[0404] LCMS MH<sup>+</sup>: 378. HPLC 체류 시간 0.63분. 방법 B1.

[0405] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.56-7.52 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 6H).

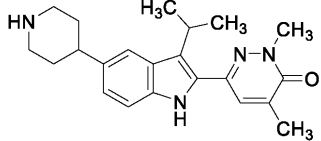
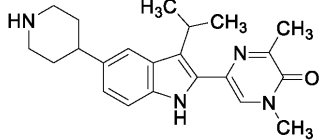
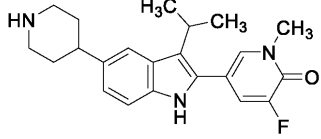
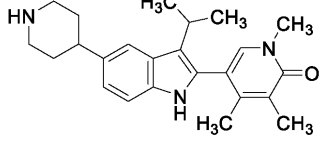
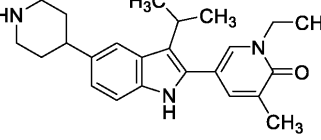
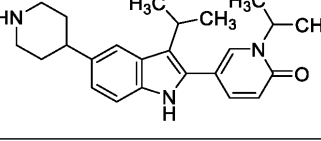
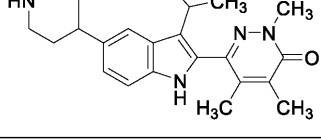
[0406] 하기 실시예를 실시예 1 및 2에 대한 일반적 절차에 따라 지시된 단편을 사용하여 제조하였다.



[0407] 표 2

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 단편    | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 4       |    | F-8   | 351.1                | 1         | QC-ACN-TFA-XB |
| 5       |    | F-7   | 351.2                | 1.2       | QC-ACN-AA-XB  |
| 6       |    | F-31B | 364.1                | 0.60      | 방법 B1         |
| 8       |   | F-32  | 364.2                | 0.99      | QC-ACN-AA-XB  |
| 9       |  | F-9   | 365.2                | 1.07      | QC-ACN-AA-XB  |
| 10      |  | F-11  | 364.9                | 1.01      | QC-ACN-AA-XB  |

[0408]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 단편   | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법         |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------|-----------|-----------------|
| 11      |    | F-12 | 365.3                | 0.65      | 방법 B1           |
| 12      |    | F-20 | 365.3                | 0.62      | 방법 B1           |
| 13      |    | F-10 | 368.2                | 0.96      | QC-ACN-AA-XB    |
| 14      |    | F-4  | 378.3                | 0.65      | 방법 B1           |
| 15      |   | F-37 | 378.2                | 1.16      | QC-ACN-AA-XB    |
| 16      |  | F-14 | 378.1                | 1.12      | QC-ACN-TFA-XB 1 |
| 17      |  | F-21 | 379.3                | 1.05      | QC-ACN-AA-XB    |

[0409]

| Ex. No. | 구조 | 단편   | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|------|----------------------|-----------|---------------|
| 18      |    | F-23 | 379                  | 1.36      | QC-ACN-AA-XB  |
| 19      |    | F-16 | 379.3                | 0.91      | QC-ACN-AA-XB  |
| 20      |    | F-34 | 380.3                | 0.59      | 방법 B1         |
| 21      |    | F-13 | 381.3                | 1.27      | QC-ACN-AA-XB  |
| 22      |    | F-6  | 384.3                | 1.14      | QC-ACN-TFA-XB |
| 23      |    | F-36 | 389.2                | 0.64      | 방법 B1         |
| 24      |    | F-35 | 389.2                | 0.64      | 방법 B1         |

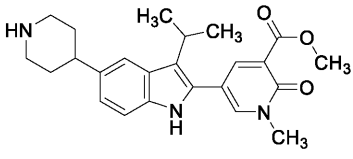
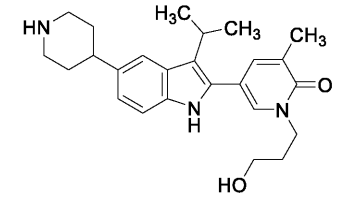
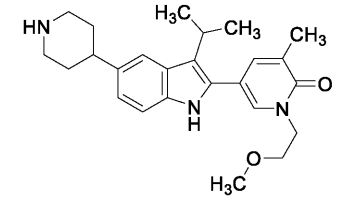
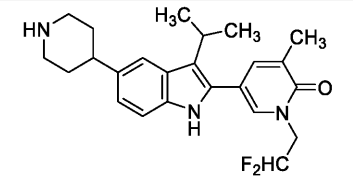
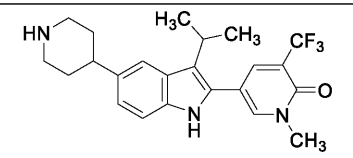
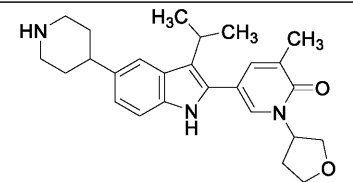
[0410]

| Ex. No. | 구조 | 단편   | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법      |
|---------|----|------|----------------------|-----------|--------------|
| 25      |    | F-49 | 392.1                | 0.71      | 방법 B1        |
| 26      |    | F-33 | 392.4                | 0.68      | 방법 B1        |
| 27      |    | F-22 | 393.2                | 1.23      | 방법 B1        |
| 28      |    | F-24 | 394.2                | 0.61      | 방법 B1        |
| 29      |    | F-25 | 394.1                | 0.63      | 방법 B1        |
| 30      |    | F-43 | 394.2                | 1.05      | QC-ACN-AA-XB |

[0411]

| Ex. No. | 구조 | 단편   | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|------|----------------------|-----------|---------------|
| 31      |    | F-29 | 398.2                | 1.19      | QC-ACN-TFA-XB |
| 32      |    | F-28 | 398.2                | 1.39      | QC-ACN-TFA-XB |
| 33      |    | F-5  | 398.1                | 0.66      | 방법 B1         |
| 34      |    | F-42 | 404                  | 1.33      | QC-ACN-AA-XB  |
| 35      |    | F-38 | 406.3                | 0.73      | 방법 B1         |
| 36      |    | F-2  | 406                  | 1.34      | QC-ACN-TFA-XB |

[0412]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 단편   | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------|-----------|---------------|
| 37      |    | F-39 | 408                  | 1.19      | QC-ACN-TFA-XB |
| 38      |    | F-47 | 408.2                | 1.05      | QC-ACN-AA-XB  |
| 39      |    | F-40 | 408.1                | 1.27      | QC-ACN-TFA-XB |
| 40      |   | F-44 | 414.3                | 1.28      | QC-ACN-AA-XB  |
| 41      |  | F-17 | 417.3                | 0.71      | 방법 B1         |
| 42      |  | F-46 | 420.3                | 1.36      | QC-ACN-AA-XB  |

[0413]

| Ex. No. | 구조 | 단편   | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|------|----------------------|-----------|---------------|
| 43      |    | F-30 | 422                  | 1.39      | QC-ACN-AA-XB  |
| 44      |    | F-3  | 426.2                | 1.46      | QC-ACN-TFA-XB |
| 45      |    | F-45 | 432.2                | 1.54      | QC-ACN-AA-XB  |
| 46      |    | F-41 | 440                  | 1.46      | QC-ACN-AA-XB  |
| 47      |    | F-48 | 375.3                | 0.63      | 방법 B1         |
| 48      |    | F-18 | 408.3                | 1.29      | QC-ACN-AA-XB  |

[0414]

| Ex. No. | 구조 | 단편   | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법      |
|---------|----|------|----------------------|-----------|--------------|
| 49      |    | F-19 | 392.9                | 0.74      | QC-ACN-AA-XB |

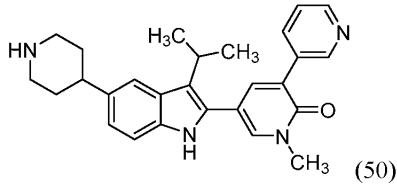
[0415]

[0416]

실시예 50



[0417] 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온



[0418]

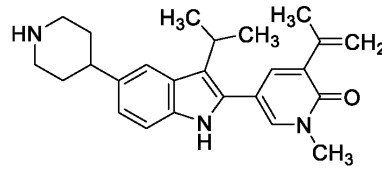
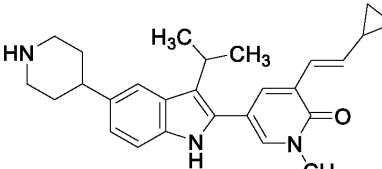
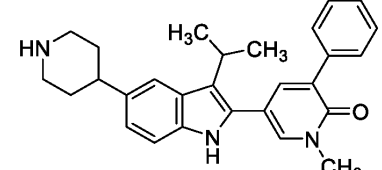
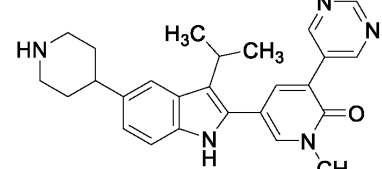
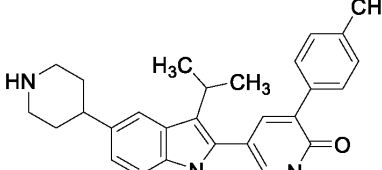
[0419] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카복실레이트 (30 mg, 0.051 mmol) 및 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (21.06 mg, 0.103 mmol)을 1-드랩 바이알에 칭량하였다. THF (0.514 mL)를 바이알에 첨가하고, 이어서 수성 인산삼칼륨 (2 M, 0.103 mL, 0.205 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 용액에 질소를 2분 동안 버블링하여 탈기하였다. 제2 세대 XPhos 전촉매 (1.212 mg, 1.541 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 65°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 (각각 ~ 2 mL) 사이에 분배하고, 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x2 mL)로 추출하였다. 과량의 용매를 유기 상로부터 증발시켰다. 생성된 잔류물을 실온에서 45분 동안 교반하면서 2:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1.2 mL, 0.051 mmol)으로 Boc-탈보호하였다. 톨루엔 (~0.1 mL)을 첨가하고, 과량의 용매를 반응물로부터 증발시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (9.4 mg, 0.021 mmol, 40% 수율, 94% 순도)을 수득하였다.

[0420] LCMS MH<sup>+</sup>: 427.3. HPLC 체류 시간 1.01분. 방법 QC-ACN-TFA-XB.

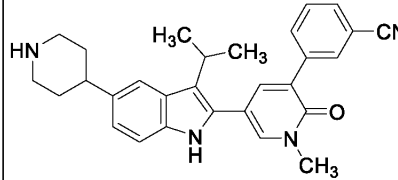
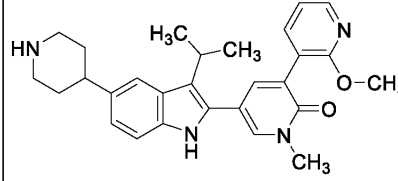
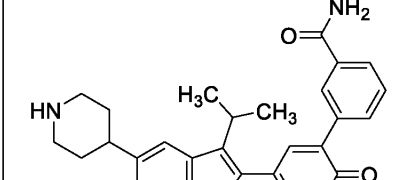
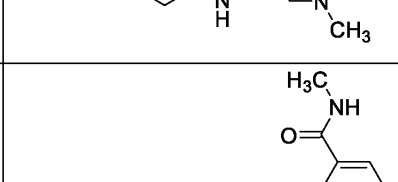
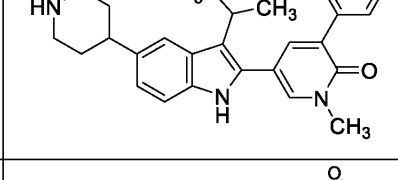
[0421] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00 (s, 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.42 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.40 (d, J=11.9 Hz, 2H), 3.24 (dt, J=14.0, 6.9 Hz, 1H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.43 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[0422] 하기 실시예를 실시예 50에 대한 일반적 절차에 따라 지시된 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

[0423] 표 3

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 커플링 파트너                                    | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------|-----------|---------------|
| 51      |    | 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란    | 390.3                | 1.31      | QC-ACN-TFA-XB |
| 52      |    | (E)-2-(2-시클로프로필비닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 | 416.3                | 1.47      | QC-ACN-TFA-XB |
| 53      |   | 페닐보론산                                         | 426.0                | 1.45      | QC-ACN-TFA-XB |
| 54      |  | 피리미딘-5-일 보론산                                  | 428.0                | 1.38      | QC-ACN-TFA-XB |
| 55      |  | p-톨릴보론산                                       | 440.3                | 1.51      | QC-ACN-TFA-XB |

[0424]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발<br>커플링<br>파트너           | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | 체류<br>시간<br>(분) | HPLC<br>방법                |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------------|
| 56      |    | (3-시아노페닐)<br>보론산           | 451.2                   | 1.34            | QC-<br>ACN-<br>TFA-<br>XB |
| 57      |    | (2-메톡시피리딘-<br>3-일)보론산      | 456.9                   | 1.28            | QC-<br>ACN-<br>TFA-<br>XB |
| 58      |    | (3-<br>카르바모일페닐)<br>보론산     | 469.4                   | 1.06            | QC-<br>ACN-<br>TFA-<br>XB |
| 59      |   | (3-<br>(메틸카르바모일)<br>페닐)보론산 | 482.9                   | 1.21            | QC-<br>ACN-<br>TFA-<br>XB |
| 60      |  | (3-<br>아세트아미도페<br>닐) 보론산   | 483.0                   | 1.29            | QC-<br>ACN-<br>TFA-XB     |

[0425]

| Ex. No. | 구조 | 출발<br>커플링<br>파트너                                              | LCMS<br>MH <sup>+</sup> | 체류<br>시간<br>(분) | HPLC<br>방법                |
|---------|----|---------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------------|
| 61      |    | (E)-3,3-<br>디메틸부트-1-엔-<br>1-일)보론산                             | 434.1                   | 1.75            | QC-<br>ACN-<br>TFA-XB     |
| 62      |    | (E)-2-(2-<br>시클로프로필비<br>닐)-4,4,5,5-<br>테트라메틸-1,3,2-<br>디옥사보롤란 | 418                     | 1.3             | QC-<br>ACN-<br>TFA-<br>XB |
| 63      |    | 실시예 70에서와<br>같이 제조함                                           | 421                     | 1.12            | QC-<br>ACN-<br>AA-<br>XB  |
| 64      |    | 실시예 70에서와<br>같이 제조함                                           | 435.2                   | 1.4             | QC-<br>ACN-<br>AA-<br>XB  |

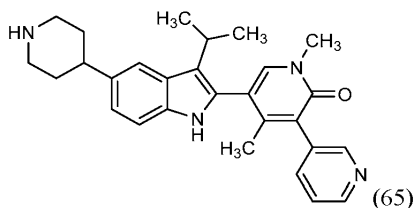
[0426]

[0427]

실시예 65

[0428]

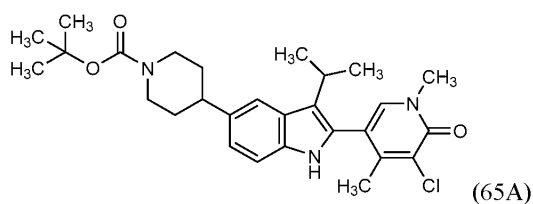
5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온



[0429]

[0430]

중간체 65A: tert-부틸 4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[0431]

[0432]

5-브로모-3-클로로-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온 (0.100 g, 0.423 mmol)을 중간체 2A에 대해 상기 기재된 바와 같은 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-

1-카르복실레이트 (0.172 g, 0.368 mmol)에 커플링시켜 tert-부틸 4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (149.3 mg, 0.285 mmol, 77% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0433] LCMS MH<sup>+</sup>: 498.2. HPLC 체류 시간 1.12분 QC-ACN-TFA-XB.

[0434] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.96 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 2.87 (t, J=12.2 Hz, 2H), 2.79 (tt, J=12.1, 3.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.93 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.75 (qd, J=12.6, 4.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.39 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[0435] 실시예 65:

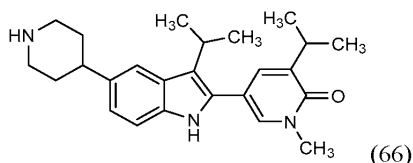
[0436] tert-부틸 4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (134.3 mg, 0.270 mmol)를 피리딘-3-일보론산 (66.3 mg, 0.539 mmol)에 커플링시켰다. 다음에, tert-부틸 4-(2-(1,4-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-[3,3'-비피리딘]-5-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (16.2 mg, 0.030 mmol)를 상기 실시예 50에 기재된 바와 같이 탈보호하여 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸-[3,3'-비피리딘]-2(1H)-온 (12.0 mg, 0.026 mmol, 탈보호에 대한 85% 수율, 94% 순도)을 수득하였다.

[0437] LCMS MH<sup>+</sup>: 441.3. HPLC 체류 시간 0.78분. QC-ACN-TFA-XB.

[0438] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.81 (s, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.44 (br. s., 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.52 (br. s., 3H), 3.17 (s, 2H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.72 (br. s., 3H), 1.79 (s, 6H), 1.71 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 6H).

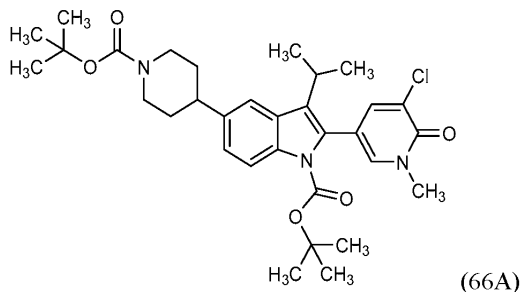
[0439] 실시예 66

[0440] 3-이소프로필-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온



[0441]

[0442] 중간체 66A: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



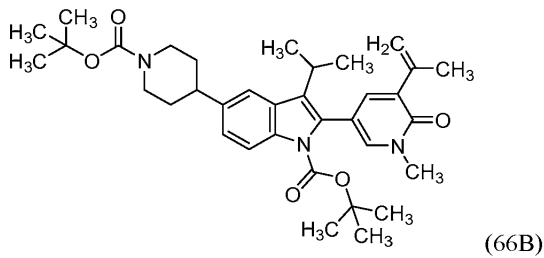
[0443]

[0444] 5-브로모-3-클로로-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (0.390 g, 1.754 mmol) 및 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.950 g, 1.671 mmol)를 테플론-코팅된 교반용 막대가 들은 40 mL 셉광 바이알에 칭량하고, 압력-방출 캡을 장착하였다. THF (8.35 mL)를 바이알에 첨가한 다음, 인산삼칼륨 (2.506 mL, 5.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 용액에 N<sub>2</sub>를 5분 동안 버블링하여 탈기하였다. 2 세대 XPhos 전촉매 (0.039 g, 0.050 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 분위기 하에 두고, 65°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온

으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 유기 층을 단리시키고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (~ 5 mL)에 녹이고, 24 g 실리카 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 20-100% 구배로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (915.5 mg, 1.254 mmol, 75% 수율)을 황색빛 오렌지색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR은 불순물을 나타냈다.

[0445] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.18 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 2H), 3.69 (s, 3H), 2.99 (spt, J=7.1 Hz, 1H), 2.87 (t, J=12.0 Hz, 2H), 2.78 (tt, J=12.0, 3.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.72 (qd, J=12.7, 3.8 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.38 (d, J=7.1 Hz, 6H), 1.26 (s, 9H).

[0446] 중간체 66B: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트



[0447]

[0448] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.086 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (31.6 mg, 0.188 mmol)을 테플론-코팅된 교반용 막대가 들은 1-드램 바이알에 칭량하고, 압력-방출 캡을 장착하였다. THF (856 μl)를 바이알에 첨가한 다음, 수성 2 M 인산삼칼륨 (128 μl, 0.257 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 (3x)로 진공-퍼징하여 탈기하였다. 제2 세대 XPhos 전촉매 (2.020 mg, 2.57 μmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 65°C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 수성 상을 제거하고, 과량의 용매를 유기 상으로부터 증발시켰다. 생성된 잔류물을 DCM (3 mL)에 녹이고, 4 g 실리카 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (38.0 mg, 0.058 mmol, 67.7% 수율)를 투명한 연황색 유리로서 수득하였다.

[0449] m/z (590.1, M+H).

[0450] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.19 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 5.87 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.30 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.02 (spt, J=7.1 Hz, 1H), 2.86 (t, J=12.3 Hz, 2H), 2.78 (tt, J=12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.15-2.12 (m, 3H), 1.90 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.72 (qd, J=12.7, 3.5 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (d, J=7.1 Hz, 6H).

[0451] 실시예 66:

[0452] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-5-(프로프-1-엔-2-일)-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (19 mg, 0.032 mmol)를 MeOH (0.322 mL) 중에 용해시키고, 탄소 상 5% Pd (20 mg, 0.032 mmol)를 함유하는 바이알로 질소 분위기 하에 옮겼다. 현탁액을 교반하고 질소 분위기 하에 유지하면서 트리에틸실란 (0.051 mL, 0.322 mmol)을 시린지를 통해 ~ 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 플라싱하였다. 과량의 용매를 반응 혼합물로부터 증발시켜 연황색 오일을 수득하였다.

[0453] 중간체 오일을 2:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1.2 mL, 0.032 mmol)로 40분 동안 Boc-탈보호하였다. 톨루엔 (~0.2 mL)을 첨가하고, 과량의 용매를 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 생성된 잔류물을 DMF (1.5 mL)에 녹이고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19x200 mm, 5-μm 입자; 이

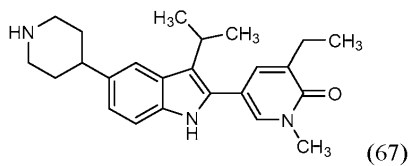
동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 3-이소프로필-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (4.5 mg, 10.9 μmol, 34% 수율, 95% 순도)을 수득하였다.

[0454] LCMS MH<sup>+</sup>: 392.3. HPLC 체류 시간 1.29분. 방법 QC-ACN-TFA-XB.

[0455] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.86 (br. s., 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.34 (br. s., 1H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.17 (br. s., 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.75 (d, J=11.6 Hz, 3H), 1.83 (br. s., 6H), 1.75 (d, J=13.9 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 6H).

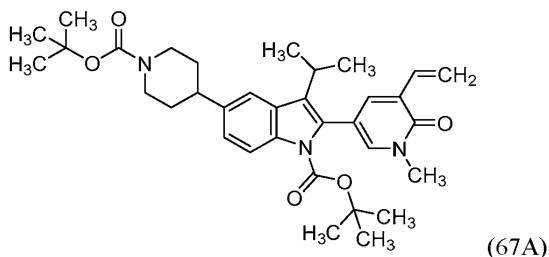
[0456] 실시예 67

[0457] 3-에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온



[0458]

[0459] 중간체 67A: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-5-비닐-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트



[0460]

[0461] 중간체 67A를 중간체 66B에 대한 일반적 절차에 따라 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 대신에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란을 사용하여 제조하였다. tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-5-비닐-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (85.3 mg, 0.126 mmol, 72% 수율, 85% 순도)를 투명한 연황색 오일로서 수득하였다.

[0462] LCMS MH<sup>+</sup>: 576.3. HPLC 체류 시간 1.24분. 방법 B1.

[0463] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.19 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.89 (dd, J=17.7, 11.4 Hz, 1H), 6.06 (dd, J=17.7, 1.5 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=11.2, 1.3 Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.00 (dquin, J=14.2, 7.1 Hz, 1H), 2.86 (t, J=12.2 Hz, 2H), 2.81-2.74 (m, 1H), 1.90 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.71 (qd, J=12.5, 3.5 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.38 (d, J=7.2 Hz, 6H).

[0464] 실시예 67:

[0465] 탄소 상 5% Pd (30 mg, 0.148 mmol)를 2-드랩 바이알에 칭량하였다. tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-2-(1-메틸-6-옥소-5-비닐-1,6-디히드로피리딘-3-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (85.3 mg, 0.148 mmol)를 MeOH (1.482 mL) 중에 용해시키고, 질소 분위기 하에 두면서 C 상의 Pd이 들은 바이알로 옮겼다. 포름산암모늄 (74.7 mg, 1.185 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 바이알을 질소 분위기 하에 두었다. 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 플러싱하였다. 과량의 용매를 반응 혼합물로부터 증발시켰다.

[0466] 생성된 잔류물을 DCM과 물 (1:1, 5 mL 총 부피) 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (2x1 mL)으로



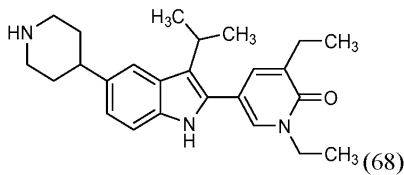
추출하였다. 과량의 용매를 합한 유기 상으로부터 증발시켰다. 생성된 잔류물을 DCM에 녹이고, 4 g 실리카 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(5-에틸-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (50.4 mg, 0.079 mmol, 53.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 이를 1-드램 바이알에서 50분 동안 2:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1.2 mL, 0.044 mmol)과 반응시켜 Boc-탈보호하였다. 톨루엔 (~0.15 mL)을 첨가한 다음, 과량의 용매를 반응물로부터 증발시켰다. DMF (~ 1.5 mL)를 생성된 잔류물에 첨가하고, 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 3-에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (4.0 mg, 10.6  $\mu$ mol, 24% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

[0467] LCMS MH<sup>+</sup>: 378.1. HPLC 체류 시간 1.15분. 방법 QC-ACN-TFA-XB.

[0468] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.47 (br. s., 1H), 3.20-3.08 (m, 3H), 2.71 (d, J=10.7 Hz, 3H), 1.82 (br. s., 3H), 1.78 (br. s., 2H), 1.67 (d, J=12.2 Hz, 2H), 1.39 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.14 (t, J=7.5 Hz, 3H).

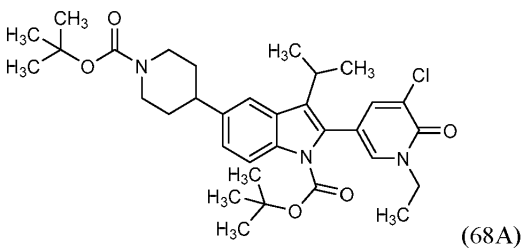
[0469] 실시예 68

[0470] 1,3-디에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)피리딘-2(1H)-온



[0471]

[0472] 중간체 68A: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(5-클로로-1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



[0473]

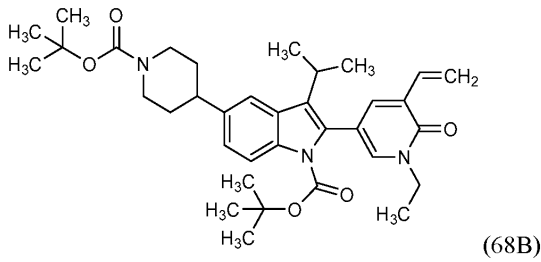
[0474] 5-브로모-3-클로로-1-에틸피리딘-2(1H)-온 (F-28) 0.058 g, 0.246 mmol)을 실시예 2에 기재된 바와 같은 tert-부틸

5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트 (0.140 g, 0.246 mmol)에 커플링시켰다. tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(5-클로로-1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (120.6 mg, 0.192 mmol, 78% 수율)를 황색 발포체로서 수득하였다.

[0475] LCMS MH<sup>+</sup>: 598.2. HPLC 체류 시간 1.24분. 방법 B1.

[0476] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J=9.7 Hz, 2H), 4.14 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 4.05 (q, J=7.2 Hz, 1H), 2.99 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 2.87 (t, J=12.3 Hz, 2H), 2.79 (tt, J=12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.91 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.72 (qd, J=12.3, 3.8 Hz, 2H), 1.54-1.51 (m, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.39 (d, J=7.1 Hz, 6H).

[0477] 중간체 68B: tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(1-에틸-6-옥소-5-비닐-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트



[0478]

[0479] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(5-클로로-1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (45 mg, 0.075 mmol)를 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (31.9  $\mu$ l, 0.188 mmol)에 중간체 66B에 기재된 일반적 절차에 따라 커플링시켰다. tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐) 피페리딘-4-일)-2-(1-에틸-6-옥소-5-비닐-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (43.6 mg, 0.055 mmol, 73.7% 수율)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[0480] LCMS MH<sup>+</sup>: 590.3. HPLC 체류 시간 1.26분. 방법 B1.

[0481] 실시예 68:

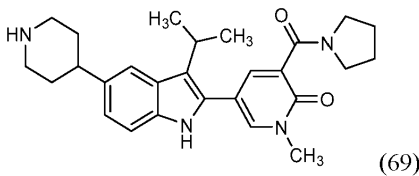
[0482] tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(1-에틸-6-옥소-5-비닐-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (26 mg, 0.044 mmol)를 환원시키고, 실시예 66에 대한 일반적 절차에 따라 탈보호하였다. 1,3-디에틸-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)피리딘-2(1H)-온 (4.0 mg, 9.81  $\mu$ mol, 22% 수율, 96% 순도)을 수득하였다.

[0483] LCMS MH<sup>+</sup>: 392.1. HPLC 체류 시간 1.34분. QC-ACN-TFA-XB.

[0484] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.84 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.02 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.15 (dd, J=14.4, 7.2 Hz, 2H), 2.70 (br. s., 2H), 1.84 (br. s., 4H), 1.76 (br. s., 2H), 1.68 (br. s., 2H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.15 (t, J=7.4 Hz, 3H).

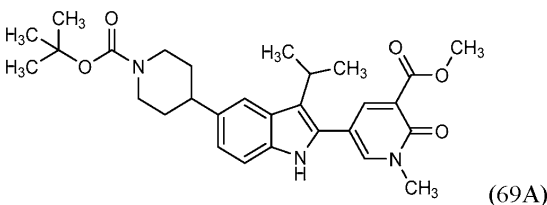
[0485] 실시예 69

[0486] 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피롤리딘-1-카르보닐) 피리딘-2(1H)-온



[0487]

[0488] 중간체 69A: 메틸 5-(5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트



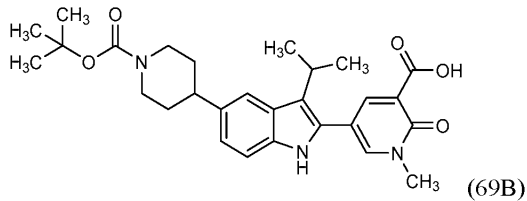
[0489]

[0490] 메틸 5-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (111 mg, 0.451 mmol)와 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (176 mg, 0.376 mmol)를 실시예 1에 대한 일반적 절차에 따라 커플링하였다. 메틸 5-(5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (141.1 mg, 0.250 mmol, 66.6% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0491] LCMS MH<sup>+</sup>: 508.3. HPLC 체류 시간 1.04분. 방법 B1.

[0492] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.14 (spt, J=7.0 Hz, 1H), 2.87 (t, J=12.3 Hz, 2H), 2.77 (tt, J=12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.73 (qd, J=12.6, 3.8 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.47 (d, J=7.1 Hz, 6H).

[0493] 중간체 69B: 5-(5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산



[0494]

[0495] 메틸 5-(5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (50 mg, 0.098 mmol)를 1-드랩 바이알 내에서 MeOH (1 mL) 중에 현탁시켰다. 수산화나트륨 (0.197 mL, 0.197 mmol)을 바이알에 첨가하고, 바이알을 마개로 막았다. 반응 혼합물을 65°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 물 (0.5 mL), 1N 수성 HCl (210 μL), 에틸 아세테이트 (1.5 mL) 및 염수 용액 (0.5 mL)을 반응 혼합물에 첨가하여 고체를 용해시키고, 2층을 형성시켰다 (무색 수성 층 및 황색 유기 층). 상을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 과량의 용매를 증발시켜 5-(5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (50.3 mg, 0.097 mmol, 98% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0496] LCMS MH<sup>+</sup>: 494.4. HPLC 체류 시간 1.06분. 방법 B1.

[0497] 실시예 69:

[0498] PyBOP (19.45 mg, 0.037 mmol), DIEA (10.88 μl, 0.062 mmol), 및 5-(5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실산 (12.3 mg, 0.025 mmol)을 1-드랩 바이알 내에서 DMF (500 μL) 중에 합하고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 피롤리딘 (5.20 μl, 0.062 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 (3 mL 총 부피) 사이에 분배하고, 분리하고, 수성 상을 추가의 에틸 아세테이트 (2x1 mL)로 추출하였다. 과량의 용매를 합한 유기 추출물로부터 증발시켰다. 생성된 잔류물을 2:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1.2 mL, 0.025 mmol)으로 45분 동안 탈보호하였다. 과량의 용매를 반응 혼합물로부터 증발시켰다. 조 물질을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:10-mM 아세트산암모늄을 갖는 물; 구배: 20분에 걸쳐 5-45% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 다음 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:0.1% 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 구배: 25분에 걸쳐 7-47% B에 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피롤리딘-1-카르보닐)피리딘-2(1H)-온 (7.5 mg, 66% 수율, 99% 순도)을 수득하였다.

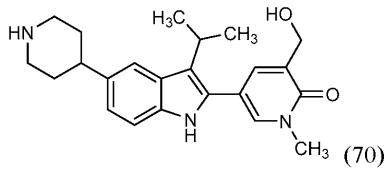
[0499] LCMS MH<sup>+</sup>: 447.2. HPLC 체류 시간 1.13분. 방법 QC-ACN-TFA-XB.

[0500] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.39 (br. s., 3H), 3.26-3.15 (m, 3H), 3.14-3.09 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 7H), 1.20 (d,

J=7.0 Hz, 6H).

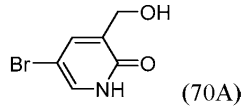
[0501] 실시예 70

[0502] 3-(히드록시메틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온



[0503]

[0504] 중간체 70A: 5-브로모-3-(히드록시메틸)피리딘-2(1H)-온



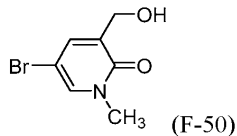
[0505]

[0506] 메틸 5-브로모-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-카르복실레이트 (콤비-블락스, CAS: 120034-05-1, 0.100 g, 0.431 mmol)를 THF (4.31 mL) 중에 용해시키고, THF (4.31 mL) 중 수소화알루미늄리튬 (0.082 g, 2.155 mmol)의 0°C 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하고, 2.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (8 mL)을 반응 혼합물에 천천히 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트 (8 mL)를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 추가의 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 과량의 용매를 증발시켜 5-브로모-3-(히드록시메틸)피리딘-2(1H)-온 (34.1 mg, 0.159 mmol, 36.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0507] LCMS MH<sup>+</sup>: 203.9. HPLC 체류 시간 0.47분. 방법 B1.

[0508] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.67 (dt, J=2.7, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H).

[0509] 중간체 70B: 5-브로모-3-(히드록시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온



[0510]

[0511] 5-브로모-3-(히드록시메틸)피리딘-2(1H)-온 (34.1 mg, 0.167 mmol)을 테플론-코팅된 교반용 막대가 들은 2-드럼 바이알 내에서 DMF (557 μl) 중 아이오도메탄 (30.5 μl, 0.201 mmol) 및 탄산칼륨 (115 mg, 0.836 mmol)와 함께 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 DMF (1.0 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 (~4 mL 총 부피) 사이에 분배하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (3x2.5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2x2 mL)로 추출한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 과량의 용매를 유기 상으로부터 증발시켜 5-브로모-3-(히드록시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (17.7 mg, 0.073 mmol, 43.7% 수율)을 투명한 연황색 오일로서 수득하였다.

[0512] LCMS MH<sup>+</sup>: 217.9. HPLC 체류 시간 0.51분. 방법 B1.

[0513] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.42 (s, 2H), 4.57 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.41 (t, J=6.4 Hz, 1H).

[0514] 실시예 70:

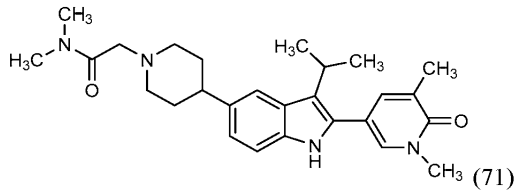
[0515] 5-브로모-3-(히드록시메틸)-1-메틸피리딘-2(1H)-온을 tert-부틸 4-(3-이소프로필-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트에 커플링시키고, 실시예 1에 대한 일반적 절차에 따라 탈보호하여 3-(히드록시메틸)-5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (21.9 mg, 70% 수율, 98% 순도)을 수득하였다.

[0516] LCMS MH<sup>+</sup>: 380.4. HPLC 체류 시간 0.82분. 방법 QC-ACN-TFA-XB.

[0517] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.55 (br. s., 4H), 3.36 (s, 2H), 3.11 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.99 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 2.72 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.64 (br. s., 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.9 Hz, 6H).

[0518] 실시예 71

[0519] 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드



[0520]

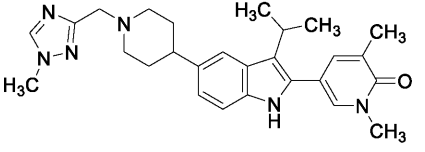
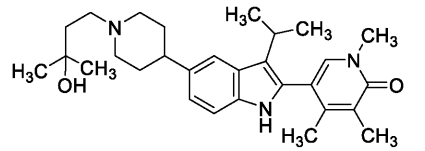
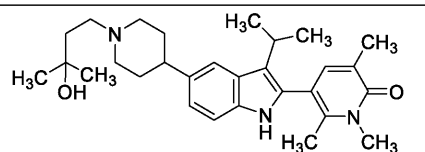
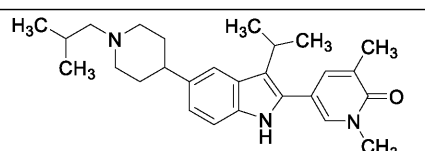
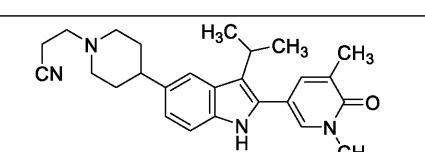
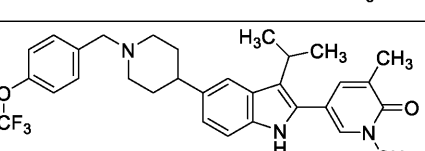
[0521] 방법 A: 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (75 mg, 0.206 mmol), 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 (0.027 mL, 0.258 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (86 mg, 0.619 mmol)을 함유하는 혼합물을 DMF (0.5 mL) 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (4 mL)로 처리하고, 30분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물 및 디에틸에테르로 행구고, 건조시켜 2-(4-(2-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드 (70 mg, 0.148 mmol, 71.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0522] m/e (449, M+1). LCMS MH<sup>+</sup>: 449.5. HPLC 체류 시간 0.64분. 방법 B1.

[0523] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.77 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.21-3.11 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.95 (d, J=11.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.84-1.63 (m, 4H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[0524] 하기 실시예를 실시예 71에 대한 일반적 절차에 따라 지시된 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

[0525] 표 4

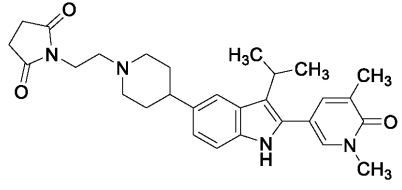
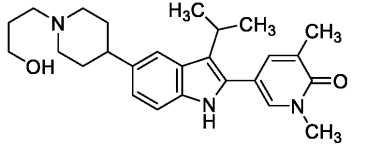
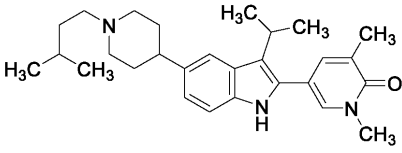
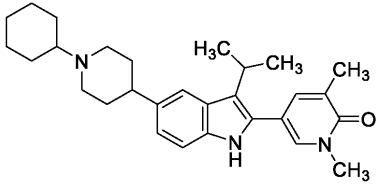
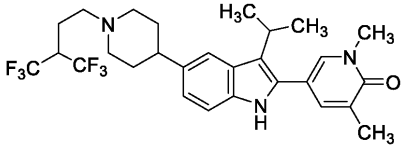
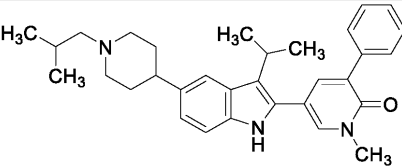
| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 72      |    | Ex-2  | 459.4                | 0.63      | 방법 B1         |
| 73      |    | Ex-14 | 464                  | 1.33      | QC-ACN-AA-XB  |
| 74      |    | Ex-3  | 464                  | 1.27      | QC-ACN-AA-XB  |
| 75      |   | Ex-2  | 420                  | 1.33      | QC-ACN-TFA-XB |
| 76      |  | Ex-2  | 417                  | 1.67      | QC-ACN-AA-XB  |
| 77      |  | Ex-2  | 538                  | 2.35      | QC-ACN-AA-XB  |

[0526]

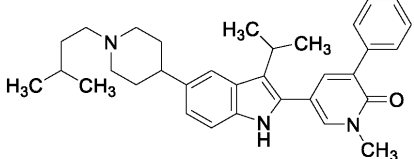
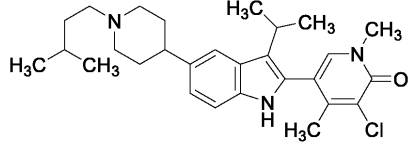
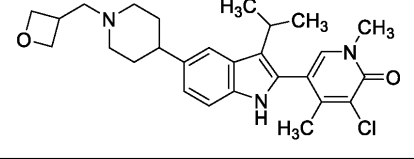
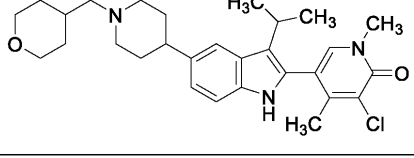
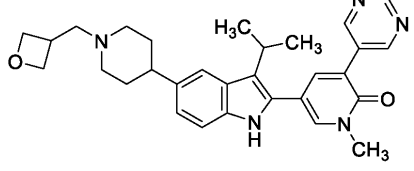
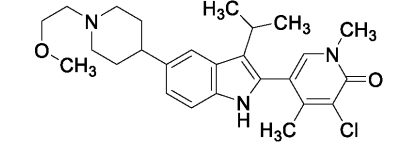
| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 78      |    | Ex-2  | 538                  | 2.28      | QC-ACN-AA-XB  |
| 79      |    | Ex-2  | 474                  | 1.69      | QC-ACN-AA-XB  |
| 80      |    | Ex-2  | 506                  | 2.49      | QC-ACN-AA-XB  |
| 81      |    | Ex-2  | 482                  | 1.51      | QC-ACN-AA-XB  |
| 82      |    | Ex-2  | 435                  | 1.05      | QC-ACN-AA-XB  |
| 83      |    | Ex-2  | 454                  | 1.31      | QC-ACN-TFA-XB |

[0527]

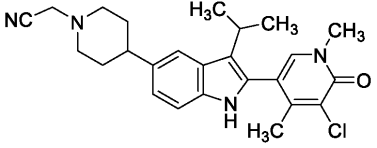
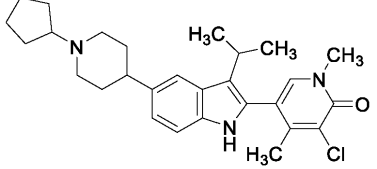
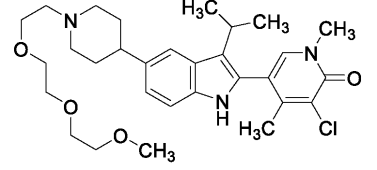
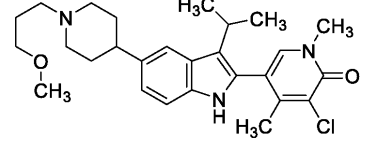
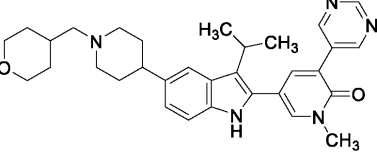
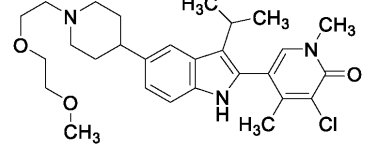


| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 84      |    | Ex-2  | 489                  | 1.14      | QC-ACN-TFA-XB |
| 85      |    | Ex-2  | 422                  | 1.09      | QC-ACN-AA-XB  |
| 86      |    | Ex-2  | 434                  | 1.6       | QC-ACN-TFA-XB |
| 87      |   | Ex-2  | 446                  | 1.47      | QC-ACN-TFA-XB |
| 88      |  | Ex-2  | 542                  | 2.47      | QC-ACN-AA-XB  |
| 89      |  | Ex-50 | 483                  | 1.06      | QC-ACN-TFA-XB |

[0528]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 90      |    | Ex-50 | 497                  | 1.27      | QC-ACN-TFA-XB |
| 91      |    | Ex-31 | 468                  | 1.63      | QC-ACN-AA-XB  |
| 92      |    | Ex-31 | 468                  | 1.32      | QC-ACN-AA-XB  |
| 93      |   | Ex-31 | 496                  | 1.32      | QC-ACN-TFA-XB |
| 94      |  | Ex-54 | 498                  | 1.32      | QC-ACN-AA-XB  |
| 95      |  | Ex-31 | 456                  | 1.42      | QC-ACN-AA-XB  |

[0529]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 96      |    | Ex-31 | 437                  | 1.89      | QC-ACN-AA-XB  |
| 97      |    | Ex-31 | 466                  | 1.48      | QC-ACN-AA-XB  |
| 98      |    | Ex-31 | 544                  | 1.5       | QC-ACN-AA-XB  |
| 99      |   | Ex-31 | 470                  | 1.32      | QC-ACN-AA-XB  |
| 100     |  | Ex-54 | 526                  | 1.16      | QC-ACN-TFA-XB |
| 101     |  | Ex-31 | 500                  | 1.46      | QC-ACN-AA-XB  |

[0530]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질  | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|--------|----------------------|-----------|---------------|
| 102     |    | Ex-31  | 494                  | 2.04      | QC-ACN-AA-XB  |
| 103     |    | Ex-54  | 486                  | 1.23      | QC-ACN-TFA-XB |
| 104     |    | Ex-54  | 538                  | 1.46      | QC-ACN-AA-XB  |
| 105     |    | 508.02 | 508                  | 1.97      | QC-ACN-AA-XB  |
| 106     |    | Ex-31  | 454                  | 1.59      | QC-ACN-AA-XB  |
| 107     |    | Ex-31  | 504                  | 1.55      | QC-ACN-AA-XB  |

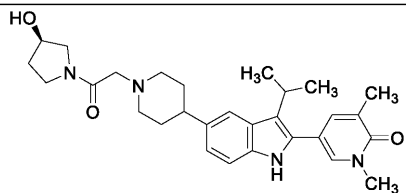
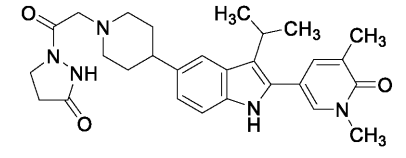
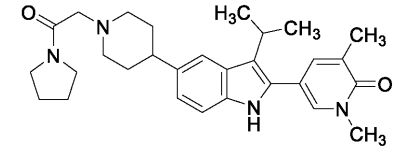
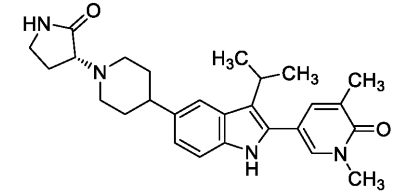
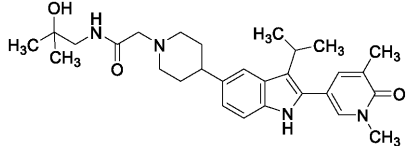
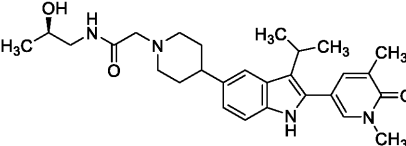
[0531]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 108     |    | Ex-54 | 535                  | 1.0       | QC-ACN-TFA-XB |
| 109     |    | Ex-39 | 464                  | 1.65      | QC-ACN-AA-XB  |
| 110     |    | Ex-36 | 516                  | 1.99      | QC-ACN-AA-XB  |
| 111     |    | Ex-46 | 550                  | 2.02      | QC-ACN-AA-XB  |
| 112     |    | Ex-36 | 462                  | 1.77      | QC-ACN-AA-XB  |
| 113     |    | Ex-46 | 496.2                | 1.82      | QC-ACN-AA-XB  |

[0532]

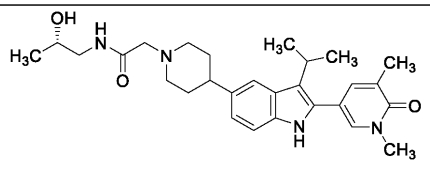
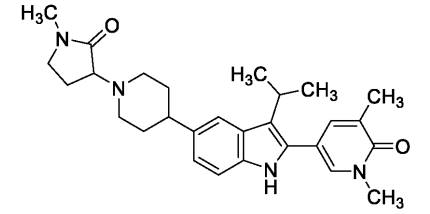
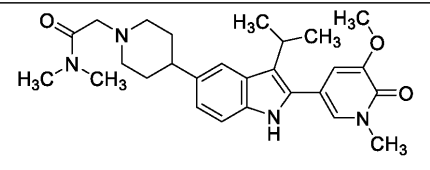
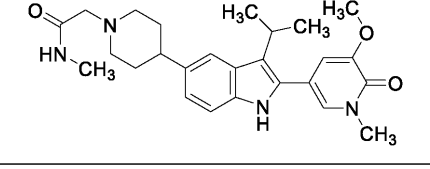
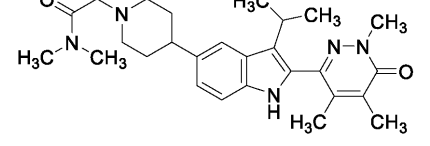
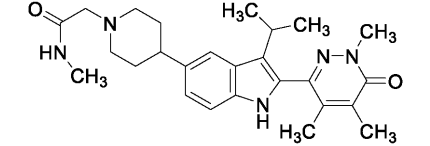
| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 114     |    | Ex-1  | 435.1                | 1.13      | QC-ACN-AA-XB  |
| 115     |    | Ex-12 | 450.2                | 1.26      | QC-ACN-AA-XB  |
| 116     |    | Ex-11 | 450                  | 1.21      | QC-ACN-AA-XB  |
| 117     |    | Ex-2  | 435.3                | 0.63      | 방법 B1         |
| 118     |    | Ex-11 | 436.3                | 0.65      | 방법 B1         |
| 119     |    | Ex-2  | 491.4                | 1.07      | QC-ACN-TFA-XB |

[0533]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 120     |    | Ex-2  | 491.4                | 0.62      | 방법 B1         |
| 121     |    | Ex-2  | 490                  | 1.15      | QC-ACN-AA-XB  |
| 122     |    | Ex-2  | 475.3                | 1.18      | QC-ACN-TFA-XB |
| 123     |   | Ex-2  | 447.3                | 0.62      | 방법 B1         |
| 124     |  | Ex-2  | 493                  | 1.05      | QC-ACN-TFA-XB |
| 125     |  | Ex-2  | 479.3                | 1.06      | QC-ACN-TFA-XB |

[0534]

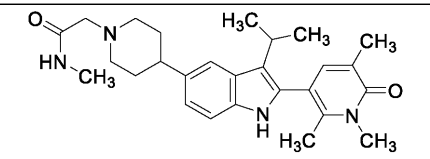
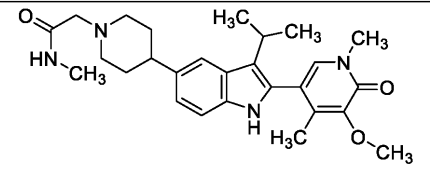
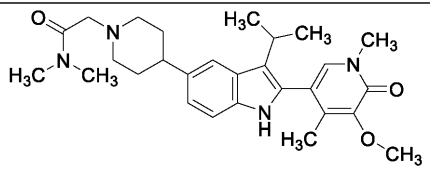
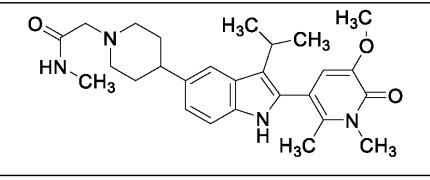
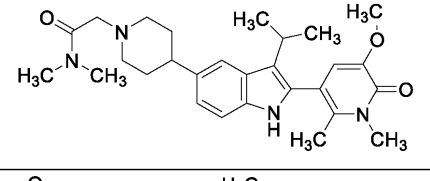
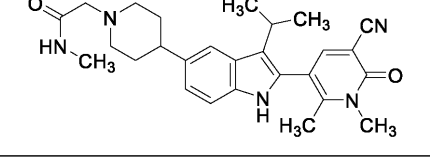


| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 126     |    | Ex-2  | 479                  | 1         | QC-ACN-TFA-XB |
| 127     |    | Ex-2  | 461.2                | 1.11      | QC-ACN-TFA-XB |
| 128     |    | Ex-20 | 465.3                | 0.61      | 방법 B1         |
| 129     |   | Ex-20 | 451.3                | 0.59      | 방법 B1         |
| 130     |  | Ex-17 | 464.3                | 0.67      | 방법 B1         |
| 131     |  | Ex-17 | 450.3                | 0.65-     | QC-ACN-TFA-XB |

[0535]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------|
| 132     |    | Ex-15 | 449                  | 1.72      | 방법 B1   |
| 133     |    | Ex-15 | 463.4                | 1.47      | 방법 B1   |
| 134     |    | Ex-14 | 463.3                | 0.67      | 방법 B1   |
| 135     |    | Ex-14 | 449.3                | 0.64      | 방법 B1   |
| 136     |    | Ex-26 | 477.3                | 0.70      | 방법 B1   |
| 137     |    | Ex-26 | 463.3                | 0.68      | 방법 B1   |
| 138     |    | Ex-3  | 463.3                | 0.67      | 방법 B1   |

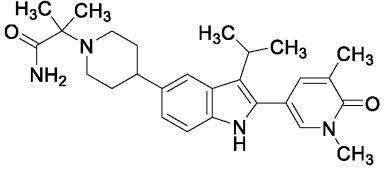
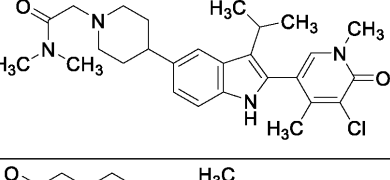
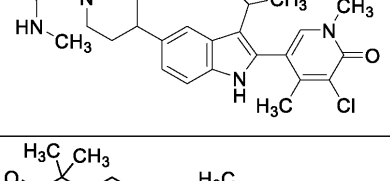
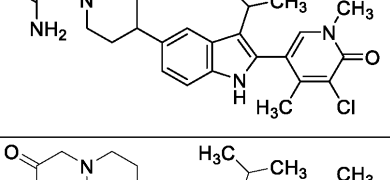
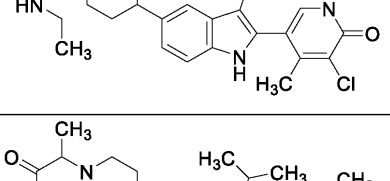
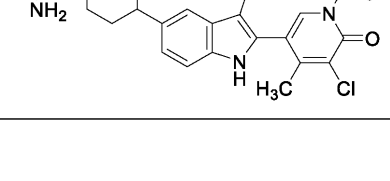
[0536]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------|
| 139     |    | Ex-3  | 449.3                | 0.65      | 방법 B1   |
| 140     |    | Ex-29 | 465.3                | 0.63      | 방법 B1   |
| 141     |    | Ex-29 | 479.3                | 0.64      | 방법 B1   |
| 142     |   | Ex-28 | 465.2                | 0.62      | 방법 B1   |
| 143     |  | Ex-28 | 479.2                | 0.64      | 방법 B1   |
| 144     |  | Ex-23 | 460.3                | 0.64      | 방법 B1   |

[0537]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법      |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|--------------|
| 145     |    | Ex-23 | 474.3                | 0.65      | 방법 B1        |
| 146     |    | Ex-24 | 460.3                | 0.64      | 방법 B1        |
| 147     |    | Ex-24 | 474.3                | 0.66      | 방법 B1        |
| 148     |    | Ex-2  | 450.3                | 1.05      | QC-ACN-AA-XB |
| 149     |    | Ex-2  | 462                  | 1.75      | QC-ACN-AA-XB |
| 150     |    | Ex-2  | 421.3                | 1.35      | QC-ACN-AA-XB |

[0538]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 151     |    | Ex-2  | 449                  | 1.62      | QC-ACN-AA-XB  |
| 152     |    | Ex-31 | 483.3                | 1.24      | QC-ACN-TFA-XB |
| 153     |    | Ex-31 | 469                  | 1.25      | QC-ACN-TFA-XB |
| 154     |   | Ex-31 | 483.4                | 1.76      | QC-ACN-AA-XB  |
| 155     |  | Ex-31 | 483                  | 1.36      | QC-ACN-TFA-XB |
| 156     |  | Ex-31 | 469                  | 1.64      | QC-ACN-AA-XB  |

[0539]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 157     |    | Ex-31 | 469                  | 1.18      | QC-ACN-AA-XB  |
| 158     |    | Ex-31 | 501                  | 1.39      | QC-ACN-AA-XB  |
| 159     |    | Ex-39 | 493.4                | 1.46      | QC-ACN-AA-XB  |
| 160     |    | Ex-39 | 479.1                | 1.28      | QC-ACN-TFA-XB |
| 161     |    | Ex-36 | 477.5                | 1.75      | QC-ACN-AA-XB  |
| 162     |    | Ex-46 | 511.5                | 1.8       | QC-ACN-AA-XB  |

[0540]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 163     |    | Ex-36 | 491.5                | 1.55      | QC-ACN-AA-XB  |
| 164     |    | Ex-46 | 525                  | 1.45      | QC-ACN-TFA-XB |
| 165     |    | Ex-45 | 517.1                | 1.47      | QC-ACN-AA-XB  |
| 166     |    | Ex-40 | 499.2                | 1.33      | QC-ACN-TFA-XB |
| 167     |    | Ex-30 | 479.1                | 1.06      | QC-ACN-TFA-XB |
| 168     |    | Ex-67 | 463.12               | 1.37      | QC-ACN-TFA-XB |

[0541]

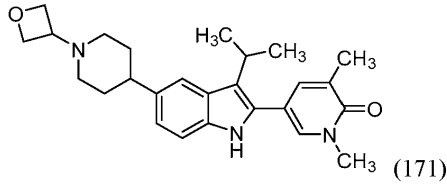
| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법      |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|--------------|
| 169     |    | Ex-50 | 512                  | 1.4       | QC-ACN-AA-XB |
| 170     |    | Ex-53 | 511                  | 1.87      | QC-ACN-AA-XB |

[0542]

[0543]

실시예 171

[0544] 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0545]

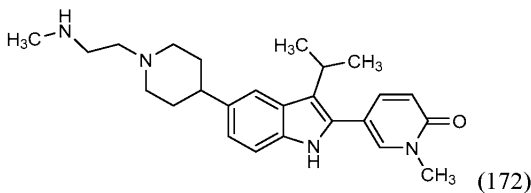
[0546] 일반적 방법 1: 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (100 mg, 0.275 mmol), 옥세탄-3-온 (99 mg, 1.376 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (233 mg, 1.100 mmol)를 함유하는 혼합물을 DMF (1 mL) 중에 현탁시키고, 이어서 아세트산 (0.025 mL, 0.437 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진한 수성 수산화암모늄 (7 mL)으로 처리하고, 생성된 고체를 교반하고, 30분 동안 주기적으로 초음파처리하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 추가의 수산화암모늄으로 헹구고, 건조시켜 5-(3-이소프로필-5-(1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (55 mg, 0.125 mmol, 45.3% 수율), ~95% 순도를 수득하였다.

[0547] m/z (420, M+1). LCMS MH<sup>+</sup>: 420.2. HPLC 체류 시간 0.61분. 방법 B.

[0548] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.63 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.28 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 2H), 4.71-4.66 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (quin, J=6.5 Hz, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.96 (d, J=11.4 Hz, 2H), 2.65 (td, J=10.4, 5.3 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[0549] 실시예 172

[0550] 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온



[0551]

[0552] 일반적 방법 2: THF (1 mL) 중 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온, HCl (30 mg, 0.078 mmol), 실시예 1, 및 tert-부틸 메틸(2-옥소에틸)카르바메이트 (26.9 mg, 0.155 mmol)를 함유하는 용액에 TEA (10.83 μl, 0.078 mmol)를 첨가한 다음, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (65.9 mg, 0.311 mmol) 및 한 방울의 아세트산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하고, 수성 1N NaOH (2X2 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>의 플러그를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (0.5 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 샘플을 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, 아크로디스크, 13 mm, 0.45 마이크로미터 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 5-(3-이소프로필-5-(1-(2-(메틸아미노)에틸)피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸피리딘-2(1H)-온 (18.5 mg, 0.046 mmol, 58.5% 수율)을 수득하였다.

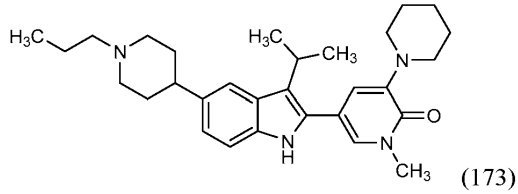
[0553] LCMS MH<sup>+</sup>: 407. HPLC 체류 시간 0.79분. 방법 B.

[0554] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.83 (s, 1H), 7.81 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.56-6.49 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.98 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (br t, J=6.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.06 (br t, J=10.5 Hz, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[0555] 실시예 173



[0556] 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피페리딘-1-일) 피리딘-2(1H)-온



[0557]

[0558] 디옥산 중 tert-부틸 5-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-2-(5-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.034 mmol), 피페리딘 (10.15  $\mu$ l, 0.103 mmol), Xantphos (2.97 mg, 5.14  $\mu$ mol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2.351 mg, 2.57  $\mu$ mol), 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44.6 mg, 0.137 mmol)의 혼합물 (1.0 mL)을 질소로 2분 동안 퍼징한 다음, 130°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, LCMS로 점검하였다. 생성물 m/z (633.3, M+H)이 관찰되었다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 (1:1, 3 mL 총 부피) 사이에 분배하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x1 mL)로 추출하고, 과량의 용매를 합한 유기 상으로부터 증발시켰다. 생성된 잔류물을 실온에서 30분 동안 교반하면서 2:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1.2 mL, 0.034 mmol)으로 Boc-탈보호하였다. 톨루엔 (~150  $\mu$ L)을 반응 혼합물에 첨가하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF (~1.8 mL)에 녹이고, 정제용 LCMS에 의해 정제하여 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피페리딘-1-일) 피리딘-2(1H)-온, TFA (12.3 mg, 0.011 mmol, 32.9% 수율)을 녹색빛 오일로서 수득하였다. DMF (225  $\mu$ l)을 1-드램 바이알 내에서 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피페리딘-1-일) 피리딘-2(1H)-온, TFA (12.3 mg, 0.023 mmol)에 첨가하고, 이어서 DIEA (9.82  $\mu$ l, 0.056 mmol) 및 프로피온알데히드 (16.38  $\mu$ l, 0.225 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 아세트산 (7.73  $\mu$ l, 0.135 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (47.7 mg, 0.225 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, MeOH (1 mL)로 희석하고, HPLC 정제로 처리하여 5-(3-이소프로필-5-(1-프로필피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1-메틸-3-(피페리딘-1-일) 피리딘-2(1H)-온, (0.7 mg, 7%)을 수득하였다.

[0559] LCMS MH<sup>+</sup>: 475. HPLC 체류 시간 1.76분. 방법 QC-ACN-AA-XB.

[0560] 하기 실시예를 실시예 171-173에 대한 일반적 절차에 따라 지시된 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

[0561] 표 5

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법      |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|--------------|
| 174     |    | Ex-31 | 495                  | 1.64      | QC-ACN-AA-XB |
| 175     |    | Ex-1  | 406                  | 1.44      | QC-ACN-AA-XB |
| 176     |    | Ex-2  | 421                  | 1.26      | QC-ACN-AA-XB |
| 177     |    | Ex-1  | 420                  | 1.28      | QC-ACN-AA-XB |
| 178     |    | Ex-2  | 448                  | 1.3       | QC-ACN-AA-XB |
| 179     |    | Ex-1  | 434                  | 1.17      | QC-ACN-AA-XB |

[0562]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 180     |    | Ex-2  | 434                  | 1.42      | QC-ACN-AA-XB  |
| 181     |    | Ex-2  | 378                  | 1.11      | QC-ACN-AA-XB  |
| 182     |    | Ex-2  | 406                  | 1.37      | QC-ACN-AA-XB  |
| 183     |    | Ex-12 | 379                  | 1.1       | QC-ACN-TFA-XB |
| 184     |    | Ex-12 | 407                  | 1.25      | QC-ACN-TFA-XB |
| 185     |    | Ex-12 | 449                  | 1.24      | QC-ACN-AA-XB  |

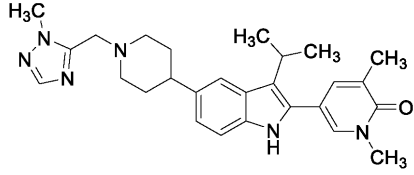
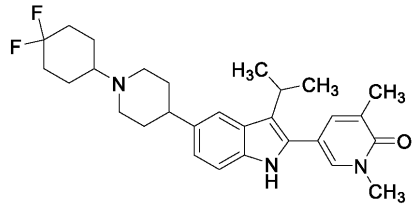
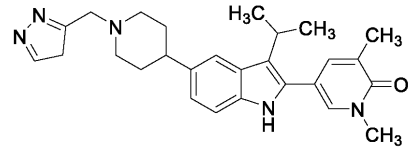
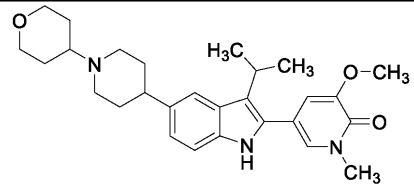
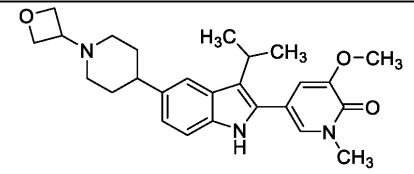
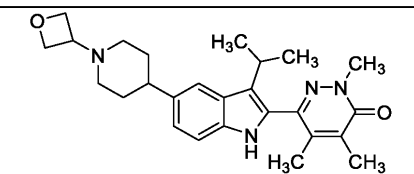
[0563]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 186     |    | Ex-12 | 421                  | 1.57      | QC-ACN-AA-XB  |
| 187     |    | Ex-12 | 449                  | 1.22      | QC-ACN-TFA-XB |
| 188     |    | Ex-11 | 449                  | 1.53      | QC-ACN-AA-XB  |
| 189     |    | Ex-11 | 421                  | 1.65      | QC-ACN-AA-XB  |
| 190     |    | Ex-12 | 435                  | 1.07      | QC-ACN-TFA-XB |
| 191     |    | Ex-11 | 379                  | 1.15      | QC-ACN-AA-XB  |

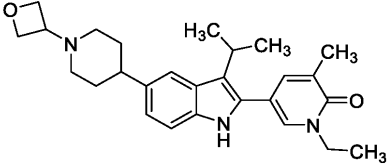
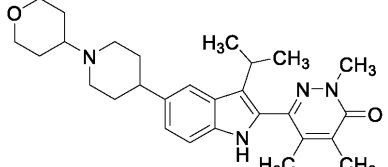
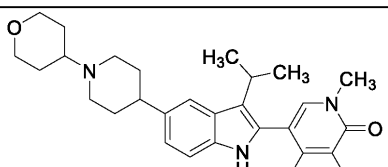
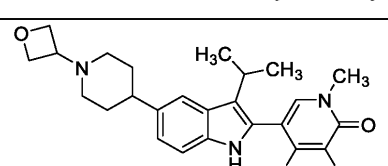
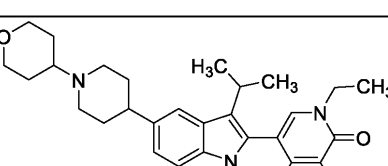
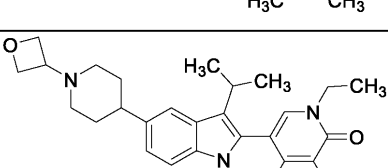
[0564]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 192     |    | Ex-11 | 407                  | 1.25      | QC-ACN-TFA-XB |
| 193     |    | Ex-11 | 435                  | 1.53      | QC-ACN-AA-XB  |
| 194     |    | Ex-11 | 897                  | 1.18      | QC-ACN-TFA-XB |
| 195     |    | Ex-2  | 458                  | 1.3       | QC-ACN-AA-XB  |
| 196     |    | Ex-2  | 458                  | 1.22      | QC-ACN-AA-XB  |
| 197     |    | Ex-2  | 458                  | 1.76      | QC-ACN-AA-XB  |

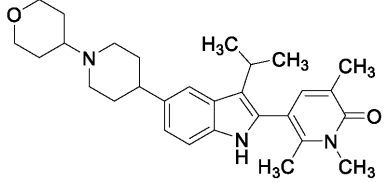
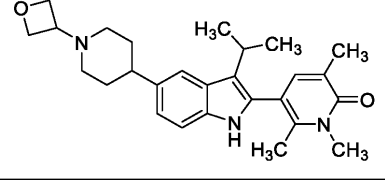
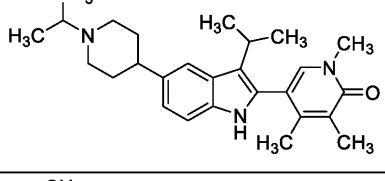
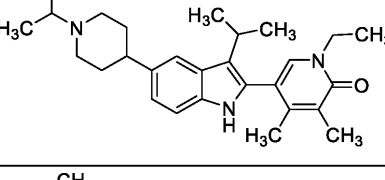
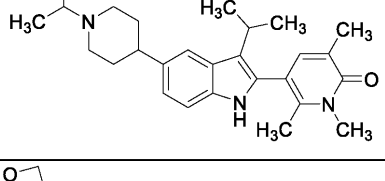
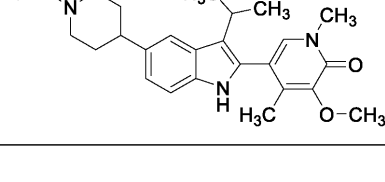
[0565]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 198     |    | Ex-2  | 459                  | 1.52      | QC-ACN-AA-XB  |
| 199     |    | Ex-2  | 482.4                | 0.73      | 방법 B1         |
| 200     |    | Ex-2  | 444                  | 1.1       | QC-ACN-TFA-XB |
| 201     |   | Ex-20 | 464.3                | 0.62      | 방법 B1         |
| 202     |  | Ex-20 | 436.3                | 0.59      | 방법 B1         |
| 203     |  | Ex-17 | 435.3                | 0.65      | 방법 B1         |

[0566]

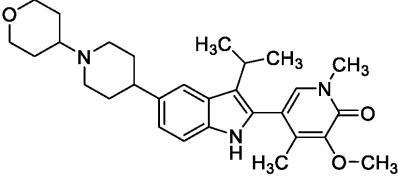
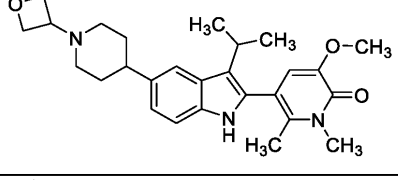
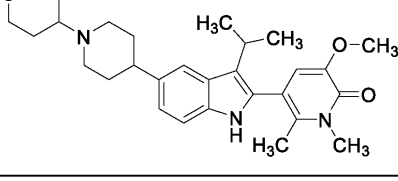
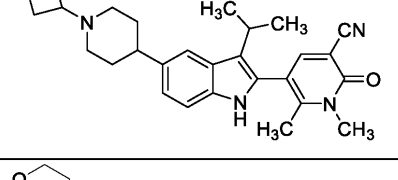
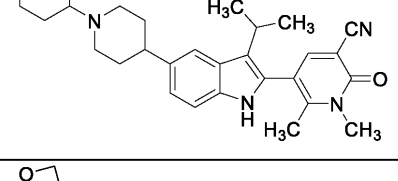
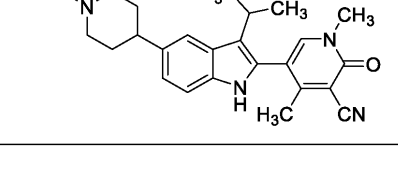
| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 204     |    | Ex-15 | 434                  | 1.77      | QC-ACN-AA-XB  |
| 205     |    | Ex-17 | 463                  | 1.45      | QC-ACN-AA-XB  |
| 206     |    | Ex-14 | 462                  | 1.2       | QC-ACN-AA-XB  |
| 207     |   | Ex-14 | 434                  | 1.33      | QC-ACN-TFA-XB |
| 208     |  | Ex-26 | 476                  | 1.36      | QC-ACN-AA-XB  |
| 209     |  | Ex-26 | 448                  | 1.75      | QC-ACN-AA-XB  |

[0567]

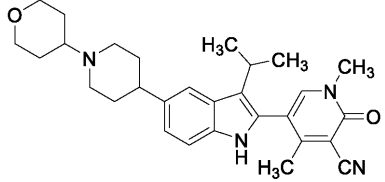
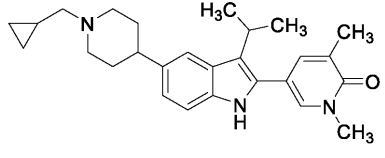
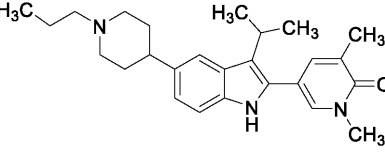
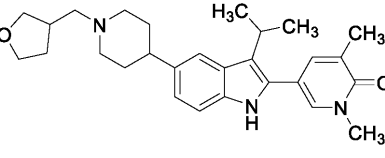
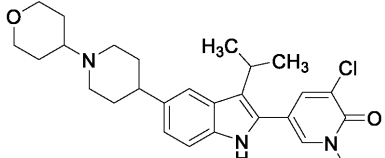
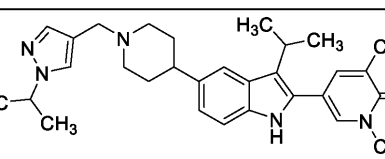
| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 210     |    | Ex-3  | 462                  | 1.21      | QC-ACN-TFA-XB |
| 211     |    | Ex-3  | 434                  | 1.58      | QC-ACN-AA-XB  |
| 212     |    | Ex-14 | 420.1                | 0.69      | 방법 B1         |
| 213     |   | Ex-26 | 434.3                | 0.73      | 방법 B1         |
| 214     |  | Ex-3  | 420.3                | 0.70      | 방법 B1         |
| 215     |  | Ex-29 | 450.3                | 0.62      | 방법 B1         |

[0568]



| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------|
| 216     |    | Ex-29 | 478.3                | 0.66      | 방법 B1   |
| 217     |    | Ex-28 | 450.2                | 0.62      | 방법 B1   |
| 218     |    | Ex-28 | 478.2                | 0.65      | 방법 B1   |
| 219     |   | Ex-23 | 445.0                | 0.63      | 방법 B1   |
| 220     |  | Ex-23 | 473.1                | 0.67      | 방법 B1   |
| 221     |  | Ex-24 | 445.1                | 0.63      | 방법 B1   |

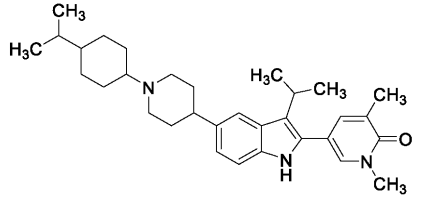
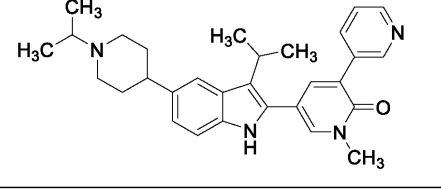
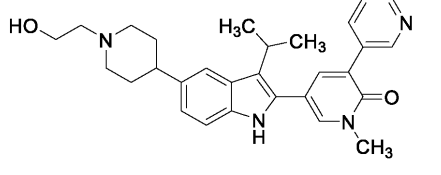
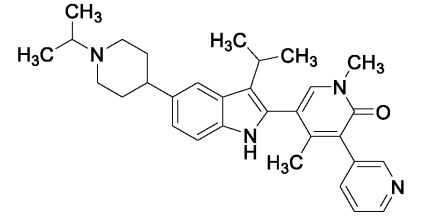
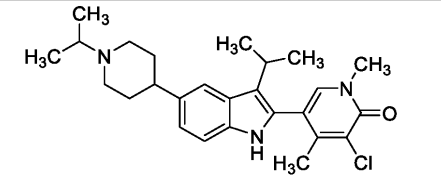
[0569]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 222     |    | Ex-24 | 473.1                | 0.67      | 방법 B1         |
| 223     |    | Ex-2  | 418.3                | 1.25      | QC-ACN-TFA-XB |
| 224     |    | Ex-2  | 406                  | 1.3       | QC-ACN-AA-XB  |
| 225     |   | Ex-2  | 448                  | 1.34      | QC-ACN-AA-XB  |
| 226     |  | Ex-22 | 468                  | 1.19      | QC-ACN-TFA-XB |
| 227     |  | Ex-2  | 486                  | 1.4       | QC-ACN-AA-XB  |

[0570]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 228     |    | Ex-2  | 486                  | 1.45      | QC-ACN-AA-XB  |
| 229     |    | Ex-2  | 503                  | 1.15      | QC-ACN-TFA-XB |
| 230     |    | Ex-2  | 514                  | 1.8       | QC-ACN-AA-XB  |
| 231     |    | Ex-2  | 514                  | 1.56      | QC-ACN-TFA-XB |
| 232     |    | Ex-2  | 472                  | 1.31      | QC-ACN-AA-XB  |
| 233     |    | Ex-2  | 488                  | 1.78      | QC-ACN-TFA-XB |

[0571]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 234     |    | Ex-2  | 488                  | 1.98      | QC-ACN-AA-XB  |
| 235     |    | Ex-50 | 469                  | 1.11      | QC-ACN-TFA-XB |
| 236     |    | Ex-50 | 471                  | 0.97      | QC-ACN-TFA-XB |
| 237     |   | Ex-50 | 483                  | 1.21      | QC-ACN-AA-XB  |
| 238     |  | Ex-31 | 440                  | 1.31      | QC-ACN-AA-XB  |

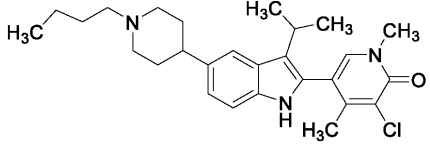
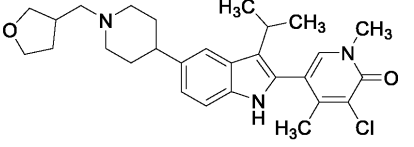
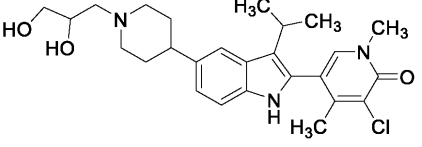
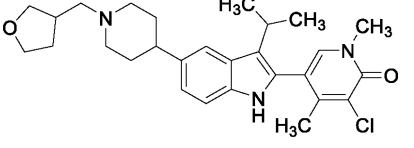
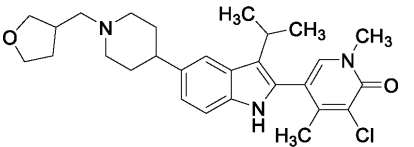
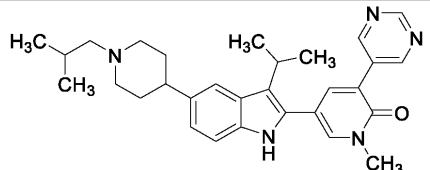
[0572]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 239     |    | Ex-31 | 482                  | 1.26      | QC-ACN-TFA-XB |
| 240     |    | Ex-31 | 412                  | 1.19      | QC-ACN-TFA-XB |
| 241     |    | Ex-31 | 523.3                | 1.2       | QC-ACN-AA-XB  |
| 242     |    | Ex-31 | 440                  | 1.48      | QC-ACN-AA-XB  |
| 243     |    | Ex-31 | 500.4                | 1.25      | QC-ACN-AA-XB  |
| 244     |    | Ex-54 | 470                  | 1.16      | QC-ACN-TFA-XB |

[0573]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 245     |    | Ex-50 | 469                  | 1.28      | QC-ACN-AA-XB  |
| 246     |    | Ex-54 | 442                  | 1.14      | QC-ACN-AA-XB  |
| 247     |    | Ex-50 | 441                  | 0.85      | QC-ACN-TFA-XB |
| 248     |    | Ex-31 | 454                  | 1.75      | QC-ACN-AA-XB  |
| 249     |    | Ex-54 | 470                  | 1.17      | QC-ACN-AA-XB  |
| 250     |    | Ex-31 | 482                  | 1.4       | QC-ACN-AA-XB  |

[0574]

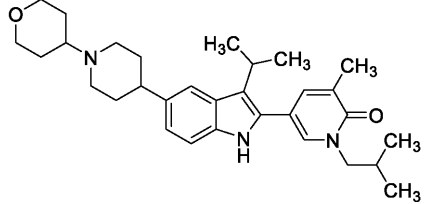
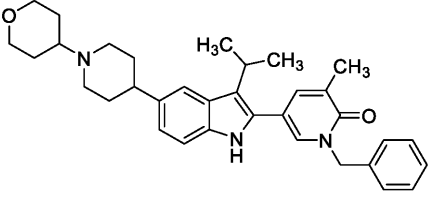
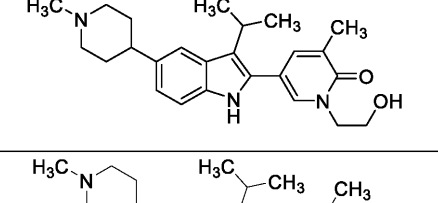
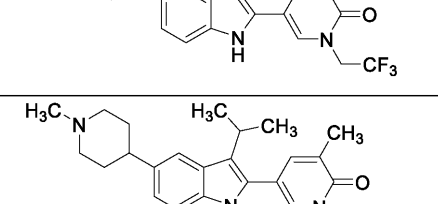
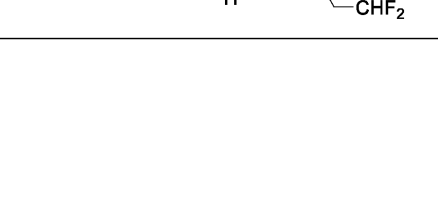
| Ex. No. | 구조                                                                                            | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 251     |              | Ex-31 | 454                  | 1.51      | QC-ACN-TFA-XB |
| 252     |              | Ex-31 | 482                  | 1.26      | QC-ACN-TFA-XB |
| 253     |              | Ex-31 | 472                  | 1.25      | QC-ACN-TFA-XB |
| 254     | <br>이성질체 1   | Ex-31 | 482.3                | 0.73      | QC-ACN-TFA-XB |
| 255     | <br>이성질체 2 | Ex-31 | 482.3                | 0.73      | QC-ACN-TFA-XB |
| 256     |            | Ex-54 | 484                  | 1.26      | QC-ACN-AA-XB  |

[0575]

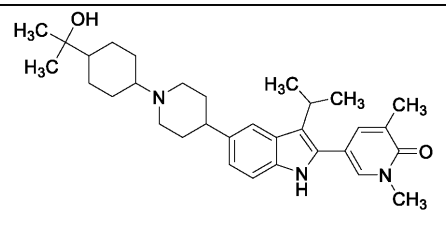
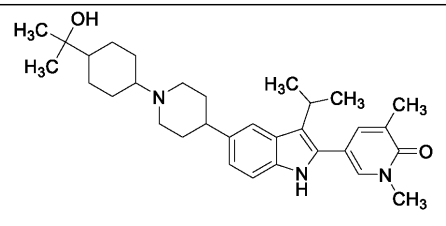
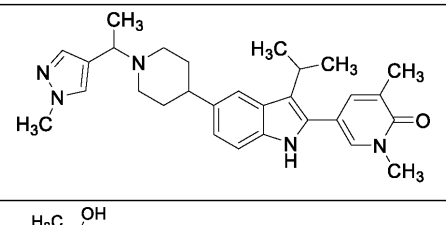
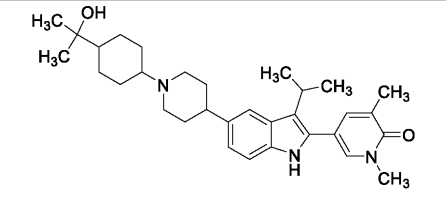
| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법      |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|--------------|
| 257     |    | Ex-54 | 512                  | 1.17      | QC-ACN-AA-XB |
| 258     |    | Ex-54 | 489                  | 1.28      | QC-ACN-AA-XB |
| 259     |    | Ex-54 | 531                  | 1.21      | QC-ACN-AA-XB |
| 260     |    | Ex-54 | 485                  | 1.22      | QC-ACN-AA-XB |
| 261     |    | Ex-39 | 492.5                | 1.29      | QC-ACN-AA-XB |

[0576]



| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 262     |    | Ex-36 | 490.1                | 1.54      | QC-ACN-AA-XB  |
| 263     |    | Ex-46 | 524                  | 1.66      | QC-ACN-AA-XB  |
| 264     |    | Ex-30 | 408                  | 1.05      | QC-ACN-TFA-XB |
| 265     |   | Ex-45 | 446                  | 1.39      | QC-ACN-AA-XB  |
| 266     |  | Ex-40 | 428                  | 1.24      | QC-ACN-AA-XB  |

[0577]

| Ex. No. | 구조                                                                                          | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 267     | <br>이성질체 1 | Ex-2  | 504                  | 1.33      | QC-ACN-TFA-XB |
| 268     | <br>이성질체 2 | Ex-2  | 504                  | 1.46      | QC-ACN-TFA-XB |
| 269     |           | Ex-2  | 472                  | 1.17      | QC-ACN-TFA-XB |
| 270     |          | Ex-2  | 504.2                | 1.37      | QC-ACN-AA-XB  |

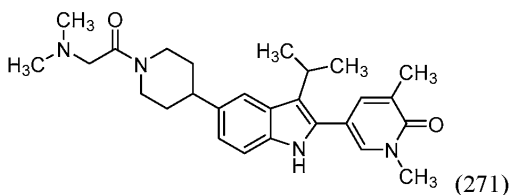
[0578]

[0579]

실시예 271

[0580]

5-(5-(1-(2-(디메틸아미노)아세틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0581]

[0582]

일반적 방법 C: 2-(디메틸아미노)아세트산 (12.38 mg, 0.120 mmol), 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온, HCl (32 mg, 0.080 mmol), 및 HCTU (49.6 mg, 0.120 mmol)를 함유하는 혼합물을 THF (1 mL) 중에 현탁시키고, 이어서 TEA (0.045 mL, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 7시간 동안 교반하고, 질소의 스트림 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 수성 0.1 N NaOH (5 mL) 중에 현탁시키고, 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 추가의 0.1 N NaOH 및 물로 순차적으로 행구고, 건조시켜 5-(5-(1-(2-(디메틸아미노)아세틸)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (35 mg, 0.074 mmol, 93% 수율)을 수득하였다.

[0583]

LCMS MH<sup>+</sup>: 449.2. HPLC 체류 시간 0.67분. 방법 B1.

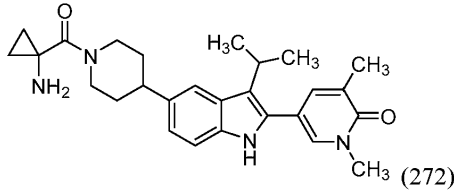
[0584]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.91-7.86 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.81 (br d, J=13.5 Hz, 1H), 4.27 (br d, J=13.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.26-3.13

(m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.84-2.80 (s, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.35 (s, 6H, 2.24 (s, 3H), 1.99 (br m, J=12.7 Hz, 1H), 1.81-1.59 (m, 4H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 6H).

[0585] 실시예 272

[0586] 5-(5-(1-(1-아미노시클로프로판카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0587]

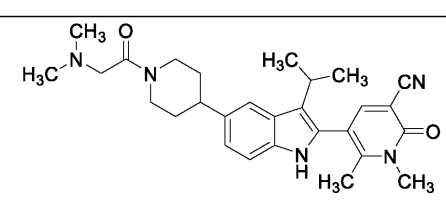
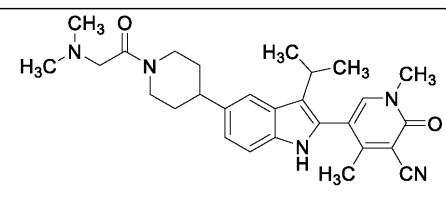
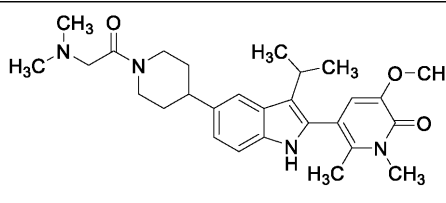
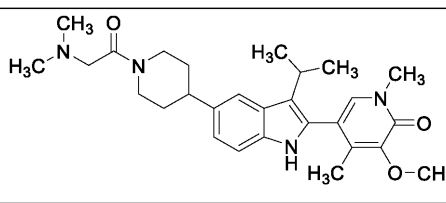
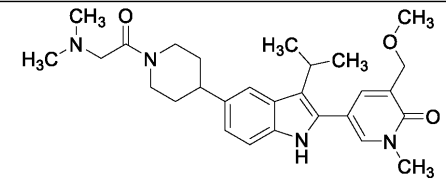
[0588] 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로판카르복실산 (15.3 mg, 0.075 mmol), 5-(3-이소프로필-5-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온, HCl (20 mg, 0.050 mmol), 및 HCTU (31.0 mg, 0.075 mmol) 를 함유하는 혼합물을 THF (0.5 mL) 중에 현탁시키고, TEA (0.035 mL, 0.250 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (4 mL)로 희석하고, 1N NaOH (2x1 mL) 및 포화 수성 NaCl 용액 (1 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 TFA (1 mL)로 30분 동안 처리하여 Boc 기의 제거를 용이하게 하였다. 반응 혼합물을 재농축시켜 건조시키고, DMF (2 mL) 중에 재용해시켰다. 샘플을 아크로디스크, 13 mm, 0.45 마이크로미터 나일론 막 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 5-(5-(1-(1-아미노시클로프로판카르보닐)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,3-디메틸피리딘-2(1H)-온 (2.6 mg, 12%)을 수득하였다.

[0589] LCMS MH<sup>+</sup>: 449.2. HPLC 체류 시간 1.21분. 방법- QC-ACN-AA-XB.

[0590] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.79 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.23 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.44 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 3.66-3.59 (m, 3H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.90-2.71 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.69-1.48 (m, 2H), 1.37 (br d, J=6.8 Hz, 6H), 0.83 (br s, 2H), 0.67 (br s, 2H).

[0591] 하기 실시예를 실시예 271 또는 실시예 272에 대한 일반적 방법에 따라 지시된 출발 물질을 사용하여 제조하였다.

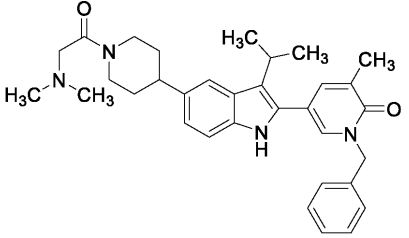
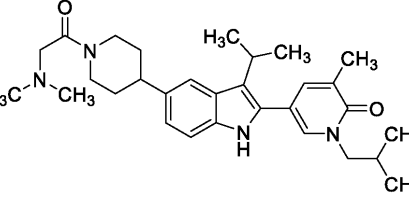
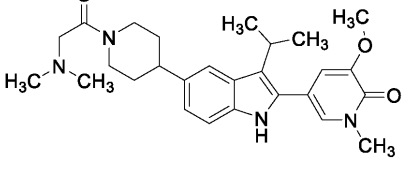
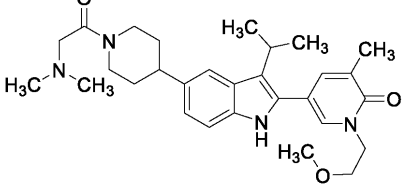
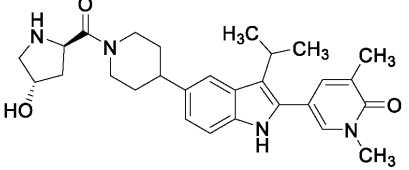
[0592] 표 6

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질  | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------|-----------|---------------|
| 273     |    | Ex-23  | 473.9                | 1.33      | QC-ACN-AA-XB  |
| 274     |    | Ex-24  | 474.2                | 1.36      | QC-ACN-AA-XB  |
| 275     |    | Ex-28  | 479.2                | 0.65      | QC-ACN-TFA-XB |
| 276     |   | Ex-29  | 479.1                | 1.18      | QC-ACN-AA-XB  |
| 277     |  | Ex-353 | 479.4                | 1.29      | QC-ACN-TFA-XB |

[0593]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 278     |    | Ex-31 | 483                  | 1.54      | QC-ACN-AA-XB  |
| 279     |    | Ex-3  | 463.4                | 1.28      | QC-ACN-AA-XB  |
| 280     |    | Ex-14 | 463.2                | 1.44      | QC-ACN-AA-XB  |
| 281     |    | Ex-26 | 477.1                | 1.3       | QC-ACN-AA-XB  |
| 282     |    | Ex-15 | 463.2                | 1.45      | QC-ACN-AA-XB  |
| 283     |    | Ex-17 | 464.4                | 0.69      | QC-ACN-TFA-XB |

[0594]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 284     |    | Ex-46 | 525.6                | 1.66      | QC-ACN-AA-XB  |
| 285     |    | Ex-36 | 491                  | 1.56      | QC-ACN-AA-XB  |
| 286     |    | Ex-20 | 465.4                | 0.62      | QC-ACN-TFA-XB |
| 287     |  | Ex-39 | 493                  | 1.37      | QC-ACN-AA-XB  |
| 288     |  | Ex-2  | 477.3                | 1.17      | QC-ACN-AA-XB  |

[0595]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 289     |    | Ex-2  | 491.2                | 1.2       | QC-ACN-AA-XB  |
| 290     |    | Ex-2  | 477.3                | 1.08      | QC-ACN-AA-XB  |
| 291     |    | Ex-2  | 477.2                | 1.16      | QC-ACN-AA-XB  |
| 292     |    | Ex-2  | 477.4                | 1.14      | QC-ACN-TFA-XB |
| 293     |    | Ex-2  | 477.4                | 1.19      | QC-ACN-AA-XB  |
| 294     |    | Ex-11 | 450.2                | 1.22      | QC-ACN-TFA-XB |

[0596]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 295     |    | Ex-12 | 450.4                | 1.26      | QC-ACN-AA-XB  |
| 296     |    | Ex-2  | 449.5                | 0.67      | QC-ACN-TFA-XB |
| 297     |    | Ex-2  | 449.2                | 1.21      | QC-ACN-AA-XB  |
| 298     |    | Ex-2  | 463.4                | 1.4       | QC-ACN-AA-XB  |
| 299     |    | Ex-2  | 449.2                | 1.21      | QC-ACN-TFA-XB |
| 300     |    | Ex-2  | 489.1                | 1.42      | QC-ACN-AA-XB  |

[0597]



| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 301     |    | Ex-1  | 435.1                | 1.06      | QC-ACN-TFA-XB |
| 302     |    | Ex-31 | 494.2                | 2.13      | QC-ACN-AA-XB  |
| 303     |    | Ex-2  | 464.3                | 1.68      | QC-ACN-AA-XB  |
| 304     |    | Ex-2  | 464                  | 1.7       | QC-ACN-AA-XB  |
| 305     |    | Ex-2  | 450                  | 1.51      | QC-ACN-TFA-XB |
| 306     |    | Ex-2  | 475.4                | 1.27      | QC-ACN-TFA-XB |

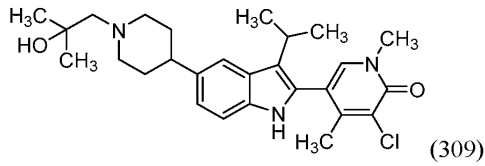
[0598]

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 307     |    | Ex-31 | 524.4                | 0.74      | QC-ACN-TFA-XB |
| 308     |    | Ex-31 | 559.3                | 1.74      | QC-ACN-AA-XB  |

[0599]

[0600] 실시예 309

[0601] 3-클로로-5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온



[0602]

[0603] 일반적 방법 D: tert-부틸 4-(2-(5-클로로-1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)-3-이소프로필-1H-인돌-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (25 mg, 0.050 mmol)를 2:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (1.2 mL, 0.050 mmol)으로 45분 동안 탈보호하였다. 톨루엔 (0.2 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 과량의 용매를 증발시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올 (0.502 mL) 중 이소부틸렌 옥시드 (0.023 mL, 0.251 mmol) 및 탄산칼륨 (41.6 mg, 0.301 mmol)과 함께 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 (~ 3.5 mL 총 부피) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x1 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 과량의 용매를 증발시켰다. DMF (1 mL)를 생성된 황색 잔류물에 첨가하고, 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 3-클로로-5-(5-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페리딘-4-일)-3-이소프로필-1H-인돌-2-일)-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온의 수율은 19.8 mg (82%)이고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%이었다.

[0604] LCMS MH<sup>+</sup>: 470.3. HPLC 체류 시간 1.26분.

[0605] 방법: QC-ACN-TFA-XB.

[0606] <sup>1</sup>H NMR: (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.05 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.90 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.30-2.22 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.30 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.11 (s, 6H).

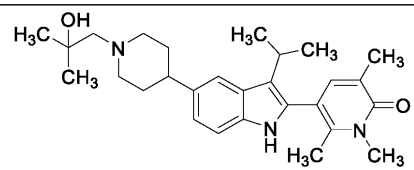
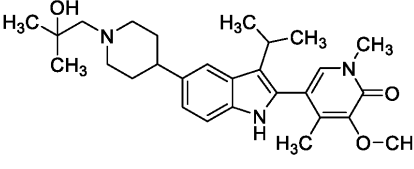
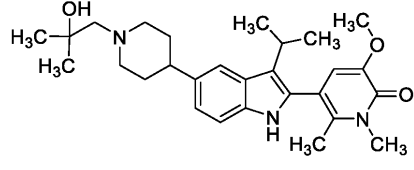
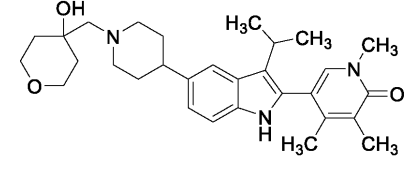
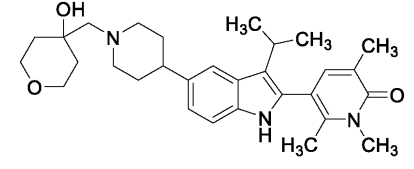
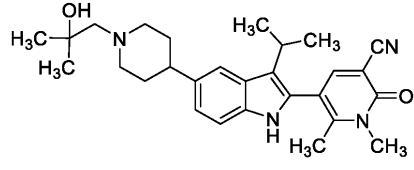
[0607] 하기 실시예를 지시된 출발 물질을 사용하여 실시예 309와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0608]

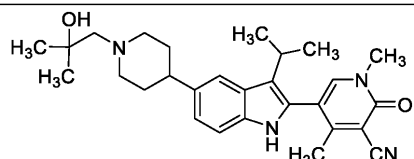
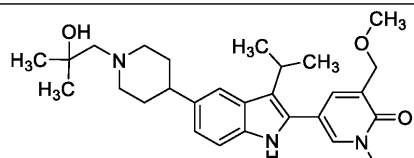
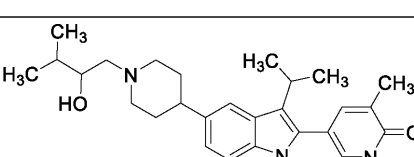
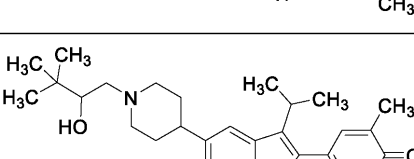
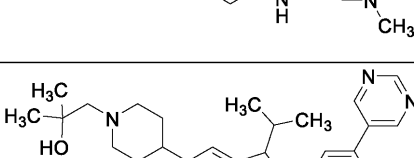
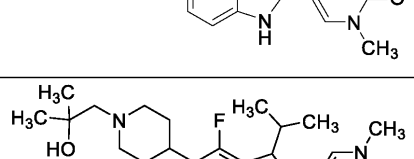
표 7

| Ex. No. | 구조 | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 310     |    | Ex-2  | 436                  | 1.45      | QC-ACN-TFA-XB |
| 311     |    | Ex-11 | 437                  | 1.18      | QC-ACN-TFA-XB |
| 312     |    | Ex-12 | 437                  | 1.28      | QC-ACN-AA-XB  |
| 313     |    | Ex-2  | 464                  | 1.25      | QC-ACN-AA-XB  |
| 314     |    | Ex-2  | 464                  | 1.42      | QC-ACN-AA-XB  |
| 315     |    | Ex-14 | 450.3                | 0.68      | QC-ACN-TFA-XB |

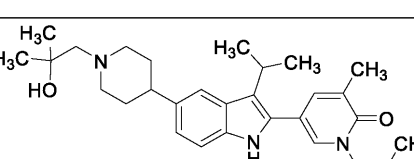
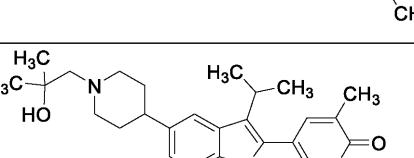
[0609]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 316     |    | Ex-3  | 450.3                | 0.68      | QC-ACN-TFA-XB |
| 317     |    | Ex-29 | 466.0                | 0.65      | QC-ACN-TFA-XB |
| 318     |    | Ex-28 | 466.1                | 0.64      | QC-ACN-TFA-XB |
| 319     |   | Ex-14 | 492.3                | 0.67      | QC-ACN-TFA-XB |
| 320     |  | Ex-3  | 492.3                | 0.67      | QC-ACN-TFA-XB |
| 321     |  | Ex-23 | 461.1                | 0.67      | QC-ACN-TFA-XB |

[0610]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질  | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법            |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------|-----------|--------------------|
| 322     |    | Ex-24  | 461.0                | 0.70      | QC-ACN-TFA-XB      |
| 323     |    | Ex-353 | 466                  | 1.15      | QC-ACN-AA-XB       |
| 324     |    | Ex-2   | 450                  | 1.38      | QC-ACN-AA-XB       |
| 325     |   | Ex-2   | 464.4                | 0.74      | QC-ACN-AA-XB<br>B1 |
| 326     |  | Ex-54  | 500                  | 1.11      | QC-ACN-TFA-XB      |
| 327     |  | Ex-31  | 489                  | 1.41      | QC-ACN-TFA-XB      |

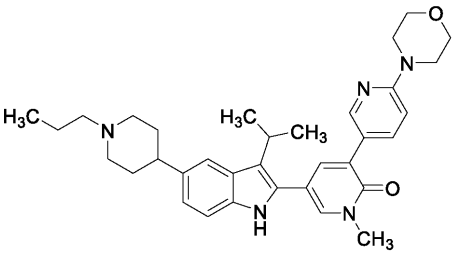
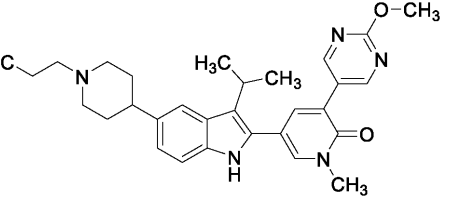
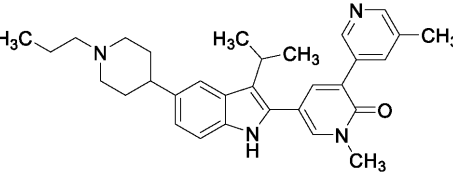
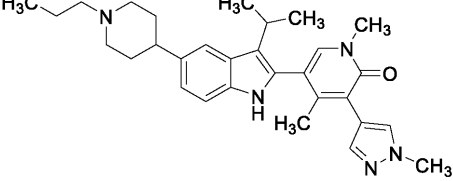
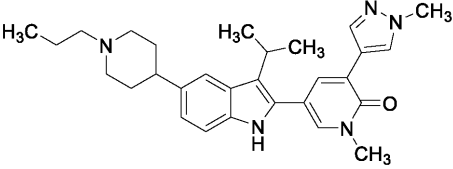
[0611]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | 출발 물질 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------|-----------|---------------|
| 328     |  | Ex-36 | 478                  | 1.57      | QC-ACN-TFA-XB |
| 329     |  | Ex-46 | 512                  | 1.72      | QC-ACN-AA-XB  |

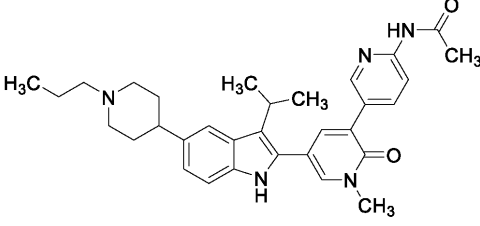
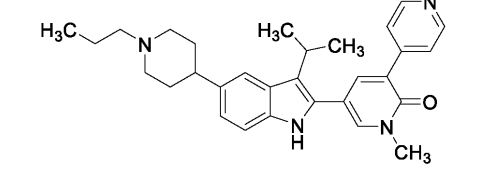
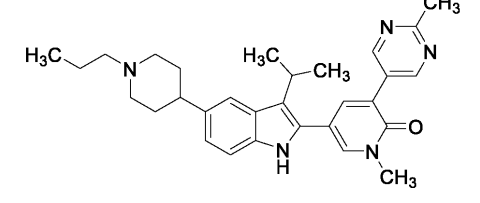
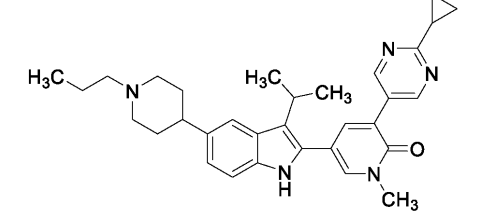
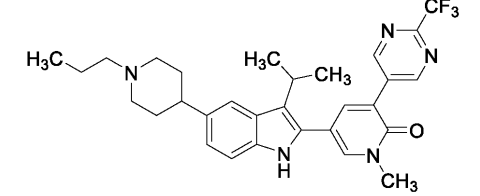
[0612]

[0613] 하기 실시예를 상기 실시예에 대한 일반적 절차에 따라 제조하였다.

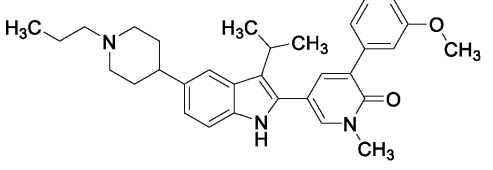
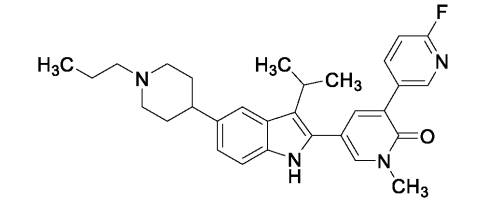
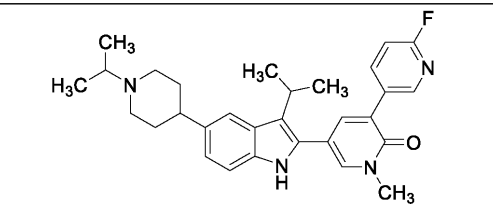
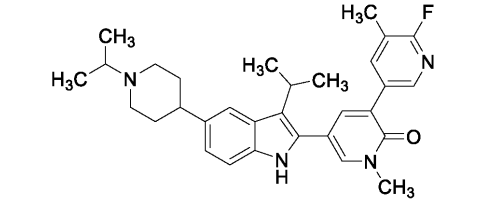
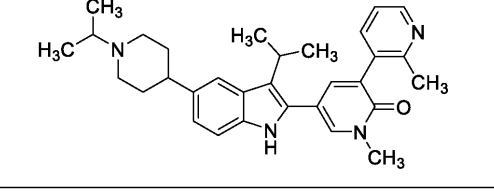
[0614] 표 8

| Ex. No. | 구조                                                                                  | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------|---------------|
| 330     |    | 554.2                | 1.4       | QC-ACN-AA-XB  |
| 331     |    | 500                  | 1.7       | QC-ACN-AA-XB  |
| 332     |   | 484                  | 1.3       | QC-ACN-AA-XB  |
| 333     |  | 486                  | 1.22      | QC-ACN-TFA-XB |
| 334     |  | 472                  | 1.35      | QC-ACN-TFA-XB |

[0615]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------|---------------|
| 335     |    | 526                  | 1.12      | QC-ACN-TFA-XB |
| 336     |    | 469                  | 1.03      | QC-ACN-TFA-XB |
| 337     |    | 484                  | 1.34      | QC-ACN-AA-XB  |
| 338     |   | 510                  | 1.5       | QC-ACN-AA-XB  |
| 339     |  | 538                  | 1.65      | QC-ACN-AA-XB  |

[0616]

| Ex. No. | 구조                                                                                  | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------|---------------|
| 340     |    | 498                  | 1.55      | QC-ACN-TFA-XB |
| 341     |    | 488                  | 1.45      | QC-ACN-AA-XB  |
| 342     |    | 487                  | 1.39      | QC-ACN-AA-XB  |
| 343     |   | 501                  | 1.45      | QC-ACN-TFA-XB |
| 344     |  | 483                  | 1.08      | QC-ACN-TFA-XB |

[0617]



| Ex. No. | 구조 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|----------------------|-----------|---------------|
| 345     |    | 478                  | 1.35      | QC-ACN-AA-XB  |
| 346     |    | 450                  | 1.52      | QC-ACN-AA-XB  |
| 347     |    | 436                  | 1.2       | QC-ACN-AA-XB  |
| 348     |    | 436                  | 1.44      | QC-ACN-AA-XB  |
| 349     |    | 499                  | 1.09      | QC-ACN-TFA-XB |
| 350     |    | 488                  | 1.42      | QC-ACN-AA-XB  |

[0618]

| Ex. No. | 구조 | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법       |
|---------|----|----------------------|-----------|---------------|
| 351     |    | 479.3                | 1.12      | QC-ACN-TFA-XB |
| 352     |    | 461.1                | 1.28      | QC-ACN-TFA-XB |

[0619]

[0620] 하기 실시예를 지시된 단편을 사용하여 실시예 1 및 2의 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[0621] 표 9

| Ex. No. | 구조 | 단편    | LCMS MH <sup>+</sup> | 체류 시간 (분) | HPLC 방법 |
|---------|----|-------|----------------------|-----------|---------|
| 353     |    | F-31A | 394.2                | 0.62      | A1      |

[0622]

[0623] 생물학적 검정

[0624] 본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에 의해 확인할 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정은 본 발명의 화합물을 사용하여 수행하였다.

[0625] TLR7/8/9 억제 리포터 검정

[0626] 인간 TLR7, TLR8 또는 TLR9 수용체를 과다발현하는 HEK-블루(Blue)<sup>TM</sup>-세포 (인비보젠(Invivogen))를 사용하여, 5개의 NF- $\kappa$ B 및 AP-1-결합 부위에 융합된 IFN- $\beta$  최소 프로모터의 제어 하에 유도성 SEAP (분비 배아 알칼리성 포스파타제) 리포터 유전자를 사용하여 이들 수용체의 억제제를 스크리닝하였다. 간략하게, 세포를 그라이너 384웰 플레이트 내에 시딩한 다음 (TLR7의 경우 웰당 15000개 세포, TLR8의 경우 20,000개 및 TLR9의 경우 25,000개), 0.05 nM - 50  $\mu$ M의 최종 용량 반응 농도 범위를 생성하도록 DMSO 중의 시험 화합물로 처리하였다. 실온에서 30분 동안 화합물 사전-처리 후, 이어서 세포를 TLR7 리간드 (최종 농도 7.5  $\mu$ M의 가르디퀴모드), TLR8 리간드 (최종 농도 15.9  $\mu$ M의 R848) 또는 TLR9 리간드 (최종 농도 5 nM의 ODN2006)로 자극하여 SEAP의 생산을 유도하는 NF- $\kappa$ B 및 AP-1을 활성화시켰다. 37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub>에서의 22시간 인큐베이션 후, SEAP 수준을 제조업체의 설명서에 따라, SEAP의 검출을 가능하게 하는 세포 배양 배지인 HEK-블루<sup>TM</sup> 검출 시약 (인비보젠)을 첨가하여 결정하였다. 퍼센트 억제는 공지된 억제제로 처리된 웰과 비교하여, 효능제 플러스 DMSO 단독으로 처리된 웰에 존재하는 HEK-블루 신호의 % 감소로서 결정하였다.

[0627] 표 10

[0628] TLR7/8/9 억제 데이터

| Ex No. | TLR7 IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8 IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9 IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1      | 27.5                       | 15.4                       | 621                        |
| 2      | 1.6                        | 5.1                        | 4335                       |
| 3      | 8.4                        | 3.4                        | 979                        |
| 4      | 82.8                       | 38.4                       | 756                        |
| 5      | 178.7                      | 107.0                      | 763                        |
| 6      | 12.8                       | 13.3                       | 580                        |
| 8      | 72.7                       | 43.5                       | 957                        |
| 9      | 50.8                       | 11.5                       | 879                        |
| 10     | 329.5                      | 38.4                       | 1540                       |
| 11     | 5.3                        | 3.3                        | 4851                       |
| 12     | 24.7                       | 29.0                       | 5225                       |
| 13     | 18.2                       | 33.9                       | 593                        |

[0629]

| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 14     | 3.5                           | 3.6                           | 1652                          |
| 15     | 1.9                           | 3.3                           | 179                           |
| 16     | 301.9                         | 172.7                         | 914                           |
| 17     | 21.1                          | 12.2                          | 597                           |
| 18     | 18.3                          | 14.7                          | 6653                          |
| 19     | 25.7                          | 39.7                          | 792                           |
| 20     | 6.0                           | 17.0                          | 1786                          |
| 21     | 104.9                         | 263.2                         | 6540                          |
| 22     | 1.1                           | 10.7                          | 2549                          |
| 23     | 62.8                          | 15.1                          | 6265                          |
| 24     | 75.9                          | 10.7                          | 3757                          |
| 25     | 40.3                          | 7.8                           | 1372                          |
| 26     | 12.0                          | 8.9                           | 1859                          |
| 27     | 164.8                         | 18.5                          | -                             |
| 28     | 206.6                         | 173.7                         | 1206                          |
| 29     | 14.1                          | 50.9                          | 783                           |
| 30     | 8.4                           | 10.1                          | 2386                          |
| 31     | 1.0                           | 7.0                           | 1121                          |
| 32     | 1.8                           | 17.2                          | 1068                          |
| 33     | 16.1                          | 12.6                          | 922                           |
| 34     | 7.1                           | 48.0                          | 1463                          |
| 35     | 60.0                          | 6.8                           | 574                           |
| 36     | 9.6                           | 81.2                          | 1311                          |
| 37     | 458.1                         | 182.2                         | 2432                          |
| 38     | 51.2                          | 30.3                          | 3033                          |
| 39     | 7.9                           | 7.9                           | 3181                          |
| 40     | 5.2                           | 16.9                          | 4448                          |
| 41     | 18.0                          | 157.6                         | 1120                          |
| 42     | 40.9                          | 134.1                         | 6706                          |

[0630]

| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 43     | 110.4                         | 156.6                         | 1562                          |
| 44     | 3.8                           | 19.4                          | 2083                          |
| 45     | 12.9                          | 48.4                          | 4667                          |
| 46     | 2.9                           | 29.9                          | 919                           |
| 47     | 31.9                          | 41.1                          | 1885                          |
| 48     | 13946.5                       | 50000.0                       | 1274                          |
| 49     | 2614.0                        | 2087.2                        | 50000                         |
| 50     | 6.8                           | 7.7                           | 411                           |
| 51     | 10.9                          | 30.6                          | 2585                          |
| 52     | 184.6                         | 141.6                         | 1521                          |
| 53     | 11.4                          | 10.3                          | -                             |
| 54     | 23.4                          | 5.9                           | 753                           |
| 55     | 13.9                          | 202.8                         | 2289                          |
| 56     | 13.7                          | 49.0                          | 408                           |
| 57     | 68.4                          | 81.9                          | 1357                          |
| 58     | 5.4                           | 222.3                         | 3480                          |
| 59     | 46.6                          | 270.4                         | 5848                          |
| 60     | 90.3                          | 210.9                         | 3062                          |
| 61     | 2193.6                        | 2275.1                        | 2083                          |
| 62     | 3125.0                        | 3125.0                        | 50000                         |
| 63     | 3125.0                        | 3125.0                        | 50000                         |
| 64     | 479.7                         | 1082.2                        | 7378                          |
| 65     | 975.5                         | 75.1                          | 3104                          |
| 66     | 12.6                          | 70.5                          | 764                           |
| 67     | 4.3                           | 5.9                           | 919                           |
| 68     | 8.5                           | 9.8                           | 5359                          |
| 69     | 333.1                         | 179.5                         | 50000                         |
| 70     | 8.6                           | 26.1                          | 2449                          |
| 71     | 2.8                           | 5.1                           | 11002                         |

[0631]

| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 72     | 21.8                          | 17.3                          | 50000                         |
| 73     | 8.0                           | 3.3                           | 6074                          |
| 74     | 20.9                          | 4.9                           | 4327                          |
| 75     | 5.0                           | 5.6                           | 9325                          |
| 76     | 4.4                           | 4.7                           | 19915                         |
| 77     | 123.2                         | 50.6                          | 7851                          |
| 78     | 67.6                          | 64.0                          | 34764                         |
| 79     | 11.1                          | 10.8                          | 3794                          |
| 80     | 127.6                         | 140.7                         | 48780                         |
| 81     | 8.8                           | 20.3                          | 50000                         |
| 82     | 9.5                           | 11.9                          | 799                           |
| 83     | 3.9                           | 1.2                           | 7140                          |
| 84     | 44.3                          | 73.6                          | 50000                         |
| 85     | 2.2                           | 4.6                           | 8455                          |
| 86     | 2.1                           | 4.6                           | 2543                          |
| 87     | 3.1                           | 5.7                           | 2563                          |
| 88     | 67.5                          | 53.2                          | -                             |
| 89     | 16.9                          | 4.5                           | 1958                          |
| 90     | 21.7                          | 7.0                           | 1973                          |
| 91     | 2.6                           | 5.0                           | 4386                          |
| 92     | 3.2                           | 2.8                           | 8512                          |
| 93     | 5.0                           | 4.9                           | 5802                          |
| 94     | 8.0                           | 1.3                           | 2033                          |
| 95     | 7.0                           | 7.8                           | 6092                          |
| 96     | 2.0                           | 14.3                          | 2861                          |
| 97     | 5.2                           | 9.7                           | 2047                          |
| 98     | 20.6                          | 10.4                          | 8752                          |
| 99     | 7.1                           | 10.3                          | 4981                          |
| 100    | 21.5                          | 2.3                           | 3055                          |

[0632]

| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 101    | 12.8                          | 9.3                           | 4876                          |
| 102    | 33.2                          | 32.4                          | 50000                         |
| 103    | 9.6                           | 1.3                           | 2083                          |
| 104    | 13.1                          | 3.5                           | 2699                          |
| 105    | 5.1                           | 10.7                          | 5517                          |
| 106    | 6.2                           | 5.5                           | 1248                          |
| 107    | 6.6                           | 4.4                           | 13353                         |
| 108    | 32.8                          | 2.0                           | 7542                          |
| 109    | 13.0                          | 9.7                           | 5306                          |
| 110    | 56.1                          | 163.5                         | 5258                          |
| 111    | 48.0                          | 157.5                         | 3060                          |
| 112    | 38.9                          | 70.5                          | 2363                          |
| 113    | 26.4                          | 70.7                          | 2189                          |
| 114    | 42.9                          | 43.6                          | 10375                         |
| 115    | 48.0                          | 42.1                          | 6594                          |
| 116    | 29.6                          | 23.8                          | 6099                          |
| 117    | 2.0                           | 5.3                           | 13975                         |
| 118    | 18.6                          | 14.5                          | 9636                          |
| 119    | 11.4                          | 14.9                          | 1155                          |
| 120    | 7.4                           | 11.5                          | 851                           |
| 121    | 40.7                          | 102.3                         | 50000                         |
| 122    | 4.9                           | 15.7                          | 14719                         |
| 123    | 7.0                           | 8.0                           | 23803                         |
| 124    | 9.7                           | 11.3                          | 50000                         |
| 125    | 3125.0                        | 288.7                         | 50000                         |
| 126    | 3125.0                        | 631.4                         | 50000                         |
| 127    | 3.7                           | 5.2                           | 33623                         |
| 128    | 3.0                           | 5.7                           | 977                           |
| 129    | 5.0                           | 8.0                           | 2928                          |

[0633]

| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 130    | 289.6                         | 25.9                          | 8506                          |
| 131    | 244.6                         | 33.4                          | 16237                         |
| 132    | 9.0                           | 15.1                          | 25521                         |
| 133    | 24.1                          | 6.2                           | 14874                         |
| 134    | 11.9                          | 8.7                           | 3461                          |
| 135    | 5.3                           | 5.6                           | 18958                         |
| 136    | 12.0                          | 13.6                          | 1954                          |
| 137    | 19.9                          | 12.3                          | 11508                         |
| 138    | 17.5                          | 5.2                           | 7613                          |
| 139    | 15.4                          | 4.2                           | 10356                         |
| 140    | 47.8                          | 39.7                          | 21905                         |
| 141    | 27.9                          | 37.3                          | 4457                          |
| 142    | 204.9                         | 95.4                          | 7649                          |
| 143    | 413.2                         | 99.7                          | 2717                          |
| 144    | 59.9                          | 4.7                           | 11388                         |
| 145    | 63.8                          | 10.7                          | 7175                          |
| 146    | 38.8                          | 4.5                           | 6992                          |
| 147    | 56.3                          | 4.8                           | 5016                          |
| 148    | 193.4                         | 364.0                         | 50000                         |
| 149    | 16.0                          | 27.3                          | 23168                         |
| 150    | 1.2                           | 4.4                           | 11377                         |
| 151    | 1.2                           | 13.7                          | 11046                         |
| 152    | 1.4                           | 4.6                           | 16580                         |
| 153    | 3.5                           | 12.6                          | 7883                          |
| 154    | 4.6                           | 26.6                          | 13839                         |
| 155    | 5.3                           | 24.2                          | 21139                         |
| 156    | 4.3                           | 7.4                           | 11792                         |
| 157    | 12.8                          | 12.2                          | 6387                          |
| 158    | 6.6                           | 2.6                           | 3525                          |

[0634]

| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 159    | 10.2                          | 19.7                          | 16617                         |
| 160    | 8.9                           | 14.5                          | 14739                         |
| 161    | 50.5                          | 239.5                         | 8734                          |
| 162    | 8.4                           | 99.4                          | 4120                          |
| 163    | 12.3                          | 117.6                         | 3887                          |
| 164    | 7.0                           | 42.4                          | 2555                          |
| 165    | 45.8                          | 113.4                         | 10083                         |
| 167    | 61.7                          | 15.6                          | 49253                         |
| 168    | 7.9                           | 10.3                          | 2380                          |
| 169    | 11.9                          | 6.2                           | 1800                          |
| 170    | 19.8                          | 14.4                          | 2075                          |
| 171    | 5.1                           | 10.4                          | 25229                         |
| 172    | 29.9                          | 6.9                           | 151                           |
| 173    | 3125.0                        | 983.1                         | 6611                          |
| 174    | 15.7                          | 44.8                          | 50000                         |
| 175    | 275.1                         | 87.5                          | 15517                         |
| 176    | 1.3                           | 1.3                           | 177                           |
| 177    | 154.5                         | 51.9                          | 9211                          |
| 178    | 3.9                           | 3.2                           | 7087                          |
| 179    | 95.1                          | 28.8                          | 3928                          |
| 180    | 7.0                           | 8.2                           | 5745                          |
| 181    | 2.0                           | 8.5                           | 13516                         |
| 182    | 5.9                           | 7.3                           | 5547                          |
| 183    | 28.5                          | 31.4                          | 9652                          |
| 184    | 71.8                          | 34.2                          | 2124                          |
| 185    | 61.3                          | 19.0                          | 4325                          |
| 186    | 112.2                         | 75.5                          | 6730                          |
| 187    | 85.4                          | 30.1                          | 655                           |
| 188    | 14.1                          | 11.1                          | 526                           |

[0635]



| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 189    | 25.5                          | 25.0                          | 47836                         |
| 190    | 25.6                          | 53.8                          | 2265                          |
| 191    | 6.9                           | 21.5                          | 8842                          |
| 192    | 6.4                           | 12.0                          | 2824                          |
| 193    | 12.6                          | 11.7                          | 8916                          |
| 194    | 10.2                          | 6.3                           | 2979                          |
| 195    | 3.9                           | 2.6                           | 5191                          |
| 196    | 3.0                           | 2.4                           | 4978                          |
| 197    | 4.6                           | 2.4                           | 8342                          |
| 198    | 9.1                           | 13.4                          | 50000                         |
| 199    | 1.9                           | 4.2                           | 1550                          |
| 200    | 4.3                           | 2.2                           | 3739                          |
| 201    | 4.0                           | 4.4                           | 959                           |
| 202    | 11.3                          | 13.5                          | 5634                          |
| 203    | 271.7                         | 28.7                          | 16865                         |
| 204    | 14.6                          | 18.0                          | 50000                         |
| 205    | 500.8                         | 19.8                          | 8709                          |
| 206    | 18.9                          | 2.6                           | 4495                          |
| 207    | 20.8                          | 11.7                          | 46799                         |
| 208    | 31.1                          | 7.0                           | 3109                          |
| 209    | 34.3                          | 18.0                          | 17495                         |
| 210    | 24.7                          | 2.7                           | 5031                          |
| 211    | 34.6                          | 17.1                          | 50000                         |
| 212    | 17.1                          | 17.4                          | 12619                         |
| 213    | 15.6                          | 16.5                          | 2906                          |
| 214    | 13.9                          | 7.9                           | 5692                          |
| 215    | 66.1                          | 54.9                          | 17176                         |
| 217    | 659.5                         | 162.8                         | 10935                         |
| 219    | 48.0                          | 9.1                           | 22305                         |

[0636]

| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 220    | 24.5                          | 1.4                           | 2785                          |
| 221    | 67.0                          | 9.3                           | 25379                         |
| 222    | 15.6                          | 0.9                           | 3067                          |
| 223    | 10.0                          | 13.6                          | 5907                          |
| 224    | 1.8                           | 4.5                           | 14025                         |
| 225    | 4.6                           | 3.6                           | 6989                          |
| 226    | 3.8                           | 7.0                           | 10444                         |
| 227    | 3.8                           | 4.1                           | 3037                          |
| 228    | 3.6                           | 4.3                           | 4269                          |
| 229    | 5.7                           | 4.2                           | 50000                         |
| 230    | 11.2                          | 23.1                          | 5513                          |
| 231    | 7.0                           | 22.3                          | 3227                          |
| 232    | 2.9                           | 1.1                           | 6010                          |
| 233    | 57.7                          | 97.0                          | -                             |
| 234    | 40.2                          | 52.3                          | -                             |
| 235    | 11.0                          | 5.2                           | 1767                          |
| 236    | 4.6                           | 9.8                           | 980                           |
| 237    | 181.1                         | 19.8                          | 2104                          |
| 238    | 7.2                           | 11.8                          | 8334                          |
| 239    | 5.4                           | 5.3                           | 5808                          |
| 240    | 1.0                           | 3.7                           | 2588                          |
| 241    | 8.3                           | 4.8                           | 4866                          |
| 242    | 3.2                           | 5.1                           | 2680                          |
| 243    | 1.4                           | 9.1                           | 1772                          |
| 244    | 6.0                           | 1.8                           | 954                           |
| 245    | 7.3                           | 2.0                           | 851                           |
| 246    | 2.9                           | 1.7                           | 387                           |
| 247    | 3.0                           | 4.1                           | 864                           |
| 248    | 5.6                           | 16.9                          | 30048                         |

[0637]

| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 249    | 14.1                          | 1.1                           | 1765                          |
| 250    | 6.3                           | 4.8                           | 3006                          |
| 251    | 3.5                           | 8.1                           | 3527                          |
| 252    | 4.2                           | 2.7                           | 2657                          |
| 253    | 6.1                           | 5.2                           | 1241                          |
| 254    | 5.5                           | 2.1                           | 2666                          |
| 255    | 4.8                           | 2.3                           | 1819                          |
| 256    | 12.4                          | 1.7                           | 1473                          |
| 257    | 15.6                          | 1.1                           | 1979                          |
| 258    | 4.5                           | 1.1                           | 832                           |
| 259    | 6.1                           | 0.6                           | 983                           |
| 260    | 23.2                          | 3.1                           | 2237                          |
| 261    | 8.8                           | 7.1                           | 3361                          |
| 262    | 47.7                          | 52.3                          | 2121                          |
| 263    | 10.8                          | 24.1                          | 1565                          |
| 264    | 13.5                          | 927.2                         | 6088                          |
| 265    | 20.1                          | 42.6                          | 5026                          |
| 266    | 11.6                          | 15.8                          | 4481                          |
| 267    | 2.2                           | 6.6                           | 3535                          |
| 268    | 2.4                           | 6.6                           | 2626                          |
| 269    | 35.5                          | 4.6                           | 5904                          |
| 270    | 2.1                           | 4.7                           | 4159                          |
| 271    | 5.3                           | 8.3                           | 13527                         |
| 272    | 7.9                           | 53.0                          | -                             |
| 273    | 90.2                          | 16.0                          | 2078                          |
| 274    | 183.3                         | 15.3                          | 1589                          |
| 275    | 193.8                         | 95.7                          | 3194                          |
| 276    | 52.2                          | 80.2                          | 4764                          |
| 277    | 9.3                           | 21.0                          | 15626                         |

[0638]

| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 278    | 5.3                           | 21.0                          | 3202                          |
| 279    | 23.1                          | 5.9                           | 7059                          |
| 280    | 6.1                           | 9.0                           | 4569                          |
| 281    | 47.4                          | 29.6                          | 5697                          |
| 282    | 5.2                           | 7.0                           | 6273                          |
| 283    | 512.1                         | 46.8                          | 6246                          |
| 284    | 6.5                           | 21.8                          | 1655                          |
| 285    | 14.6                          | 99.1                          | 3414                          |
| 286    | 5.0                           | 5.6                           | 289                           |
| 287    | 7.8                           | 8.6                           | 18171                         |
| 288    | 17.4                          | 61.7                          | 2498                          |
| 289    | 5.9                           | 12.3                          | 5283                          |
| 290    | 8.3                           | 17.1                          | 1085                          |
| 291    | 12.3                          | 11.2                          | 1417                          |
| 292    | 7.2                           | 40.7                          | 492                           |
| 293    | 21.6                          | 74.9                          | 12500                         |
| 294    | 12.5                          | 16.9                          | 3316                          |
| 295    | 114.2                         | 61.9                          | 9687                          |
| 296    | 1.1                           | 3.0                           | 4308                          |
| 297    | 4.4                           | 5.5                           | 3994                          |
| 298    | 168.6                         | 147.7                         | 21284                         |
| 299    | 3.7                           | 4.3                           | 504                           |
| 300    | 42.6                          | 42.5                          | 50000                         |
| 301    | 25.7                          | 36.5                          | 1830                          |
| 302    | 20.4                          | 213.8                         | 50000                         |
| 303    | 9.6                           | 49.9                          | 50000                         |
| 304    | 7.8                           | 80.0                          | 50000                         |
| 305    | 11.0                          | 97.5                          | 50000                         |
| 306    | 16.5                          | 26.9                          | 547                           |

[0639]

| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 307    | 7.5                           | 11.2                          | 2748                          |
| 308    | 2.0                           | 22.1                          | 5655                          |
| 309    | 13.7                          | 5.3                           | 8509                          |
| 310    | 2.3                           | 1.3                           | 5543                          |
| 311    | 17.7                          | 3.9                           | 3145                          |
| 312    | 35.1                          | 22.2                          | 3171                          |
| 313    | 4.7                           | 3.1                           | 8036                          |
| 314    | 5.2                           | 5.1                           | 10069                         |
| 315    | 6.7                           | 1.8                           | 4938                          |
| 316    | 10.2                          | 1.9                           | 3086                          |
| 317    | 19.3                          | 7.2                           | 3585                          |
| 318    | 360.6                         | 22.3                          | 3433                          |
| 319    | 10.9                          | 1.6                           | 4328                          |
| 320    | 14.2                          | 1.7                           | 2310                          |
| 321    | 36.7                          | 1.6                           | 4370                          |
| 322    | 45.7                          | 1.0                           | 4789                          |
| 323    | 18.4                          | 13.9                          | 7177                          |
| 324    | 2.5                           | 2.8                           | 11550                         |
| 325    | 8.7                           | 4.3                           | 3002                          |
| 326    | 6.1                           | 0.6                           | 1661                          |
| 327    | 6.0                           | 1.6                           | 3279                          |
| 328    | 49.1                          | 54.7                          | 5969                          |
| 329    | 15.8                          | 32.4                          | -                             |
| 330    | 7.7                           | 432.2                         | 705                           |
| 331    | 6.3                           | 9.6                           | 2713                          |
| 332    | 4.9                           | 1.1                           | 789                           |
| 333    | 92.2                          | 11.1                          | 3009                          |
| 334    | 8.6                           | 0.8                           | 487                           |
| 335    | 2.4                           | 5.9                           | 529                           |

[0640]

| Ex No. | TLR7<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR8<br>IC <sub>50</sub> (nM) | TLR9<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 336    | 10.2                          | 1.2                           | 553                           |
| 337    | 1.8                           | 11.9                          | 2492                          |
| 338    | 1.1                           | 13.5                          | 772                           |
| 339    | 28.9                          | 2143.7                        | 1023                          |
| 340    | 4.5                           | 16.6                          | 1210                          |
| 341    | 16.2                          | 4.3                           | 714                           |
| 342    | 12.9                          | 16.0                          | 3333                          |
| 343    | 18.3                          | 14.2                          | 1168                          |
| 344    | 11.5                          | 26.5                          | 322                           |
| 345    | 11.1                          | 16.9                          | 7048                          |
| 346    | 37.9                          | 86.8                          | 16676                         |
| 347    | 7.2                           | 28.6                          | 13597                         |
| 348    | 7.1                           | 25.3                          | 10830                         |
| 349    | 14.5                          | 72.6                          | 782                           |
| 350    | 14.4                          | 1.4                           | 2139                          |
| 351    | 78.5                          | 134.6                         | 11923                         |
| 352    | 21.5                          | 31.5                          | 2416                          |

[0641]