(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023 년 2 월 9 일 (09.02.2023)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2023/013994 A1

(51) 국제특허분류:
C07D 405/12 (2006.01) *C07D 209/08* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) *C07D 209/30* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/011211

(22) 국제출원일: 2022 년 7 월 29 일 (29.07.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2021-0101378 2021 년 8 월 2 일 (02.08.2021) KR

(71) 출원인: 주식회사 미토이뮨테라퓨틱스 (**MITOIMMUNE THERAPEUTICS INC.**) [KR/KR]; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR).

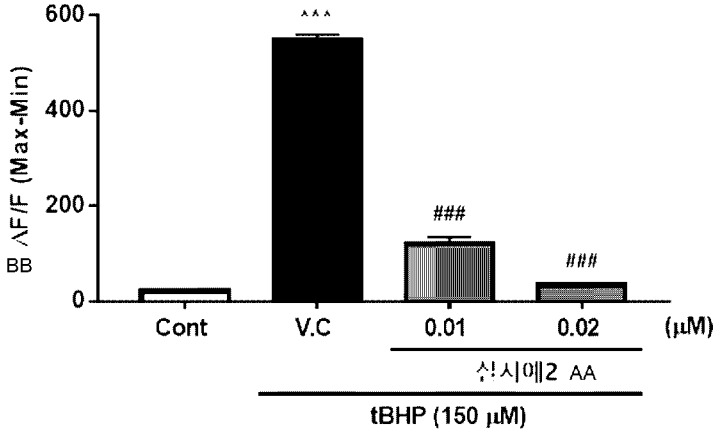
(72) 발명자: **김순하 (KIM, Soon Ha)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR). **장혜경 (CHANG, Hye Kyung)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR). **유은경 (YOO, Eun Kyung)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR). **장경국 (JANG, Kyung Kuk)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR). **서무영 (SEO, Mooyoung)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR). **박진성 (PARK, Jin Sung)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR). **양정희 (YANG, Jeong-Hee)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR). **박현준 (PARK, Hyunjun)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR). **박정향 (PARK, Jeong Hyang)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR). **박윤민 (PARK, Yun Min)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR). **김재영 (KIM, Jae Young)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR). **윤예원 (YUN, Yewon)**; 06123 서울특별시 강남구 봉은사로 108, 13층, Seoul (KR).

(74) 대리인: **특허법인 다나 (DANA PATENT LAW FIRM)**; 06242 서울특별시 강남구 역삼로 3길 11 광성빌딩 신관 5층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,

(54) **Title:** NOVEL INDOLE DERIVATIVE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME, AND USE THEREOF

(54) **발명의 명칭:** 신규한 인돌 유도체, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 이의 용도



AA ... Example 2
BB ... Max-Min

(57) **Abstract:** The present invention relates to a compound of chemical formula 1, a preparation method therefor, a pharmaceutical composition comprising same as an active ingredient, and a use thereof. The compound of chemical formula 1, according to the present invention, may exhibit the effect of inhibiting necrosis and ferroptosis in various cells such as cardiac, kidney, nerve, retinal, liver, or lung cells and thus may be usefully employed for the prevention or treatment of necrosis- or ferroptosis-related diseases.

(57) **요약서:** 본 발명은 화학식 1 의 화합물, 이의 제조 방법, 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물, 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화학식 1 의 화합물은 심장, 신장, 신경, 망막, 간, 또는 폐 세포와 같은 다양한 세포에서 세포 괴사 및 페롭토시스 저해 효능을 나타낼 수 있으며, 이에 따라 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

WO 2023/013994 A1

[다음 쪽 계속]

HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 신규한 인돌 유도체, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 이의 용도

기술분야

[1] 본 발명은 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 이의 제조 방법, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[2] 세포사멸은 생명체의 존속을 위한 세포 기능의 유지 및 변화에 기여하거나, 발생(embryonic development)을 위한 세포의 증식과 균형을 이루며 세포의 수를 유지하는데 기여하기도 하며, 면역 시스템에서 바이러스 또는 박테리아의 침입, 국소적 상해 등의 외부로부터 발생하는 여러가지 위험신호를 면역체계에 효과적이고 신속히 알리기 위한 방법으로 활용되기도 한다.

[3] 그러나 외부 위험이나 국소적 상해에 의한 세포사는 면역체계의 과도한 활성화로 인한 국소 또는 전신적 염증 (Inflammation)의 원인이 되어 생명체의 위해가 발생하는 상황에 이를 수 있다. 이러한 현상이 나타나는 세포사는 주로 괴사성 세포사 (Necrotic cell death, or necrosis)에서 관찰되며, 연구자들은 세포 괴사를 막아 질병 치료 및 개선을 시키기 위해 많은 연구를 진행해왔다.

[4] 세포 괴사는 통상적으로 세포에 가해지는 급작스러운 물리적, 화학적 충격으로 인한 산소 고갈 및 에너지 고갈, 세포막 붕괴 등의 특징을 보이는 세포사로, 동시에 ATP (Adenosine triphosphate), Ca^{2+} (Calcium ion), ROS (Reactive oxygen species), HMGB1 (High mobility group box 1) 등과 같은 손상과 연관된 물질(DAMPs, Damage associated with molecular patterns) 들도 방출되는데, 이들 물질들은 주변 세포를 자극 또는 손상하여 연쇄적인 염증반응 및 세포사를 유도하는 것으로 알려져 있다. 이러한 세포 괴사는 비조절적 세포사(NRCD, Non-regulated cell death)이며, 캐스파아제 (Caspases)에 의해 조절되는 조절적 세포사 (RCD, Regulated cell death)인 세포자연사(Apoptosis)와 구별된다.

[5] 과거, 질병 치료를 위해 세포사 연구에 있어 조절적 세포사인 세포자연사에 대해 많은 연구가 이루어졌으며, 제약사 또한 캐스페이스 억제제 개발에 많은 노력을 기울여 왔으나 FDA 승인을 받은 약물은 거의 없는 실정이다.
세포자연사는 체내 항상성 유지를 위해 나타나는 세포사일 가능성이 높으며, 반면 세포 괴사는 병적인 상황에서 주로 나타나는 세포사이다. 이에 질병 예방 및 치료에 있어 세포 괴사 억제에 대한 연구가 매우 중요하다.

[6] 최근, 세포 사멸에 대한 연구가 활발히 진행됨에 따라 세포 괴사와 구별되는 조절적 괴사성 세포사 (RNCD, Regulated necrotic cell death)인

페롭토시스(Ferroptosis)가 새롭게 밝혀졌다.

[7] 페롭토시스는 지질 과산화물 (Lipid peroxides)의 축적 및 철(Iron)이 관련되어있는 것이 특징이다. 세포는 일반적으로 시스템 Xc^- (System Xc^-)를 통해 시스틴 (Cystine)을 공급받아 글루타치온의 농도를 유지하고, GPX4 (Glutathione peroxidase 4)를 작동시켜 세포내 지질 과산화 물질을 제거하는 항산화 시스템을 작동하고 있다. 그러나, 글루타치온 농도가 낮거나 GPX4가 작용을 하지 못하면, 지질 과산화물의 축적으로 인한 지질, 단백질, 핵산 등의 손상 및 세포막 붕괴를 유도하여 세포사가 일어난다. 지질 과산화물 축적의 또 다른 요인으로는 철이온이 펜톤 반응(fenton reaction)에 의해 세포내 활성산소와 결합하여 생성된 ROS가 관여하는 것으로 알려져 있다. 지질 과산화물에 의한 세포사 역시 세포 괴사와 유사한 양상으로 DAMPs 물질이 다량으로 세포 외로 방출되게 되고 염증 및 주변 세포의 사멸을 유발한다.

[8] 따라서 페롭토시스는 세포 괴사와 유사하게 병적인 상황에서 관찰된다고 많이 보고되고 있으며, 페롭토시스의 억제가 질병 예방과 치료에 매우 중요하다.

[9] 비조절적 세포사인 세포 괴사와 조절적 괴사성 세포사인 페롭토시스가 나타나는 대표적인 질병으로 허혈성 질환 (Ischemic disease, 예를 들어 심근경색증, 뇌졸중, 신경색증), 퇴행성 신경질환 (Neurodegenerative disease), 염증성 질환 (Inflammatory disease), 노화, 황반변성과 폐질환 등이 보고되고 있다. 이에 질병 연구 및 치료에 있어 세포 괴사와 페롭토시스 억제 물질의 발견과 개발도 매우 시급한 일이다.

[10] 한편, 5-[(1,1-디옥시도-4-티오몰포리닐)메틸]-2-페닐-*N*-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-인돌-7-아민은 국제특허공개공보 WO2009-025478를 통해 개시된 화합물로, 세포 괴사 및 관련 질환에 대한 예방 또는 치료 및 개선 효과를 나타내는 것으로 알려진 물질이다. 상기 화합물과 같은 인돌 유도체는 의약적으로 매우 유용한 구조로, 이들 구조에 대해 많은 연구가 진행 중에 있다.

[11] 본 발명자들은 세포 괴사와 유사성을 가지는 조절적 괴사성 세포사인 페롭토시스가 상기 화합물과 같은 인돌 유도체에 의약학적으로 유사한 효능을 나타나는지에 대한 연구를 수행하였으며, 이의 효과를 확인하였다. 이에 본 발명자들은 비조절성 세포괴사 및 조절적 괴사성 세포사인 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료 및 개선 효과를 나타내는 다양한 화합물에 대한 연구를 지속적으로 수행하였으며, 이에 따라 신규 화합물을 합성하고, 이의 효과를 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[12] [선행기술문헌]

[13] [특허문헌]

[14] 국제특허공개공보 WO2009-025478

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[15] 본 발명의 목적은 신규한 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

[16] 또한, 본 발명의 목적은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 활성 성분으로서 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

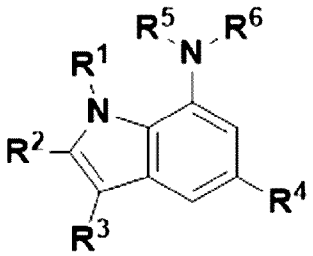
[17] 또한, 본 발명의 목적은 화학식 1의 화합물의 제조 방법 및 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환을 예방 또는 치료하기 위한 방법을 제공하는 것이다.

[18] 또한, 본 발명의 목적은 페롭토시스를 억제하는 방법 및 활성 산소종을 억제하는 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[19] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[20] [화학식 1]

[21] 

[22]

[23] 상기 화학식 1에서,

[24] R^1은 수소 또는 C_{1-8}알킬이고,

[25] R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 수소, 5 내지 10원자의 아릴, 5 내지 10원자의 헤테로아릴, C_{1-8}알킬, 또는 C_{1-8}알콕시이고, R^2 및 R^3가 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 할로겐, C_{1-8}알킬, -P(=O)(C_{1-8}알킬)$_2$, 및 C_{1-8} 알키닐-OH 중 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며,

[26] R^4는 C_{1-8}알킬렌-O-C_{1-8}알킬렌-O-R^7 이고,

[27] R^7은 C_{1-8}알킬 또는 -C_{1-8}알킬렌-O-C_{1-8}알킬이며,

[28] R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 수소, C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{3-10}사이클로알킬, C_{3-10} 헤테로사이클로알킬, -$(CH_2)_m$-C_{3-10}사이클로알킬, -$(CH_2)_m$-C_{3-10} 헤테로사이클로알킬, 5 내지 10원자의 아릴, 벤질, 5 내지 10원자의 헤테로아릴 또는 -$(CH_2)_m$-5 내지 10원자의 헤테로아릴이거나, 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 C_{3-10}헤테로사이클로알킬, 5 내지 10원자의 헤테로아릴 또는 C_{1-8} 알킬이민을 형성하며, m 은 1 내지 4의 정수이며,

[29] R^5 및 R^6는 C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{1-8}할로알킬, 할로겐, -OH, 옥소(=O), -C(=O)-C_{1-8}알킬, -C(=O)O-C_{1-8}알킬, -C(=O)NH-5 내지 10원자의 아릴 및 -$S(=O)_2$-C_{1-8}알킬 로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기 R^8으로 하나 이상 치환되거나 비치환되고,

[30] R^8은 할로겐 및 C_{1-8}할로알킬에서 선택되는 치환기R^9로 하나 이상 치환되거나 비치환된다.

[31] 본 발명에 따른 치환기에 대한 정의에서, 용어 '알킬(alkyl)'은 지방족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬은 알케닐이나 알키닐 부위를 포함하지 않는 "포화 알킬(saturated alkyl)"이거나, 적어도 하나의 알케닐 또는 알키닐 부위를 포함하는 "불포화 알킬(unsaturated alkyl)"일 수 있다.

[32] "알케닐(alkenyl)"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 그룹을 의미하며, "알키닐(alkynyl)"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 그룹을 의미한다. 알케닐 및 알키닐은 직쇄, 또는 분지쇄의 비고리형 탄화수소를 의미할 수 있다.

[33] 알킬 그룹은 달리 정의하지 않는 한 1 내지 20 개의 탄소원자를 가질 수 있다. 알킬 그룹은 1 내지 10 개의 탄소원자들을 가지는 중간 크기의 알킬일 수도 있다. 알킬 그룹은 1 내지 6 개의 탄소원자들을 가지는 저급 알킬일 수도 있다. 전형적인 알킬 그룹에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸,

[34] 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐 등이 포함되지만, 이들 만으로 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, C_{1-4}알킬은 알킬쇄에 1 내지 4 개의 탄소원자를 가지며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로 이루어진 그룹에서 선택된다.

[35] 용어 '알킬렌(alkylene)'은 상기 알킬에서 라디칼이 추가로 형성된 탄화수소 2가 기를 의미하고, 그 예로는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 이소부틸렌 등을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[36] 용어 '알콕시(alkoxy)'는 달리 정의하지 않는 한 알킬옥시를 의미하고, 그 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 등을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[37] 용어 '할로알킬(haloalkyl)'은 -RX(X는 하나 이상의 할로겐(F, Cl, Br, 또는 I 등))을 의미할 수 있으며, 즉, "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐이 치환된 알킬 형태일 수 있다. 예컨대, "$_{1-8}$ 할로알킬"은 트라이플루오로메틸, 또는 다이플루오로메틸 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[38] 용어 '사이클로알킬(cycloalkyl)'은 달리 정의하지 않는 한 포화 또는 불포화 지방족 고리를 의미한다. 또한, 고리를 이루는 원자는 3 내지 12개일 수 있다. 전형적인 사이클로알킬 그룹에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이 포함되지만, 이들 만으로 한정되는 것은 아니다.

[39] 용어 '헤테로사이클로알킬(heterocycloalkyl)'은 달리 정의하지 않는 한 N, O 및 S로 이루어진 그룹에서 선택된 헤테로 원자를 1 내지 3개 포함하는 상기 정의된 사이클로알킬을 의미한다. 헤테로사이클로알킬은 단일고리이거나, 스피로(spiro) 고리, 다리(bridged) 고리 또는 융합(fused) 고리와 같은 다중고리일 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 예로는 피롤리딘, 피페리딘,

테트라하이드로피란, 옥세탄, 싸이오피란 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[40] 용어 '아릴(aryl)'은 공유 파이 전자계를 가지는 적어도 하나의 환을 포함하며, 예를 들어 모노사이클릭 또는 융합환 폴리사이클릭(즉, 탄소원자들의 인접한 쌍들을 나눠 가지는 링들) 그룹을 포함한다. 즉, 본 명세서에서 아릴은 달리 정의하지 않는 한 페닐, 나프틸 등을 포함하는 4~10원, 바람직하게는 6~10원 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환을 의미한다.

[41] 용어 '헤테로아릴(heteroaryl)'은 달리 정의하지 않는 한 N, O 및 S로 이루어진 그룹에서 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 포함하고, 벤조 또는 C_{3-8} 사이클로알킬과 융합될 수 있는 방향족 3~10원 환, 바람직하게는 4~8원 환, 더욱 바람직하게는 5~6원 환을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티아졸, 옥사졸, 티오펜, 퓨란, 피롤, 이미다졸, 이소옥사졸, 이소티아졸, 피라졸, 트리아졸, 트리아진, 티아디아졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 비사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌, 인돌린, 벤조티오펜, 벤조퓨란, 벤즈이미다졸, 벤족사졸, 벤즈이속사졸, 벤즈티아졸, 벤즈티아디아졸, 벤즈트리아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퓨린, 퓨로피리딘 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[42] 용어 '헤테로사이클'은 달리 정의하지 않는 한 N, O 및 S로 이루어진 그룹에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며, 벤조 또는 C_{3-8}사이클로알킬과 융합될 수 있고, 포화되거나 1 또는 2 개의 이중결합을 포함하는 3~10원 환, 바람직하게는 4~8원 환, 더욱 바람직하게는 5~6원 환을 의미한다.
헤테로사이클의 예로는 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 피란, 피페리딘, 모폴린, 티오모폴린, 피페라진, 하이드로퓨란 등을 들 수 있지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[43] 기타 본 명세서에서 사용된 용어와 약어들은 달리 정의되지 않는 한 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 의미로서 해석될 수 있다.

[44] 본 명세서에서, "수화물(hydrate)"은 비공유적 분자간력(non-covalent intermolecular force)에 의해 결합된 화학양론적(stoichiometric) 또는 비화학양론적(non-stoichiometric) 량의 물을 포함하고 있는 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있다. 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 수화물은 비공유적 분자간 힘으로 결합되는 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 물을 포함할 수 있다. 상기 수화물은 1 당량 이상, 바람직하게는, 1 당량 내지 5 당량의 물을 함유할 수 있다. 이러한 수화물은 물 또는 물을 함유하는 용매로부터 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 결정화시켜 제조될 수 있다.

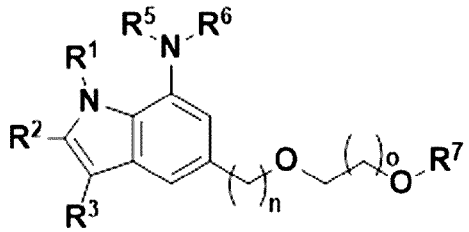
[45] 본 명세서에서, "용매화물(solvate)"은 비공유적 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 량의 용매를 포함하고 있는 본 발명의 화합물

또는 그것의 염을 의미할 수 있다. 그에 관한 바람직한 용매들로는 휘발성, 비독성, 및/또는 인간에게 투여되기에 적합한 용매들이 있다.

[46] 본 명세서에서, "이성질체(isomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구조적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미할 수 있다. 이러한 이성질체에는 호변이성질체(tautomer) 등의 구조이성질체와, 비대칭 탄소 중심을 가지는 R 또는 S 이성질체, 기하이성질체(트랜스, 시스) 등의 입체 이성질체, 광학 이성질체(enantiomer)가 모두 포함된다. 이들 모든 이성질체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.

[47] 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는, 화합물일 수 있다.

[48] [화학식 2]

[49] 

[50] 상기 화학식 2에서 R^1 내지 R^3, R^5 내지 R^7, n 및 o는 각각 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[51]

[52] 화학식 1의 화합물의 일 양태에 따르면,

[53] R^1은 수소 또는 C_{1-6}알킬이고,

[54] R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 수소, 5 내지 8원자의 아릴, N, O, 및 S 중 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 8원자의 헤테로아릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6} 알콕시이고, R^2 및 R^3가 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬, -P(=O)(C_{1-6}알킬)$_2$, 및 C_{1-6}알키닐-OH 중 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며,

[55] R^4는 C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬렌-O-R^7 이고,

[56] R^7은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬이며,

[57] R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{3-7}사이클로알킬, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬, -$(CH_2)_m$-C_{3-7}사이클로알킬, -$(CH_2)_m$-C_{3-7} 헤테로사이클로알킬, 5 내지 8원자의 아릴, 벤질, N, O, 및 S 중 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 8원자의 헤테로아릴 또는 -$(CH_2)_m$-5 내지 8원자의 헤테로아릴이거나, 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 N, O, 및 S 중 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 C_{3-7}헤테로사이클로알킬, N, O, 및 S 중 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 10원자의 헤테로아릴 또는 C_{1-6} 알킬이민을 형성하며, m 은 1 내지 4의 정수이며,

[58] R^5 및 R^6는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알킬, 할로겐, -OH, 옥소(=O), -C(=O)-C_{1-6}알킬, -C(=O)O-C_{1-6}알킬, -C(=O)NH-5 내지 8원자의 아릴 및 -S(=O)$_2$-C_{1-6}알킬로

이루어지는 군에서 선택되는 치환기 R^8으로 하나 이상 치환되거나 비치환되고,

[59] R^8은 할로겐 및 C_{1-6}할로알킬에서 선택되는 치환기R^9로 하나 이상 치환되거나 비치환될 수 있다.

[60] 화학식 1의 화합물에서, R^1은 수소 또는 C_{1-6}알킬일 수 있고, 바람직하게는 수소 또는 C_{1-3}알킬일 수 있다.

[61] 일 구체 양태에서, R^1이 C_{1-8}알킬인 경우, R^5 및 R^6중 어느 하나는 수소이고, 다른 하나는 C_{3-10}사이클로알킬 또는 C_{3-10}헤테로사이클로알킬일 수 있다.

[62] 화학식 1의 화합물에서, R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 수소, 5 내지 10원자의 아릴, 5 내지 10원자의 헤테로아릴, C_{1-8}알킬, 또는 C_{1-8}알콕시일 수 있으며, 바람직하게는 수소, 5 내지8원자의 아릴, 또는 C_{1-6}알킬일 수 있다.

[63] 여기서, R^2 및 R^3가 5 내지 10원자의 아릴 또는 5 내지 10원자의 헤테로아릴인 경우, R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 할로겐, C_{1-8}알킬, $-P(=O)(C_{1-8}$알킬$)_2$, 및 C_{1-8} 알키닐-OH 중 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[64] 일 구체 양태에서, R^2는 수소 또는 5 내지 10원자의 아릴일 수 있고, 아릴은 할로겐, C_{1-8}알킬, $-P(=O)(C_{1-8}$알킬$)_2$, 및 C_{1-8}알키닐-OH 중 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[65] 일 구체 양태에서, R^3는 수소, 5 내지 10원자의 아릴, 또는 C_{1-8}알킬일 수 있고, 구체적으로 R^3는 수소, 페닐, 또는 메틸일 수 있다.

[66] 일 구체 양태에서, R^2및 R^3 중 어느 하나가 수소인 경우, 다른 하나는 5 내지 10원자의 아릴, 5 내지 10원자의 헤테로아릴, C_{1-8}알킬, 또는 C_{1-8}알콕시일 수 있다.

[67] 일 구체 양태에서, R^2 는 5 내지 10원자의 아릴이고, R^3는 수소일 수 있다.

[68] 일 구체 양태에서, R^2는 수소이고, R^3는 C_{1-8}알킬 또는 5 내지 10원자의 아릴일 수 있다.

[69] 화학식 1의 화합물에서, R^4는 C_{1-8}알킬렌-O-C_{1-8}알킬렌-O-R^7 이고, R^7은 C_{1-8}알킬 또는 C_{1-8}알킬렌-O-C_{1-8}알킬일 수 있다.

[70] 일 구체 양태에서, R^4는 $-(CH_2)_n$-O-CH_2-$(CH_2)_o$-O-R^7 이고, n 및 o는 1 내지 4의 정수 일 수 있으며, 보다 구체적으로 n 및 o는 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수일 수 있다.

[71] 일 구체 양태에서, R^7은 C_{1-4}알킬 또는 C_{1-3}알킬렌-O-C_{1-3}알킬일 수 있다.

[72] 화학식 1의 화합물에서, R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 수소, C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{3-10}사이클로알킬, C_{3-10}헤테로사이클로알킬, $-(CH_2)_m$-C_{3-10}사이클로알킬, $-(CH_2)_m$ -C_{3-10}헤테로사이클로알킬, 5 내지 10원자의 아릴, 벤질, 5 내지 10원자의 헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_m$-5 내지 10원자의 헤테로아릴이거나, 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 C_{3-10}헤테로사이클로알킬, 5 내지 10원자의 헤테로아릴 또는 C_{1-8}알킬이민을 형성할 수 있다. 여기서 m 은 1 내지 4의 정수일 수 있다.

[73] 일 구체 양태에서, R^5 및 R^6 중 어느 하나가 수소이고, 나머지 하나가 C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{3-10}사이클로알킬, C_{3-10}헤테로사이클로알킬, $-(CH_2)_m$-C_{3-10} 사이클로알킬, $-(CH_2)_m$-C_{3-10}헤테로사이클로알킬, 5 내지 10원자의 아릴, 벤질, 5

내지 10원자의 헤테로아릴 또는 -$(CH_2)_m$-5 내지 10원자의 헤테로아릴이고, m 은 1 내지 4의 정수일 수 있다. 여기서 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S 중 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

[74] R^5 및 R^6의 다른 구체 양태에서, R^5 및 R^6은 동시에 C_{3-7}사이클로알킬, 특히, 비치환된 사이클로펜틸, 또는 비치환된 사이클로부틸일 수 있다.

[75] 일 구체 양태에서, R^5 및 R^6은 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 C_{3-10} 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{1-8}알킬이민을 형성할 수 있으며, 구체적으로, C_{3-7} 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{2-5}알킬이민을 형성할 수 있고, 보다 구체적으로, 몰포리노, 피페리딘일, 또는 프로판-2-이민을 형성할 수 있다. 여기서, C_{2-5} 알킬이민은 C_{1-8}할로알킬로 치환될 수 있다.

[76] 일 구체 양태에서, R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 수소, 테트라하이드로피란, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, -CH_2-테트라하이드로피란일, 테트라하이드로푸란일, 옥세탄일, 사이클로부틸, C_{1-8}알킬, -CH_2-사이클로펜틸, -CH_2-사이클로프로필, 사이클로헥실, 벤질, 피페리딘일, 티안일(thianyl), -CH_2 -티에닐, 또는 -CH_2-피리딘일일 수 있다.

[77] 화학식 1의 화합물에서, R^5 및 R^6는 C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{1-8}할로알킬, 할로겐, -OH, 옥소(=O), -C(=O)-C_{1-8}알킬, -C(=O)O-C_{1-8}알킬, -C(=O)NH-5 내지 10원자의 아릴 및 -$S(=O)_2$-C_{1-8}알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기 R^8으로 하나 이상 치환되거나 비치환될 수 있다.

[78] 일 구체 양태에서, 치환기 R^8은 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알킬, 할로겐, -OH, 옥소(=O), -C(=O)-C_{1-6}알킬, -C(=O)O-C_{1-6}알킬, -C(=O)NH-5 내지 8원자의 아릴 및 -$S(=O)_2$-C_{1-6}알킬로 이루어지는 군에서 선택될 수 있다.

[79] 일 구체 양태에서, R^5 및 R^6 중 하나 이상이 C_{1-8}알킬인 경우, 치환기 R^8은 C_{1-8} 알콕시 또는 C_{1-8}할로알킬 일 수 있다.

[80] 일 구체 양태에서, R^5 및 R^6 중 하나 이상이 C_{3-10}사이클로알킬, 또는 C_{3-10} 헤테로사이클로알킬인 경우, 치환기 R^8은 C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{1-8}할로알킬, 할로겐, -OH, 옥소(=O), -C(=O)-C_{1-8}알킬, -C(=O)O-C_{1-8}알킬, -C(=O)NH-5 내지 10원자의 아릴 및 -$S(=O)_2$-C_{1-8}알킬로 이루어지는 군에서 선택될 수 있다.

[81] 일 구체 양태에서, R^5 및 R^6 중 하나 이상이 N의 헤테로원자를 포함하는 C_{3-10} 헤테로사이클로알킬인 경우, 치환기 R^8은 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알킬, 할로겐, -OH, 옥소(=O), -C(=O)-C_{1-6}알킬, -C(=O)O-C_{1-6}알킬, -C(=O)NH-5 내지 8원자의 아릴 및 -$S(=O)_2$-C_{1-6}알킬로 이루어지는 군에서 선택될 수 있고, 또는

[82] R^5 및 R^6 중 하나 이상이 S의 헤테로원자를 포함하는 C_{3-10} 헤테로사이클로알킬인 경우, 치환기 R^8은 옥소(=O)일 수 있다.

[83] 화학식 1의 화합물에서, R^8은 할로겐 및 C_{1-8}할로알킬에서 선택되는 치환기R^9로 하나 이상 치환되거나 비치환될 수 있다. 구체적으로, R^8이 -C(=O)NH-5 내지 10원자의 아릴인 경우, R^8은 할로겐 및 C_{1-8}할로알킬에서 선택되는 치환기R^9로 하나 이상 치환되거나 비치환될 수 있다.

[84] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다:

[85] <1>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민; <2>N-사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <3>N,N-다이사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <4>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-1H-인돌-7-아민; <5>4-[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]몰포린; <6>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로푸란-3-일-1H-인돌-7-아민; <7>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(옥세탄-3-일)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <8>N-사이클로부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <9>N,N-다이사이클로부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <10>N-사이클로부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-1-메틸-2-페닐-인돌-7-아민; <11>N-(2,2-다이메틸프로필)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <12>N-(사이클로펜틸메틸)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <13>N-사이클로헥실-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <14>N-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <15>N-아이소부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <16>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-프로필-1H-인돌-7-아민; <17>N-부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <18>N-(2-에틸부틸)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <19>N-아이소펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <20>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-sec-부틸-1H-인돌-7-아민; <21>N-(사이클로프로필메틸)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <22>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-메틸부틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <23>N-(1-에틸프로필)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <24>(E,Z)-1,1,1-트리플루오로-N-[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]프로판-2-이민; <25>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)-1H-인돌-7-아민; <26>N-(1,2-다이메틸프로필)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <27>N-아이소프로필-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <28>N-벤질-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <29>tert-부틸-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트; <30>1-[4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딜]-1-에탄온; <31>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-메틸술포닐-4-피페리딜)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

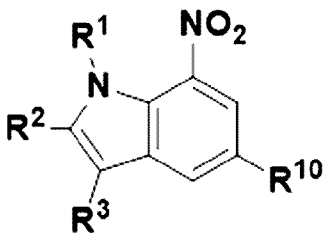
<32>N-(1,1-다이옥소티안-4-일)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<33>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-옥소티안-4-일)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<34>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-메틸-4-피페리딜)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<35>5-(2-에톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민; <36>N-사이클로펜틸-5-(2-에톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<37>N-사이클로펜틸-5-(2-아이소프로폭시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<38>5-(2-아이소프로폭시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민;
<39>N-사이클로펜틸-5-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시메틸]-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<40>5-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시메틸]-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민;
<41>N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복사미드;
<42>N-(3,5-다이클로로페닐)-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복사미드;
<43>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-(2-티에닐메틸)-1H-인돌-7-아민;
<44>에틸
4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트; <45>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-(4-피리딜메틸)-1H-인돌-7-아민;
<46>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(2-메톡시에틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<47>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(3-메톡시프로필)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<48>2-(3-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민;
<49>N-사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-메틸-1H-인돌-7-아민;
<50>5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-메틸-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민; <51>N-사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-페닐-1H-인돌-7-아민; 및
<52>5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민;
<53>5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1-메틸-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민;
<54>2-(4-브로모페닐)-N-사이클로펜틸-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-7-아민;
<55>2-(4-브로모페닐)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민;
<56>(4-(7-(사이클로펜틸아미노)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-2-일)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드;
<57>(4-(5-((2-메톡시에톡시)메틸)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노-1H-인돌-2-일)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드;

<58>4-(4-(7-(사이클로펜틸아미노)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-2-일)페닐)-2-메틸뷰-3-인-2-올;
<59>4-(4-(5-((2-메톡시에톡시)메틸)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1H-인돌-2-일)페닐)-2-메틸부트-3-인-2-올;
<60>5-((2-메톡시에톡시)메틸)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2-(p-톨릴)-1H-인돌-7-아민;
<61>N-사이클로펜틸-5-((3-메톡시프로폭시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<62>5-((3-메톡시프로폭시)메틸)-N-(옥세탄-3-일)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<63>5-((3-메톡시프로폭시)메틸)-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민;
<64>5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-N-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-7-아민;
<65>5-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민;
<66>N-사이클로펜틸-5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<67>5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민; <68>5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-7-(피페리딘-1-일)-1H-인돌;
<69>4-((5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일)아미노)사이클로헥산-1-올; 및
<70>4-((5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일)아미노)-1-메틸사이클로헥산-1-올.

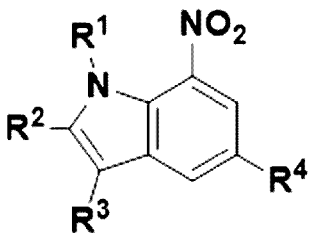
[86] 본 발명은 또한, 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다. 이하, 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 화학식 1의 화합물의 제조방법을 예시적인 반응식에 기초하여 설명한다. 그러나 본 발명이 속한 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 화학식 1의 구조를 바탕으로 다양한 방법에 의해 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있으며, 이러한 방법들은 모두 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 해석되어야 한다. 즉, 본 명세서에 기재되거나 선행기술에 개시된 여러 합성법들을 임의로 조합하여 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있으며, 이는 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해되고, 화학식 1의 화합물의 제조방법이 하기 설명된 것으로 제한되는 것은 아니다.

[87] 먼저, 화학식 1의 화합물의 제조 방법은 화학식 3의 화합물 및 $HO\text{-}C_{1\text{-}8}$ 알킬렌-O-R_7을 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계, 화학식 4의 화합물을 환원시키는 단계 및 환원된 화학식 4의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

[88] [화학식 3]

[89] 

[90] [화학식 4]

[91] 

[92] 상기 식에서R^1 내지 R^7 는 각각 본 명세서에서 정의한 것과 동일하고, R^{10}은 -C_{1-8} 알킬렌-LG이며, LG는 이탈기이다. 여기서, 이탈기는 할로겐, 설폰산 에스터, 또는 알콕시 등의 작용기일 수 있으며, 화학식 3의 화합물로부터 이탈기가 이탈되어 화학식 4의 화합물을 제조할 수 있는 작용기이면 제한되지 않는다.

[93] 화학식 3의 화합물 및 HO-C_{1-8}알킬렌-O-R_7을 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계는 염기를 사용하면서 화학식 3의 화합물의 이탈기가 HO-C_{1-8} 알킬렌-O-R_7에 의해 치환되어 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계일 수 있다. 여기서 염기는 Et_3N, DIPEA, DBU, NMP, 또는 K_2CO_3 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[94] 화학식 4의 화합물을 환원시키는 단계는 화학식 4의 화합물의 니트로기를 아민기로 환원하는 단계로, 산 촉매와 금속을 사용하거나, 수소가스 존재하에 금속 촉매를 사용하여 진행할 수 있다. 금속으로는 철, 아연, 리튬, 소듐, 틴(통상적으로, 틴클로라이드)을 사용할 수 있으며, 산 촉매로는 염산, 황산, 질산, 인산등을 사용할 수 있다. 또한, 수소가스 존재하에 금속 촉매를 이용하는 환원 반응에서 사용가능한 금속 촉매로는 팔라듐, 니켈, 플레티늄(platinum), 류테늄(ruthenium), 로듐(rhodium) 등을 언급할 수 있고, 이때 수소가스의 압력은 통상 1~3 기압일 수 있다.

[95] 환원된 화학식 4의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계는 화학식 4의 화합물과 케톤 화합물 또는 알데히드 화합물이 환원성 아민화 반응하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계로, 여기서, 환원성 아민화 반응은 $NaBH(OAc)_3$ 또는 $NaBH_3CN$를 사용할 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[96] 여기서 케톤 화합물 또는 알데히드 화합물은 화학식 4의 화합물의 아민기와 반응하여 화학식 1의 화합물과 같이 R^5 및 R^6 치환기를 형성할 수 있고, 옥소(=O)기를 갖는 케톤 또는 알데히드 화합물이라면 제한되지 않는다.

[97] 예를 들어, 케톤 화합물로 사이클로펜탄온을 사용한 경우, R^5 및 R^6 중 하나 이상이 사이클로펜틸인 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다.

[98] 또한, 각 제조 단계에서 반응이 원활히 진행되는 조건이라면, 상기 조건에 제한되지 않을 수 있다.

[99] 한편, 화학식 3의 화합물을 제조하는 방법은 WO 2009-025478 A1에 기재되어 있다. 그 예로, 이탈기가 할로겐인 화학식 3의 화합물은 카르복실산 또는 에스테르를 환원시켜 하이드록시알킬을 형성한 후 하이드록시기의 할로겐화 반응에 의해 제조될 수 있다.

[100] 본 발명은 또한 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[101] 구체적으로, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[102] 상기 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환은 급성/만성 간 질환 (예를 들어 간염, 간섬유화, 간경변), 퇴행성 신경질환 (예를 들어 치매, 파킨슨병, 헌팅톤병), 허혈성 심장질환, 재관류 손상, 허혈성 뇌졸중 또는 허혈성 손상, 췌장염, 박테리아성/바이러스성 패혈증, 당뇨병 또는 당뇨병성 합병증, 당뇨병성 혈관 질환 [이들 당뇨병은 특히, 췌장세포 파괴 물질들에 기인하며, 바이러스, 고혈당, 지방산, 다이어트, 독소, 스트렙토조토신 (streptozotocin) 등에 의해 매개된다], 괴사성 프로콜리티스 (necrotizing procolitis), 낭포성 섬유증, 류마티스성 관절염, 퇴행성 관절염, 신증, 박테리아 감염, 바이러스 감염 (예를 들어 HIV), 다발성 경화증, 백혈병, 림프종, 신생아 호흡곤란증후군, 질식, 결핵, 자궁내막증, 혈관무력증, 건선, 동상, 스테로이드처리 합병증, 회저병, 압통, 혈색소뇨증, 화상, 고열증, 크론씨병, 셀리악병, 구획증후군, 나상맥 손상, 사구체신염, 신부전, 근이양증, 대사성 유전질환, 마이코플라즈마 질환, 탄저병, 앤더슨병, 선천성 마이토콘드리아병, 페닐케톤뇨증, 태반경색, 매독, 무균성 괴사 등을 포함한다. 또한 약물 및 독성 물질에 의한 세포괴사 및 관련 질환으로는 알코올 중독 및 코카인, 약물 (예를 들어 파라세타몰 (paracetamol), 항생제, 항암제, 아드리아마이신 (adriamycin), 퓨로마이신 (puromycin), 블레오마이신 (bleomycin), NSAID, 사이클로스포린 (cyclosporine), 화학독소 (예를 들어 사염화탄소, 시아니드, 메탄올, 에틸렌 글리콜), 독가스, 농약, 중금속 (예를 들어 납, 수은, 카드뮴)에의 노출 및/또는 이들의 투여 및/또는 자가투여와 관련된 괴사, 방사능/UV에의 노출에 의한 손상 및 이와 관련된 세포괴사로 구성된 그룹에서 선택된다.

[103] 또한 상기 화학식 1의 화합물은 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환 중, 추가적으로 급성/만성 신장질환, 외상성뇌손상, 퇴행성 신경질환인 루게릭병, 괴사성 대장염 (necrotizing colitis), 바이러스 감염 (예를 들어 SARS-CoV), 건선 및 알러지성 피부염을 포함하는 피부질환, 장기보존/장기이식(한국

등록특허10-1098583, 10-1941004 참조) 등에서도 예방 또는 치료 및 개선 효과를 나타낼 것으로 예상된다.

[104] 또한 화학식 1의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 세포 내 칼슘 조절의 기능을 가지고, 비정상적 세포내 칼슘 레벨에 의한 ER 스트레스 및 미토콘드리아 기능 이상을 개선할 수 있다.

[105] 또한 화학식 1의 화합물은 페롭토시스 유발 물질인 에라스틴, 글루타메이트, 또는RSL3 등에 의한 펜톤반응 및 GPX4 경로 방해로 나타나는 지질 과산화물 축적에 의한 페롭토시스를 통한 세포 사멸을 억제할 수 있다.

[106] 따라서 화학식 1의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 비조절성 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환에 대한 예방 또는 치료 및 개선 효과를 나타낼 수 있다. 관련 질환은 다음과 같다:

[107] 급성폐장애신드롬/급성 폐질환, 폐렴, 결핵, 천식, 폐동맥 고혈압, 만성폐쇄성 폐질환 (chronic obstruction pulmonary disease), 특발성 폐섬유화증 (idiopathic pulmonary fibrosis) 및 낭포성 폐섬유화증 (cystic fibrosis)을 포함하는 염증성 폐질환 (chronic Inflammatory pulmonary disease)(Mitochondrial dysfunction in fibrotic diseases. *Cell Death Discov. 2020 Sep 5;6:80.* Mitochondrial dysfunction in lung aging and diseases. *Eur Respir Rev. 2020 Oct 15;29(157):200165.* 참조, 한국 등록 특허 10-1636563 참조)

[108] 탈수초화 (demyelination)와 근위축측삭경화증 (ALS; amyotrophic lateral sclerosis)를 포함하는 탈수초질환, 폐동맥고혈압을 포함하는 고혈압, 뇌졸중, 프라이온 질병 (prion disease), 뇌전증, 운동실조 (ataxia), 편두통, 인지력 감퇴, 발작, 떨림, 정신질환 (예를 들어 우울증) (Neuronal and glial calcium signaling in Alzheimer's disease. *Cell Calcium. Oct-Nov 2003;34(4-5):385-97.* Mitochondrial disorders: challenges in diagnosis & treatment. *Indian J Med Res. 2015 Jan;141(1):13-26.* 참조)

[109] 인슐린저항성, 고지혈증, 죽상동맥경화증 (atherosclerosis), 크론병과 궤양성결장염을 포함하는 염증성 장질환 (IBD; inflammatory bowel disease), 각종 암 및 암의 전이 (reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease. *Antioxid Redox Signal. 2014 Jul 20;21(3):396-413.* 참조)

[110] 시각장애 관련 질병 (예를 들어 황반변성, 색소 망막염, 시신경병, 백내장, 녹내장), 빈혈, 담즙울혈 (cholestasis), 부갑상선 기능저하증, 범혈구 감소증, 췌장 장애, 젖산 산증 (lactic acidosis), 젖산혈증 (lactacidaemia), 청력손실, 저신장, 장폐색증, 심장 전도 결함 (cardiac conduction defect), 심장근육병증 (cardiomyopathy), 심근경색, 심부전, 자궁내막증, 불임, 조기 갱년기(Mitochondrial diseases: the contribution of organelle stress responses to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol. 2018 Feb;19(2):77-92.* Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med. 1995 Sep 7;333(10):638-44.* Mitochondrial injury and dysfunction in hypertension-induced cardiac damage. *Eur*

Heart J. 2014 Dec 7; 35(46): 3258-3266. 참조)

[111] 림바그리드/베커 근위측증 (GGMD/BMD; limbar gride/Becker muscular dystrophy)와 뒤센 근위축증 (DMD; Duchenne muscular dystrophy)을 포함하는 근위측증 질환(Duchenne muscular dystrophy is associated with the inhibition of calcium uniport in mitochondria and an increased sensitivity of the organelles to the calcium-induced permeability transition. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020 May 1;1866(5):165674.* 참조)

[112] 노화 및 노화관련 질환(Interrelation between ROS and Ca2+ in aging and age-related diseases. *Redox Biology. 2020 ;6:101678.* 참조).

[113] 화학식 1의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 간 보호 및 간 기능 개선 효과를 나타낼 뿐아니라 지방간, 간섬유화 및 간경변 등의 만성 간 질환, 바이러스 또는 약물로 인한 간염 등과 같은 급, 만성 간 질환의 예방 또는 치료 효과를 나타낸다. 또한, 그 결과로서 문맥 고혈압 (portal hypertension) 등의 간 질환 합병증을 예방 또는 치료할 수 있지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 더욱 특히, 본 발명에 따른 의약 조성물은 또한, 간이식, 알콜성 또는 비알콜성 지방간 (한국 등록특허10-2006247 참조), 간섬유증, 간경변, 바이러스 또는 약물로 인한 간염 중에서 선택된 간 질환의 치료 또는 예방에 효과적이며, 알콜성 급, 만성 간 질환에 효과적이다. 또한, 본 발명에 따른 조성물은 지방산으로부터 유래된 지방간 또는 지방간으로부터 유래된 급, 만성 간질환의 치료 또는 예방에 효과적이다.

[114] 화학식 1의 화합물은 줄기세포를 배양하는 단계를 포함하여 줄기세포 유래 심근세포의 분화 효율 및 성숙도를 증진시킬 수 있다.

[115] 또한, 화학식 1의 화합물은 점막염 예방 및 치료 용도로도 사용 가능하다.

[116] 보다 구체적으로, 화학식 1의 화합물은 허혈성 심장질환, 심장 전도 결함, 심장근육병증, 심근경색, 심부전 등의 심장 질환, 치매, 파킨슨병, 루게릭병 등의 퇴행성 뇌질환, 신장의 허혈-재관류 손상 및 섬유화 억제, 급성 및 만성 호흡기 질환 및 황반변성 등을 예방 또는 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[117] 본 명세서에서, "치료"란 발병 증상을 보이는 객체에 사용될 때 질병의 진행을 중단 또는 지연시키거나, 이의 증상을 역전 또는 완화시키는 것을 의미하며, "예방"이란 발병 증상을 보이지는 않지만 그러한 위험성이 높은 객체에 사용될 때 발병 징후를 중단 또는 지연시키는 것을 의미한다.

[118] 본 발명에서 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 대상체에 소정의 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 의미한다.

[119] 본 발명에서, 상기 "약학적 조성물(pharmaceutical composition)"은 본 발명의 화합물과 함께 필요에 따라 약학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다.

[120] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를

사용하여 제조된다.

[121] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 제조된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용 액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[122] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[123] 또한, 본 발명의 화학식 1의 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01-35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 ㎏인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7-2500 ㎎/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[124] 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여되거나, 사용중인 다른 치료제와 병용 투여되어 사용할 수 있다.

[125] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 이를 필요로 하는 대상에게 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함하는 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[126] 본 발명에서, 상기 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환은 지질 과산화(lipid peroxidation)를 수반하는 것일 수 있다.

[127] 본 발명에서, “지질 과산화”는 지방, 오일, 왁스, 스테롤(sterols), 트리글리세라이드 등의 산화적인 분해를 의미하고, 지질 과산화는 다양한 퇴행성 질환 발병의 주요 원인 중 하나로 여겨지고 있다.

[128] 본 발명에서, 상기 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환은 구체적으로, 퇴행성 신경질환, 간질환(liver disease), 신장 질환, 뇌졸중, 심근경색증, 안 질환(ocular disease) 또는 폐 질환(lung disease)일 수 있다.

[129] 상기 퇴행성 신경질환은 알츠하이머 질환(Alzheimer's Disease), 파킨슨병(Parkinson's Disease), 간질(Epilepsy), 헌팅턴병(Huntington's Disease),

루게릭병(Amyotrophic lateral sclerosis), 프리드리히 실조증(Friedreich's ataxia), 다발성 경화증(Multiple sclerosis), CMT(Charcot-Marie-Tooth) 질환, 루이소체 치매(Dementia with Lewy Bodies) 및 외상성 뇌손상(Traumatic Brain Injury)에서 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[130] 본 발명의 다른 측면은, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 이를 필요로 하는 대상에게 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 페롭토시스를 억제하는 방법을 제공한다.

[131] 본 발명에서, 화학식 1의 화합물은 페롭토시스 유발 물질인 에라스틴, 글루타메이트 또는 RSL3 등에 작용하여 페롭토시스를 방해 또는 억제할 수 있고, 이를 통한 세포 사멸을 억제할 수 있다.

[132] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포의 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS)를 억제하는 방법을 제공한다.

[133] 본 발명에서 "활성 산소종(reactive oxygen species, ROS)"은 산소를 함유하는, 자유 라디칼과 같은, 화학적 활성 분자를 의미하고, 활성 산소종의 예로는 산소 이온 및 퍼옥사이드를 들 수 있다. 페롭토시스는 활성 산소종이 철 의존적으로 급격하게 축적되는 것을 특징으로 하는데, 화학식 1의 화합물은 활성 산소종을 억제함으로써, 페롭토시스를 억제할 수 있다.

[134] 본 발명에서 상기 투여가 필요한 "대상"는 포유동물 및 비-포유동물을 모두 포함할 수 있다. 여기서, 상기 포유동물의 예로는 인간, 침팬지 또는 원숭이 종과 같은 비-인간 영장류, 소, 말, 양 등과 같은 축산 동물 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[135] 본 발명의 또 다른 측면은, 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료에 있어서의 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 이성질체, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하는 것이다.

[136] 본 발명의 용도 및 예방 또는 치료 방법은 상기 약학적 조성물의 내용을 준용할 수 있다.

발명의 효과

[137] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 심장, 신장, 신경, 망막, 간, 또는 폐 세포와 같은 다양한 세포에서 세포 괴사 저해 효능을 나타낼 수 있으며, 특히 페롭토시스를 효율적으로 억제할 수 있다.

[138] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 혈장과 뇌 내에서 우수한 약동학 값을 나타낼 수 있다.

[139] 이에 따라 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 다양한 세포의 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[140] 도 1 은 실험예 2에 따라 t-BHP 처리 조건에서의 실시예 2의 화합물의 칼슘 농도 조절 효과 그래프를 나타낸 것이다.

[141] 도 2는 실험예 9에 따라 실시예 2 화합물의 경구 투여 시 시간 대 평균 혈장과 뇌 내 농도 그래프 (ICR 마우스, 10 mg/kg)를 나타낸 것이다.

[142] 도 3은 실험예 9에 따라 비교예 화합물의 경구 투여 시 시간 대 평균 혈장과 뇌 내 농도 그래프 (ICR 마우스, 10 mg/kg)를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 형태

[143] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[144] **[실시예]**

[145] 하기 제조예는 본 발명에 따른 실시예 화합물의 합성에 필요한 중간체 제조를 보다 구체적으로 설명한다. 하기 제조예 및 실시예에 사용된 약어는 다음과 같다.

[146] Ac: 아세틸

[147] ACN: 아세토나이트릴

[148] BOC: t-부톡시카보닐

[149] Bn: 벤질

[150] Bu: 부틸

[151] DBU: 1,8-다이아자바이사이클로(5,4,0)운데크-7-엔

[152] DCM: 다이클로로메탄

[153] DIBAL-H: 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드

[154] DIPEA: 다이아이소프로필에틸아민

[155] DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘

[156] DMF: N,N-다이메틸포름아마이드

[157] DMSO: 다이메틸술폭사이드

[158] EA: 에틸 아세테이트

[159] EtOH: 에틸 알코올

[160] Et: 에틸

[161] HATU:
(1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄

[162] 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트

[163] Hex: 헥산

[164] EDC: 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드

[165] Me: 메틸

[166] NMM: N-메틸모폴린

[167] NBS: N-브로모석신이미드

[168] NIS: N-아이오도석신이미드

[169] PE: 페트롤륨 에테르

[170] Pd(dppf)Cl2: [1,1′비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라디움(II)

[171] Ph: 페닐

[172] TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드

[173] TEA: 트라이에틸아민

[174] TFA: 트라이플루오로아세틱산

[175] THF: 테트라하이드로푸란

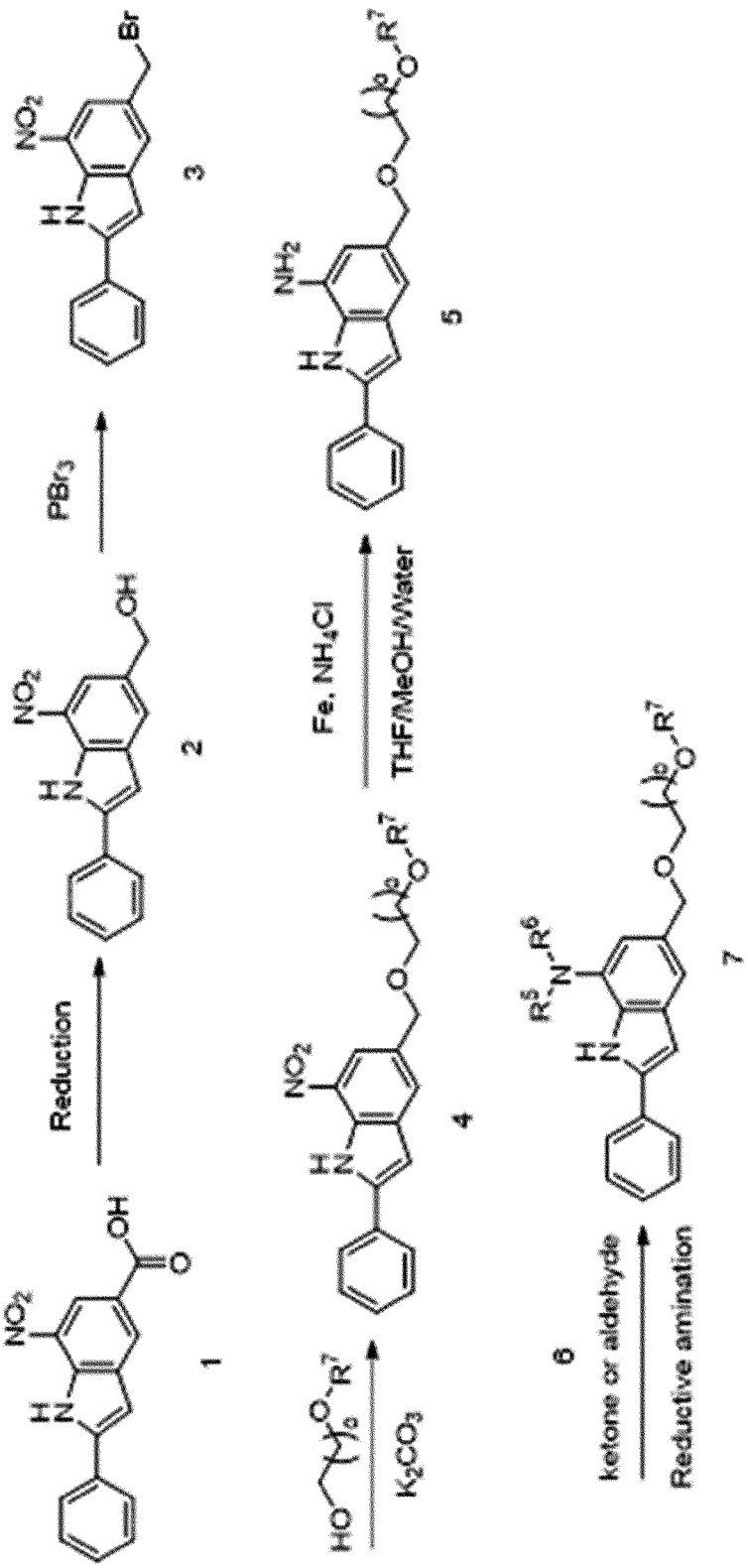
[176] TMS: 트라이메틸실릴

[177]

[178] 본 발명의 실시예 화합물은 하기 반응식 1 또는 2에 따라 제조될 수 있다. 반응식 1은 R^2가 수소 외의 치환기인 경우를 나타낸 것이고, 반응식 2는 R^3가 수소 외의 치환기인 경우를 나타낸 것이다.

[179] **[반응식 1]**

[180]



[181] 상기 반응식**1**에서 화합물 **1**과 **2**는 한국 등록 특허 10-1511771에서 기술한 방법을 따라 합성을 하였다.

[182] PBr_3를 사용하여 얻은 중간체 **3**과 알콕시알킬 알코올($HO\text{-}CH_2(CH_2)_o\text{-}O\text{-}R^7$)과 염기를 사용하여 화합물 **4**를 합성할 수 있다. 염기는 Et_3N, DIPEA, DBU, NMP, K_2

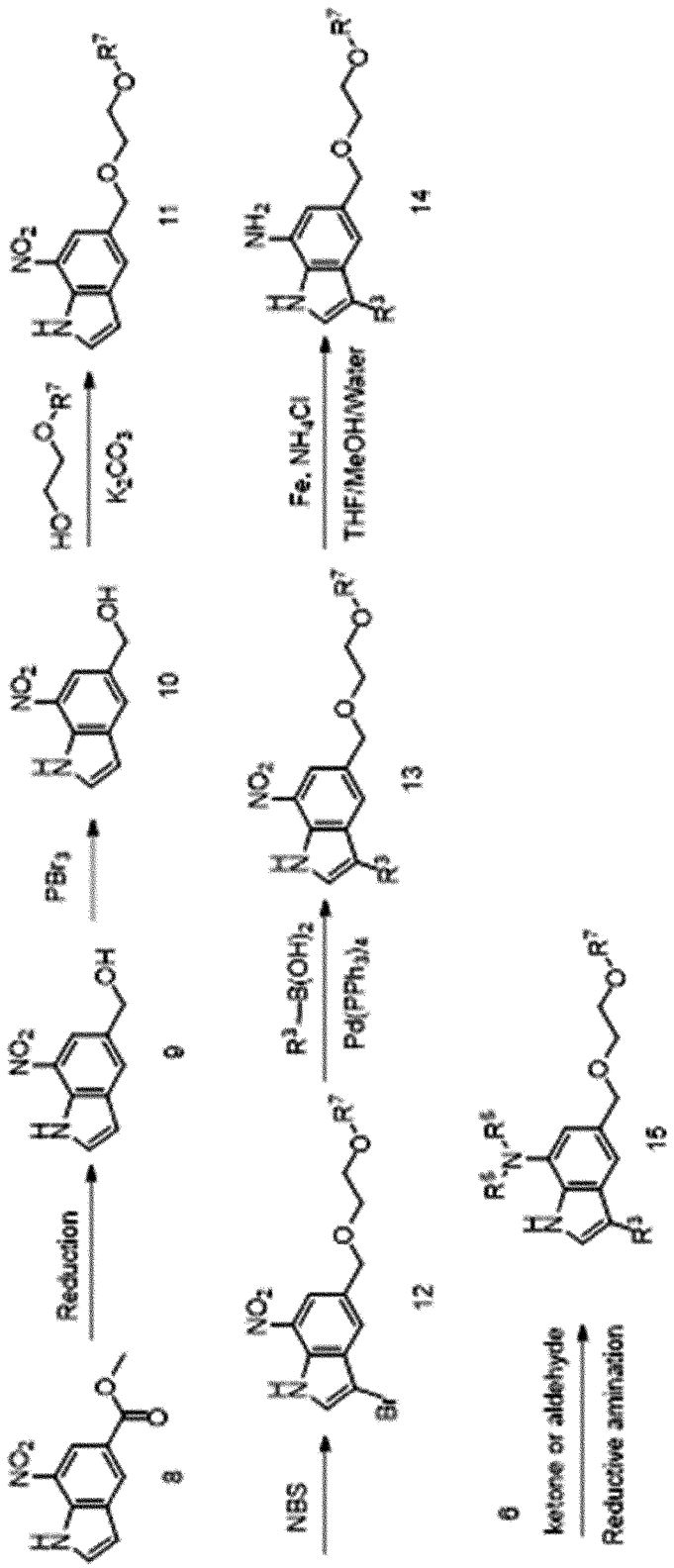
CO_3등을 사용할 수 있다.

[183] 화합물 **4**는 금속과 산 촉매를 사용하거나 수소가스 존재 하에서 금속 촉매를 사용하여 환원 반응을 진행하여 화합물 **5**를 얻을 수 있다. 금속으로는 Fe, Zn, Li, Na 등을 사용할 수 있으며 산 촉매로는 염산, 황산, 질산 같은 무기산이나 AcOH, TFA 같은 유기산 혹은 NH_4Cl 등을 사용할 수 있다. 수소 가스 존재 하에 금속 촉매로 Pd, Ni, Pt, Rt, Rh 등을 사용하여 환원반응을 할 수 있다.

[184] 화합물 **5**와 케톤 화합물이나 알데히드 화합물인 화합물 **6**을 $NaBH(OAc)_3$ 또는 $NaBH_3CN$ 등을 사용하여 환원성 아민화 반응(Reductive amination)에 $NaBH(OAc)_3$으로 화합물 **7**을 얻을 수 있다.

[185] **[반응식 2]**

[186]



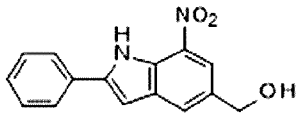
[187] 상기 반응식 2에서 화합물 **8**은 상업적으로 구입가능하며 CN110818609에 따라 얻을 수도 있다. 화합물 8과 통상적인 방법으로 환원(reduction) 과 브롬화(bromination)을 진행하여 얻어진 화합물 **10** 중간체를 반응식 1과 같은 방법으로 2-알콕시에틸 알코올($HO\text{-}CH_2CH_2\text{-}O\text{-}R^7$)과 염기를 사용하여 화합물 **11**

를 얻을 수 있다. NBS를 사용하여 인돌 링의 3번 위치에 브로민을 도입하고 스즈키(Suzuki) 반응으로 R^3으로 치환된 화합물 **13**을 얻고 반응식 1의 화합물 4에서 화합물 5와 7을 얻는 방법과 같은 방법으로 진행하여 화합물 **14**와 **15**를 얻을 수 있다.

[188] 하기 제조예 1 내지 42는 본 발명의 실시예 화합물을 제조하기 위한 중간체 화합물 및 이의 합성방법을 나타낸 것이다.

[189]

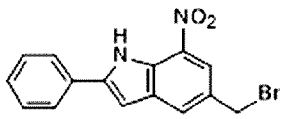
[190] **제조예 1:**
(7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메탄올{(7-nitro-2-phenyl-1H-indol-5-yl)methanol}

[191] 

[192] 7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-카복실 산 (1.0 g, 3.45 mmol)을 THF (10 mL)에 투입하고 0°C로 냉각하였다. 2M BH_3·SMe_2/THF (5.3 mL, 10.6 mmol)을 천천히 적가한 후 같은 온도에서 30분 교반 후 실온으로 승온하여 5 시간 동안 교반하였다. 반응액을 0°C로 냉각하고 1N NaOH 수용액 (10 mL)을 30 분에 걸쳐 천천히 적가하였다. 1 시간 동안 추가로 교반하고 EA를 가하여 2 회 추출 후 유기층을 모아 brine으로 씻어 주었다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 농축 잔사에 EtOH를 가하여 결정화 하고 여과한 후 진공 건조하여 표제 화합물 (770 mg, 71%)을 노란색 고체로 얻었다.

[193] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.08 (br, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.81 (t, 1H).

[194] **제조예 2:**
5-(브로모메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌{5-(bromomethyl)-7-nitro-2-phenyl-1H-indole}

[195] 

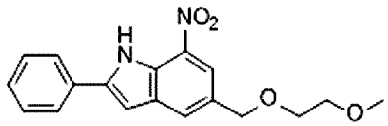
[196] 제조예 1에서 수득한 (7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메탄올 (7.6 g, 28.33 mmol)을 THF (76 mL)에 투입하고 0°C로 냉각하였다. PBr_3 (1.6 mL, 17.0 mmol)을 천천히 적가하고 실온으로 승온하여 2 시간 동안 교반하였다. 반응액을 얼음물에 부어 반응을 종결하고 EA를 가하여 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하였다. 농축잔사에 다이에틸 에테르를 가하여 결정화하고 여과한 후 진공 건조하여 표제 화합물 (7.5 g, 80%)을 노란색 고체로 얻었다.

[197] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.04 (br, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d,

2H), 7.50 (t, 2H), 7.42 (t, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.84 (s, 2H).

[198] 제조예 **3:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌{5-(2-methoxyethoxymethyl)-7-nitro-2-phenyl-1H-indole}

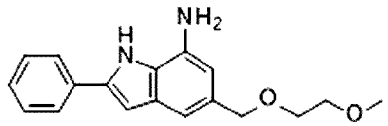
[199] 

[200] 아르곤 대기하에서 2-메톡시에탄올 (156 mL, 과량)에 K_2CO_3 (6.5 g, 47.11 mmol)을 넣고 실온에서 20분 교반하였다. 상온에서 제조예 2에서 수득한 5-(브로모메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 (7.8 g, 23.55 mmol)을 5회에 걸쳐 투입하였다. 상온에서 2 시간 교반하고 TLC로 반응종결 확인 후 물과 EA를 넣고 work-up을 한 후 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조, 여과 농축하였다. 농축잔사를 실리카젤 컬럼크로마토그래피(Hex: EA = 3:1~ 2:1)로 정제하여 표제 화합물 (3.3 g, 43%)을 노란색 고체로 얻었다.

[201] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.06 (br, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.47 (t, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (s, 3H).

[202] 제조예 **4:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[203] 

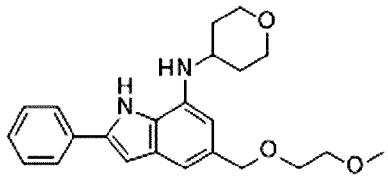
[204] 제조예 3에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 (1.91 g, 5.85 mmol)을 MeOH (20 mL) / THF (6 mL) / H_2O (4 mL) 혼합용액에 녹인 후 Fe 파우더 (3.92 g, 70.23 mmol, 12 eq)와 NH_4Cl (6.26 g, 117 mmol, 20 eq)를 가하고 80° C로 승온하여 18 시간 교반하였다. 반응 완결을 HPLC로 확인한 후 반응혼합물은 상온으로 냉각한 후 셀라이트 패드를 사용하여 여과하였다. 여액에 H_2O (20 mL)을 가하고 EtOAc (50 mL x 2) 로 추출하였다. 유기층은 다시 H_2O (30 mL) 과 brine (20 mL) 로 씻고 $MgSO_4$ 로 건조, 여과 농축하여 표제화합물 (1.43 g, 75%)를 갈색 고체로 얻었으며, 추가정제 없이 다음반응에 사용하였다.

[205] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 10.91 (br, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.18 (br, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.25 (s, 3H).

[206] Mass [M + H] = 297.4 (M +1)

[207] 실시예 **1:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-N-tetrahydropyran-4-yl-1H-indol-7-amine}

[208] 

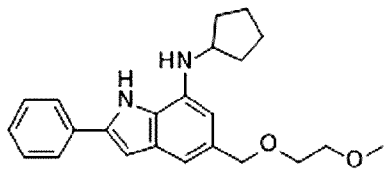
[209] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 (500 mg, 1.69 mmol)에 DCM (50 mL)과 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (187 μL, 2.02 mmol)을 투입하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반하고 $NaBH(OAc)_3$ (1.43 g, 6.75 mmol)을 투입하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반한 후 반응 종결을 확인하고 1N NaOH 수용액 (50 mL)을 투입한 후 1 시간 동안 교반하였다. 층분리하고 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 농축 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제 (Hex/EA, 1/1 + DCM 2%)하여 표제 화합물 (307 mg, 48%)을 연한 갈색 고체로 얻었다.

[210] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 10.94 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 6.77 (two s, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.37 (d, 1H, NH), 4.44 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 6H), 3.25 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.48 (m, 2H).

[211] Mass [M + H] = 381.3 (M +1)

[212] **실시예 2:**

N-사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-cyclopentyl-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[213] 

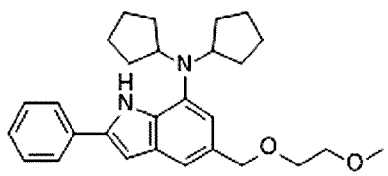
[214] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄온 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[215] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.35 (br s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.61 (m, 4H).

[216] Mass [M + H] = 365.5 (M +1)

[217] **실시예 3:**

N,N-다이사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N,N-dicyclopentyl-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[218] 

[219] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄온 (10 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

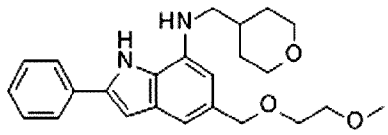
[220] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.73 (br s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.55 (br s, 4H), 3.37 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.32 (m, 8H), 1.32 (m, 4H).

[221] Mass [M + H] = 433.1 (M +1)

[222] 실시예 **4:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-1H-indol-7-amine}

[223]



[224] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-2H-피란-4-카바알데히드를 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

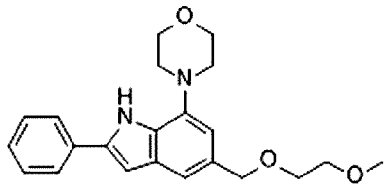
[225] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.41 (br s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.40 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.07 (d, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.41 (m, 2H).

[226] Mass [M + H] = 395.2 (M +1)

[227] 실시예 **5:**

4-[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]몰포린{4-[5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-yl]morpholine}

[228]



[229] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 (50 mg, 0.153 mmol)을 DMF (200 μL)에 용해하고 K_2CO_3 (23 mg, 0.168 mmol)와 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄 (21 μL, 0.168 mmol)을 투입하였다. 80°C로 승온한 후 22 시간 동안 교반하였다. 반응 종결 확인 후 실온으로 냉각하였다. EA와 포화 NH_4Cl 수용액을 가하고 유기층을 분리하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 2/1)하여 표제 화합물 (15 mg, 27%)을 노란색 고체로 얻었다.

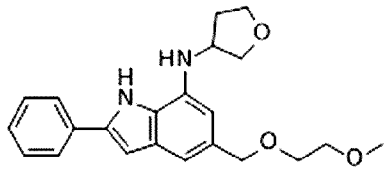
[230] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.37 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.66-3.60 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.13 (br, 4H), 1.85 (br, 4H), 1.66 (m, 2H).

[231] Mass [M + H] = 365.2 (M +1)

[232] 실시예 **6:** 실시예 **4:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로푸란-3-일-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-N-tetrahydrofuran-3-yl-1H-indol-7-amine}

[233]



[234] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로푸란-3-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

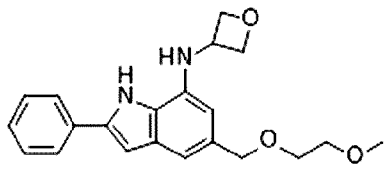
[235] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.92 (br, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.25 (br, 1H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.13 (m, 2H).

[236] Mass [M + H] = 367.1 (M +1)

[237] 실시예 **7:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(옥세탄-3-일)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-N-(oxetan-3-yl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[238]



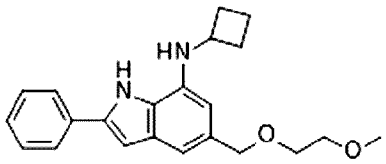
[239] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 옥세탄-3-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[240] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.57 (br, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.55 (m, 5H), 3.59 (m, 4H), 3.38 (s, 3H).

[241] Mass [M + H] = 353.2 (M +1)

[242] 실시예 **8:**

N-사이클로부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-cyclobutyl-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

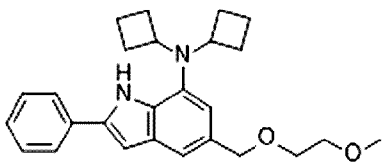
[243] 

[244] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로부탄온 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[245] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.55 (br s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 1.83 (m, 4H).

[246] Mass [M + H] = 351.3 (M +1)

[247] **실시예 9:**
N,N-다이사이클로부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N,N-di(cyclobutyl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

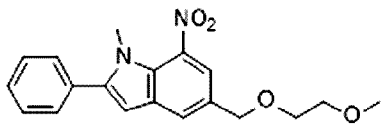
[248] 

[249] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로부탄온 (5 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[250] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.55 (br, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 1.97 (br, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.51 (m, 4H).

[251] Mass [M + H] = 405.4 (M +1)

[252] **제조예 5:**
5-(2-메톡시에톡시메틸)-1-메틸-7-나이트로-2-페닐-인돌{5-(2-methoxyethoxymethyl)-1-methyl-7-nitro-2-phenyl-indole}

[253] 

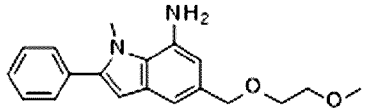
[254] 제조예 3에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 (200 mg, 0.612 mmol)을 THF에 가하고 0°C로 냉각하였다. NaH (60% in mineral oil dispersion, 28 mg, 1.735 mmol)을 소분하여 투입하고 동 온도에서 30 분 교반하였다. CH_3I (130 mg, 0.918 mmol)을 적가하고 실온으로 승온하여 15 시간 교반하였다. H_2O를 가하여 반응을 종결하고 EA로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 농축잔사를 실리카 젤

컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 4/1)하여 표제 화합물 (88 mg, 42%)을 노란색 고체로 얻었다.

[255] Mass [M + H] = 341.3 (M +1)

[256] **제조예 6:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-1-메틸-2-페닐-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-1-methyl-2-phenyl-indol-7-amine}

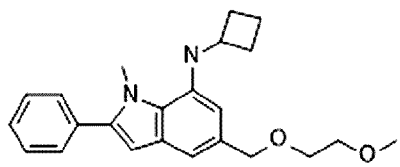
[257] 

[258] 제조예 5에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-1-메틸-7-나이트로-2-페닐-인돌 (88 mg, 0.258 mmol)을 THF/MeOH/H_2O (1.76 mL/1.76 mL/1.76 mL)에 가하고 Fe 파우더 (144 mg, 2.585 mmol)과 NH_4Cl (69 mg, 1.29 mmol)을 투입하였다. 60°C로 승온하여 2 시간 동안 교반하고 반응 종결을 확인하였다. 실온으로 냉각하고 셀라이트 패드를 통과하여 여과하고 EA로 씻어 주었다. 여액을 감압농축한 후 EA와 포화 NH_4Cl 수용액으로 추출하고 수층을 EA로 재추출하였다. EA층을 모아 $MgSO_4$ 로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 1/1)하여 표제 화합물 (32 mg, 40%)을 갈색 고체로 얻었다.

[259] Mass [M + H] = 311.5 (M +1)

[260] **실시예 10:**

N-사이클로부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-1-메틸-2-페닐-인돌-7-아민{N-cyclobutyl-5-(2-methoxyethoxymethyl)-1-methyl-2-phenyl-indol-7-amine}

[261] 

[262] 제조예 6에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-1-메틸-2-페닐-인돌-7-아민 (32 mg, 0.103 mmol)을 DCM (1.6 mL)에 녹이고 사이클로부탄온 (7 μL, 0.093 mmol)을 가하였다. $NaBH(OAc)_3$ (65 mg, 0.309 mmol)을 투입하고 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 1N NaOH 수용액을 투입하고 30 분 동안 교반하였다. 층분리하고 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 2/1)하여 표제 화합물 (27 mg, 70%)을 연한 갈색 고체로 얻었다.

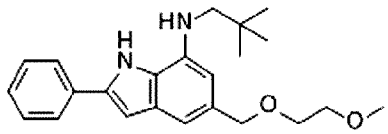
[263] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 7.47-7.30 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 1.85 (m, 4H).

[264] Mass [M + H] = 365.2 (M +1)

[265] 실시예 **11:**

N-(2,2-다이메틸프로필)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-(2,2-dimethylpropyl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[266]



[267] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 피발알데히드를 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

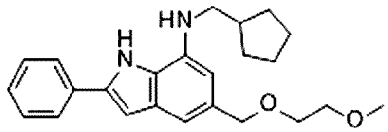
[268] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.17 (br, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.60-3.53 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 1.07 (s, 9H).

[269] Mass [M + H] = 367.3 (M +1)

[270] 실시예 **12:**

N-(사이클로펜틸메틸)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-(cyclopentylmethyl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[271]



[272] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄카바알데히드를 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

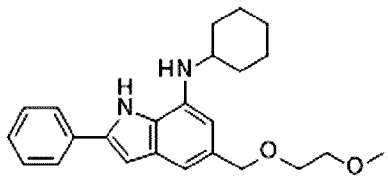
[273] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.41 (br, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.37 (m, 2H).

[274] Mass [M + H] = 379.2 (M +1)

[275] 실시예 **13:**

N-사이클로헥실-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-cyclohexyl-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[276]



[277] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로헥산온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

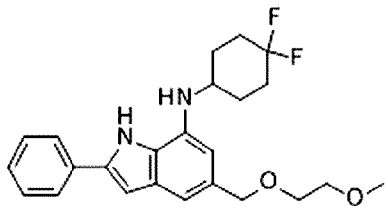
[278] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); 8.46 (br, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.76 (br m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.21 (m, 3H).

[279] Mass [M + H] = 379.2 (M +1)

[280] 실시예 **14:**

N-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-(4,4-difluorocyclohexyl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[281]



[282] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 4,4-다이플루오로사이클로헥산-1-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

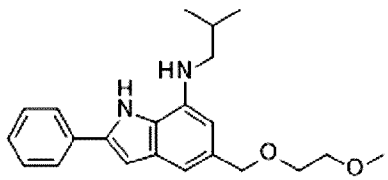
[283] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.36 (br, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.57 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.16 (m, 4H), 1.90-1.55 (m, 4H).

[284] Mass [M + H] = 415.2 (M +1)

[285] 실시예 **15:**

N-아이소부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-isobutyl-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[286]



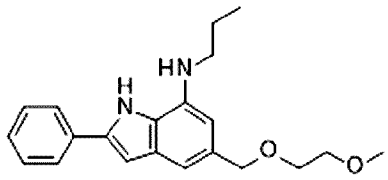
[287] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 아이소부틸알데히드를 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[288] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.34 (br, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.06 (d, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.04 (d, 6H).

[289] Mass [M + H] = 353.2 (M +1)

[290] 실시예 **16:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-프로필-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-N-propyl-1H-indol-7-amine}

[291] 

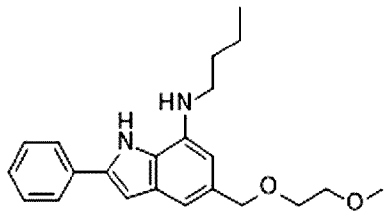
[292] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 프로필알데히드를 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[293] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.30 (br, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.04 (t, 6H).

[294] Mass [M + H] = 339.2 (M +1)

[295] **실시예 17:**

N-부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-butyl-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[296] 

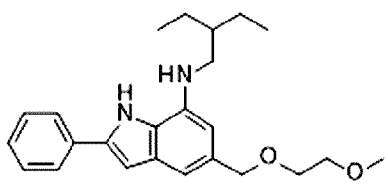
[297] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 n-부탄알을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[298] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.20 (br, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.04 (t, 6H).

[299] Mass [M + H] = 353.2 (M +1)

[300] **실시예 18:**

N-(2-에틸부틸)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-(2-ethylbutyl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[301] 

[302] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 2-에틸부탄알을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

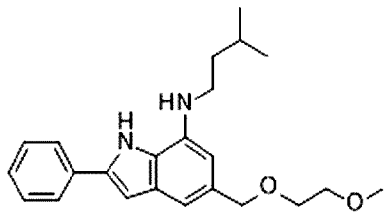
[303] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.29 (br, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 0.93 (m, 6H).

[304] Mass [M + H] = 381.2 (M +1)

[305] 실시예 **19:**

N-아이소펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-isopentyl-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[306]



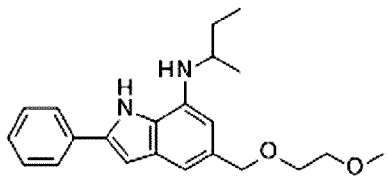
[307] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 3-메틸부탄알을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[308] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.29 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (q, 2H), 1.02 (d, 6H).

[309] Mass [M + H] = 367.2 (M +1)

[310] 실시예 **20**: **5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-sec-부틸-1H-인돌-7-아민 1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-N-sec-butyl-1H-indol-7-amine}**

[311]



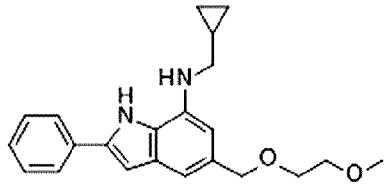
[312] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 부탄-2-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[313] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.20 (br, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.25 (d, 3H), 1.02 (t, 3H).

[314] Mass [M + H] = 353.2 (M +1)

[315] 실시예 **21:**

N-(사이클로프로필메틸)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-(cyclopropylmethyl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[316] 

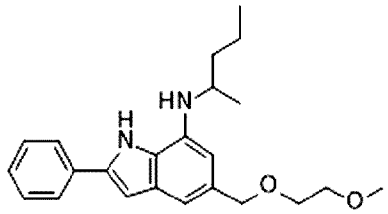
[317] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로프로판카바알데히드를 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[318] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.36 (br, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.07 (d, 2H), 1.20 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.29 (m, 2H).

[319] Mass [M + H] = 351.2 (M +1)

[320] 실시예 **22:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-메틸부틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-N-(1-methylbutyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[321] 

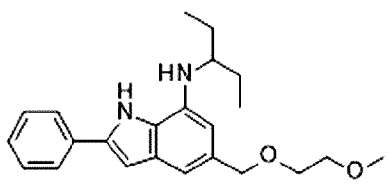
[322] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 펜탄-2-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[323] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.32 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.67-3.58 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.51 (m, 3H), 1.28 (d, 3H), 0.98 (t, 3H).

[324] Mass [M + H] = 367.2 (M +1)

[325] 실시예 **23:**

N-(1-에틸프로필)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-(1-ethylpropyl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[326] 

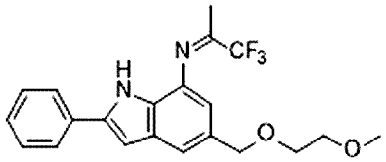
[327] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 펜탄-3-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[328] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.21 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.65-3.55 (m, 5H), 3.45 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.02 (t, 6H).

[329] Mass [M + H] = 367.3 (M +1)

[330] 실시예 **24: (E, Z)-1,1,1-**트리플루오로**-N-[5-(2-**메톡시에톡시메틸**)-2-**페닐**-1H-**인돌**-7-**일**]**프로판**-2-**이민**{(E, Z)-1,1,1-trifluoro-N-[5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-yl]propan-2-imine}**

[331]



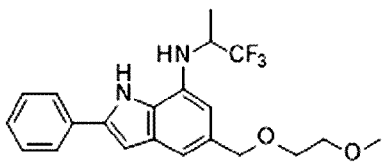
[332] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 (50 mg, 0.169 mmol)을 DCM (2.5 mL)에 용해하고, 1,1,1-트리플루오로프로판-2-온 (14 μl, 0.152 mmol)을 투입하였다. $NaBH(OAc)_3$ (107 mg, 0.507 mmol)을 가하고 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 1N NaOH 수용액을 가하고 30 분 동안 교반하였다. 층분리하고 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제 (Hex/EA, 2/1)하여 표제 화합물 (39 mg, 60%)을 연한 갈색 고체로 얻었다.

[333] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.52 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.65-3.60 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

[334] Mass [M] = 391.2 (M +1)

[335] 실시예 **25:**
5-(2-메톡시에톡시메틸**)-2-**페닐**-N-(2,2,2-**트리플루오로**-1-**메틸**-**에틸**)-1H-**인돌**-7-**아민
1H-인돌**-7-**아민**{5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-N-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl)-1H-indol-7-amine}**

[336]



[337] 실시예 24에서 수득한 (E, Z)-1,1,1-트리플루오로-N-[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]프로판-2-이민 (39 mg, 0.100 mmol)을 EtOH (2.5 mL)에 용해하고 $NaBH_4$ (11 mg, 0.300 mmol)을 가하고 실온에서 15시간 동안 교반하였다. H_2O를 천천히 적가하여

반응을 종결하였다. EA를 가하여 2회 추출하고 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제 (Hex/EA, 2/1)하여 표제 화합물 (30 mg, 77%)을 연한 갈색 고체로 얻었다.

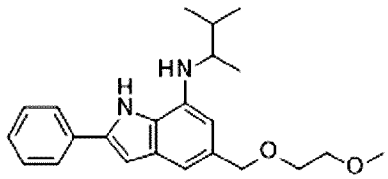
[338] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.36 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 1.50 (d, 3H).

[339] Mass [M] = 392.9 (M +1)

[340] 실시예 **26:**

N-(1,2-다이메틸프로필)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-(1,2-dimethylpropyl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[341]



[342] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 3-메틸부탄-2-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

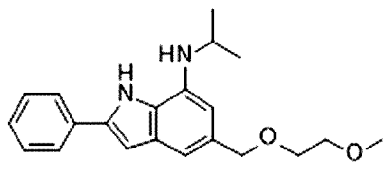
[343] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.20 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.65-3.55 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 1.02 (d, 3H).

[344] Mass [M + H] = 367.2 (M +1)

[345] 실시예 **27:**

N-아이소프로필-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-isopropyl-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[346]



[347] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 아세톤을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

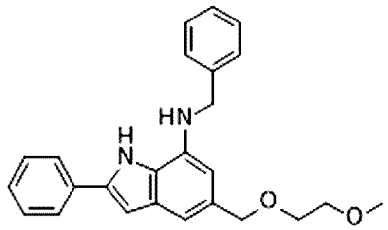
[348] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.27 (br, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.96 (br, 1H), 1.27 (d, 6H).

[349] Mass [M + H] = 339 (M +1)

[350] 실시예 **28:**

N-벤질-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-benzyl-5-(2-methoxye

thoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[351] 

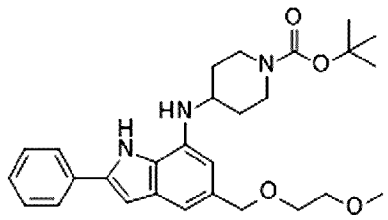
[352] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 벤즈알데히드을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[353] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.47 (br s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.57-3.46 (m, 4H), 3.31 (s, 3H).

[354] Mass [M + H] = 387.3 (M +1)

[355] **실시예 29:**

tert-부틸-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트{tert-butyl 4-[[5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-yl]amino]piperidine-1-carboxylate}

[356] 

[357] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 (100 mg, 0.337 mmol)을 DCM (5 mL)에 용해하고 1-tert-부톡시카보닐-피페리딘-4-온 (81 mg, 0.405 mmol)을 가하였다. 30 분 동안 교반하고 $NaBH(OAc)_3$ (286 mg, 1.35 mmol)을 가하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반하고 1N NaOH 수용액을 가하고 1 시간 동안 교반하였다. 층분리하고 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 4/1)하여 표제 화합물 (20 mg, 12%)을 노란색 고체로 얻었다.

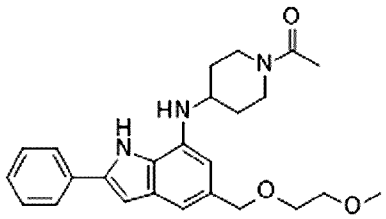
[358] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 9.36 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 5H), 3.39 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.40 (m, 2H).

[359] Mass [M + H] = 480.3 (M +1)

[360] **실시예 30:**

1-[4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딜]-1-에탄온{1-[4-[[5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-yl]amino]-1-piperidyl]eth

anone}

[361] 

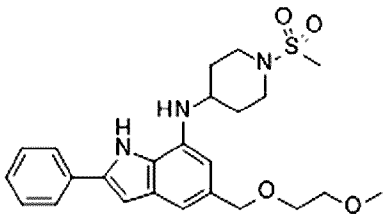
[362] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 1-아세틸피페리딘-4-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[363] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.70 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.61 (ABq, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.24 (m, 1H).

[364] Mass [M + H] = 422.3 (M +1)

[365] 실시예 **31:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-메틸술포닐-4-피페리딜)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-N-(1-methylsulfonyl-4-piperidyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[366] 

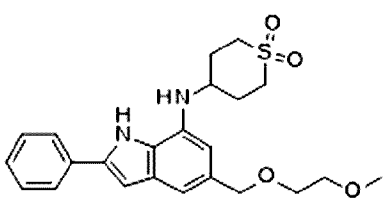
[367] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 1-(메틸술포닐)피페리딘-4-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[368] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.73 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 5H), 3.39 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

[369] Mass [M + H] = 458.2 (M +1)

[370] 실시예 **32:**

N-(1,1-다이옥소티안-4-일)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-(1,1-dioxothian-4-yl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[371] 

[372] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-티오피란-4-온 1,1-다이옥사이드를 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

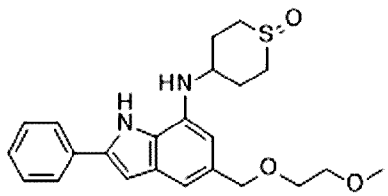
[373] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 9.07 (br s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.67-3.61 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.92 (m, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.10 (m, 2H).

[374] Mass [M + H] = 429.2 (M +1)

[375] **실시예 33:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-옥소티안-4-일)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-N-(1-oxothian-4-yl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[376]



[377] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-티오피란-4-온 1-옥사이드를 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

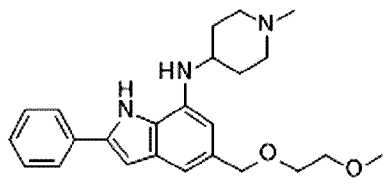
[378] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.68 (br s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.38 (s, 3H). 3.28 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.31 (m, 2H).

[379] Mass [M + H] = 413.2 (M +1)

[380] **실시예 34:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-메틸-4-피페리딜)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-N-(1-methyl-4-piperidyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[381]



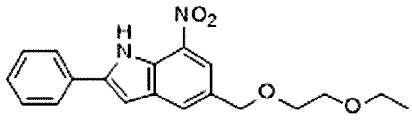
[382] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 1-메틸피페리딘-4-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[383] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.81 (br s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.59-3.53 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (m, 4H), 1.60 (m, 2H).

[384] Mass [M + H] = 394.3 (M +1)

[385] **제조예 7:**

5-(2-에톡시에톡시메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-ethoxyethoxymethyl)-7-nitro-2-phenyl-1H-indole}

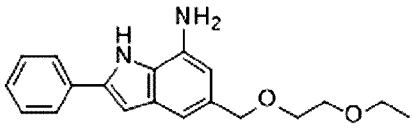
[386] 

[387] 제조예 2에서 수득한 5-(브로모메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 (1.0 g, 3.019 mmol)을 2-에톡시에탄올 (20 mL)에 투입하였다. K_2CO_3 (625 mg, 4.528 mmol)을 가한 후 3 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 EA와 H_2O를 가하여 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제 (Hex/EA, 4/1)하여 표제 화합물 (646 mg, 58%)을 노란색 고체로 얻었다.

[388] Mass [M + H] = 341.4 (M +1)

[389] **제조예 8:**

5-(2-에톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-ethoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

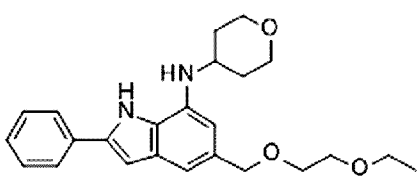
[390] 

[391] 제조예 7에서 수득한 5-(2-에톡시에톡시메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-7-아민 (481 mg, 1.413 mmol)을 THF/MeOH/H_2O (10 mL/10 mL/10 mL)에 가하고 Fe 파우더 (789 mg, 14.131 mmol)과 NH_4Cl (377 mg, 7.065 mmol)을 투입하였다. 60°C로 승온하여 2 시간 동안 교반하고 반응 종결을 확인하였다. 실온으로 냉각하고 셀라이트 패드를 통과하여 여과하고 EA로 씻어 주었다. 여액을 감압농축한 후 EA와 포화 NH_4Cl 수용액으로 추출하고 수층을 EA로 재추출하였다. EA층을 모아 $MgSO_4$ 로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 2/1)하여 표제 화합물 (220 mg, 50%)을 갈색 고체로 얻었다.

[392] Mass [M + H] = 311.4 (M +1)

[393] **실시예 35:**

5-(2-에톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민{5-(2-ethoxyethoxymethyl)-2-phenyl-N-tetrahydropyran-4-yl-1H-indol-7-amine}

[394] 

[395] 제조예 8에서 수득한 5-(2-에톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과

상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-피란-4-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

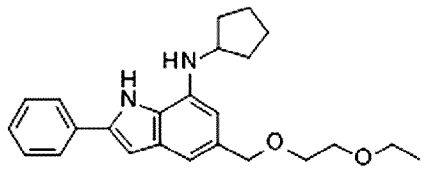
[396] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.83 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.57-3.48 (m, 5H), 2.08 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.19 (t, 3H).

[397] Mass [M + H] = 395.3 (M +1)

[398] **실시예 36:**

N-사이클로펜틸-5-(2-에톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-cyclopentyl-5-(2-ethoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[399]



[400] 제조예 8에서 수득한 5-(2-에톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

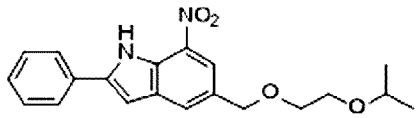
[401] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.41 (br s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.57 (qt, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.79-1.55 (m, 6H), 1.23 (t, 3H).

[402] Mass [M + H] = 379.3 (M +1)

[403] **제조예 9:**

5-(2-아이소프로폭시에톡시메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌{5-(2-isopropoxyethoxymethyl)-7-nitro-2-phenyl-1H-indole}

[404]

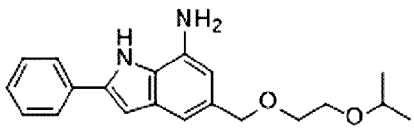


[405] 제조예 2에서 수득한 5-(브로모메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 (1.0 g, 3.019 mmol)을 2-아이소프로폭시에탄올 (20 mL)에 투입하였다. K_2CO_3 (834 mg, 6.039 mmol)을 가한 후 2 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 EA와 H_2O를 가하여 추출하였다. 유기층을 brine으로 씻어주고 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 4/1)하여 표제 화합물 (630 mg, 63%)을 노란색 고체로 얻었다.

[406] Mass [M + H] = 355.4 (M +1)

[407] **제조예 10:**

5-(2-아이소프로폭시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-isopropoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

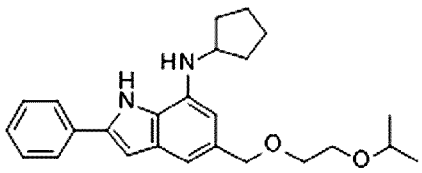
[408] 

[409] 제조예 9에서 수득한 5-(2-아이소프로폭시에톡시메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 (630 mg, 1.777 mmol)을 THF/MeOH/H_2O (12 mL/12 mL/12 mL)에 가하고 Fe 파우더 (992 mg, 17.776 mmol)과 NH_4Cl (475 mg, 8.885 mmol)을 투입하였다. 60°C로 승온하여 2시간 동안 교반하고 반응 종결을 확인하였다. 실온으로 냉각하고 셀라이트 패드를 통과하여 여과하고 EA로 씻어 주었다. 여액을 감압농축한 후 EA와 포화 NH_4Cl 수용액으로 추출하고 수층을 EA로 재추출하였다. EA층을 모아 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 1/1)하여 표제 화합물 (310 mg, 53%)을 갈색 고체로 얻었다.

[410] Mass [M + H] = 325.4 (M +1)

[411] **실시예 37:**

N-사이클로펜틸-5-(2-아이소프로폭시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-cyclopentyl-5-(2-isopropoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[412] 

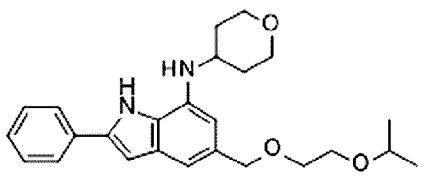
[413] 제조예 10에서 수득한 5-(2-아이소프로폭시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[414] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.63 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.60 (s, 4H), 3.66 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.66 (m, 4H).

[415] Mass [M + H] = 393.3 (M +1)

[416] **실시예 38:**

5-(2-아이소프로폭시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민{5-(2-isopropoxyethoxymethyl)-2-phenyl-N-tetrahydropyran-4-yl-1H-indol-7-amine}

[417] 

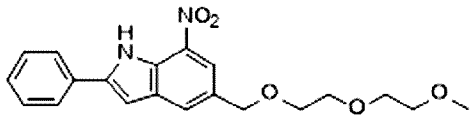
[418] 제조예 10에서 수득한 5-(2-아이소프로폭시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-피란-4-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다

[419] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.95 (br s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.14 (d, 6H).

[420] Mass [M + H] = 409.3 (M +1)

[421] **제조예 11:**

5-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시메틸]-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌{5-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxymethyl]-7-nitro-2-phenyl-1H-indole}

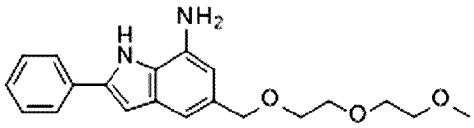
[422] 

[423] 제조예 2에서 수득한 5-(브로모메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 (1.0 g, 3.019 mmol)을 다이에틸렌 글라이콜 모노메틸 에테르 (20 mL)에 투입하였다. K_2CO_3 (834 mg, 6.039 mmol)을 가한 후 2 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 EA와 H_2O를 가하여 추출하였다. 유기층을 brine으로 씻어주고 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제 (Hex/EA, 2/1)하여 표제 화합물 (646 mg, 58%)을 노란색 고체로 얻었다.

[424] Mass [M + H] = 371.4 (M +1)

[425] **제조예 12:**

5-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시메틸]-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxymethyl]-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[426] 

[427] 제조예 11에서 수득한 5-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시메틸]-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 (646 mg, 1.742 mmol)을 THF/MeOH/H_2O (6.5 mL/6.5 mL/6.5 mL)에 가하고 Fe 파우더 (973 mg, 17.426 mmol)과 NH_4Cl (465 mg, 8.71 mmol)을 투입하였다. 60°C로 승온하여 2 시간 동안 교반하고 반응 종결을 확인하였다. 실온으로 냉각하고 셀라이트 패드를 통과하여 여과하고 EA로 씻어 주었다. 여액을 감압농축한 후 EA와 포화 NH_4Cl 수용액으로 추출하고 수층을 EA로 재추출하였다. EA층을 모아 $MgSO_4$ 로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 1/4) 하여 표제 화합물 (140 mg, 24%)을 갈색

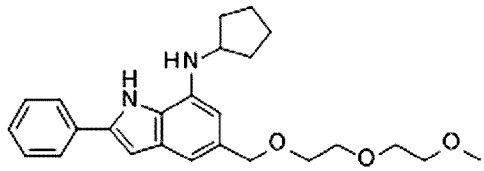
액체로 얻었다.

[428] Mass [M + H] = 341.4 (M +1)

[429] **실시예 39:**

N-사이클로펜틸-5-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시메틸]-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-cyclopentyl-5-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxymethyl]-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[430]



[431] 제조예 12에서 수득한 5-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시메틸]-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

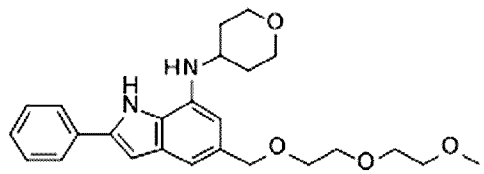
[432] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.68 (br s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.69 (m, 6H), 3.57 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 4H).

[433] Mass [M + H] = 408.8 (M +1)

[434] **실시예 40:**

5-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시메틸]-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민{5-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxymethyl]-2-phenyl-N-tetrahydropyran-4-yl-1H-indol-7-amine}

[435]



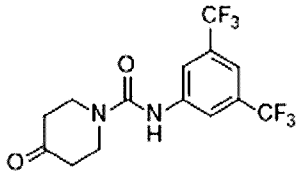
[436] 제조예 12에서 수득한 5-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시메틸]-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-피란-4-온을 실시예 37과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[437] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.47 (br s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.60-3.52 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

[438] Mass [M + H] = 424.8 (M +1)

[439] **제조예 13:**

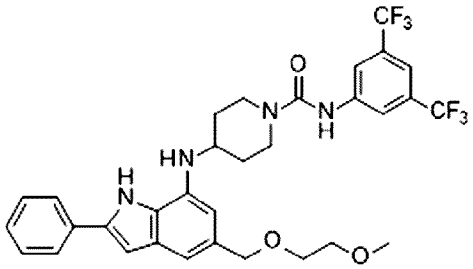
N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-4-옥소피페리딘-1-카복사미드{N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxamide}

[440] 

[441] 피페리딘-4-온·HCl 일수화물(200 mg, 1.3 mmol)를 DCM에 가하고 1-아이소시아네이토-3,5-비스(트라이플루오로메틸)벤젠 (270 μL, 1.56 mmol)을 가하였다. K_2CO_3 (539 mg, 3.9 mmol)을 투입하고 15 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 반응액을 여과하였다. 여액을 2 N HCl 수용액으로 씻어주고 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 DCM/n-Hexane으로 결정화하였다. 고체를 여과하고 건조하여 표제 화합물 (70 mg, 15%)를 하얀색 고체로 얻었으며 다음 반응에 그대로 사용하였다.

[442] **실시예 41:**

N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복사미드{N-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-4-[[5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-yl]amino]piperidine-1-carboxamide}

[443] 

[444] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 (40mg, 0.135 mmol)을 DCM에 가하고 제조예 13에서 얻은 N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-4-옥소피페리딘-1-카복사미드 (57 mg, 0.162 mmol)을 가하였다. $NaBH(OAc)_3$ (114 mg, 0.54 mmol)을 투입하고 15 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 1N NaOH 수용액을 가하고 1 시간 동안 교반하였다. 층분리하고 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 1/1)하여 표제 화합물 (13 mg, 15%)를 하얀색 고체로 얻었다.

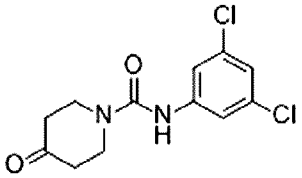
[445] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 9.21 (br s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.33 (m, 2H).

[446] Mass [M + H] = 635.3 (M +1)

[447] **제조예 14:**

N-(3,5-다이클로로페닐)-4-옥소피페리딘-1-카복사미드{N-(3,5-dichlorophenyl)-4-

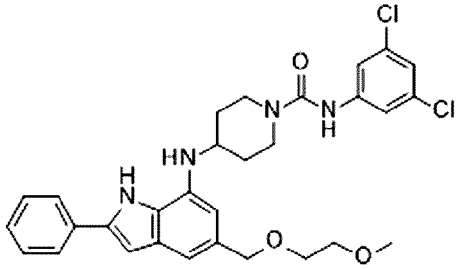
oxopiperidine-1-carboxamide}

[448] 

[449] 피페리딘-4-온·HCl 일수화물 (500 mg, 3.255 mmol)을 DCM에 가하고 1,3-다이클로로-5-아이소시아네이토벤젠 (795 mg, 4.232 mmol)을 가하였다. K_2CO_3 (1.35 g, 9.77 mmol)을 투입하고 15 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 반응액을 여과하였다. 여액을 2N HCl 수용액으로 씻어주고 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 DCM/n-Hexane으로 결정화하였다. 고체를 여과하고 건조하여 표제 화합물 (217 mg, 23%)를 하얀색 고체로 얻었으며 다음 반응에 그대로 사용하였다.

[450] **실시예 42:**

N-(3,5-다이클로로페닐)-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복사미드{N-(3,5-dichlorophenyl)-4-[[5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-yl]amino]piperidine-1-carboxamide}

[451] 

[452] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 (47 mg, 0.157 mmol)에 DCM을 가하고 제조예 14에서 얻은 N-(3,5-다이클로로페닐)-4-옥소피페리딘-1-카복사미드 (55 mg, 0.190 mmol)을 가하였다. $NaBH(OAc)_3$ (134 mg, 0.634 mmol)을 투입하고 15 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 1N NaOH 수용액을 가하고 1 시간 동안 교반하였다. 층분리하고 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 1/1)하여 원하는 표제화합물 (20 mg, 22%)를 하얀색 고체로 얻었다.

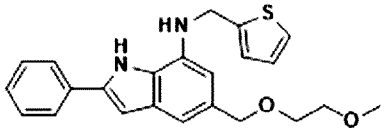
[453] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 9.46 (br s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.31 (t, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 (br, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 3.31 (s, 3H). 2.95 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.35 (m, 2H).

[454] Mass [M] = 566.2 (M)

[455] **실시예 43:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-(2-티에닐메틸)-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxy

ethoxymethyl)-2-phenyl-N-(2-thienylmethyl)-1H-indol-7-amine}

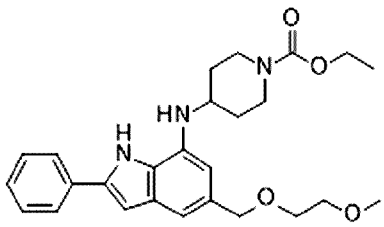
[456] 

[457] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 티오펜-2-카바알데히드를 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[458] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.45 (br s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.40 (s, 3H).

[459] Mass [M + H] = 393.2 (M +1)

[460] 실시예 **44:** 에틸 **4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트{ethyl 4-[[5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-yl]amino]piperidine-1-carboxylate}**

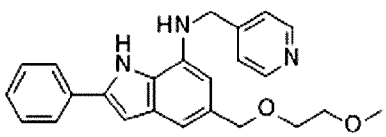
[461] 

[462] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 에틸 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트를 실시예 1와 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[463] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.09 (br s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.39-4.10 (br m, 2H), 4.17 (qt, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 2.42-2.10 (br m, 2H), 1.45 (br, 2H), 1.21 (t, 3H).

[464] Mass [M + H] = 452.3 (M +1)

[465] 실시예 **45:** **5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-(4-피리딜메틸)-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-N-(4-pyridylmethyl)-1H-indol-7-amine}**

[466] 

[467] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과

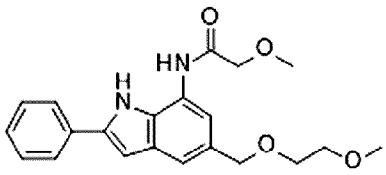
상업적으로 구입가능한 아이소-니코티닉 알데히드를 실시예 1와 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[468] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 11.05 (br s, 1H), 8.52 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.53 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 4H), 3.20 (s, 3H).

[469] Mass [M + H] = 388.2 (M +1)

[470] **제조예 15:**

2-메톡시-N-[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아세트아미드{2-methoxy-N-[5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-yl]acetamide}

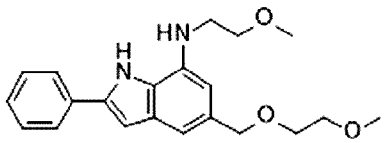
[471] 

[472] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 (100 mg, 0.337 mmol)을 Acetonitrile (1.5 mL)에 투입하고 DIPEA (176 μL, 1.011 mmol)을 가하였다. 반응액에 HATU (192 mg, 0.506 mmol)와 2-methoxyacetic acid (28 μL, 0.371 mmol)을 가하고 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제 (Hex/EA, 1/2)하여 표제 화합물 (130 mg, quantitative yield)을 옅은 갈색 고체로 얻었다.

[473] Mass [M] = 369.2 (M+1)

[474] **실시예 46:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(2-메톡시에틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-N-(2-methoxyethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[475] 

[476] 제조예 15에서 얻은 2-메톡시-N-[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아세트아미드 (124 mg, 0.337 mmol)을 THF (1.2 mL)에 용해하였다. 0°C로 냉각하고 BH_3·SMe_2 2M in THF (0.5 mL, 1.011 mmol)을 적가하였다. 실온으로 승온하여 17 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 0°C로 냉각하고 1N NaOH 수용액을 천천히 적가하였다. 실온으로 승온하여 30분 동안 교반하고 EA를 가하여 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 1/1)하여 표제 화합물 (96 mg, 80%)을 연한 갈색 고체로 얻었다.

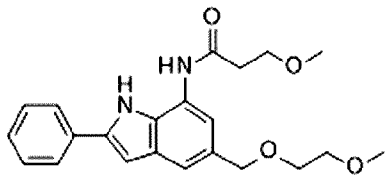
[477] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 9.29 (br s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 4H),

3.52 (m, 2H), 3.50 (s, 3H). 3.41 (s, 3H).

[478] Mass [M + H] = 355.2 (M +1)

[479] **제조예 16:**

3-메톡시-N-[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]프로판아미드{3-methoxy-N-[5-(2-methoxyethoxymethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-yl]propanamide}

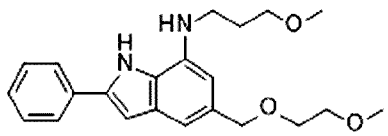
[480] 

[481] 제조예 4에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 (100 mg, 0.337 mmol)을 Acetonitrile (1.5 mL)에 투입하고 DIPEA (176 μL, 1.011 mmol)을 가하였다. 반응액에 HATU (192 mg, 0.506 mmol)와 3-메톡시프로파노익 산 (35 μL, 0.371 mmol)가하고 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 1/2)하여 표제 화합물 (135 mg, 정량적 수율)을 옅은 갈색 고체로 얻었다.

[482] Mass [M] = 383.2 (M+1)

[483] **실시예 47:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(3-메톡시프로필)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-N-(3-methoxypropyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[484] 

[485] 제조예 16에서 수득한 3-메톡시-N-[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]프로판아미드 (128 mg, 0.337 mmol)을 THF (1.2 mL)에 용해하였다. 0°C로 냉각하고 BH_3·SMe_2 2M in THF (0.5 mL, 1.011 mmol)을 적가하였다. 실온으로 승온하여 17 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 0°C로 냉각하고 1N NaOH 수용액을 천천히 적가하였다. 실온으로 승온하여 30 분 동안 교반하고 EA를 가하여 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(Hex/EA, 1/1)하여 표제 화합물 (55 mg, 44%)을 연한 갈색 고체로 얻었다.

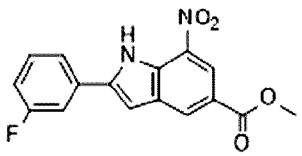
[486] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.91 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.63-3.58 (m, 4H), 3.41 (s, 6H). 3.39 (m, 2H), 1.99 (m, 2H).

[487] Mass [M + H] = 369.2 (M +1)

[488] **제조예 17: 메틸**

2-(3-플루오로페닐)-7-나이트로-1H-인돌-5-카복실레이트{methyl

2-(3-fluorophenyl)-7-nitro-1H-indole-5-carboxylate}

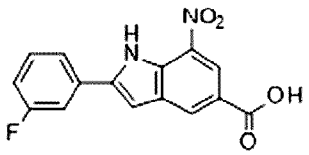
[489] 

[490] 메틸 4-아미노-3-아이오도-5-나이트로벤젠 (1.03 g, 3.105 mmol)을 다이옥산 (100 mL)에 용해하고 TEA (1.3 mL, 9.315 mmol)과 3-플루오로페닐아세틸렌 (0.4 mL, 3.726 mmol), CuI (6 mg, 0.031 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (22 mg, 0.031 mmol)을 순서대로 투입하였다. 60°C로 승온하여 3 시간 동안 교반하였다. TLC로 중간체의 생성을 확인하고 DBU (2.6 mL, 18.63 mmol)을 적가하고 110°C로 승온하여 15 시간 동안 교반하였다. 반응 종결 확인후 실온으로 냉각하였다. DCM과 H_2O로 추출하고 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (653 mg, 58%)을 노란색 고체로 얻었다.

[491] Mass [M + H] = 315.3 (M +1)

[492] **제조예 18:**

2-(3-플루오로페닐)-7-나이트로-1H-인돌-5-카복실산{2-(3-fluorophenyl)-7-nitro-1H-indole-5-carboxylic acid}

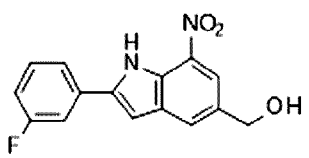
[493] 

[494] 제조예 17에서 수득한 메틸 2-(3-플루오로페닐)-7-나이트로-1H-인돌-5-카복실레이트 (570 mg, 1.813 mmol)을 THF/MeOH/H_2O (11 mL/5.7 mL/5.7 mL)에 투입하고 0°C로 냉각하였다. $LiOH·H_2O$ (152 mg, 3.627 mmol)을 투입하고 실온으로 승온하여 15 시간 동안 교반하였다. 0 °C로 냉각하고 2N HCl 수용액으로 중화하고 1 시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 물로 씻어 주었다. 여과된 고체를 진공 건조하여 표제화합물 (440 mg, 80%)을 노란색 고체로 얻었다.

[495] Mass [M + H] = 301.3 (M +1)

[496] **제조예 19:**

(2-(3-플루오로페닐)-7-나이트로-1H-인돌-5-일)메탄올{(2-(3-fluorophenyl)-7-nitro-1H-indol-5-yl)methanol}

[497] 

[498] 제조예 18에서 수득한 2-(3-플루오로페닐)-7-나이트로-1H-인돌-5-카복실 산

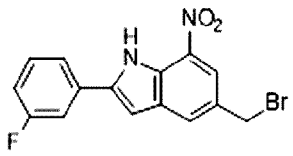
(440 mg, 1.465 mmol)을 THF (4.4 mL)에 용해하였다. 0°C로 냉각하고 $BH_3 \cdot SMe_2$ 2M in THF (2.2 mL, 4.396 mmol)을 적가하였다. 동 온도에서 30 분 동안 교반하고 실온으로 승온하여 15 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 0°C로 냉각하였다. 1N NaOH 수용액을 천천히 적가하고 실온으로 승온하여 1 시간 동안 교반하였다. EA를 가하여 추출하고 유기층을 brine으로 씻어 주었다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (285 mg, 68%)을 노란색 고체로 얻었다.

[499] Mass [M + H] = 287.2 (M +1)

[500] **제조예 20:**

5-(브로모메틸)-2-(3-플루오로페닐)-7-나이트로-1H-인돌{5-(bromomethyl)-2-(3-fluorophenyl)-7-nitro-1H-indole}

[501]



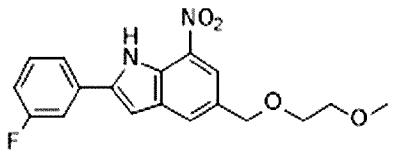
[502] 제조예 19에서 수득한 (2-(3-플루오로페닐)-7-나이트로-1H-인돌-5-일)메탄올 (285 mg, 0.995 mmol)을 THF (3 mL)에 용해하였다. 0°C로 냉각하고 PBr_3 (0.06 mL, 0.597 mmol)을 천천히 적가하였다. 실온으로 승온하고 2 시간 동안 교반하였다. 반응 종결 확인 후 얼음에 반응액을 부은 후 EA로 2 회 추출하였다. 유기층을 모아 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 농축잔사에 diethyl ether를 가하여 결정화 하고 여과하여 표제화합물 (287 mg, 83%)을 노란색 고체로 얻었다.

[503] Mass [M + H] = 350.2 (M +1)

[504] **제조예 21:**

2-(3-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-1H-인돌{2-(3-fluorophenyl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-7-nitro-1H-indole}

[505]

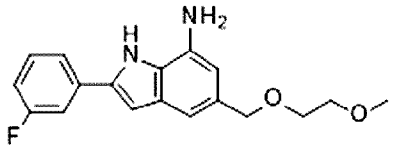


[506] 제조예 20에서 수득한 5-(브로모메틸)-2-(3-플루오로페닐)-7-나이트로-1H-인돌 (287 mg, 0.822 mmol)을 2-메톡시에탄올 (6 mL)에 용해하였다. K_2CO_3 (163 mg, 1.178 mmol)을 투입하고 실온에서 1 시간 30 분 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 EA와 H_2O를 가하여 추출하였다. 유기층을 brine으로 씻어주고 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (47 mg, 16%)을 노란색 고체로 얻었다.

[507] Mass [M + H] = 345.3 (M +1)

[508] **제조예 22:**

2-(3-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-1H-인돌-7-아민{2-(3-fluorophenyl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-1H-indol-7-amine}

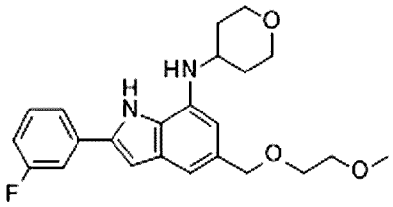
[509] 

[510] 제조예 21에서 수득한 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-1H-인돌 (43 mg, 0.125 mmol)을 THF/MeOH/H_2O (0.86 mL/0.86 mL/0.86 mL)에 투입하였다. Fe 파우더 (69 mg, 1.249 mmol)과 NH_4Cl (33 mg, 0.625 mmol)을 투입하고 60°C로 승온하여 2 시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 확인하고 실온으로 냉각하였다. 셀라이트 패드를 통과하여 여과하고 여액을 농축하였다. 농축 잔사를 EA와 H_2O로 추출하고 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (39 mg, 90%)을 갈색 액체로 얻었다.

[511] Mass [M + H] = 315.3 (M +1)

[512] **실시예 48:**

2-(3-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민{2-(3-fluorophenyl)-5-(2-methoxyethoxymethyl)-N-tetrahydropyran-4-yl-1H-indol-7-amine}

[513] 

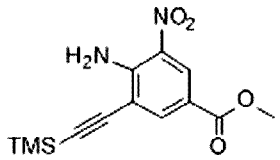
[514] 제조예 22에서 수득한 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-1H-인돌-7-아민 (39 mg, 0.124 mmol)을 DCM (2 mL)에 투입하고 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (11 μL, 0.372 mmol)과 $NaBH(OAc)_3$ (79 mg, 0.372 mmol)을 투입하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반하고 반응 종결을 확인하였다. 1N NaOH 수용액을 가하고 30 분 동안 교반하였다. 층분리하고 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (45 mg, 91%)을 연한 갈색 고체로 얻었다.

[515] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.53 (br s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 7H), 3.37 (s, 3H). 2.10 (m, 2H), 1.56 (m, 2H).

[516] Mass [M + H] = 399.2 (M +1)

[517] **제조예 23:** 메틸

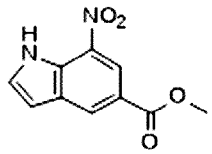
4-아미노-3-나이트로-5-(2-트리메틸실릴에티닐)벤조에이트{methyl 4-amino-3-nitro-5-(2-trimethylsilylethynyl)benzoate}

[518] 

[519] 메틸 4-아미노-3-아이오도-5-나이트로-벤조에이트 (6.56 g, 20.37 mmol, 1 eq.)를 MeCN (70 mL)에 녹인 후 에티닐(트리메틸)실레인 (2.40 g, 24.44 mmol, 1.2 eq.) 와 TEA (6.18 g, 61.11 mmol, 3 eq.)를 가하였다. 25°C, 질소 하에서 30 분간 교반한 후 $Pd(dppf)Cl_2$ (149.04 mg, 203.69 μmol, 0.01 eq.) 와 CuI (38.79 mg, 203.69 μmol, 0.01 eq.)를 가한 후, 60°C 로 승온하여 3 시간 교반하여 갈색 혼탁액을 얻었다. LCMS 로 반응완결을 확인 후 반응물을 얼음물 (100 mL)에 가하고 여과하였다. 여과액에 EtOAc (200 mL)를 가하여 추출하였다. 유기층을 물 (150 mL)과 brine (150 mL)으로 씻어주고 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제(EtOAc in PE = 0-10%) 하여 원하는 표제화합물(4.46 g, 74.67%)을 노란색 고체로 얻었다.

[520] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.81 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 0.30 (s, 9H).

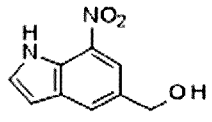
[521] **제조예 24: 메틸 7-나이트로-1H-인돌-5-카복실레이트{methyl 7-nitro-1H-indole-5-carboxylate}**

[522] 

[523] 제조예 23에서 수득한 메틸 4-아미노-3-나이트로-5-(2-트리메틸실릴에티닐)벤조에이트 (4.46 g, 15.26 mmol, 1 eq.)을 THF (45 mL)에 녹인 후 0°C에서 TBAF (1 M, 30.51 mL, 2 eq.)를 가하고 65°C에서 30 분간 가온하여 갈색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc = 9/1) 로 반응완결을 확인 후 감압 하에서 농축하였다. 농축잔사를 H_2O (500 mL) 과 EtOAc (500 mL x 2)로 처리하여 유기층을 다시 H_2O (800 mL), brine (500 mL)로 씻고 Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 (3.46 g, crude)을 갈색 고체로 얻었다. 추가정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[524] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 12.27 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 3.92 (s, 3H).

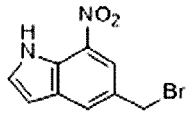
[525] **제조예 25: (7-나이트로-1H-인돌-5-일)메탄올{(7-nitro-1H-indol-5-yl)methanol}**

[526] 

[527] 제조예 24에서 수득한 메틸 7-나이트로-1H-인돌-5-카복실레이트 (3.16 g, 14.35 mmol, 1 eq.)를 THF (30 mL)에 녹인 후 0°C에서 1 M DIBAL-H in toluene (43.06 mL, 3 eq.)를 가하였다. 같은 온도에서 30 분간 교반한 후 TLC (PE/EtOAc = 2/1)로 반응 완결을 확인하였다. H_2O (100 mL)을 가하여 반응을 종료하고 여과하였다. 여과액은 EtOAc (150 mL x 2)로 추출하고 유기층은 H_2O (200 mL)과 brine (150 mL)으로 씻고 Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 PE/EtOAc = 0-25%)로 정제하여 표제화합물(1.79 g, 64.90% yield)을 노란색 고체로 얻었다.

[528] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 11.82 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 6.70 (t, 1H), 5.37 (t, 1H), 4.65 (d, 2H).

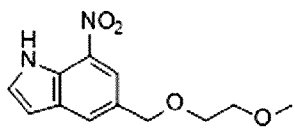
[529] **제조예 26:**
5-(브로모메틸)-7-나이트로-1H-인돌{5-(bromomethyl)-7-nitro-1H-indole}

[530] 

[531] 제조예 25에서 수득한 (7-나이트로-1H-인돌-5-일)메탄올 (1.98 g, 10.30 mmol, 1 eq.)을 DCM (20 mL)에 녹인 후 0°C에서 PBr_3 (5.58 g, 20.61 mmol, 2 eq.)를 가하였다. 반응 혼합물은 15°C에서 3 시간 교반하여 갈색 혼탁액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc = 2/1) 로 반응 완결을 확인 후 H_2O (5 mL)로 반응을 종결하였다. DCM (25 mL)으로 추출하고 유기층을 H_2O (20 mL)과 brine (15 mL)으로 씻고 Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 플래시 컬럼 크로마토그래피 PE/EtOAc = 0-15%)로 정제하여 원하는 표제화합물(1.56 g, 59.36% yield)을 노란색 고체로 얻었다.

[532] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 11.98 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.96 (s, 2H).

[533] **제조예 27:**
5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-1H-인돌{5-(2-methoxyethoxymethyl)-7-nitro-1H-indole}

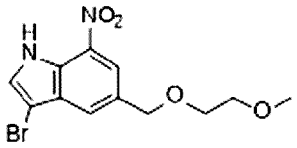
[534] 

[535] 2-메톡시에탄올 (46.54 g, 611.20 mmol 100 eq)에 K_2CO_3 (5.58 g, 20.61 mmol, 2 eq.)를 15°C에서 가한 후 제조예 26에서 수득한 5-(브로모메틸)-7-나이트로-1H-인돌 (1.56 g, 6.12 mmol, 1 eq.)의 THF (5 mL) 용액을 같은 온도에서 가하였다. 반응 혼합물은 15°C에서 3 시간 교반하여 갈색 혼탁액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc = 10/1) 로 반응 완결을 확인 후 H_2O (10 mL)과 EtOAc (30 mL)를 가하여 work-up을 진행하였다. 추출 유기층을 H_2O (25 mL)과

brine (25 mL)으로 씻고 Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 플래시 컬럼 크로마토그래피 PE/EtOAc = 0-25%)로 정제하여 표제화합물 (610.6 mg, 39.9% yield)을 노란색 고체로 얻었다.

[536] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 11.88 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.32 (s, 3H).

[537] **제조예 28: 3-브로모-5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-1H-인돌 {3-bromo-5-(2-methoxyethoxymethyl)-7-nitro-1H-indole}**

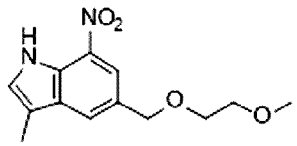
[538] 

[539] 제조예 27에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-1H-인돌 (610 mg, 2.44 mmol, 1 eq.)을 DMF (12 mL)에 녹인 후 0°C에서 NBS (433.85 mg, 2.44 mmol, 2 eq.)를 가하였다. 반응 혼합물은 15°C에서 1 시간 교반하여 노란색 용액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc = 2/1) 로 반응 완결을 확인 후 H_2O (30 mL)를 가하고 여과하였다. 얻어진 필터 케이크에 THF (20 mL)를 가하고 유기층을 Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 표제화합물 (798.2 mg, 94.02% yield)을 노란색 고체로 얻어 추가 정제없이 다음 반응에 바로 사용하였다.

[540] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 12.20 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.27 (s, 3H).

[541]

[542] **제조예 29: 5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-메틸-7-나이트로-1H-인돌{5-(2-methoxyethoxymethyl) -3-methyl-7-nitro-1H-indole}**

[543] 

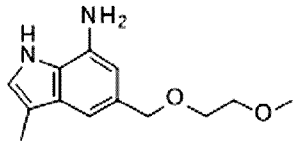
[544] 마이크로웨이브 튜브에 2,4,6-트라이메틸-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이보리네인 (3.43 g, 13.67 mmol, 50% purity, 15 eq.), 제조예 28에서 수득한 3-브로모-5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-1H-인돌 (300 mg, 911.45 μmol, 1 eq.), K_2CO_3 (377.90 mg, 2.73 mmol, 3 eq.) and $Pd(PPh_3)_4$ (105.32 mg, 91.14 μmol, 0.1 eq.)를 넣고 THF (3 mL)를 가하였다. 밀봉된 튜브는 microwave 반응기 (2 bar)에 80°C, 6h 동안 반응을 시켜 검은색 현탁액을 얻었다. TLC (PE/EtOAc = 2/1) 로 반응종결을 확인하였다. 현탁액은 EtOAc (5 mL)를 가하고 여과하였다. 여과액은 EtOAc (5 mL) 과 H_2O (3 mL)를 가하고 유기층은 H_2O (10 mL)과 brine (5 mL)으로 씻고 Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 플래시 컬럼

크로마토그래피 (PE/EtOAc = 0-15%)로 정제하여 표제화합물 (94.3 mg, 39.15% yield)을 노란색 고체로 얻었다.

[545] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 11.59 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.60-3.49 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

[546] **제조예 30:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-메틸-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-3-methyl-1H-indol-7-amine}

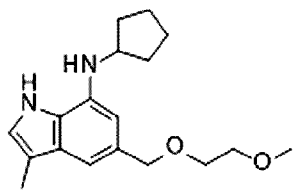
[547] 

[548] 제조예 29에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-메틸-7-나이트로-1H-인돌 (154 mg, 582.72 μmol, 1 eq.)에 THF (1.2 mL), H_2O (1 mL)와 EtOH (4 mL)를 넣고 15°C에서 Fe 파우더 (390.51 mg, 6.99 mmol, 12 eq.) 과 NH_4Cl (623.41 mg, 11.65 mmol, 20 eq.)를 가하고 80°C로 승온하여 3 시간 교반하였다. LCMS 로 반응종결을 확인한 후 셀라이트를 사용하여 여과하였다. 여액에 EtOAc (10 mL) 과 H_2O (20 mL)를 가하여 추출하였다. 유기층을 H_2O (20 mL)과 brine (10 mL)으로 씻고 Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 플래시 컬럼 크로마토그래피 PE/EtOAc = 0-60%)로 정제하여 표제화합물 (100 mg)을 노란색 고체로 얻었다.

[549] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 10.24 (br s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.49-3.45 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

[550] **실시예 49:**

N-사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-메틸-1H-인돌-7-아민{N-cyclopentyl-5-(2-methoxyethoxymethyl)-3-methyl-1H-indol-7-amine}

[551] 

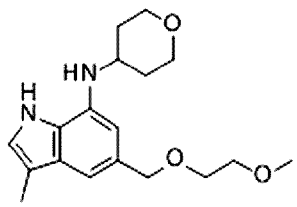
[552] 제조예 30에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-메틸-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[553] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 10.33 (br s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 4H).

[554] Mass [M + H] = 303.2 (M +1)

[555] **실시예 50:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-메틸-N-테트라하이드로피란-4일-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-3-methyl-N-tetrahydropyran-4-yl-1H-indol-7-amine}

[556] 

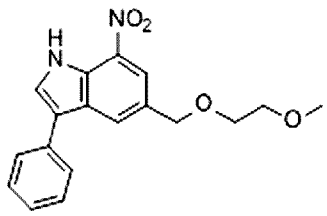
[557] 제조예 30에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-메틸-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-피란-4-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[558] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 10.35 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2. 18 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.43 (m, 2H).

[559] Mass [M + H] = 319.2 (M +1)

[560] **제조예 31:**

5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-3-페닐-1H-인돌{5-(2-methoxyethoxymethyl)-7-nitro-3-phenyl-1H-indole}

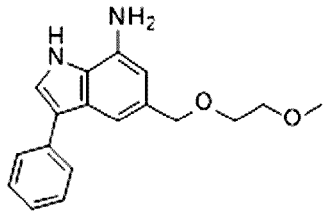
[561] 

[562] 제조예 28에서 수득한 3-브로모-5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-1H-인돌 (300 mg, 911.45 μmol, 1 eq.)를 다이옥산 (3 mL)/H_2O (0.6 mL)에 녹이고 K_2CO_3 (377.90 mg, 2.73 mmol, 3 eq.), $PhB(OH)_2$ (222.26 mg, 1.82 mmol, 2 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (6.67 mg, 9.11 μmol, 0.01 eq.)를 가한 후 100°C에서 2 시간 교반하고 LCMS로 반응 완결을 확인하였다. 반응 혼합물에 H_2O (15 mL)과 EtOAc (20 mL)를 가하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 H_2O (20 mL) 과 brine (15 mL)으로 씻은 후 Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 플래시 컬럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 0-20%)로 정제하여 원하는 표제화합물(286.7 mg, 96.39% yield)을 노란색 고체로 얻었다.

[563] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 12.10 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.62-3.49 (m, 4H), 3.25 (s, 3H).

[564] **제조예 32:**

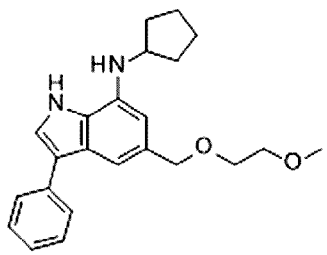
5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-3-phenyl-1H-indol-7-amine}

[565] 

[566] 제조예 31에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-7-나이트로-3-페닐-1H-인돌 (286.7 mg, 878.52 μmol, 1 eq.)에 THF (1.5 mL), H_2O (1 mL) 과 EtOH (5 mL)를 넣고 Fe 파우더 (588.73 mg, 10.54 mmol, 12 eq.) 과 NH_4Cl (939.86 mg, 17.57 mmol, 20 eq.)를 가한 후 80°C로 승온하여 3 시간 교반하였다. LCMS 로 반응종결을 확인한 후 셀라이트를 사용하여 여과하였다. 여액에 EtOAc (10 mL) 과 H_2O (20 mL)를 가하여 추출하였다. 유기층을 H_2O (20 mL)과 brine (10 mL)으로 닦고 Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카 젤 플래시 컬럼 크로마토그래피 PE/EtOAc = 0-60%)로 정제하여 원하는 표제화합물 (216.2 mg, 97.2%)을 노란색 고체로 얻었다.

[567] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 10.90 (br s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.14 (br s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.52-3.45 (m, 4H), 3.24 (s, 3H).

[568] **실시예 51:**
N-사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-페닐-1H-인돌-7-아민{N-cyclopentyl-5-(2-methoxyethoxymethyl)-3-phenyl-1H-indol-7-amine}

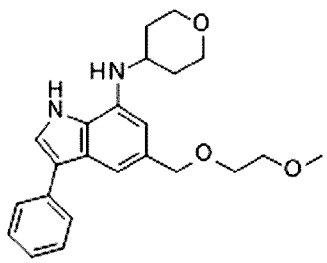
[569] 

[570] 제조예 32에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[571] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 11.37 (br s, 1H), 7.68 (br, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.45 (t, 2 H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 4H).

[572] Mass [M + H] = 365.4 (M +1)

[573] **실시예 52:**
5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민{5-(2-methoxyethoxymethyl)-3-phenyl-N-tetrahydropyran-4-yl-1H-indol-7-amine}

[574] 

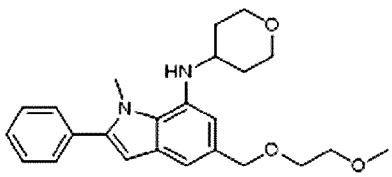
[575] 제조예 32에서 수득한 5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-피란-4-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[576] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 11.49 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.51 (s, 1 H), 7.43 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

[577] Mass [M + H] = 381.3 (M +1)

[578] **실시예 53:**

5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1-메틸-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민{5-((2-methoxyethoxy)methyl)-1-methyl-2-phenyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indol-7-amine}

[579] 

[580] 제조예 6에서 수득한 5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1-메틸-2-페닐-인돌-7-아민과 상업적으로 구입 가능한 테트라하이드로-4H-피란-4-온을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 원하는 표제화합물을 얻었다.

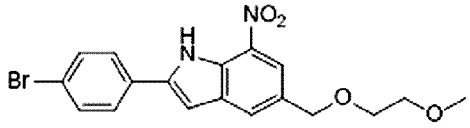
[581] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 7.51-7.46 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (s, 1 H), 6.48 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 3H) 3.61-3.54 (m, 7H), 3.39 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).

[582] ESI-MS (*m/z*): 394.5 $[M+H]^+$

[583]

[584] **제조예 33:**

2-(4-브로모페닐)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-7-나이트로-1H-인돌{2-(4-bromophenyl)-5-((2-methoxyethoxy)methyl)-7-nitro-1H-indole}

[585] 

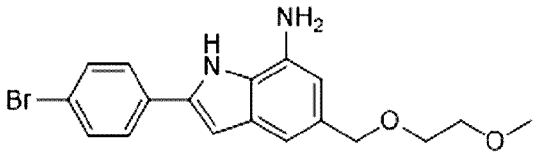
[586] 4-브로모페닐아세틸렌을 사용하여 국제특허공개공보WO2009-025478의 알려진 방법으로 수득한 2-(4-브로모페닐)-7-나이트로-1H-인돌-5-카르복실

산으로부터 제조예1, 2와 3와 같은 방법을 사용하여 원하는 표제화합물을 얻었다.

[587] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 11.72 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.20 (s, 1 H), 4.66 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.27 (s, 3H).

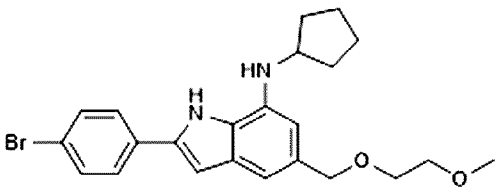
[588] **제조예 34:**

2-(4-브로모페닐)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-7-아민{2-(4-bromophenyl)-5-((2-methoxyethoxy)methyl)-1H-indol-7-amine}

[589] 

[590] 제조예 33에서 수득한 화합물을 제조예 4와 같은 방법을 사용하여 추가 정제없이 바로 다음 반응에 사용하였다.

[591] **실시예 54: 2-(4-브로모페닐)-N-사이클로펜틸-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-7-아민{2-(4-bromophenyl)-N-cyclopentyl-5-((2-methoxyethoxy)methyl)-1H-indol-7-amine}**

[592] 

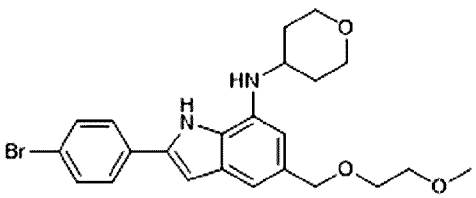
[593] 제조예 34에서 수득한 2-(4-브로모페닐)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄온 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[594] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ10.94 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 5.39 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 3.93 - 3.83 (m, 1 H), 3.53 - 3.43 (m, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 2.10 - 1.98 (m, 2 H), 1.81 - 1.71 (m, 2 H), 1.66 - 1.51 (m, 4 H).

[595] LCMS: 96.60%, MS (ESI): m/z 445.1 $[M+H]^+$

[596] **실시예 55:**

2-(4-브로모페닐)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민{2-(4-bromophenyl)-5-((2-methoxyethoxy)methyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indol-7-amine}

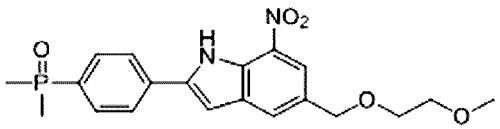
[597] 

[598] 제조예 34에서 수득한 5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-피란-4-온을 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[599] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ11.02 (s, 1 H), 7.83 - 7.77 (m, 2 H), 7.74 - 7.67 (m, 2 H), 6.87 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 5.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 4.03 - 3.94 (m, 2 H), 3.72 - 3.64 (m, 1 H), 3.58 - 3.53 (m, 4 H), 3.51 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.15 - 2.06 (m, 2 H), 1.57 - 1.45 (m, 2 H).

[600] LCMS: 93.05%, MS (ESI): m/z 461.1 $[M+H]^+$

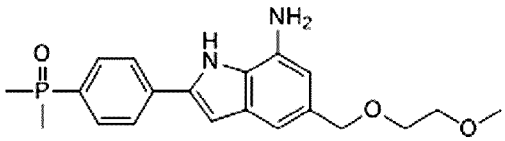
[601] **제조예 35: (4-(5-((2-메톡시에톡시)메틸))-7-나이트로-1H-인돌-2-일)페닐) 다이메틸포스핀 옥사이드**
{(4-(5-((2-methoxyethoxy)methyl)-7-nitro-1H-indol-2-yl)phenyl)dimethylphosphine oxide}

[602] 

[603] 메틸포스포닐메탄 (138.67 mg, 1.78 mmol, 1.2 eq.)을 DMF (10 mL)에 녹인 후 질소하에서 제조예 33 화합물 (600 mg, 1.48 mmol, 1 eq.), $Pd(OAc)_2$ (26.59 mg, 118.45 μmol, 0.08 eq.), K_3PO_4 (345.71 mg, 1.63 mmol, 1.1 eq.) 과 잔포스(Xantphos) (85.67 mg, 148.06 μmol, 0.1 eq.)를 차례대로 가하였다. 반응 혼합물은 마이크로웨이브 반응기에서 질소조건하, 150°C (1기압)에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS 로 반응진행을 확인 후 반응혼합물을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, MeOH /DCM = 0-10%)로 원하는 표제 화합물(550 mg, 92.32%)을 갈색 오일로 얻었다.

[604] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ11.77 (s, 1 H), 8.15 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.87 (m, 2H), 7.30 (s, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 3.62 - 3.52 (m, 4 H), 3.27 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H).

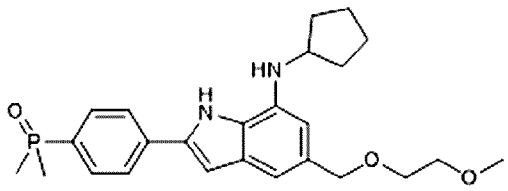
[605] **제조예 36:**
(4-(7-아미노-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-2-일)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드
{(4-(7-amino-5-((2-methoxyethoxy)methyl)-1H-indol-2-yl)phenyl)dimethylphosphine oxide}

[606] 

[607] 제조예 35에서 수득한 (4-(5-((2-메톡시에톡시)메틸))-7-나이트로-1H-인돌-2-일)페닐) 다이메틸포스핀 옥사이드를 THF (10 mL)에 녹인 후 Pd/C (120 mg, 10% purity)을 가하고 상온에서

수소 (15 psi)에서 2시간 교반하였다. 반응물은 셀라이트를 사용하여 여과, 농축하여 원하는 표제 화합물(290 mg)을 얻었다. 더 이상의 정제는 하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[608] 실시예 **56:**
(4-(7-(사이클로펜틸아미노)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-2-일)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드{(4-(7-(cyclopentylamino)-5-((2-methoxyethoxy)methyl)-1H-indol-2-yl)phenyl)dimethylphosphine oxide}

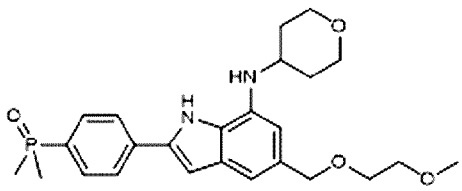
[609] 

[610] 제조예 36에서 수득한 (4-(7-아미노-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-2-일)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드와 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄온 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[611] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ11.07 (s, 1 H), 7.97 - 7.90 (m, 2 H), 7.88 - 7.80 (m, 2 H), 6.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 3.97 - 3.89 (m, 1 H), 3.53 - 3.51 (m, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 2.10 - 1.99 (m, 2 H), 1.81 - 1.73 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.65 (m, 4 H)

[612] LCMS: 94.69%, MS (ESI): m/z 441.3 $[M+H]^+$

[613] 실시예 **57: (4-(5-((2-메톡시에톡시)메틸)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노-1H-인돌-2-일)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드{(4-(5-((2-methoxyethoxy)methyl)-7-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-1H-indol-2-yl)phenyl)dimethylphosphine oxide}**

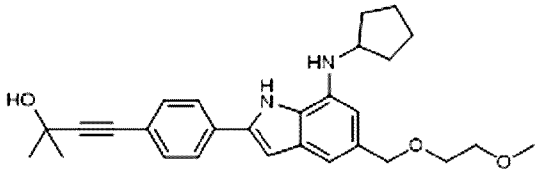
[614] 

[615] 제조예 36에서 수득한 (4-(7-아미노-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-2-일)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드와 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-피란-4-온을 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[616] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ11.07 (s, 1 H), 7.97 - 7.91 (m, 2 H), 7.89 - 7.80 (m, 2 H), 6.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 4.00 - 3.90 (m, 2 H), 3.70 - 3.61 (m, 1 H), 3.53 - 3.48 (m, 4 H), 3.48 - 3.45 (m, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 2.10 - 2.00 (m, 2 H), 1.68 (d, *J* = 13.6 Hz, 6 H), 1.55 - 1.41 (m, 2 H)

[617] LCMS: 97.30%, MS (ESI): m/z 457.3 $[M+H]^+$

[618] 실시예 **58:**
4-(4-(7-(사이클로펜틸아미노)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-2-일)페닐)-2-메틸붇-3-인-2-올{4-(4-(7-(cyclopentylamino)-5-((2-methoxyethoxy)methyl)-1H-indol-2-yl)phenyl)-2-methylbut-3-yn-2-ol}

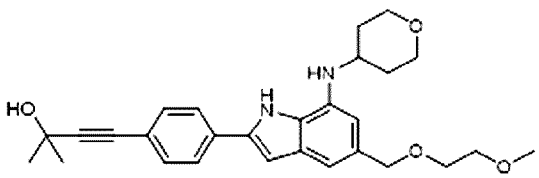
[619] 

[620] 실시예 54에서 수득한 2-(4-브로모페닐)-N-사이클로펜틸-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-7-아민을 DMF (3 mL) 에 녹이고 CuI (3.87 mg, 20.30 μmol, 0.1 eq.), 2-메틸부트-3-인-2-올 (51.22 mg, 608.96 μmol, 59.49 μL, 3 eq.), K_2CO_3 (84.16 mg, 608.96 μmol, 3 eq.), 다이클로로팔라듐;트리사이클로헥실포스판 (14.98 mg, 20.30 μmol, 0.1 eq.)을 가하였다. 이 반응혼합물을 120°C로 마이크로웨이브 반응기에서 2시간 교반하였다. LCMS 로 반응을 확인하고 물을 넣어 반응을 종결하였다. EA를 가하여 유기층을 H_2O (20 mL)과 소금물 (10 mL)로 닦고 Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 프렙 TLC PE/EtOAc = 1/1)와 트리트레이션 [MTBE/PE=20/1(2 mL)] 로 정제, 원하는 표제 화합물 (14.9 mg, 7.82%)을 회색 고체로 얻었다.

[621] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ10.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.83 - 7.74 (m, 2 H), 7.52 - 7.43 (m, 2 H), 6.82 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 5.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 3.93 - 3.83 (m, 1 H), 3.54 - 3.42 (m, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 2.10 - 1.99 (m, 2 H), 1.81 - 1.71 (m, 2 H), 1.67 - 1.53 (m, 4 H), 1.48 (s, 6 H)

[622] LCMS: 93.75%, MS (ESI): m/z 447.2 $[M+H]^+$

[623] 실시예 **59: 4-(4-(5-((2-메톡시에톡시)메틸)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1H-인돌-2-일)페닐)-2-메틸부트3-인-2-올**
{4-(4-(5-((2-methoxyethoxy)methyl)-7-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-1H-indol-2-yl)phenyl)-2-methylbut-3-yn-2-ol}

[624] 

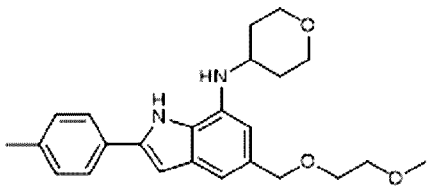
[625] 실시예 55에서 수득한 2-(4-브로모페닐)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민 (100 mg, 217.69 μmol, 1 eq.)을 실시예 58과 같은 방법을 사용하여 원하는 표제 화합물 (31.6 mg, 14.89%)을 녹색 고체로 얻었다.

[626] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ10.98 (s, 1 H), 7.86 - 7.73 (m, 2 H), 7.54 - 7.43

(m, 2 H), 6.84 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 5.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 3.98 - 3.90 (m, 2 H), 3.69 - 3.59 (m, 1 H), 3.54 - 3.44 (m, 6 H), 3.25 (s, 3 H), 2.11 - 2.00 (m, 2 H), 1.49 (s, 6 H), 1.46 - 1.43 (m, 1 H), 1.33 - 1.30 (m, 1 H).

[627] LCMS: 95.04%, MS (ESI): m/z 463.3 $[M+H]^+$

[628] **실시예 60: 5-((2-메톡시에톡시)메틸)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2-(p-톨릴)-1H-인돌-7-아민{5-((2-methoxyethoxy)methyl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-(p-tolyl)-1H-indol-7-amine}**

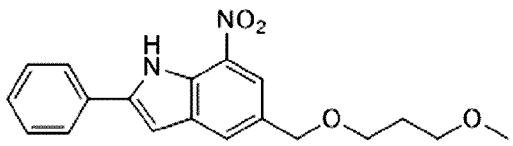
[629] 

[630] 실시예 55에서 수득한 2-(4-브로모페닐)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민(70 mg, 152.38 μmol, 1 eq.)을 다이옥산 (4 mL) 과H_2O (1 mL)에 녹인 후 메틸보로닉 애시드 (10.95 mg, 182.86 μmol, 1.2 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (11.15 mg, 15.24 μmol, 0.1 eq.) 와 K_2CO_3 (63.18 mg, 457.14 μmol, 3 eq.)를 가하고 100°C 질소하에서 12시간 교반하였다. LCMS로 반응완결을 확인, EA를 가하고 셀라이트로 필터 후 여액을 농축하였다. 농축잔사를 Prep-TLC (PE/EA = 1/2) 와 Prep-HPLC (column: Welch Xtimate C18 150*30 mm*5 um; mobile phase: [water (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 27%-73%, 12min)를 사용하여 원하는 표제 화합물(12.4 mg, 19.80% yield, 96% purity)을 파란색 고체로 얻었다.

[631] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ10.87 (s, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 6.77 - 6.68 (m, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 5.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.97 - 3.89 (m, 2 H), 3.69 - 3.56 (m, 1 H), 3.51 (m, 6 H), 3.24 (s, 3 H), 2.36 - 2.32 (m, 3 H), 2.09 - 2.01 (m, 2 H), 1.52 - 1.40 (m, 2 H).

[632] LCMS: 96.29%, MS (ESI): m/z 395.1 $[M+H]^+$

[633] **제조예 37: 5-((3-메톡시프로필)메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌{5-((3-methoxypropoxy)methyl)-7-nitro-2-phenyl-1H-indole}**

[634] 

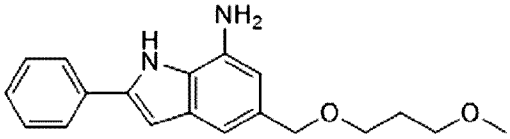
[635] 제조예 2에서 수득한 5-(브로모메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌과 상업적으로 구입가능한 3-메톡시프로판-1-올을 제조예 2와 같은 방법으로 반응시켜 원하는 표제 화합물을 수득하였다.

[636] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.94 (br, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.45 (t, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.53 (t, 2H),

3.37 (s, 3H), 1.95 (m, 2H).

[637]

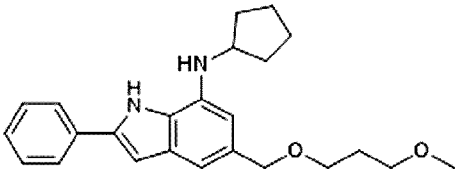
[638] 제조예 **38:**
5-((3-메톡시프로필)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-((3-methoxypropoxy)methyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[639] 

[640] 제조예 37에서 수득한 5-((3-메톡시프로필)메틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌을 제조예 4와 같은 방법으로 원하는 표제화합물을 수득하였다.

[641] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.25 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.80, (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.36, (s, 3H), 1.92 (m, 2H).

[642] 실시예 **61: N-사이클로펜틸-5-((3-메톡시프로폭시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-cyclopentyl-5-((3-methoxypropoxy)methyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}**

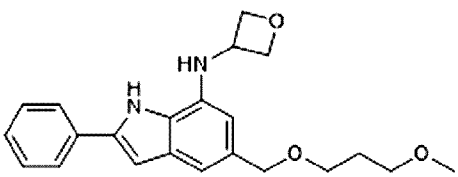
[643] 

[644] 제조예 38에서 수득한 5-((3-메톡시프로필)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄온 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[645] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.27 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.75 -1.60 (m, 4H).

[646] ESI-MS (*m/z*): 379.3 $[M+H]^+$

[647] 실시예 **62: 5-((3-메톡시프로폭시)메틸)-N-(옥세탄-3-일)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-((3-methoxypropoxy)methyl)-N-(oxetan-3-yl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}**

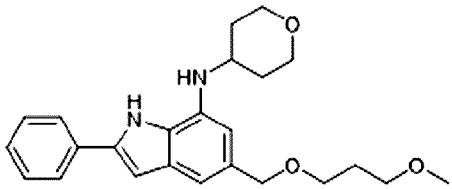
[648] 

[649] 제조예 38에서 수득한 5-((3-메톡시프로필)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 옥세탄-3-온 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[650] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.64 (br, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.30 (br, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.92 (m, 2H).

[651] ESI-MS (*m/z*): 366.2 $[M+H]^+$

[652] **실시예 63: 5-((3-메톡시프로폭시)메틸)-2-phenyl-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민**
(221){5-((3-methoxypropoxy)methyl)-2-phenyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indol-7-amine}

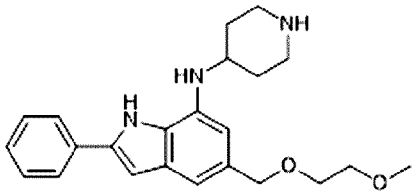
[653] 

[654] 제조예 38에서 수득한 5-((3-메톡시프로필)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[655] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ8.69 (br, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.46 (t, 2 H), 7.35 (t, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.05 (d, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 3.59-3.49 (m, 6 H), 3.35 (s, 3 H), 2.13 (d, 2 H), 1.91 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H).

[656] MS (ESI): m/z 395.3 $[M+H]^+$

[657] **실시예 64:**
5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-N-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-7-아민{5-((2-methoxyethoxy)methyl)-2-phenyl-N-(piperidin-4-yl)-1H-indol-7-amine}

[658] 

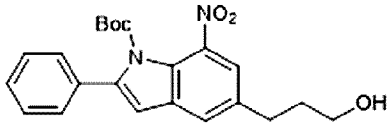
[659] 실시예 29에서 수득한 tert-부틸-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트에 2M 염화수소/다이옥산을 사용하여 탈 보호화하여 원하는 표제화합물을 얻었다.

[660] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 11.71 (br, 1H), 8.85 (br, 1H), 8.77 (br, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.02 (br, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.55 (br, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 6H), 3.26 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.89 (m, 2H).

[661] ESI-MS (*m/z*): 380.3 $[M+H]^+$

[662] **제조예 39: tert-부틸**
5-(3-하이드록시프로필)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-1-카복실레이트{tert-butyl

5-(3-hydroxypropyl)-7-nitro-2-phenyl-1H-indole-1-carboxylate}

[663] 

[664] **단계 1: 7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-카발데하이드 {7-nitro-2-phenyl-1H-indole-5-carbaldehyde}**

[665] 제조예 1에서 수득한 (7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메탄올 (5 g, 18.6 mmol)을 DCM (300 mL), 아세톤 (100 mL)에 용해시키고, 피리디늄 클로로크로메이트 (5.63 g, 26.12 mmol)을 투입하였다. 밤새 가열환류 하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고 실리카 젤 여과 후 농축하여 7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-카발데하이드 (5 g, 수율100%)를 노란색 고체로 얻었다.

[666] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.34 (br, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.12 (s, 1H).

[667] Mass [M + H]- = 267.07 (M +1)

[668] **단계 2: tert-부틸 5-포밀-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-1-카복실레이트 {tert-butyl 5-formyl-7-nitro-2-phenyl-1H-indole-1-carboxylate}**

[669] 단계 1에서 수득한 7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-카발데하이드 5 g (18.7 mmol)을 DCM (250 mL)에 용해시키고, TEA (6.54 mL, 46.95 mmol), $(Boc)_2O$ (8.19 g, 37.56 mmol)와 DMAP (0.229 g, 1.878 mmol)을 투입하였다. 실온에서 이틀 간 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고 농축 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 분리(Hex/EA, 10/1)하여 tert-부틸 5-포밀-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-1-카복실레이트 (5.2 g, 수율 75%)을 얻었다.

[670] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.12 (s, 1H), 8.38 (d, 2H), 7.49 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 1.31 (s, 9H).

[671] Mass [M + H] = 367.12 (M +1)

[672] **단계 3: 3-(1-(tert-부톡시카보닐)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)프로피오닉 애시드 {3-(1-(tert-butoxycarbonyl)-7-nitro-2-phenyl-1H-indol-5-yl)propanoic acid}**

[673] 디메틸포름아마이드 (20 mL)에 10℃에서 포름산 (1.63 mL, 42.57 mmol), TEA (2.57 mL, 18.45 mmol), 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온 (2.045 g, 14.19 mmol)을 투입하였다. 단계 2에서 얻은 tert-부틸 5-포밀-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-1-카복실레이트 (5.2 g, 14.19 mmol)을 추가한 뒤 80℃에서 밤새 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고10℃에서 포화 NH_4 Cl수용액을 반응 용액에 넣고 30분 간 교반한다. 포화 NH_4Cl수용액으로 유기층을 세 번 세척한 뒤 다시 물로 세척하고 포화 NaCl용액으로 세척하였다. $MgSO_4$로 건조한 다음 여과한 여액을 농축하였다. 3-(1-(tert-부톡시카보닐)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)프로피오닉 애시드 (6

g, 수율 104%)을 오렌지 오일로 얻었다.

[674] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 1.30 (s, 9H).

[675] Mass [M + H] = 410.15 (M +1)

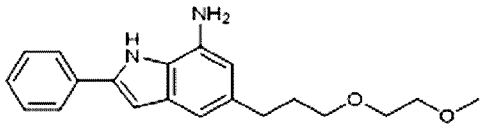
[676] **단계 4: tert-부틸**
5-(3-하이드록시프로필)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-1-카복실레이트 {tert-butyl 5-(3-hydroxypropyl)-7-nitro-2-phenyl-1H-indole-1-carboxylate}

[677] 단계 3에서 수득한
3-(1-(tert-부톡시카보닐)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)프로피오닉 애시드 (6 g, 14.76 mmol)을 THF (120 mL)에 용해하고 0°C로 냉각하였다. BH_3·SMe_2 2M in THF (22.05 mL, 44.28 mmol)을 가하고 실온으로 승온하여 5 시간 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고 0°C로 냉각하였다. 1 N NaOH 수용액을 천천히 적가하고 1 시간 교반하였다. EA로 2회 추출하고 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하고 감압농축하였다. 농축 잔사를 실리카젤 컬럼 크로마토그래피로 정제 (Hex/EA, 2/1)하여 tert-부틸
5-(3-하이드록시프로필)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-1-카복실레이트 (3.2 g, 수율 55 %)을 노란색 오일로 얻었다.

[678] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 3.75 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).

[679] Mass [M + H] = 397.17 (M +1)

[680] **제조예 40:**
5-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{5-(3-(2-methoxyethoxy)propyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}

[681] 

[682] **단계 1: tert-부틸**
5-(3-((메틸설포닐)옥시)프로필)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-1-카복실레이트 {tert-butyl
5-(3-((methylsulfonyl)oxy)propyl)-7-nitro-2-phenyl-1H-indole-1-carboxylate}

[683] 제조예 39에서 얻은 tert-부틸
5-(3-하이드록시프로필)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-1-카복실레이트 (300 mg, 0.756 mmol)를 DCM (6 mL)에 녹이고 TEA (0.255 mL, 1.82 mmol)을 적가한 뒤 0°C로 냉각하였다. 메탄설포닐 클로라이드 (0.07 mL, 0.908 mmol)을 적가하고 상온에서 2시간 교반한다. TLC로 반응 완결을 확인한 후 EA로 2회 추출하여 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하고 감압농축하였다. 농축 잔사를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피로 정제 (Hex/EA, 1/1)하여 tert-부틸

5-(3-((메틸설포닐)옥시)프로필)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-1-카복실레이트 노란색 오일 (342 mg, 수율 95%)을 얻었다.

[684] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 7.74 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (t, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).

[685] **단계 2: 5-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 {5-(3-(2-methoxyethoxy)propyl)-7-nitro-2-phenyl-1H-indole}**

[686] 단계 1에서 수득한 tert-부틸 5-(3-((메틸설포닐)옥시)프로필)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-1-카복실레이트 (342 mg, 0.72 mmol)을 2-메톡시에탄-1-올 (6 mL)에 녹이고 포타슘 아이오다이드 (12 mg, 0.075 mmol)을 추가한 뒤 밤새 가열환류 하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고 상온으로 식힌다. EA로 2회 추출하여 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척한 뒤 포화 NaCl수용액으로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과하고 감압농축하였다. 농축 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제 (Hex/EA, 5/1)하여 5-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 노란색 고체 (261 mg, 수율 96%)을 얻었다.

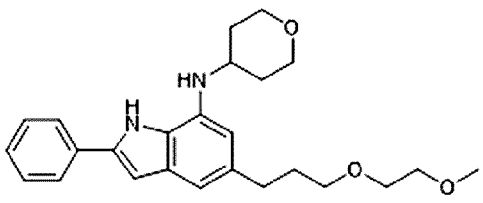
[687] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.00 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.41 (t, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.51 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 2.00 (m, 2H).

[688] **단계 3: 5-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 {5-(3-(2-methoxyethoxy)propyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}**

[689] 단계 2에서 수득한 5-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 (100 mg, 0.283 mmol)을 THF (2 mL), EA (2 mL)에 용해하고 팔라듐 카본 50%/water (30 mg, 30 wt%)를 투입하였다. 수소 풍선을 꽂고 2 시간 40분 교반하였다. 반응 용액을 셀라이트 여과 후 감압 농축하고 실리카 젤 여과 후 감압 농축하여 표제화합물 5-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 (89 mg, 수율 96%)을 옅은 갈색 고체로 얻었다.

[690] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.30 (br, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.49 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 1.95 (t, 2H).

[691] 실시예 **65: 5-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민{5-(3-(2-methoxyethoxy)propyl)-2-phenyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indol-7-amine}**

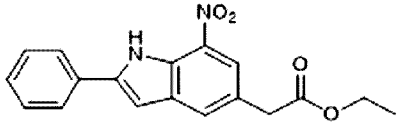
[692] 

[693] 제조예 40에서 수득한 5-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[694] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.47 (br, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.61 (m, 9H), 3.43 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 2.13 (s, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

[695] Mass [M + H] = 409.42 (M +1)

[696] **제조예 41: 에틸 2-(7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)아세테이트 {ethyl 2-(7-nitro-2-phenyl-1H-indol-5-yl)acetate}**

[697] 

[698] **단계 1: 에틸 2-(4-아미노페닐)아세테이트 {ethyl 2-(4-aminophenyl)acetate}**

[699] 상업적으로 구입 가능한 에틸 2-(4-나이트로페닐)아세테이트 (20 g, 95.6 mmol)을 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 물 1:1:1 혼합 용액 300 mL에 녹였다. 철가루 (26.7 g, 478 mmol)와 NH_4Cl (25.6 g, 478 mmol)를 가하고, 60℃에서 2시간 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고 상온에서 셀라이트 여과 후 감압 농축하였다. EA에 묽혀 유기층을 포화 NH_4Cl용액으로 세척하고 EA로 추출한 뒤 $MgSO_4$로 건조한 다음 여과한 여액을 감압 농축하였다. 에틸 2-(4-아미노페닐)아세테이트 (17 g, 수율 99%)를 얻었다.

[700] Mass [M + H] = 180.09 (M +1)

[701] **단계 2: 에틸 2-(4-아세트아미도페닐)아세테이트 {ethyl 2-(4-acetamidophenyl) acetate}**

[702] 단계 1에서 얻은 에틸 2-(4-아미노페닐)아세테이트 (17 g, 94.87 mmol)를 DCM (170 mL)에 용해하고 TEA (19.8 mL, 142.3 mmol)을 투입한 뒤 0℃에서 무수 아세트산(11.6 g, 113.84 mmol) 천천히 적가하였다. 상온에서 상온에서 1시간 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고 반응 혼합물을 DCM로 희석하고 포화 K_2CO_3 용액, 포화 NaCl 용액 순으로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조한 다음 여과한 여액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 헥산에서 재결정한 뒤 여과하였다. 에틸 2-(4-아세트아미도페닐)아세테이트 (20.6 g, 수율 98%) 분홍빛 고체를 얻었다.

[703] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 7.48 (d, 2H), 7.32 (br, 1H), 7.26 (d, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

[704] Mass [M + H] = 222.11 (M +1)

[705] **단계 3: 에틸 2-(4-아세트아미도-3-나이트로페닐)아세테이트 {ethyl 2-(4-acetamido-3-nitrophenyl)acetate}**

[706] 단계 2에서 얻은 에틸 2-(4-아세트아미도페닐)아세테이트 (20.6 g, 93.1 mmol)을 무수 아세트산 (309 mL)에 용해하고 0℃에서 적연질산을 천천히 적가하였다.

상온으로 승온하여 4 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고 물을 추가해 생성된 고체를 여과하여 건조하였다. 에틸 2-(4-아세트아미도-3-나이트로페닐)아세테이트 (24 g, 92%)를 얻었다.

[707] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.31 (br, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.29 (t, 3H).

[708] Mass [M + H] = 267.09 (M +1)

[709] **단계 4: 에틸 2-(4-아미노-3-나이트로페닐)아세테이트 {ethyl 2-(4-amino-3-nitrophenyl)acetate}**

[710] 단계 3에서 얻은 에틸 2-(4-아세트아미도-3-나이트로페닐)아세테이트 (24 g, 86 mmol)을 에탄올 (300 mL)에 용해하고 1N HCl (160 mL)를 적가하였다. 상온에서 밤새 교반한 뒤, 추가로 밤새 가열환류 하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고 반응 용액을 농축한 뒤 포화 $NaHCO_3$로 유기층을 세척한 뒤 $MgSO_4$로 건조한 다음 여과한 여액을 농축하였다. 에틸 2-(4-아미노-3-나이트로페닐)아세테이트 (16 g, 82%)을 주황색 고체로 얻었다.

[711] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.05 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.06 (br, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.29 (t, 3H).

[712] Mass [M + H] = 225.08 (M +1)

[713] **단계 5: 에틸 2-(4-아미노-3-아이오도-5-나이트로페닐)아세테이트 {ethyl 2-(4-amino-3-iodo-5-nitrophenyl)acetate}**

[714] 단계 4에서 얻은 에틸 2-(4-아미노-3-나이트로페닐)아세테이트 (16 g, 71.27 mmol)를 에탄올 (480 mL)에 용해하고 질산은 (14.5 g, 85.52 mmol), 아이오딘 (21.7 g, 85.52 mmol)을 투입하여 상온에서 밤새 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고 반응 용액을 농축한 뒤 EA에 묽혔다. 유기층을 포화 소듐 사이오설페이트로 세 번 씻어주고, $MgSO_4$로 건조한 다음 여과한 여액을 농축하였다. 농축 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 분리(Hex/EA, 5/1)하여 에틸 2-(4-아미노-3-아이오도-5-나이트로페닐)아세테이트 (17 g, 수율 68%)를 얻었다.

[715] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.11 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.65 (br, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.30 (t, 3H).

[716] Mass [M + H] = 350.98 (M +1)

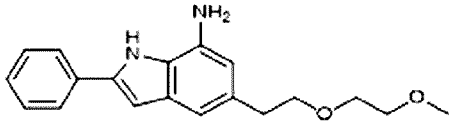
[717] **단계 6: 에틸2-(7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)아세테이트 {ethyl 2-(7-nitro-2-phenyl-1H-indol-5-yl)acetate}**

[718] 단계 5에서 수득한 에틸2-(4-아미노-3-아이오도-5-나이트로페닐)아세테이트 (5.67 g, 16.2 mmol)을 무수 다이옥산 (100 mL)에 용해시키고 TEA (6.77 mL, 48.6 mmol)과 페닐아세틸렌 (2.14 mL, 19.44 mmol), 비스트리페닐 포스핀 팔라디움 다이 클로라이드 (114 mg, 0.162 mmol), 요오드화구리 (30.85 mg, 0.162 mmol)을 순서대로 투입하였다. 60°C에서 18시간 반응하고, 반응액에 1,8-디아자바이사이클로[5,4,0]언덱-7-엔 (18.3 mL, 129.6 mmol)을 가하고 110° C에서 48 시간 반응하였다. 실온에서 셀라이트를 통하여 여과하고 여과액을

감압증류하였다. 농축잔사에 EA를 가하고 물로 세척하였다. 물층을 EA로 재추출하고, 유기층을 모아 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 농축잔사를 실리카컬럼 크로마토그래피로 분리하여 에틸2-(7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)아세테이트 (3.3 g, 수율 63%)을 주황색 고체로 얻었다.

[719] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.08 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.42 (t, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.80 (2, 1H), 1.30 (t, 3H).

[720] **제조예 42: 5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 {5-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}**

[721] 

[722] **단계 1: 2-(7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)에탄-1-올 {2-(7-nitro-2-phenyl-1H-indol-5-yl)ethan-1-ol}**

[723] 제조예 41의 단계6에서 수득한 에틸-2-(7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)아세테이트 (420 mg, 1.295 mmol)를 THF (20 mL)에 용해시키고 5°C로 냉각하였다. 2M $LiAlH_4$/THF (1.3 mL, 2.59 mmol)을 적가하고 동 온도에서 1 시간 동안 반응하였다. 동 온도에서 타르타르산 나트륨 칼륨 수용액 (5 mL)을 적가하여 반응을 종결하고 실온으로 승온하였다. 물과 에틸아세테트를 가하고 층분리하고 물층을 EA로 재추출하였다. 유기층을 모아 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 건조하여 2-(7-나이트로-2-페틸-1H-인돌-5-일)에탄-1-올 (255 mg, 수율 70%)을 주황색 고체로 얻었다.

[724] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.05 (br, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.45 (t, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.13 (t, 1H).

[725] **단계 2: 2-(7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)에틸 메탄설포네이트 {2-(7-nitro-2-phenyl-1H-indol-5-yl)ethyl methanesulfonate}**

[726] 단계 1에서 수득한 2-(7-나이트로-2-페틸-1H-인돌-5-일)에탄-1-올 (366 mg, 1.295 mmol)를 DCM에 용해시키고 TEA (546 μL, 3.89 mmol)을 적가한 후 5°C로 냉각하였다. 메탄설포닐 클로라이드 (150 μL, 1.94 mmol)을 투입하고 실온에서 30분 동안 반응하였다. 반응액을 감압농축하고 실리카컬럼 크로마토그래피로 분리하여 2-(7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)에틸 메탄설포네이트 (291 mg, 수율 89%)를 노란색 고체로 얻었다.

[727] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.06 (br, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.45 (t, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.50 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.95 (s, 3H).

[728] **단계 3: 5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 {5-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-7-nitro-2-phenyl-1H-indole}**

[729] 단계 2에서 수득한 2-(7-나이트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)에틸 메탄설포네이트

(290 mg, 0.805 mmol)을 에탈렌글라이콜 (20 mL)에 투입하고 포타슘 아이오다이드 19 mg (0.1165 mmol)을 가하였다. 40 시간동안 가열환류하여 반응한 후 실온으로 냉각하고 EA와 물을 가하였다. 층분리하고 물층을 EA로 재추출하였다. 유기층을 모아 $MgSO_4$로 건조, 여과하였다. 여액을 감압농축하고 실리카컬럼 크로마토그래피로 분리하여 5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 (120 mg, 수율 44%)을 주황색 고체로 얻었다.

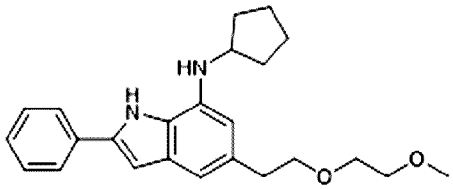
[730] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 10.04 (br, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.45 (t, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.10 (t, 2H).

[731] **단계 4: 5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 {5-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}**

[732] 단계 3에서 수득한 5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-7-나이트로-2-페닐-1H-인돌 (120 mg, 0.352 mmol)을 EA와 메탄올 (1:1)용액으로 용해하고 팔라디움 카본 (10%)/물50% (50 mg)을 가하였다. 수소풍선하에서 4시간 동안 반응하고 셀라이트를 통과하여 여과하고 EA로 세척하였다. 여액을 감압농축, 건조하여 5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 (108 mg, 수율 99%)을 갈색 고체로 얻었다.

[733] Mass [M + H] = 311.1 (M +1)

[734] **실시예 66: N-사이클로펜틸-5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민{N-cyclopentyl-5-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-2-phenyl-1H-indol-7-amine}**

[735] 

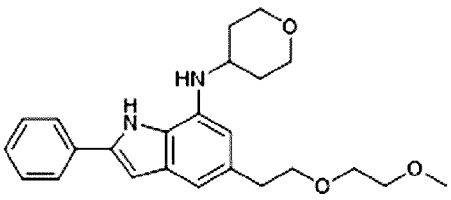
[736] 제조예 42에서 수득한 5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 사이클로펜탄온 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[737] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.27 (br, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (m, 4H).

[738] Mass [M + H] = 379.2 (M +1)

[739] **실시예 67: 5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐-N-(테트라하이드로**

[740] **-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민{5-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-2-phenyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indol-7-amine}**

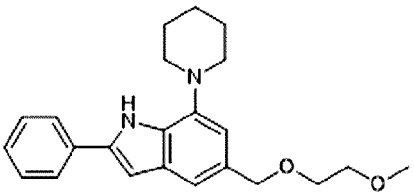
[741] 

[742] 제조예 42에서 수득한 5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 상업적으로 구입가능한 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (1 당량)을 실시예 1과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[743] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.62 (br, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.96 (t, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.67 (m, 2H).

[744] Mass [M + H] = 395.2 (M +1)

[745] **실시예 68: 5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-7-(피페리딘-1-일)-1H-인돌{5-((2-methoxyethoxy)methyl)-2-phenyl-7-(piperidin-1-yl)-1H-indole}**

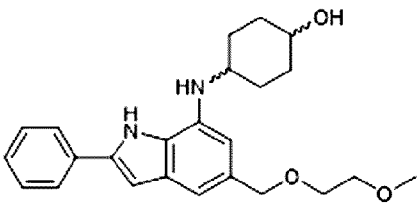
[746] 

[747] 제조예 4에서 수득한 5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민 (50 mg, 0.1687 mmol)을 DMF에 용해하고 K_2CO_3 (28 mg, 0.202 mmol)을 투입하였다. 1,5-디브로모펜탄 (27.6 μl, 0.202 mmol)을 가하고 80°C에서 18 시간 반응하였다. 실온으로 냉각하고 EA와 물을 가하고 층분리하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 실리카컬럼 크로마토그래피로 분리하여 5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-7-(피페리딘-1-일)-1H-인돌 (30 mg, 수율 49 %)를 얻었다.

[748] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$); d 8.37 (br, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.13 (br s, 4H), 1.85 (br s, 4H), 1.66 (br s, 2H).

[749] ESI-MS (*m/z*): 365.2 $[M+H]^+$

[750] **실시예 69-1과 69-2: 4-((5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일)아미노)사이클로헥산-1-올{4-((5-((2-methoxyethoxy)methyl)-2-phenyl-1H-indol-7-yl)amino)cyclohexan-1-ol}**

[751] 

[752] 제조예4에서 수득한 5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과

4-하이드록시사이클로헥산-1-온을 사용하여 실시예 2와 같은 방법으로 표제화합물을 두 아이소머로 각각 실리카컬럼 크로마토그래피로 분리하였다.

[753] **이성질체 1: 실시예69-1**

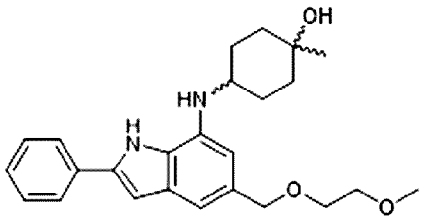
[754] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 10.99 (br, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.31 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.76 (m, 6H), 1.63 (m, 2H).

[755] **이성질체 2: 실시예 69-2**

[756] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 10.91 (br, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.34 (m, 4H).

[757]

[758] **실시예 70-1과 70-2:**
4-((5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일)아미노)-1-메틸사이클로헥산-1-올
{4-((5-((2-methoxyethoxy)methyl)-2-phenyl-1H-indol-7-yl)amino)-1-methylcyclohexan-1-ol}

[759] 

[760] 제조예4에서 수득한 5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민과 4-하이드록시-4-메틸사이클로헥산-1-온을 사용하여 실시예 2와 같은 방법으로 표제화합물을 두 아이소머로 각각 실리카컬럼 크로마토그래피로 분리하였다.

[761] **이성질체 1: 실시예 70-1**

[762] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 10.93 (br, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.31 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).

[763] **이성질체 2: 실시예 70-2**

[764] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6); d 10.94 (br, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 5H), 3.26 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 4H), 1.20 (s, 3H).

[765]

[766] **실험예 1:심장 세포(H9C2, 흰쥐 심근 세포)에 대한 보호 효과 측정**

[767] 심장 세포에 대한 보호 효과를 확인하기 위하여 H9C2 세포를 1.5 X 10^4

개씩 96웰 플레이트에 분주하여 24 시간 배양하였다. 실시예 화합물의 최종 농도가 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01 μM이 되도록 3 배씩 연속 희석하여 각 웰에 처리하였고 15-20 분 동안 배양하였다. t-BHP를 최종농도가 400 μM이 되게 처리하였으며 2 시간 배양하였다. 각 화합물의 보호 효과를 확인하기 위하여 Cytotoxicity LDH assay kit [Dojindo; CK12]를이용하여 LDH 세포 외 분비 정도를 측정하였다. 간략히 설명하면, 세포에 t-BHP 2 시간 처리가 끝난 시점에서 세포가 담겨있던 상등액을 100 μl씩 취하여 새로운 96웰 플레이트에 옮긴다. Kit에 포함된 assay buffer를 100 μl/well (샘플과 동량) 넣어준 후, 호일로 감싸고 상온에서 30분간 반응시킨다. 변화된 샘플의 색깔을 관찰하며, Stop solution 50 μl/well 넣은 후 iD3 분광 광도계를 이용하여 490 nm의 흡광도 값을 측정하여 EC_{50} 값을 계산하였다. 실시예 화합물의 바람직한 EC_{50}는 1.0 μM 이하이며, 더욱 바람직하게는 0.3 μM 이하이다.

[768] 표 1에 세포사멸 유발물질인 t-BHP에 대한 실시예 화합물의 보호효과를 나타내었다.

[769]

[770] **표 1: 심장세포(H9C2)에서의 t-BHP 유도에 따른 세포사멸 보호효과**

[771] [표1]

실시예	EC_{50} (μM)	실시예	EC_{50} (μM)	실시예	EC_{50} (μM)
1	A	25	A	49	B
2	A	26	A	50	C
3	A	27	A	51	A
4	A	28	A	52	A
5	C	29	A	53	B
6	A	30	A	54	A
7	A	31	A	55	A
8	A	32	A	56	A
9	A	33	A	57	C
10	B	34	A	58	B
11	A	35	A	59	B
12	A	36	A	60	A
13	A	37	A	61	A
14	A	38	A	62	A
15	A	39	A	63	B
16	A	40	B	64	A
17	A	41	C	65	A
18	A	42	B	66	A
19	A	43	B	67	A
20	A	44	A	68	C
21	A	45	A	69-1	A
22	A	46	A	69-2	A
23	A	47	A	70-1	A
24	A	48	A	70-2	A
A indicates $EC_{50} \leq 0.3$ μM, B indicates 0.3 μM < $EC_{50} \leq$ 1uM, C indicates $EC_{50} >$ 1.0 μM					

[772]

[773] 실험예 **2:** 심장 세포 **(H9C2,** 흰쥐 심근 세포)에 **t-BHP**를 처리한 경우 세포내 칼슘 농도 유지 효과

[774] 심장 세포에서 칼슘 농도 유지 효과를 확인하고자 H9C2 세포를 96웰 플레이트에 1.5 X 10^4 cells/well로 분주하여 24 시간 배양하였다. 세포 내 칼슘 농도 측정은 FLIPR Calcium 6 assay kit (Molecular devices; #R8190)을 이용하였다. 제조사 실험방법에 따라 세포에 probenecid와 칼슘 특이적 염색제를 처리하고, 1.75 시간 경과 후 실시예 2 화합물의 최종 농도가 0.02 또는 0.01 μM이 되도록 세포에 0.25 시간동안 처리하였다. t-BHP를 최종 농도가 150 μM이 되도록 세포에 처리 후 실시간으로 30 초마다 세포 내 칼슘 농도를 측정하였다.

[775] 도 1은 t-BHP 처리 조건에서의 실시예 2 화합물의 칼슘 농도 조절 효과를 보여준다. 세로 축의 ΔF/F(Max-Min) 값은 t-BHP 처리 후 발생한 칼슘 특이적 염색제의 형광 값의 최대치에서 최소치를 뺀 값으로, 세포 내 칼슘 농도가 많이 증가할수록 큰 값을 가진다. 가로 축은 실시예 2 화합물의 농도를 나타내고, V.C은 운반체만 처리한 대조군으로 t-BHP 처리 시 세포 내 칼슘 농도가 가장 많이 증가한다. 실시예 2 화합물이 0.01 μM 처리된 경우 t-BHP 처리에 의한 비정상적으로 증가된 세포 내 칼슘 농도가 감소되었고, 0.02 μM 처리 조건에서는 정상 수준의 세포 내 칼슘 농도를 나타내었다. 따라서, t-BHP 처리에 의한 비정상적 세포 내 칼슘 농도의 증가가 실시예 2 화합물 처리시 효과적으로 감소함을 확인하였다.

[776]

[777] **실험예 3: 섬유아세포(NIH/3T3, 생쥐 배아 섬유아세포)에 대한 세포 사멸 보호 효과**

[778] 섬유아세포에 대한 보호 효과를 확인하기 위하여 NIH/3T3 세포를 8 X 10^3 개씩 96웰 플레이트에 분주하여 18-24 시간 배양하였다. 실시예 화합물의 최종 농도가 0.1, 1 μM이 되도록 희석하여 각 웰에 처리하였고 15-20 분 배양하였다. 에라스틴, 글루타메이트, RSL3를 각각 최종농도가 각각 3 μM, 30 mM, 3 μM이 되게 처리하였으며 24시간 배양하였다. 각 화합물의 보호 효과를 확인하기 위하여 Cytotoxicity LDH assay kit [Dojindo; CK12]을 이용하여 LDH의 세포 외 분비 정도를 측정하였다. 간략하게 설명하면, 세포에 에라스틴, 글루타메이트, RSL3를 24시간 처리가 끝난 시점에서 세포가 담겨있던 상등액을 70 μl씩 취하여 새로운 96웰 플레이트에 옮긴다. Kit에 포함된 assay buffer를 70 μl/well (샘플과 동량) 넣어준 후, 포일로 감싸고 상온에서 15 분간 반응시킨다. 변화된 샘플의 색을 관찰하여, Stop solution 35 μl/well 넣은 후, iD3 분광 광도계를 이용하여 490 nm 파장의 흡광도 값을 측정하여 % inhibition 값을 계산하였다. 표 2는 페롭토시스 유발 물질인 에라스틴, 글루타메이트, RSL3에 대한 실시예 화합물의 각 농도에 따른 세포사멸 감소율을 나타내었다.

[779]

[780] **표 2: 에라스틴, 글루타메이트 및 RSL3에 대한 섬유아세포(NIH/3T3)에서의 세포사멸 보호효과**

[781] [표2]

	에라스틴, 3 μM		글루타메이트, 30 mM		RSL3, 3 μM	
실시예	0.1 μM	1.0 μM	0.1 μM	1.0 μM	0.1 μM	1.0 μM
	inhibition (%)					
Ferrostatin-1	17	99	97	97	100	100
1	99	100	100	100	100	100
4	99	99	100	100	100	100
30	6	100	100	100	100	100
36	99	100	100	100	100	100
39	99	100	99	100	100	100
45	100	100	0	97	0	100
50	0	8	99	100	100	100
64	99	100	99	100	100	100

[782]

[783] **실험예 4: 부신세포(PC-12, 흰쥐 부신세포)에 대한 세포 사멸 보호 효과**

[784] 부신세포에 대한 보호 효과를 확인하기 위하여 PC-12 세포를 1 X 10^4 개씩 96웰 플레이트에 분주하여 18-24 시간 배양하였다. 실시예 화합물의 최종 농도가 에라스틴에서 0.1과 1.0 μM, 글루타메이트에서 0.01과 0.1 μM, RLS3에서 0.3 μM과 3.0 μM이 되도록 희석하여 각 웰에 처리하였고 20 분 배양하였다. 에라스틴, 글루타메이트, RSL3를 각각 최종농도가 각각 1 μM, 10 mM, 0.3 μM이 되게 처리하였으며 24시간 배양하였다. 각 화합물의 보호 효과를 확인하기 위하여 Cytotoxicity LDH assay kit [Dojindo; CK12]을 이용하여 LDH의 세포 외 분비 정도를 측정하였다. 간략하게 설명하면, 세포에 에라스틴, 글루타메이트, RSL3를 24시간 처리가 끝난 시점에서 세포가 담겨있던 상등액을 70 μl씩 취하여 새로운 96웰 플레이트에 옮긴다. Kit에 포함된 assay buffer를 70 μl/well (샘플과 동량) 넣어준 후, 포일로 감싸고 상온에서 15분간 반응시킨다. 변화된 샘플의 색을 관찰하여, Stop solution 35 μl/well 넣은 후, iD3 분광 광도계를 이용하여 490 nm 파장의 흡광도 값을 측정하여 % inhibition 값을 계산하였다. 표 3은 페롭토시스 유발 물질인 에라스틴, 글루타메이트 및 RSL3에 대한 실시예 화합물의 각 농도에 따른 세포사멸 감소율을 나타내었다.

[785]

[786] **표 3: 에라스틴, 글루타메이트, RSL3에 대한 부신세포(PC-12)에서의 세포사멸 보호효과**

[787] [표3]

	에라스틴, 1 μM		글루타메이트, 10 mM		RSL3, 0.3 μM	
실시예	0.1 μM	1.0 μM	0.01 μM	0.1 μM	0.3 μM	3.0 μM
	inhibition (%)					
Ferrostatin-1	100	100	35	98	100	100
1	100	100	53	98	100	100
4	100	100	53	96	100	100
30	86	100	33	95	100	100
36	100	100	61	95	100	100
39	100	100	52	97	100	100
45	100	100	57	100	100	100
50	41	68	16	25	0	100
64	100	100	39	97	78	100

[788]

[789] **실험예 5: 심장세포(H9C2, 흰쥐 심근세포)에 대한 세포 사멸 보호 효과**

[790] 심장세포에 대한 보호 효과를 확인하기 위하여 H9C2 세포를 1 X 10^4 개씩 96웰 플레이트에 분주하여 18-24 시간 배양하였다. 실시예 화합물의 최종 농도가 0.1, 1 μM이 되도록 희석하여 각 웰에 처리하였고 15-20 분 배양하였다. 에라스틴, 글루타메이트, RSL3를 각각 최종농도가 각각 1 μM, 25 mM, 0.5 μM이 되게 처리하였으며 24시간 배양하였다. 각 화합물의 보호 효과를 확인하기 위하여 Cytotoxicity LDH assay kit [Dojindo; CK12]을 이용하여 LDH의 세포 외 분비 정도를 측정하였다. 간략하게 설명하면, 세포에 에라스틴, 글루타메이트, RSL3를 24시간 처리가 끝난 시점에서 세포가 담겨있던 상등액을 70 μl씩 취하여 새로운 96웰 플레이트에 옮긴다. Kit에 포함된 assay buffer를 70 μl/well (샘플과 동량) 넣어준 후, 포일로 감싸고 상온에서 15분간 반응시킨다. 변화된 샘플의 색을 관찰하여, Stop solution 35 μl/well 넣은 후, iD3 분광 광도계를 이용하여 490 nm 파장의 흡광도 값을 측정하여 % inhibition 값을 계산하였다. 표 4는 페롭토시스 유발 물질인 에라스틴, 글루타메이트, RSL3에 대한 실시예 화합물의 각 농도에 따른 세포사멸 감소율을 나타내었다.

[791]

[792] **표 4: 에라스틴, 글루타메이트 및 RSL3에 대한 심근세포(H9C2)에서의 세포사멸 보호효과**

[793] [표4]

	에라스틴, 1 μM		글루타메이트, 25 mM		RSL3, 0.5 μM	
실시예	0.1 μM	1.0 μM	0.1 μM	1.0 μM	0.1 μM	1.0 μM
	inhibition (%)					
Ferrostatin-1	100	100	98	97	96	96
1	100	100	96	97	100	98
4	100	100	97	96	97	96
30	0	100	90	98	0	96
36	100	100	99	97	98	99
39	100	100	96	96	96	96
45	100	100	98	96	99	97
50	16	18	0	49	7	4
64	100	100	97	97	90	95

[794]

[795] **실험예 6: 신장 섬유아세포(NRK-49F, 흰쥐 신장 섬유아세포)에 대한 세포 사멸 보호 효과**

[796] 신장 섬유아세포에 대한 보호 효과를 확인하기 위하여 NRK-49F 세포를 1 X 10^4개씩 96웰 플레이트에 분주하여 18-24 시간 배양하였다. 실시예 화합물의 최종 농도가 0.1, 1 μM이 되도록 희석하여 각 웰에 처리하였고 15-20 분 배양하였다. 에라스틴, 글루타메이트, RSL3를 각각 최종농도가 각각 3 μM, 75 mM, 3 μM이 되게 처리하였으며 24시간 배양하였다. 각 화합물의 보호 효과를 확인하기 위하여 Cytotoxicity LDH assay kit [Dojindo; CK12]을 이용하여 LDH의 세포 외 분비 정도를 측정하였다. 간략하게 설명하면, 세포에 에라스틴, 글루타메이트, RSL3를 24시간 처리가 끝난 시점에서 세포가 담겨있던 상등액을 70 μl씩 취하여 새로운 96웰 플레이트에 옮긴다. Kit에 포함된 assay buffer를 70 μl/well (샘플과 동량) 넣어준 후, 포일로 감싸고 상온에서 15분간 반응시킨다. 변화된 샘플의 색을 관찰하여, Stop solution 35 μl/well 넣은 후, iD3 분광 광도계를 이용하여 490 nm 파장의 흡광도 값을 측정하여 % inhibition 값을 계산하였다. 표 5는 페롭토시스 유발 물질인 에라스틴, 글루타메이트, RSL3에 대한 실시예 화합물의 각 농도에 따른 세포사멸 감소율을 나타내었다.

[797]

[798] **표 5: 에라스틴, 글루타메이트 및 RSL3에 대한 신장 섬유아세포(NRK-49F)에서의 세포사멸 보호효과**

[799] [표5]

	에라스틴, 3 μM		글루타메이트, 75 mM		RSL3, 3 μM	
실시예	0.1 μM	1.0 μM	0.1 μM	1.0 μM	0.1 μM	1.0 μM
	inhibition (%)					
Ferrostatin-1	99	98	95	100	94	99
1	99	99	100	100	99	99
4	99	99	99	100	98	99
30	98	98	97	100	52	98
36	99	99	100	100	98	99
39	99	98	100	100	98	99
45	99	98	100	98	99	98
50	3	99	4	73	16	18
64	100	100	7	99	70	100

[800]

[801] **실험예 7: 망막상피세포(ARPE-19, 인간 망막상피세포)에 대한 세포 사멸 보호 효과**

[802] 망막상피세포에 대한 보호 효과를 확인하기 위하여 ARPE-19 세포를 1 X 104 개씩 96웰 플레이트에 분주하여 18-24 시간 배양하였다. 실시예 화합물의 최종 농도가 0.03, 0.3 μM이 되도록 희석하여 각 웰에 처리하였고 20 분 배양하였다. 에라스틴, RSL3를 각각 최종농도가 각각 10 μM, 0.3 μM이 되게 처리하였으며 24시간 배양하였다. 각 화합물의 보호 효과를 확인하여 위하여 Cytotoxicity LDH assay kit [Dojindo; CK12]을 이용하여 LDH의 세포 외 분비 정도를 측정하였다. 간략하게 설명하면, 세포에 에라스틴, RSL3를 24시간 처리가 끝난 시점에서 세포가 담겨있던 상등액을 70 μl씩 취하여 새로운 96웰 플레이트에 옮긴다. Kit에 포함된 assay buffer를 70 μl/well (샘플과 동량) 넣어준 후, 포일로 감싸고 상온에서 15분간 반응시킨다. 변화된 샘플의 색을 관찰하여, Stop solution 35 μl/well 넣은 후, iD3 분광 광도계를 이용하여 490 nm 파장의 흡광도 값을 측정하여 % inhibition 값을 계산하였다. 표 6에는 페롭토시스 유발 물질인 에라스틴과 RSL3에 대한 실시예 화합물의 각 농도에 따른 세포사멸 감소율을 나타내었다.

[803]

[804] **표 6: 에라스틴과 RSL3에 대한 망막상피세포(ARPE-19)에서의 세포사멸 보호효과**

[805] [표6]

	에라스틴, 10 μM		RSL3, 0.3 μM	
실시예	0.03 μM	0.3 μM	0.03 μM	0.3 μM
	inhibition (%)			
Ferrostatin-1	86	100	61	100
1	100	100	95	100
4	100	100	100	100
30	80	100	60	100
36	98	100	100	100
39	100	100	100	100
45	100	100	100	100
50	19	86	4	45
64	100	100	67	100

[806]

[807] **실험예 8: 폐상피세포(MLE-12, 쥐 폐상피세포)에 대한 세포 사멸 보호 효과**

[808] 폐상피세포에 대한 보호 효과를 확인하기 위하여 MLE-12 세포를 5 X 103 개씩 96웰 플레이트에 분주하여 18-24 시간 배양하였다. 실시예 화합물의 최종 농도가 0.1, 1.0 μM이 되도록 희석하여 각 웰에 처리하였고 20 분 배양하였다. RSL3를 각각 최종농도가 각각 1.0 μM 이 되게 처리하였으며 24시간 배양하였다. 각 화합물의 보호 효과를 확인하여 위하여 Cytotoxicity LDH assay kit [Dojindo; CK12]을 이용하여 LDH의 세포 외 분비 정도를 측정하였다. 간략하게 설명하면, 세포에 RSL3를 24시간 처리가 끝난 시점에서 세포가 담겨있던 상등액을 70 μl씩 취하여 새로운 96웰 플레이트에 옮긴다. Kit에 포함된 assay buffer를 70 μl/well (샘플과 동량) 넣어준 후, 호일로 감싸고 상온에서 15분간 반응시킨다. 변화된 샘플의 색을 관찰하여, Stop solution 35 μl/well 넣은 후, iD3 분광 광도계를 이용하여 490 nm 파장의 흡광도 값을 측정하여 % inhibition 값을 계산하였다. 표 7에는 페롭토시스 유발 물질인 RSL3에 대한 실시예 화합물의 각 농도에 따른 세포사멸 감소율을 나타내었다.

[809]

[810] **표 7: RSL3에 대한 폐상피세포(MLE-12)에서의 세포사멸 보호효과**

[811] [표7]

	RSL3, 1.0 μM	
실시예	0.1 μM	1.0 μM
	inhibition (%)	
Ferrostatin-1	100	100
1	100	100
4	90	91
30	84	95
36	89	94
39	89	89
45	98	100
50	0	56
64	100	98

[812]

[813] **실험예 9: 실시예 화합물과 비교예 화합물의 약동학 비교**

[814] 실시예 2 화합물인 (N-사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민)의 약동학 측정

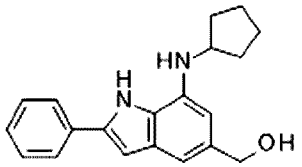
[815] 약동학 파라미터는 최고 혈장 농도 (C_{max}), 최고 혈장농도까지 걸리는 시간 (T_{max}), 혈장농도-시간 곡선 하 면적 (AUC_{last} 및 AUC_{inf}), 반감기 ($t_{1/2}$) 등으로 나타낼 수 있다.

[816] ICR 마우스에 실시예 2 화합물을 10 mg/kg의 용량으로 경구 투여 후, 0.5/1/2/4/8/24 시간 경과된 시점에서 마우스의 혈장 내 약물 농도를 HPLC-MS/MS 분광법에 의해 측정하고, 2 또는 24 시간 경과된 시점에서 마우스의 뇌를 적출 후 뇌 내 약물 농도를 HPLC-MS/MS 분광법에 의해 측정하였다. 혈장 농도 대 시간하 곡선 면적 (AUC_{inf})은 5420 ng/mL로 측정되었고, 투여 2시간 경과 시점에서 혈장 내 약물농도가 398 ng/mL 그리고 뇌 내 약물 농도가 683 ng/mL로 측정되어 뇌-혈장 약물농도 비율이 1.71로 나타나 매우 높은 수준의 뇌 내 노출도를 보였다. 또한 투여 24시간 경과 시점에서는 실시예 2의 경우 혈장내 약물농도가 5.6 ng/mL 그리고 뇌 내 약물 농도가 11.4 ng/mL로 측정되어 뇌-혈장 약물농도 비율이 2.04로 여전히 뇌 내 약물 노출도가 높았다.

[817]

[818] 비교예 화합물인 [7-(사이클로펜틸아미노)-2-페닐-1H-인돌-5-일]메탄올{[7-(cyclopentylamino)-2-p

henyl-1H-indol-5-yl]methanol}의 약동학 측정

[819] 

[820] 비교예 화합물 [[7-(사이클로펜틸아미노)-2-페닐-1H-인돌-5-일]메탄올은 등록특허 KR 10-1511771에 따라 합성하여 사용하였다.

[821] ICR 마우스에 비교예 화합물을 10 mg/kg의 용량으로 경구 투여 후, 0.5/1/2/4/8/24 시간 경과된 시점에서 마우스의 혈장 내 약물 농도를 HPLC-MS/MS 분광법에 의해 측정하고, 2 또는 24시간 경과된 시점에서 마우스의 뇌를 적출 후 뇌 내 약물 농도를 HPLC-MS/MS 분광법에 의해 측정하였다.

[822] 비교예 화합물의 경우 혈장 농도 대 시간하 곡선 면적 (AUC_{inf})은 5458ng/mL로 측정되며 투여 2시간 경과 시점에서 혈장 내 약물농도가 1122 ng/mL 그리고 뇌 내 약물 농도가 95 ng/mL로 측정되어 뇌-혈장 약물농도 비율이 0.08로 나타났고, 또한 투여 24시간 경과 시점에서는 혈장 및 뇌 내의 약물 농도가 측정되지 않았다.

[823] 실시예 2 화합물과 비교예 화합물의 경구 투여시 시간 대 평균 혈장과 뇌 내 농도의 값과 이의 비율을 하기 표 8에 나타내었고, 이의 그래프를 각각 도 2 및 도 3에 나타내었다.

[824]

[825] **표 8: 실시예 2와 비교예 화합물의 뇌/혈장 농도 비율 [Brain/Plasma (B/P) ratio]**

[826] [표8]

Test article	**실시예 2**			**비교예**		
Dose(mg/kg)	10			10		
Time (hr)	Plasma	Brain	B/P ratio	Plasma	Brain	B/P ratio
0.5	333.7	NT	-	1642.4	NT	-
1	336.7	NT	-	2113.5	NT	-
2	398.2	682.8	1.71	1122.4	95.1	0.08
4	671.5	NT	-	389.2	NT	-
8	232.0	NT	-	50.8	NT	-
24	5.6	11.4	2.04	0.0	0.0	NA
AUC_{last} (ng·hr/mL or ng·hr/g)	5396.0	8319.0	1.74	5359.1	NA	NA

[827] NT: not tested, NA: not available

[828]

[829] 실시예 2 화합물과 비교예 화합물의 약동학 결과 분석

[830] 상기 표 8에서 확인할 수 있는 바와 같이, 혈장 농도 대 시간 곡선 면적 (AUC_{last}) 기준으로 실시예2와 비교예 화합물은 5396 ng/mL대비 5359 ng/mL로 측정되어 비슷한 수준의 혈장 내 노출도를 보였다.

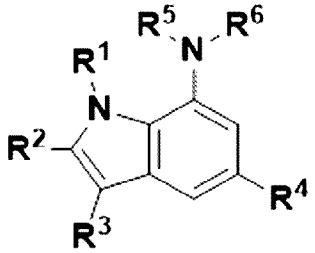
[831] 하지만, 비교예의 경우 투여 2시간 경과 시점에서 혈장 내 약물농도가 1122 ng/mL 그리고 뇌 내 약물 농도가 95 ng/mL로 측정되어 뇌-혈장 약물농도 비율이 0.08로 나타났고, 실시예 2 화합물의 경우 투여 2시간 경과 시점에서 혈장 내 약물농도가 398 ng/mL 그리고 뇌 내 약물 농도가 683 ng/mL로 측정되어 뇌-혈장 약물농도 비율이 1.71로 나타나 비교예 대비 매우 높은 수준의 뇌 내 노출도를 보였다. 또한 투여 24 시간 경과 시점에서는 비교예의 경우 혈장 및 뇌 내의 약물 농도가 측정되지 않은 것에 비하여, 실시예2의 경우 혈장 내 약물농도가 5.6 ng/mL 그리고 뇌 내 약물 농도가 11.4 ng/mL로 측정되어 뇌-혈장 약물농도 비율이 2.04로 여전히 비교 화합물 대비 뇌 내 약물 노출도가 높았다.

[832] 따라서 본 발명은 준수한 수준의 혈장 노출량을 유지하면서 뇌 내 노출이 잘 되는 화합물의 특성을 갖고 있음을 알 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R^1은 수소 또는 C_{1-8}알킬이고,

R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 수소, 5 내지 10원자의 아릴, 5 내지 10원자의 헤테로아릴, C_{1-8}알킬, 또는 C_{1-8}알콕시이고, R^2 및 R^3가 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 할로겐, C_{1-8}알킬, $-P(=O)(C_{1-8}\text{알킬})_2$, 및 C_{1-8}알키닐-OH 중 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며,

R^4는 $-C_{1-8}$알킬렌-O-C_{1-8}알킬렌-O-R^7 이고,

R^7은 C_{1-8}알킬 또는 $-C_{1-8}$알킬렌-O-C_{1-8}알킬이며,

R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 수소, C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{3-10}사이클로알킬, $-C_{3-10}$헤테로사이클로알킬, $-(CH_2)_m-C_{3-10}$사이클로알킬, $-(CH_2)_m-C_{3-10}$ 헤테로사이클로알킬, 5 내지 10원자의 아릴, 벤질, 5 내지 10원자의 헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_m$-5 내지 10원자의 헤테로아릴이거나, 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 C_{3-10}헤테로사이클로알킬, 5 내지 10원자의 헤테로아릴 또는 C_{1-8}알킬이민을 형성하며, m 은 1 내지 4의 정수이고,

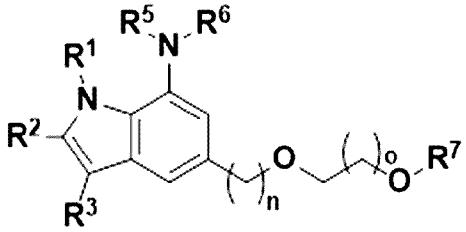
R^5 및 R^6는 C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{1-8}할로알킬, 할로겐, -OH, 옥소(=O), $-C(=O)-C_{1-8}$알킬, $-C(=O)O-C_{1-8}$알킬, -C(=O)NH-5 내지 10원자의 아릴 및 $-S(=O)_2-C_{1-8}$알킬 로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기 R^8으로 하나 이상 치환되거나 비치환되고,

R^8은 할로겐 및 C_{1-8}할로알킬에서 선택되는 치환기R^9로 하나 이상 치환되거나 비치환된다.

[청구항 2] 제 1 항에 있어서,

화학식 1의 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는, 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서 R^1 내지 R^3 및 R^5 내지 R^7은 각각 제1 항에서 정의된 바와 같고, n과 o는 각각 독립적으로 1내지 4의 정수이다.

[청구항 3] 제 1 항에 있어서,

R^1은 수소 또는 C_{1-6}알킬이고,

R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 수소, 5 내지 8원자의 아릴, N, O, 및 S 중 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 8원자의 헤테로아릴, C_{1-6}알킬, 또는 C_{1-6}알콕시이고, R^2 및 R^3가 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬, $-P(=O)(C_{1-6}\text{알킬})_2$, 및 C_{1-6}알키닐-OH 중 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환되며,

R^4는 C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬렌-O-R^7 이고,

R^7은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬이며,

R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{3-7}사이클로알킬, C_{3-7}헤테로사이클로알킬, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$사이클로알킬, $-(CH_2)_m-C_{3-7}$ 헤테로사이클로알킬, 5 내지 8원자의 아릴, 벤질, N, O, 및 S 중 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 8원자의 헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_m$ -5 내지 8원자의 헤테로아릴이거나, 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 N, O, 및 S 중 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 C_{3-7} 헤테로사이클로알킬, N, O, 및 S 중 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5 내지 10원자의 헤테로아릴 또는 C_{1-6}알킬이민을 형성하며, m 은 1 내지 4의 정수이며,

R^5 및 R^6는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알킬, 할로겐, -OH, 옥소(=O), $-C(=O)-C_{1-6}$알킬, $-C(=O)O-C_{1-6}$알킬, -C(=O)NH-5 내지 8원자의 아릴 및 $-S(=O)_2-C_{1-6}$알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기 R^8으로 하나 이상 치환되거나 비치환되고,

R^8은 할로겐 및 C_{1-6}할로알킬에서 선택되는 치환기R^9로 하나 이상 치환되거나 비치환된,

화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4] 제 1 항에 있어서,

R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 수소, 5 내지8원자의 아릴, 또는 C_{1-6}알킬이고, R^2 및 R^3가 아릴인 경우, R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 할로겐, C_{1-6}알킬, $-P(=O)(C_{1-6}\text{알킬})_2$, 및 C_{1-6}알키닐-OH 중 하나 이상의 치환기로 치환되거나

비치환되는,
화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5] 제 1 항에 있어서,
R^2및 R^3 중 어느 하나가 수소인 경우, 다른 하나는 5 내지 10원자의 아릴, 5 내지 10원자의 헤테로아릴, C_{1-8}알킬, 또는 C_{1-8}알콕시인
화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 6] 제 1 항에 있어서,
R^5 및 R^6은 동시에 C_{3-7}사이클로알킬이거나;
R^5 및 R^6 중 어느 하나가 수소이고, 나머지 하나가 C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{3-10}사이클로알킬, C_{3-10}헤테로사이클로알킬, -$(CH_2)_m$-C_{3-10}사이클로알킬, -$(CH_2)_m$-C_{3-10}헤테로사이클로알킬, 5 내지 10원자의 아릴, 벤질, 5 내지 10원자의 헤테로아릴 또는 -$(CH_2)_m$-5 내지 10원자의 헤테로아릴이고, m은 1 내지 4의 정수이며, 여기서 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 N, O 및 S 중 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는,
화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 7] 제 1 항에 있어서,
R^5 및 R^6은 이들이 결합된 N 원자와 함께 연결되어 C_{3-7} 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{2-5}알킬이민을 형성하고,
C_{2-5}알킬이민은 C_{1-8}할로알킬로 치환되는,
화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 8] 제 1 항에 있어서,
R^5 및 R^6 중 하나 이상이 C_{1-8}알킬인 경우, 치환기 R^8은 C_{1-8}알콕시 또는 C_{1-8} 할로알킬이고;
R^5 및 R^6 중 하나 이상이 N의 헤테로원자를 포함하는 C_{3-10} 헤테로사이클로알킬인 경우, 치환기 R^8은 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 할로겐, -OH, 옥소(=O), -C(=O)-C_{1-6}알킬, -C(=O)O-C_{1-6}알킬, -C(=O)NH-5 내지 8원자의 아릴 및 -$S(=O)_2$-C_{1-6}알킬로 이루어지는 군에서 선택되고; 또는
R^5 및 R^6 중 하나 이상이 S의 헤테로원자를 포함하는 C_{3-10} 헤테로사이클로알킬인 경우, 치환기 R^8은 옥소(=O)인,
화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인

것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

<1>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민;

<2>N-사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<3>N,N-다이사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<4>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-(테트라하이드로피란-4-일메틸)-1H-인돌-7-아민;

<5>4-[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]몰포린;

<6>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로푸란-3-일-1H-인돌-7-아민;

<7>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(옥세탄-3-일)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<8>N-사이클로부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<9>N,N-다이사이클로부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<10>N-사이클로부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-1-메틸-2-페닐-인돌-7-아민; <11>N-(2,2-다이메틸프로필)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<12>N-(사이클로펜틸메틸)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민; <13>N-사이클로헥실-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<14>N-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<15>N-아이소부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<16>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-프로필-1H-인돌-7-아민;

<17>N-부틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<18>N-(2-에틸부틸)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<19>N-아이소펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<20>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-sec-부틸-1H-인돌-7-아민;

<21>N-(사이클로프로필메틸)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<22>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-메틸부틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<23>N-(1-에틸프로필)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<24>(E,
Z)-1,1,1-트리플루오로-N-[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]프로판-2-이민;

<25>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)-1H-인돌-7-아민;

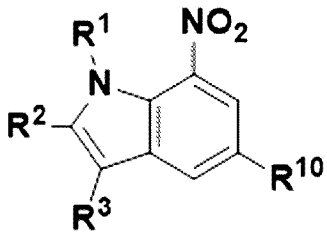
<26>N-(1,2-다이메틸프로필)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<27>N-아이소프로필-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<28>N-벤질-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<29>tert-부틸-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트;
<30>1-[4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딜]-1-에탄온;
<31>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-메틸술포닐-4-피페리딜)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<32>N-(1,1-다이옥소티안-4-일)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<33>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-옥소티안-4-일)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<34>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(1-메틸-4-피페리딜)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<35>5-(2-에톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민;
<36>N-사이클로펜틸-5-(2-에톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<37>N-사이클로펜틸-5-(2-아이소프로폭시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<38>5-(2-아이소프로폭시에톡시메틸)-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민;
<39>N-사이클로펜틸-5-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시메틸]-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<40>5-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시메틸]-2-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민;
<41>N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복사미드;
<42>N-(3,5-다이클로로페닐)-4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복사미드;
<43>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-(2-티에닐메틸)-1H-인돌-7-아민;
<44>에틸
4-[[5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일]아미노]피페리딘-1-카복실레이트;
<45>5-(2-메톡시에톡시메틸)-2-페닐-N-(4-피리딜메틸)-1H-인돌-7-아민;
<46>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(2-메톡시에틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<47>5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-(3-메톡시프로필)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;

<48>2-(3-플루오로페닐)-5-(2-메톡시에톡시메틸)-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민;
<49>N-사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-메틸-1H-인돌-7-아민;
<50>5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-메틸-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민;
<51>N-사이클로펜틸-5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-페닐-1H-인돌-7-아민; 및
<52>5-(2-메톡시에톡시메틸)-3-페닐-N-테트라하이드로피란-4-일-1H-인돌-7-아민;
<53>5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1-메틸-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민;
<54>2-(4-브로모페닐)-N-사이클로펜틸-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-7-아민;
<55>2-(4-브로모페닐)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민;
<56>(4-(7-(사이클로펜틸아미노)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-2-일)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드;
<57>(4-(5-((2-메톡시에톡시)메틸)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1H-인돌-2-일)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드;
<58>4-(4-(7-(사이클로펜틸아미노)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-인돌-2-일)페닐)-2-메틸뷰-3-인-2-올;
<59>4-(4-(5-((2-메톡시에톡시)메틸)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1H-인돌-2-일)페닐)-2-메틸부트-3-인-2-올;
<60>5-((2-메톡시에톡시)메틸)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-2-(p-톨릴)-1H-인돌-7-아민;
<61>N-사이클로펜틸-5-((3-메톡시프로폭시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<62>5-((3-메톡시프로폭시)메틸)-N-(옥세탄-3-일)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<63>5-((3-메톡시프로폭시)메틸)-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민;
<64>5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-N-(피페리딘-4-일)-1H-인돌-7-아민;
<65>5-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민;
<66>N-사이클로펜틸-5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐-1H-인돌-7-아민;
<67>5-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-2-페닐-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-인돌-7-아민;
<68>5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-7-(피페리딘-1-일)-1H-인돌;
<69>4-((5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일)아미노)사이클로헥산-1-올; 및

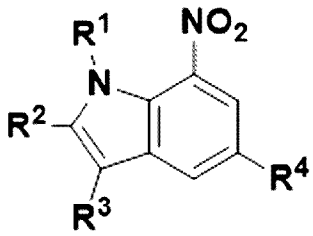
<70>4-((5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-페닐-1H-인돌-7-일)아미노)-1-메틸사이클로헥산-1-올.

[청구항 10] 화학식 3의 화합물 및 HO-C_{1-8}알킬렌-O-R^7을 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계,
화학식 4의 화합물을 환원시키는 단계 및
환원된 화학식 4의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물의 제조방법:

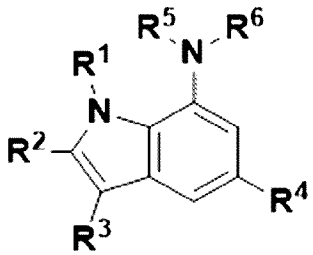
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 1]



상기 식에서 R^{10}는 -C_{1-8}알킬렌-LG이고, LG는 이탈기이며, R^1 내지 R^7 는 각각 제 1 항에서 정의한 것과 동일하다.

[청구항 11] 유효성분으로 제1 항의 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 세포 괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 12] 유효성분으로 제 1 항의 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 하기 그룹에서 선택되는 세포 괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:
급성 또는 만성 간 질환, 치매, 파킨슨병, 헌팅톤병, 허혈성 질환, 당뇨병,

췌장염, 박테리아성 또는 바이러스성 패혈증, 괴사성 프로콜리티스(necrotizing procolitis), 낭포성 섬유증, 류마티스성 관절염, 퇴행성 관절염, 신증, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 다발성 경화증, 백혈병, 림프종, 신생아 호흡곤란증후군, 질식, 결핵, 자궁내막증, 혈관무력증, 건선, 동상, 스테로이드처리 합병증, 회저병, 압통, 혈색소뇨증, 화상, 고열증, 크론씨병, 셀리악병, 구획증후군, 나상맥 손상, 사구체신염, 허혈-재관류 신장 손상, 근이양증, 마이코플라즈마 질환, 탄저병, 앤더슨병, 선천성 마이토콘드리아병, 페닐케톤뇨증, 태반경색, 매독 및 무균성 괴사; 및 알코올 중독 및 코카인, 항생제, 항암제, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 사이클로스포린 (cyclosporine), 화학독소, 독가스, 농약, 중금속에의 노출 또는 이들의 투여 또는 자가투여와 관련된 괴사, 방사능 또는 UV에의 노출에 의한 손상 및 이와 관련된 세포괴사, 급성/만성 신장질환, 외상성뇌손상, 루게릭병, 괴사성 대장염 (necrotizing colitis), 바이러스 감염, 건선 및 알러지성 피부염을 포함하는 피부질환, 장기보존/장기이식, 급성폐장애신드롬/급성 폐질환, 폐렴, 결핵, 천식, 폐동맥 고혈압, 만성폐쇄성 폐질환 (chronic obstruction pulmonary disease), 특발성 폐섬유화증 (idiopathic pulmonary fibrosis) 및 낭포성 폐섬유화증 (cystic fibrosis)을 포함하는 염증성 폐질환 (chronic Inflammatory pulmonary disease), 탈수초화 (demyelination)와 근위축측삭경화증 (ALS; amyotrophic lateral sclerosis)를 포함하는 탈수초질환, 폐동맥고혈압을 포함하는 고혈압, 뇌졸중, 프라이온 질병 (prion disease), 뇌전증, 운동실조 (ataxia), 편두통, 인지력 감퇴, 발작, 떨림, 정신질환, 인슐린저항성, 고지혈증, 죽상동맥경화증 (atherosclerosis), 크론병과 궤양성결장염을 포함하는 염증성 장질환 (IBD; inflammatory bowel disease), 암 및 암의 전이, 황반변성, 색소 망막염, 시신경병, 백내장 및 녹내장을 포함하는 시각장애 관련 질병, 빈혈, 담즙울혈 (cholestasis), 부갑상선 기능저하증, 범혈구 감소증, 췌장 장애, 젖산 산증 (lactic acidosis), 젖산혈증 (lactacidaemia), 청력손실, 저신장, 장폐색증, 심장 전도 결함 (cardiac conduction defect), 심장근육병증 (cardiomyopathy), 심근경색, 허혈-재관류 심장 손상, 심부전, 자궁내막증, 불임, 조기 갱년기, 림바그리드/베커 근위측증 (GGMD/BMD; limbar gride/Becker muscular dystrophy)와 뒤센 근위축증 (DMD; Duchenne muscular dystrophy)을 포함하는 근위측증 질환, 노화 및 노화관련 질환, 및 점막염.

[청구항 13] 제11항에 있어서,
상기 질환은 퇴행성 신경질환, 간질환(liver disease), 신장 질환, 뇌졸중, 심근경색증, 안 질환(ocular disease) 또는 폐 질환(lung disease)인 세포 괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 14] 제13항에 있어서,

상기 퇴행성 신경질환은
알츠하이머 질환(Alzheimer's Disease), 파킨슨병(Parkinson's Disease), 간질(Epilepsy),
헌팅턴병(Huntington's Disease), 루게릭병(Amyotrophic lateral sclerosis), 프리드리히 실조증(Friedreich's ataxia), 다발성 경화증(Multiple sclerosis), CMT(Charcot-Marie-Tooth) 질환, 루이소체 치매(Dementia with Lewy Bodies) 및 외상성 뇌손상(Traumatic Brain Injury) 으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 세포 괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 15] 제1항에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 이를 필요로 하는 대상에게 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함하는 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료 방법.

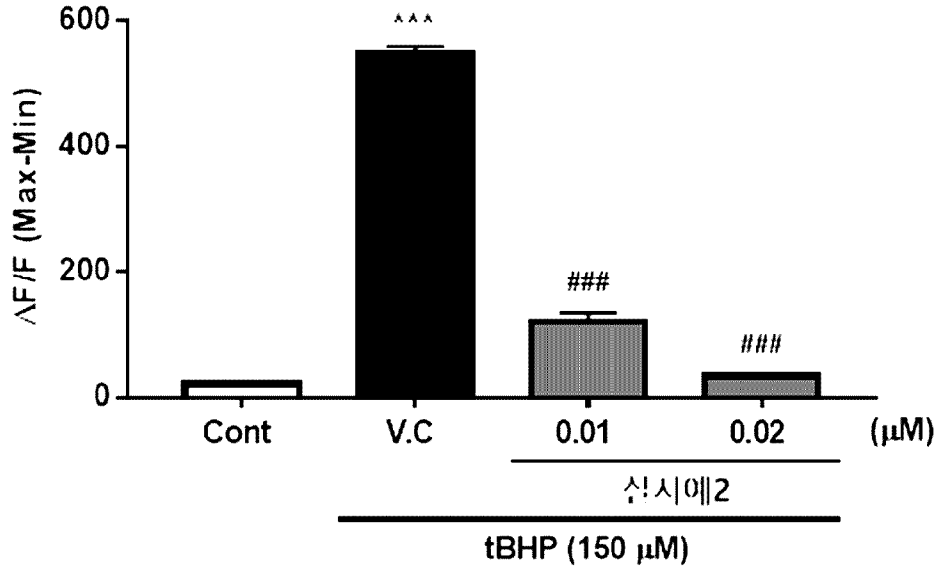
[청구항 16] 제15항에 있어서,
상기 질환은 지질 과산화(lipid peroxidation)를 수반하는 것인, 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료 방법.

[청구항 17] 제1항에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을, 이를 필요로 하는 대상에게 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함하는,
페롭토시스를 억제하는 방법.

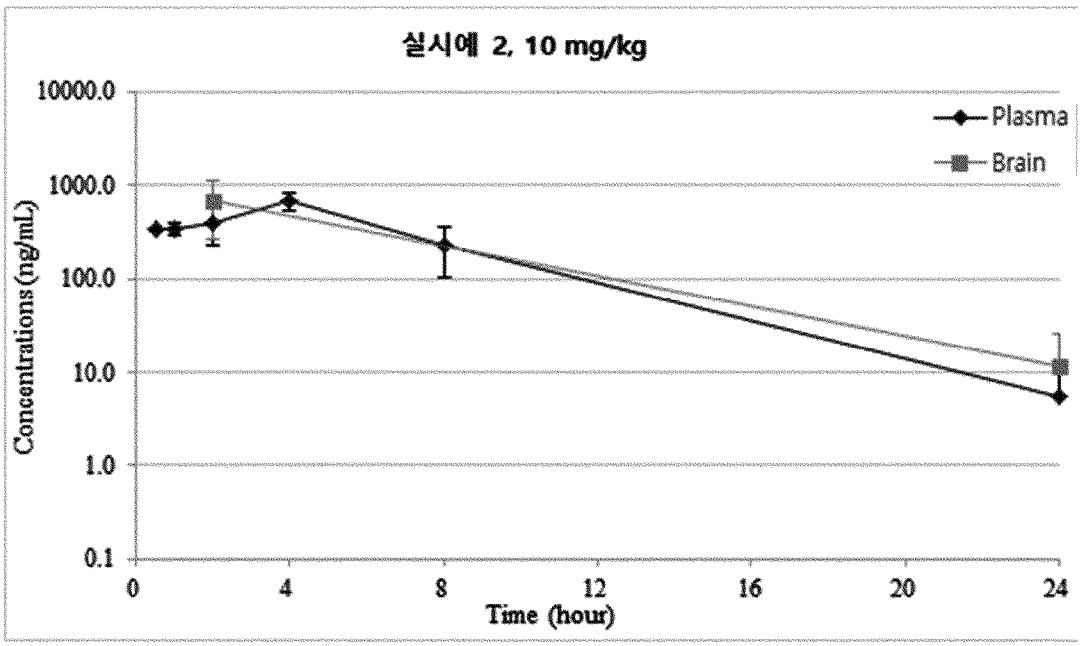
[청구항 18] 제1항에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 수화물, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포의 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS)를 억제하는 방법.

[청구항 19] 세포괴사 또는 페롭토시스 관련 질환의 예방 또는 치료에 있어서의 제1항에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 이성질체, 이의 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

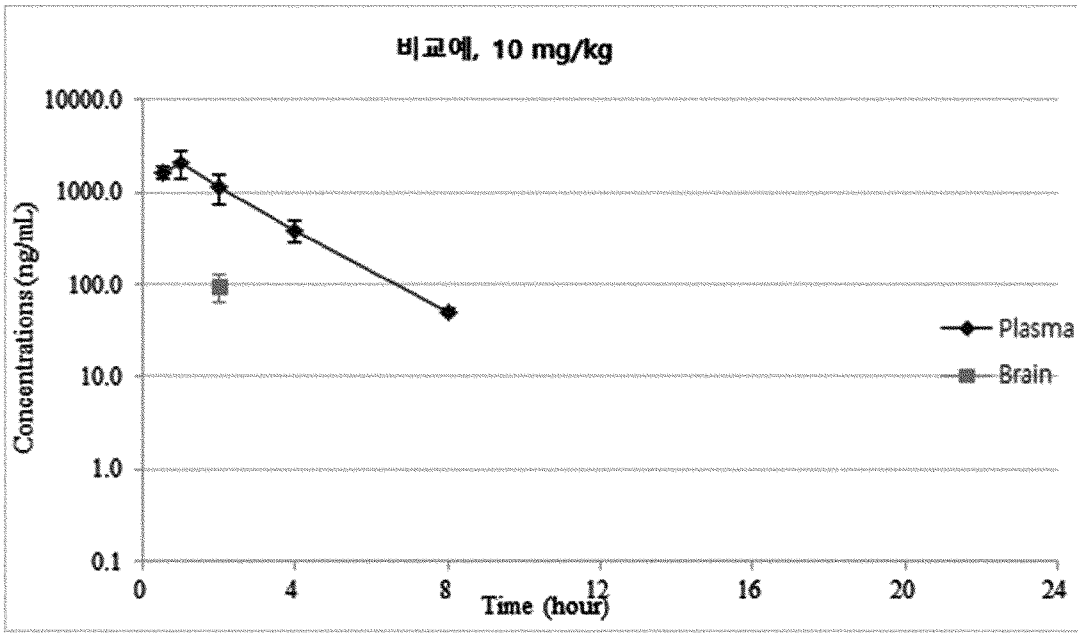
[도1]


600
400
200
0
ΔF/F (Max-Min)
***
###
###
Cont
V.C
0.01
0.02
(μM)
실시예2
tBHP (150 μM)

[도2]


실시예 2, 10 mg/kg
10000.0
1000.0
100.0
10.0
1.0
0.1
Concentrations (ng/mL)
Plasma
Brain
0
4
8
12
16
20
24
Time (hour)

[도3]


비교예, 10 mg/kg
Concentrations (ng/mL)
10000.0
1000.0
100.0
10.0
1.0
0.1
0
4
8
12
16
20
24
Time (hour)
Plasma
Brain

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/011211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/12(2006.01)i; **A61K 31/404**(2006.01)i; **C07D 209/08**(2006.01)i; **C07D 209/30**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 405/12(2006.01); A61K 31/404(2006.01); A61K 31/416(2006.01); A61K 31/4439(2006.01); A61P 39/06(2006.01); C07C 67/475(2006.01); C07C 69/74(2006.01); C07D 231/56(2006.01); C07D 403/04(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & keywords: 인돌(indole), 메톡시에톡시메틸(methoxyethoxymethyl), 세포괴사(necrosis), 페롭토시스(ferroptosis), 퇴행성 신경질환(neurodegeneration)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
DX	KR 10-2012-0013266 A (LG LIFE SCIENCES LTD.) 14 February 2012 (2012-02-14) See claims 1, 19 and 20; and paragraphs [0230]-[0241], [0289] and [0510]-[0512].	1-6,8,9,11-14,19
DY		10
DA		7
Y	EP 0391673 B1 (PFIZER LIMITED) 09 June 1993 (1993-06-09) See page 15, lines 35-56.	10
A	KR 10-2009-0075638 A (LG LIFE SCIENCES LTD.) 08 July 2009 (2009-07-08) See claims 1-23.	1-14,19
A	KR 10-2013-0058608 A (THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 04 June 2013 (2013-06-04) See claims 1-25; and paragraphs [0008] and [0009].	1-14,19

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 November 2022	**01 November 2022**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/011211

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2013-0087283 A (MEDICINAL BIOCONVERGENCE RESEARCH CENTER) 06 August 2013 (2013-08-06) See claims 1-18.	1-14,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/011211

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **15-18**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 15-18 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as a diagnostic method (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2022/011211

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2012-0013266 A	14 February 2012	CN 101784543 A	21 July 2010
		CN 101784543 B	16 October 2013
		CN 101801965 A	11 August 2010
		CN 101801965 B	30 July 2014
		EP 2178869 A1	28 April 2010
		EP 2178869 B1	12 June 2013
		EP 2178870 A1	28 April 2010
		EP 2178870 B1	19 September 2018
		JP 2010-536845 A	02 December 2010
		JP 2010-536846 A	02 December 2010
		JP 5323834 B2	23 October 2013
		JP 5517935 B2	11 June 2014
		KR 10-1098584 B1	26 December 2011
		KR 10-2009-0018593 A	20 February 2009
		US 2010-0197673 A1	05 August 2010
		US 2010-0210647 A1	19 August 2010
		US 2012-0252798 A1	04 October 2012
		US 2013-0237532 A1	12 September 2013
		US 2014-0024618 A1	23 January 2014
		US 8222414 B2	17 July 2012
		US 8436038 B2	07 May 2013
		US 8569307 B2	29 October 2013
		US 8889691 B2	18 November 2014
		US 9000028 B2	07 April 2015
		WO 2009-025477 A1	26 February 2009
		WO 2009-025478 A1	26 February 2009
EP 0391673 B1	09 June 1993	AU 5291290 A	01 November 1990
		AU 609700 B2	02 May 1991
		CA 2013743 A1	05 October 1990
		CN 1046153 A	17 October 1990
		EP 0391673 A1	10 October 1990
		EP 0391673 B2	02 April 1997
		JP 02-290830 A	30 November 1990
		JP 761978 B2	05 July 1995
		KR 10-1990-0016086 A	12 November 1990
		KR 10-1992-0005848 B1	23 July 1992
		US 5166406 A	24 November 1992
		US 5714628 A	03 February 1998
		ZA 902590 B	27 November 1991
KR 10-2009-0075638 A	08 July 2009	CN 101952281 A	19 January 2011
		CN 101952281 B	02 April 2014
		EP 2230238 A2	22 September 2010
		EP 2230238 B1	11 December 2013
		JP 2011-509255 A	24 March 2011
		JP 5188583 B2	24 April 2013
		RU 2010132644 A	10 February 2012
		US 2010-0291533 A1	18 November 2010
		US 2012-0270203 A1	25 October 2012
		US 8349885 B2	08 January 2013
		WO 2009-088192 A2	16 July 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2022/011211

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		WO 2009-088192 A3	01 October 2009
KR 10-2013-0058608 A	04 June 2013	KR 10-1404151 B1	05 June 2014
		US 2015-0038500 A1	05 February 2015
		WO 2013-077579 A1	30 May 2013
KR 10-2013-0087283 A	06 August 2013	None	

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/011211

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 405/12(2006.01)i; **A61K 31/404**(2006.01)i; **C07D 209/08**(2006.01)i; **C07D 209/30**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 405/12(2006.01); A61K 31/404(2006.01); A61K 31/416(2006.01); A61K 31/4439(2006.01); A61P 39/06(2006.01); C07C 67/475(2006.01); C07C 69/74(2006.01); C07D 231/56(2006.01); C07D 403/04(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus), Google & 키워드: 인돌(indole), 메톡시에톡시메틸(methoxyethoxymethyl), 세포괴사(necrosis), 페롭토시스(ferroptosis), 퇴행성 신경질환 (neurodegeneration)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
DX	KR 10-2012-0013266 A (주식회사 엔지생명과학) 2012.02.14 청구항 1, 19, 20; 단락 [0230]-[0241], [0289], [0510]-[0512]	1-6,8,9,11-14,19
DY		10
DA		7
Y	EP 0391673 B1 (PFIZER LIMITED) 1993.06.09 페이지 15, 라인 35-56	10
A	KR 10-2009-0075638 A (주식회사 엔지생명과학) 2009.07.08 청구항 1-23	1-14,19
A	KR 10-2013-0058608 A (가톨릭대학교 산학협력단) 2013.06.04 청구항 1-25; 단락 [0008], [0009]	1-14,19
A	KR 10-2013-0087283 A (재단법인 의약바이오컨버전스연구단) 2013.08.06 청구항 1-18	1-14,19

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2022년11월01일(01.11.2022)	**2022년11월01일(01.11.2022)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**허주형**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5373**

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/011211

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☑ 청구항: **15-18**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,

청구항 15-18은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법 및 진단방법에 관한 것입니다 (PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).

2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,

3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/011211

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2012-0013266 A	2012/02/14	CN 101784543 A	2010/07/21
		CN 101784543 B	2013/10/16
		CN 101801965 A	2010/08/11
		CN 101801965 B	2014/07/30
		EP 2178869 A1	2010/04/28
		EP 2178869 B1	2013/06/12
		EP 2178870 A1	2010/04/28
		EP 2178870 B1	2018/09/19
		JP 2010-536845 A	2010/12/02
		JP 2010-536846 A	2010/12/02
		JP 5323834 B2	2013/10/23
		JP 5517935 B2	2014/06/11
		KR 10-1098584 B1	2011/12/26
		KR 10-2009-0018593 A	2009/02/20
		US 2010-0197673 A1	2010/08/05
		US 2010-0210647 A1	2010/08/19
		US 2012-0252798 A1	2012/10/04
		US 2013-0237532 A1	2013/09/12
		US 2014-0024618 A1	2014/01/23
		US 8222414 B2	2012/07/17
		US 8436038 B2	2013/05/07
		US 8569307 B2	2013/10/29
		US 8889691 B2	2014/11/18
		US 9000028 B2	2015/04/07
		WO 2009-025477 A1	2009/02/26
		WO 2009-025478 A1	2009/02/26
EP 0391673 B1	1993/06/09	AU 5291290 A	1990/11/01
		AU 609700 B2	1991/05/02
		CA 2013743 A1	1990/10/05
		CN 1046153 A	1990/10/17
		EP 0391673 A1	1990/10/10
		EP 0391673 B2	1997/04/02
		JP 02-290830 A	1990/11/30
		JP 761978 B2	1995/07/05
		KR 10-1990-0016086 A	1990/11/12
		KR 10-1992-0005848 B1	1992/07/23
		US 5166406 A	1992/11/24
		US 5714628 A	1998/02/03
		ZA 902590 B	1991/11/27
KR 10-2009-0075638 A	2009/07/08	CN 101952281 A	2011/01/19
		CN 101952281 B	2014/04/02
		EP 2230238 A2	2010/09/22
		EP 2230238 B1	2013/12/11
		JP 2011-509255 A	2011/03/24
		JP 5188583 B2	2013/04/24
		RU 2010132644 A	2012/02/10
		US 2010-0291533 A1	2010/11/18
		US 2012-0270203 A1	2012/10/25
		US 8349885 B2	2013/01/08

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/011211

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		WO 2009-088192 A2	2009/07/16
		WO 2009-088192 A3	2009/10/01
KR 10-2013-0058608 A	2013/06/04	KR 10-1404151 B1	2014/06/05
		US 2015-0038500 A1	2015/02/05
		WO 2013-077579 A1	2013/05/30
KR 10-2013-0087283 A	2013/08/06	없음	