

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2020/256432 A1

2020년 12월 24일 (24.12.2020) **WIPO | PCT**

(51) 국제특허분류: C07D 417/14 (2006.01) C07D 231/56 (2006.01) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
C07D 417/02 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)
C07D 209/30 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01) 공개:

(21) 국제출원번호: PCT/KR2020/007903 — 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(22) 국제출원일: 2020년 6월 18일 (18.06.2020)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보: 10-2019-0073018 2019년 6월 19일 (19.06.2019) KR

(71) 출원인: 주식회사 엘지화학 (LG CHEM, LTD.) [KR/KR]; 07336 서울시 영등포구 여의대로 128, Seoul (KR).

(72) 발명자: 이상대 (LEE, Sang Dae); 34122 대전시 유성구 문지로 188 LG화학 기술연구원, Daejeon (KR). 박애리 (PARK, Ae Ri); 34122 대전시 유성구 문지로 188 LG화학 기술연구원, Daejeon (KR). 최보승 (CHOI, Bo Seung); 34122 대전시 유성구 문지로 188 LG화학 기술연구원, Daejeon (KR). 김봉찬 (KIM, Bong Chan); 34122 대전시 유성구 문지로 188 LG화학 기술연구원, Daejeon (KR).

(74) 대리인: 특허법인 태평양 (BAE, KIM & LEE IP); 04521 서울시 중구 청계천로 30, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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 국내 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



WO 2020/256432 A1

(54) Title: METHOD FOR PREPARING INDOLE OR INDAZOLE COMPOUND

(54) 발명의 명칭: 인돌 또는 인다졸 화합물의 제조방법

(57) Abstract: The present invention relates to a novel method in which stable intermediates are introduced in the preparation of a pharmaceutically useful indole or indazole compound. This resolves problems caused by conventional unstable intermediates, thus reducing the occurrence of impurities, allows an indole or indazole compound to be prepared with superior yield, and can be stably used in scaled up production.

(57) 요약서: 본 발명은 의약적으로 유용한 인돌 또는 인다졸 화합물을 제조하는데 있어서 안정한 중간체를 도입한 신규한 제조방법에 관한 것이다. 이를 통해, 종래의 불안정한 중간체로 인해 발생하는 문제점을 해소하여 불순물 발생을 줄이고, 우수한 수율로 인돌 또는 인다졸 화합물을 제조할 수 있으며, 안정적으로 스케일업(scale up)에 적용할 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 인돌 또는 인다졸 화합물의 제조방법

기술분야

[1] 관련출원과의 상호인용

[2] 본 출원은 2019년 6월 19일자 한국 특허 출원 제10-2019-0073018호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함된다.

[3] 기술분야

[4] 본 발명은 의약적으로 유용한 인돌 또는 인다졸 화합물을 제조하는데 있어서 안정적인 중간체를 도입한 신규한 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[5] 세포괴사에 의해서 유발되는 질병은 허혈성 (ischemic, 예를 들어 심근경색, 뇌졸중, 신경색), 신경퇴행성(neurodegenerative), 그리고 염증성 (inflammatory) 질환이 대표적이다. 세포괴사는 병적인 상황에서의 비조절적 사고사로서, 세포괴사가 원인이 되는 허혈성, 신경퇴행성, 그리고 염증성 질환을 치료하고 세포괴사의 생물학적, 병리적 원인을 밝히기 위해 세포 괴사 억제 물질을 발견하고 개발하는 연구가 진행되고 있다.

[6] 인돌 유도체는 세포 괴사 억제를 위한 의약적으로 매우 유용한 구조로서, 이들 구조에 대한 연구 결과가 많이 보고되어 있다. 예를 들어, 글루코키나아제에 대해 활성이 있다고 보고한 특허 WO2006/112549, 항종양 및 심혈관 생성 저해제로 유용하다고 보고한 특허 WO95/07276, 및 항생제로 사용할 수 있다고 보고한 특허 WO2004/018428 등이 대표적이다. 또한, 세포괴사 및 관련 질환에 대한 예방 또는 치료 및 개선 효과에 유용한 신규한 인돌 또는 인다졸 유도체 구조를 보고한 WO2009/025478 이 있다.

[7] 이 중에서, 본 발명은 세포괴사 및 관련 질환에 대한 예방 또는 치료 및 개선 효과를 나타내는 인돌 또는 인다졸 화합물을 합성하는데 있어서, 신규한 중간체를 도입한 제조방법에 관련된다.

[8] 종래에는, 인돌 또는 인다졸 화합물을 합성 공정 중 생성되는 중간체가 불안정하여 불순물이 많이 발생하고, 수율이 떨어지며, 안정적으로 스케일업(scale up)에 적용하기 어려웠다.

[9] 이에, 종래의 불안정한 중간체로 인해 발생하는 문제점을 해소하고, 보다 안정적인 중간체를 도입하는 새로운 제조방법에 대한 개발의 필요성이 있다.

[10] [선행기술문헌]

[11] [특허문헌]

[12] 국제공개공보 WO2006/112549 (2006.10.26)

[13] 국제공개공보 WO1995/007276 (1995.03.16)

[14] 국제공개공보 WO2004/018428 (2004.03.04)

[15] 국제공개공보 WO2009/025478 (2009.02.26)

발명의 상세한 설명

기술적 과제

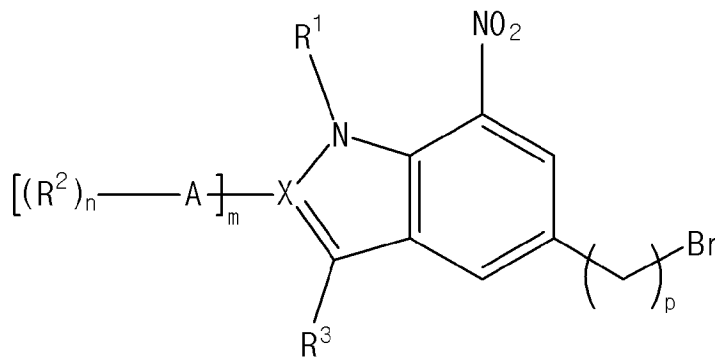
[16] 본 발명은 의약적으로 유용한 인돌 또는 인다졸 화합물을 제조하는 방법에 있어서, 불순물 발생을 줄이고, 수율을 향상시키며, 안정적으로 스케일 업(scale up)에 적용하기 위해, 보다 안정한 신규한 중간체를 도입하는 인돌 또는 인다졸 화합물의 제조방법을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

[17] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 반응 중간체로 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

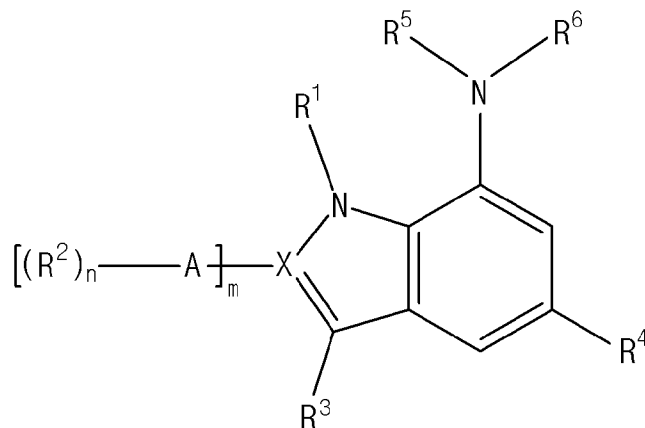
[18] [화학식 1]

[19]



[20] [화학식 2]

[21]



[22] 상기 식에서,

[23] n은 1 내지 3의 정수이며,

[24] m은 0 또는 1이고,

[25] p는 1 내지 3의 정수이며,

- [26] A는 페닐을 나타내거나, 각각 N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며 R에 의해 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 나타내고, 여기에서 R은 수소를 나타내거나, 하이드록시 또는 아미노에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄-알킬을 나타내며,
- [27] X는 C 또는 N을 나타내며, 단 X가 N일 때 m은 0이고 X가 C일 때 m은 1이며,
- [28] R¹은 수소, C₁-C₆-알킬 또는 -(CH₂)_rNR⁸R⁹을 나타내며, 여기에서 r은 2 내지 5의 정수이고, R⁸ 및 R⁹은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃-알킬을 나타내고, 단 X가 N일 때 R¹은 수소이며,
- [29] R²는 수소, 할로젠 또는 C₁-C₆-알콕시를 나타내거나, -(CH₂)_sCO₂R⁸, -(CH₂)_sOR⁸, -(CH₂)_sNR⁸R⁹, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R⁸ 또는 -NHC(O)R¹⁰을 나타내거나, 헤테로사이클 부분이 N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 환인 -(CH₂)_s-헤테로사이클-R¹⁰을 나타내고, 여기에서 s는 0 내지 3의 정수이며, R⁸ 및 R⁹은 앞에서 정의한 바와 같고, R¹⁰은 수소, 옥소, C₁-C₆-알킬카보닐, C₁-C₆-알콕시 또는 C₁-C₆-알킬을 나타내거나 헤테로원자로서 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클을 나타내고,
- [30] R³는 수소, 할로젠, C₁-C₆-알킬 또는 페닐을 나타내거나, 헤테로사이클이 N 및 O 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며 5 내지 6원 환인 -(CH₂)_g-헤테로사이클을 나타내고, 여기에서 g은 1 내지 3의 정수이며, 단, X가 N인 경우 R³은 수소 또는 페닐이고,
- [31] R⁴는 -YR¹¹을 나타내고, 여기서 Y는 직접결합이거나 -(CR⁸R⁹)_eY'을 나타내며, 여기에서 e는 0 내지 3의 정수이고, R⁸ 및 R⁹은 앞에서 정의한 바와 같으며,
- [32] Y'는 -O-, -C(O)- 및 -C(O)O-로 구성된 그룹에서 선택되고, R¹¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆-알킬 및 -(CH₂)_tB-R¹³로 구성된 그룹에서 선택되며, t는 0 내지 3의 정수이고, B는 N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며 5 내지 6원인 헤테로사이클을 나타내거나 C₆-C₁₀-아릴을 나타내며, R¹³은 수소, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 옥소, 티올, 카복시 또는 카복시-C₁-C₆-알킬을 나타내고, 단, X가 N인 경우 R⁴는 수소 또는 C₁-C₆-알킬을 나타내며,
- [33] R⁵는 수소, C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릴-C₁-C₆-알킬을 나타내고, 여기에서 헤테로사이클은 N 및 O 원자 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8원 환이고, 단, X가 N인 경우 R⁵는 수소이며,
- [34] R⁶는 -(CR⁸R⁹)_u-Z-D-W-R¹⁴를 나타내며, 여기에서 u는 0 내지 3의 정수이고, Z는 직접결합을 나타내거나 -C(O)- 및 -C(O)O-로 구성된 그룹으로부터 선택되고, D는 직접결합을 나타내거나, C₄-C₆-사이클로알킬을 나타내거나, 1 또는 2개의 N 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴을 나타내거나, N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클을 나타내고, W는 직접결합을 나타내거나 -NR⁸-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR¹²- 또는 -S(O)_y-를 나타내며, R¹²는 수소, C₁-C₃-알킬 또는 C₆-C₁₀-아릴을 나타내며, y는 1

또는 2의 정수이고, R¹⁴는 수소, 하이드록시, C₁-C₆-알킬, N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클, 또는 C₆-C₁₀-아르-C₁-C₆-알킬을 나타내나, 단, X가 N인 경우 R⁶는 C₄-C₆-사이클로알킬을 나타내거나, N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클을 나타내고,

- [35] 상기에서, 알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 임의로 치환될 수 있으며, 치환체는 하이드록시, C₁-C₆-알킬아미노, 디(C₁-C₆-알킬)아미노, 카복시, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 카복시-C₁-C₆-알킬 및 옥소로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나 이상이다.

발명의 효과

- [36] 본 발명에 따르면, 종래의 불안정한 중간체로 인해 발생하는 문제점을 해소하여 불순물 발생을 줄이고, 우수한 수율로 인돌 또는 인다졸 화합물을 제조할 수 있으며, 안정적으로 스케일 업(scale up)에 적용할 수 있다.

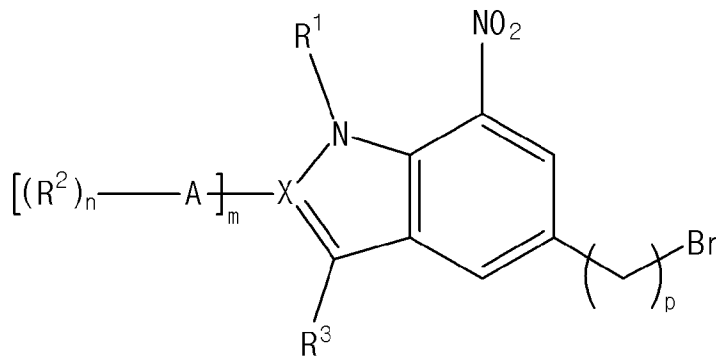
발명의 실시를 위한 형태

- [37] 이하, 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 이때, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니 되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.
- [38] 본 발명에 따른 화학식의 치환기에 대한 정의에서, 용어 '알킬'은 지방족 탄화수소 래디칼을 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. "알케닐(alkenyl)"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 그룹을 의미하며, "알키닐(alkynyl)"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 그룹을 의미한다. 알킬은 단독으로 또는 알콕시와 같이 조합하여 사용되는 경우에 각각 분지형 또는 직쇄형일 수 있다.
- [39] 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, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐 등이 포함되지만, 이들 만으로 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, C₁-C₄-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.
- [40] 용어 '알콕시'는 달리 정의하지 않는 한 1 내지 10 개의 탄소원자를 가지는

알킬옥시를 의미한다.

- [41] 용어 '사이클로알킬'은 달리 정의하지 않는 한 포화 지방족 3~10원 환을 의미한다. 전형적인 사이클로알킬 그룹에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이 포함되지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.
- [42] 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 멀티사이클릭환을 의미한다.
- [43] 용어 '헤테로아릴'은 달리 정의하지 않는 한 N, O 및 S로 이루어진 그룹에서 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 포함하고, 벤조 또는 C3-C8 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.
- [44] 용어 '헤테로사이클'은 달리 정의하지 않는 한 N, O 및 S로 이루어진 그룹에서 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 포함하며, 벤조 또는 C3-C8 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, 몰포린, 티오몰포린, 피페라진, 하이드로퓨란 등을 들 수 있지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.
- [45] 기타 본 명세서에서 사용된 용어와 약어들은 달리 정의되지 않는 한 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 의미로서 해석될 수 있다.
- [46]
- [47] 본 발명은 의약적으로 유용한 인돌 또는 인다졸 화합물을 제조하는 방법에 관련된 것으로, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 반응 중간체로 포함하여 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조한다.
- [48] [화학식 1]

[49]



[50] 상기 화학식 1에서,

[51] n은 1 내지 3의 정수이며,

[52] m은 0 또는 1이고,

[53] p는 1 내지 3의 정수이며,

[54] A는 페닐을 나타내거나, 각각 N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며 R에 의해 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 나타내고, 여기에서 R은 수소를 나타내거나, 하이드록시 또는 아미노에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄-알킬을 나타내며,

[55] X는 C 또는 N을 나타내며, 단 X가 N일 때 m은 0이고 X가 C일 때 m은 1이며,

[56] R¹은 수소, C₁-C₆-알킬 또는 -(CH₂)_rNR⁸R⁹을 나타내며, 여기에서 r은 2 내지 5의 정수이고, R⁸ 및 R⁹은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃-알킬을 나타내고, 단 X가 N일 때 R¹은 수소이며,

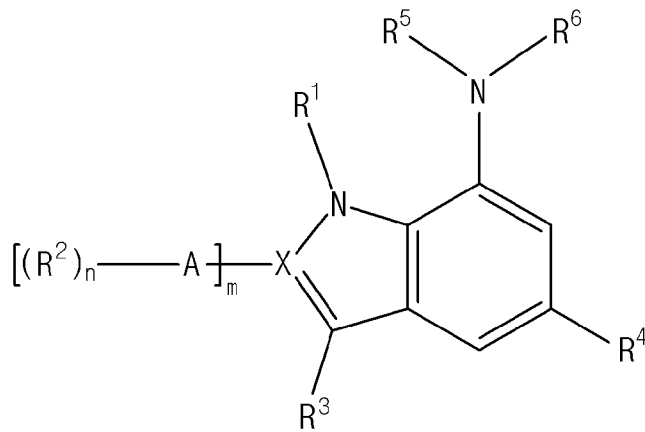
[57] R²은 수소, 할로젠 또는 C₁-C₆-알콕시를 나타내거나, -(CH₂)_sCO₂R⁸, -(CH₂)_sOR⁸, -(CH₂)_sNR⁸R⁹, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R⁸ 또는 -NHC(O)R¹⁰을 나타내거나, 헤테로사이클 부분이 N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 환인 -(CH₂)_s-헤테로사이클-R¹⁰을 나타내고, 여기에서 s는 0 내지 3의 정수이며, R⁸ 및 R⁹은 앞에서 정의한 바와 같고, R¹⁰은 수소, 옥소, C₁-C₆-알킬카보닐, C₁-C₆-알콕시 또는 C₁-C₆-알킬을 나타내거나 헤테로원자로서 1 또는 2 개의 질소 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클을 나타내고,

[58] R³은 수소, 할로젠, C₁-C₆-알킬 또는 페닐을 나타내거나, 헤테로사이클이 N 및 O 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며 5 내지 6원 환인 -(CH₂)_g-헤테로사이클을 나타내고, 여기에서 g은 1 내지 3의 정수이며, 단, X가 N인 경우 R³은 수소 또는 페닐이다.

[59]

[60] [화학식 2]

[61]

[62] 상기 화학식 2에서, n, m, X, A, R¹, R², R³는 상기에서 정의한 바와 같으며,[63] R⁴는 -YR¹¹을 나타내고, 여기서 Y는 직접결합이거나 -(CR⁸R⁹)_eY'-을 나타내며, 여기에서 e는 0 내지 3의 정수이고, R⁸ 및 R⁹은 앞에서 정의한 바와 같으며,[64] Y'는 -O-, -C(O)- 및 -C(O)O-로 구성된 그룹에서 선택되고, R¹¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆-알킬 및 -(CH₂)_tB-R¹³로 구성된 그룹에서 선택되며, t는 0 내지 3의 정수이고, B는 N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며 5 내지 6원인 헤테로사이클을 나타내거나 C₆-C₁₀-아릴을 나타내며, R¹³은 수소, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 옥소, 티올, 카복시 또는 카복시-C₁-C₆-알킬을 나타내고, 단, X가 N인 경우 R⁴는 수소 또는 C₁-C₆-알킬을 나타내며,[65] R⁵는 수소, C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릴-C₁-C₆-알킬을 나타내고, 여기에서 헤테로사이클은 N 및 O 원자 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8원 환이요, 단, X가 N인 경우 R⁵는 수소이며,[66] R⁶는 -(CR⁸R⁹)_u-Z-D-W-R¹⁴를 나타내며, 여기에서 u는 0 내지 3의 정수이고, Z는 직접결합을 나타내거나 -C(O)- 및 -C(O)O-로 구성된 그룹으로부터 선택되고, D는 직접결합을 나타내거나, C₄-C₆-사이클로알킬을 나타내거나, 1 또는 2개의 N 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴을 나타내거나, N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클을 나타내고, W는 직접결합을 나타내거나 -NR⁸-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR¹²- 또는 -S(O)_y-를 나타내며, R¹²은 수소, C₁-C₃-알킬 또는 C₆-C₁₀-아릴을 나타내며, y는 1 또는 2의 정수이고, R¹⁴은 수소, 하이드록시, C₁-C₆-알킬, N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클, 또는 C₆-C₁₀-아르-C₁-C₆-알킬을 나타내나, 단, X가 N인 경우 R⁶는 C₄-C₆-사이클로알킬을 나타내거나, N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클을 나타내고,[67] 상기에서, 알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 임의로 치환될 수 있으며, 치환체는 하이드록시, C₁-C₆-알킬아미노, 디(C₁-C₆

-알킬)아미노, 카복시, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 카복시-C₁-C₆-알킬 및 옥소로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나 이상이다.

[68]

[69] 구체적으로, 상기 화학식 1 및 화학식 2에서 상기 R¹이 수소, C₁-C₆-알킬 또는 디(C₁-C₃-알킬)아미노-C₂-C₃-알킬일 수 있다.

[70] 또한, 상기 R²가 수소, 할로젠, 카복시, 카복시-C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-알콕시카보닐, C₁-C₃-알콕시카보닐-C₁-C₃-알킬, 임의로 1개의 옥소 그룹에 의해 치환된 하이드록시-C₁-C₃-알킬, C₁-C₃-알콕시, -(CH₂)₃NR⁸R⁹, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R¹⁰ 또는 -NHC(O)₂R¹⁰을 나타내거나, -(CH₂)₃-헤테로사이클-R¹⁰일 수 있으며, 여기서 헤테로사이클, s, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 상기한 바와 같다.

[71] 또한, R³가 수소, 메틸 또는 할로젠을 나타내거나, C₁-C₃-알콕시에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내거나, 헤테로사이클이 N 및 O 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며 1 또는 2개의 옥소 그룹에 의해 임의로 치환된 5 내지 6원 환인 헤테로사이클릴-C₁-C₃-알킬렌일 수 있다.

[72] 또한, 상기 Y는 직접결합, -O-, -C(O)- 및 -CH₂C(O)- 로 이루어진 그룹에서 선택될 수 있다.

[73] 또한, 상기 R¹¹은 수소, 메틸, 에틸, 페닐, 플루오로, 클로로, 2-카복시-피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 4-아세트산-1,3-티아졸린-2-일, -CH₂-(1,1-디옥소-티오모폴린-4-일) 및 -CH₂-(2-옥소피페라진-4-일)로 이루어진 그룹에서 선택될 수 있다.

[74] 또한, 상기 화학식 2에서 상기 R⁵는 수소, 메틸 또는 이소부틸일 수 있다.

[75] 상기 R⁶는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 4-메틸-사이클로펜틸, 4,4-디플루오로사이클로헥실로 이루어진 그룹에서 선택될 수 있고, 또는 D가 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 피롤리딘, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로퓨란 및 피페리딘으로 이루어진 그룹에서 선택될 수 있으며, W가 직접결합을 나타내거나 -SO₂-, -CO-, -C(O)O- 또는 -CONR¹²-을 나타낼 수 있으며, 여기에서 R¹²는 상기한 바와 같다.

[76] 본 발명의 일 실시예로서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 5-(브로모메틸)-7-니트로-2-페닐-1H-인돌일 수 있으며, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은

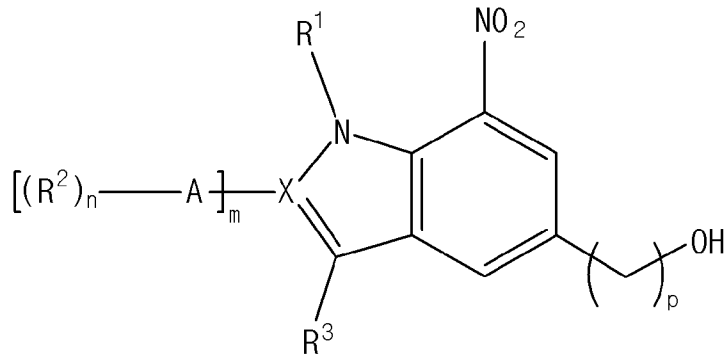
4-((2-페닐-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드일 수 있다.

[77]

[78] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 브롬화시켜 제조할 수 있다.

[79] [화학식 3]

[80]

[81] 상기 화학식 3에서, n, m, p, X, A, R¹, R², R³은 상기에서 정의한 바와 같다.

[82] 상기 브롬화시키는 단계는 특별히 제한되지 않으며 통상적인 방식에 의할 수 있다.

[83] 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 브롬화시켜 상기 화학식 1로 표시되는 보다 안정한 중간체를 생성함으로써 불순물 발생을 줄이고, 반응 수율을 향상시키며, 안정적으로 스케일 업(scale up)에 적용할 수 있다.

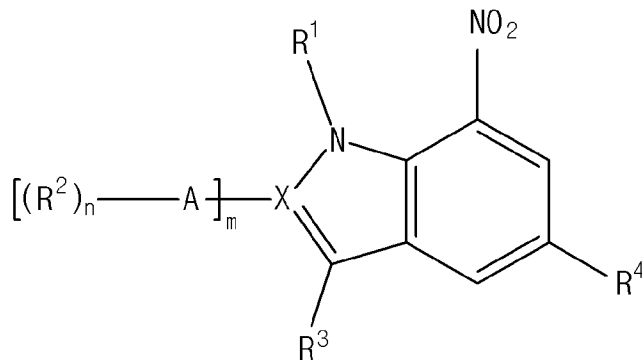
[84] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 PBr₃, SOBr₂, HBr 및 LiBr로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나 이상의 화합물의 존재 하에 반응시켜 제조할 수 있으며, 보다 바람직하게는 PBr₃를 사용할 수 있다.

[85]

[86] 본 발명의 제조방법은 상기 화학식 1의 중간체를 형성한 후, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 치환하여 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 환원시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및 상기 화학식 5로 표시되는 화합물과 케톤 또는 알데히드를 반응시켜 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;를 포함하여 제조할 수 있다.

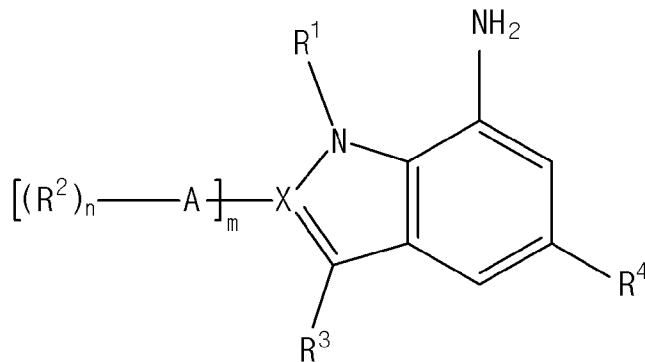
[87] [화학식 4]

[88]



[89] [화학식 5]

[90]



[91] 상기 화학식 4 및 화학식 5에서, n, m, X, A, R¹, R², R³, R⁴은 상기에서 정의한 바와 같다.

[92]

[93] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[94]

[95] 실시예

[96] 단계 a) 4-((7-니트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드의 합성

[97] 상온에서 5-(하이드록시메틸)-7-니트로-2-페닐-1H-인돌(4.6kg)과 THF(46 L)를 반응기에 투입 후 교반하고, 반응기의 온도를 0°C로 냉각한 후 PBr₃(2.8 kg)을 반응 내부 온도가 20°C를 넘어가지 않게 하면서 투입하였다. 투입 완료 후 반응기의 온도를 25°C로 올리고 1시간 교반한 후 샘플링하여 분석한 결과가 5-(하이드록시메틸)-7-니트로-2-페닐-1H-인돌의 피크(Peak)가 1.0% 이하인 경우 반응을 종료하였다.

[98] 반응을 종료 후 확인하고 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 1,1-디옥소티오모폴린·염산염(4.4 kg)과 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(8.0 kg)을 반응 내부 온도가 20°C를 넘지 않게 하면서 투입하였다. 투입 완료 후 반응기의 온도를 50°C로 올리고 4시간 교반하고 샘플링하여 5-(브로모메틸)-7-니트로-2-페닐-1H-인돌의 피크(Peak)가 1.0% 이하인 경우 반응을 종료하였다.

[99] 반응을 종료 후 확인한 후 반응기의 온도를 0°C로 냉각하고 물(46.0 L)을 투입한 다음 교반하고 유기 용매를 감압 증류하였다. 감압증류 후 에틸아세테이트(EtOAc)(48.0 L)를 추가 투입하고 다시 유기 용매를 감압 증류하여 4-((7-니트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드를 고체로 얻어낸 뒤 여과하였다. 물 (26.0 L)과 에탄올(26.0 L)를 이용하여 세척한

뒤 N₂ 가압 하에 16시간 건조하여 crude

4-((7-니트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드(6.4 kg, 순도(Purity): 92.9%)을 합성하였다.

- [100] 정제를 위해 위의 crude 4-((7-니트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드를 DMF (6.0 L)와 톨루엔(toluene)(60.0 L) 혼합물에 투입하고 교반한 뒤 120°C로 가열하여 2시간 교반하고 다시 상온으로 내려 추가로 2시간 교반하였다. 톨루엔(toluene)(60.0 L)를 추가로 투입하여 2시간 추가 교반한 다음 용액 내의 고체를 여과하고 톨루엔(toluene)(20.0 L)로 세척하여 4-((7-니트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드(5.1 kg, 수율(Yield): 77.0% overall, 순도(Purity): 98.4%)을 합성하였다.

- [101] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.49 (t, J= 7.7 Hz, 2H) 7.38 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.84 (m, 4H).

[102]

- [103] 단계 b) 4-((7-아미노-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드의 합성

- [104] 4-((7-니트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드(0.60 kg), THF/메탄올/H₂O (1:1:1, 3.0 L)와 NH₄Cl(124g)를 상온에서 반응기에 투입하고 교반한 후 Fe(480g)를 투입하였다. 반응기의 온도를 60°C로 가열한 다음 1시간 이상 교반한 후 분석한 결과가 4-((7-니트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드의 피크(Peak)가 0.5% 이하인 경우 반응을 종료하였다.

- [105] 반응 종료를 확인하고 반응 혼합물에 THF(3.0 L)을 넣고 10분 교반한 후 Celite 여과를 하고 THF/H₂O (1:1, 3.0 L)로 세척하였다. 여과액을 감압하고 THF와 메탄올을 증류하여 고체가 형성된 다음 반응 혼합물을 상온에서 2시간 이상 교반하였다. 여과하고 세척액 [1st H₂O: 500 mL, 2nd 메탄올/H₂O= 1/3, 1.0 L]을 사용하여 세척한 다음 N₂ 가압 하에 16시간 건조하여 4-((7-아미노-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드[0.45 kg(수율(Yield): 81.3%, 순도(Purity): 97.2%)]을 합성하였다.

- [106] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.48 (t, J= 7.7 Hz, 2H) 7.30 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.87 (m, 4H).

[107]

- [108] 단계 c)

4-((2-페닐-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드의 합성

- [109] 4-((7-아미노-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드(3.8 kg), 테트라하이드로-4H-피란-4-온(1.3 kg), 아세트산(AcOH)(4.6 kg)와 이소프로필

아세테이트(isopropyl acetate)(23.2 L)을 반응기에 투입하고 교반한 후 NaBH(OAc)₃ (4.6 kg)를 투입한 다음 상온에서 1시간 이상 교반한 후 분석한 결과가 4-((7-아미노-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드의 피크(Peak)가 0.5% 이하인 경우 반응을 종료하였다.

[110] 반응 종료를 확인하고 반응 혼합물에 1N NaOH 수용액(23.2 L)을 투입한 뒤 추가로 1시간 이상 교반한 뒤 유기 용매를 감압 증류하였다. 잔류하는 수용액에 존재하는 고체를 여과한 뒤 물(38.7 L)과 t-부틸메틸에테르(38.7 L)로 세척 한 다음 N₂ 가압 하에 16시간 건조하여 4-((2-페닐-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드(3.9 kg, 수율(Yield): 82.4%, 순도(Purity): 98.5%)을 합성하였다.

[111] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.48 (t, J= 7.7 Hz, 2H) 7.30 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.87 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.45 (m, 2H).

[112]

[113] 비교예

[114] 단계 a) 4-((7-니트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드의 합성

[115] 상온에서 5-(하이드록시메틸)-7-니트로-2-페닐-1H-인돌(804 mg, 3 mmol)을 THF(10 mL)에 녹이고, 이미다졸(408 mg, 6 mmol) 및 트리페닐포스핀(1.52 g, 6 mmol)을 넣었다. 요오드(453 mg, 3.9mmol)을 첨가한 후 2시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 셀라이트로 여과하고 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[116] 상기에서 수득한 5-요오도메틸-2-페닐-7-니트로-1H-인돌(850 mg, 2.5 mmol)을 THF(10 mL)에 녹이고, 1,1-디옥소-티오모폴린(405 mg, 2.25 mmol)을 첨가한 후 2시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 물로 희석하고 유기물을 에틸아세테이트(EtOAc)로 추출한 후, 무수 마그네슘설페이트로 건조시키고 여과하였다. 잔류물을 DCM과 헥산으로 재결정하여 4-((7-니트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드(625 mg, 수율(Yield): 65%, 순도(Purity): 97.2%)을 수득하였다.

[117]

[118] 다음으로, 실시예 1의 단계 b) 및 단계 c)와 동일하게 실시하여

4-((2-페닐-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드를 제조하였다.

[119]

[120] 상기 실시예 및 비교예를 참조하면,

5-(하이드록시메틸)-7-니트로-2-페닐-1H-인돌로부터

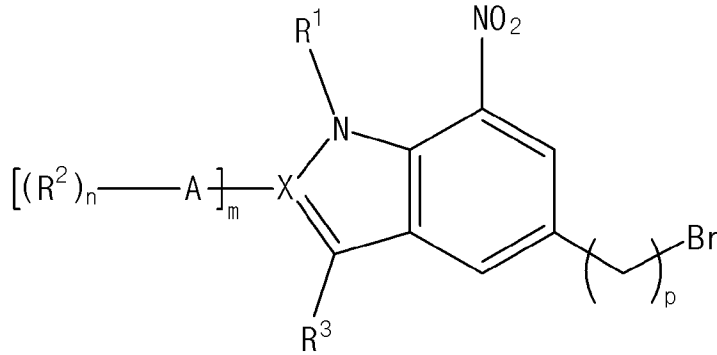
4-((7-니트로-2-페닐-1H-인돌-5-일)메틸)티오모폴린 1,1-디옥사이드를 본 발명에

따른 5-(브로모메틸)-7-니트로-2-페닐-1H-인돌 중간체를 거쳐 합성한 실시예의 단계 a)의 수율은 77.0%로, 비교예의 단계 a) 수율 65%에 비하여 현저히 향상된 것을 확인할 수 있다.

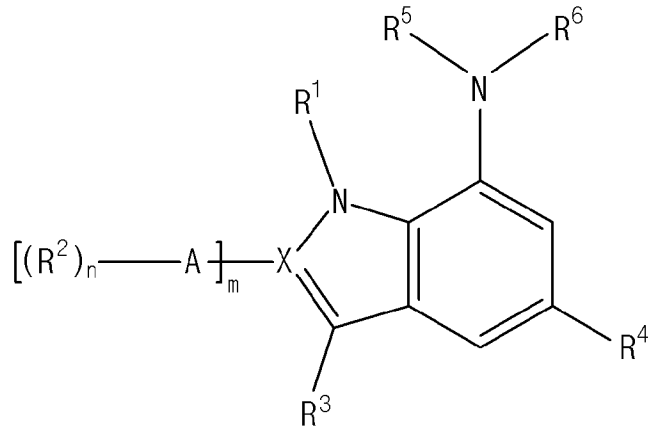
청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 반응 중간체로 포함하는 하기 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 식에서,

n은 1 내지 3의 정수이며,

m은 0 또는 1이고,

p는 1 내지 3의 정수이며,

A는 폐닐을 나타내거나, 각각 N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하며 R에 의해 임의로 치환된 5원 헤테로아릴 또는 헤테로사이클을 나타내고, 여기에서 R은 수소를 나타내거나, 하이드록시 또는 아미노에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄-알킬을 나타내며,

X는 C 또는 N을 나타내며, 단 X가 N일 때 m은 0이고 X가 C일 때 m은 1이며,

R¹은 수소, C₁-C₆-알킬 또는 -(CH₂)_rNR⁸R⁹을 나타내며, 여기에서 r은 2 내지 5의 정수이고, R⁸ 및 R⁹은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃-알킬을

나타내고, 단 X가 N일 때 R¹은 수소이며,
 R²는 수소, 할로젠 또는 C₁-C₆-알콕시를 나타내거나, -(CH₂)_sCO₂R⁸, -(CH₂)_sOR⁸, -(CH₂)_sNR⁸R⁹, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R⁸ 또는 -NHC(O)R¹⁰을 나타내거나, 헤테로사이클 부분이 N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 환인 -(CH₂)_s-헤테로사이클-R¹⁰을 나타내고, 여기에서 s는 0 내지 3의 정수이며, R⁸ 및 R⁹은 앞에서 정의한 바와 같고, R¹⁰은 수소, 옥소, C₁-C₆-알킬카보닐, C₁-C₆-알콕시 또는 C₁-C₆-알킬을 나타내거나 헤테로원자로서 1 또는 2 개의 질소 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클을 나타내고,
 R³는 수소, 할로젠, C₁-C₆-알킬 또는 페닐을 나타내거나, 헤테로사이클이 N 및 O 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며 5 내지 6원 환인 -(CH₂)_g-헤테로사이클을 나타내고, 여기에서 g은 1 내지 3의 정수이며, 단, X가 N인 경우 R³은 수소 또는 페닐이고,
 R⁴는 -YR¹¹을 나타내고, 여기서 Y는 직접결합이거나 -(CR⁸R⁹)_eY'-을 나타내며, 여기에서 e는 0 내지 3의 정수이고, R⁸ 및 R⁹은 앞에서 정의한 바와 같으며,
 Y'는 -O-, -C(O)- 및 -C(O)O-로 구성된 그룹에서 선택되고, R¹¹은 수소, 할로젠, C₁-C₆-알킬 및 -(CH₂)_tB-R¹³로 구성된 그룹에서 선택되며, t는 0 내지 3의 정수이고, B는 N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며 5 내지 6원인 헤테로사이클을 나타내거나 C₆-C₁₀-아릴을 나타내며, R¹³은 수소, 시아노, 할로젠, 하이드록시, 옥소, 티올, 카복시 또는 카복시-C₁-C₆-알킬을 나타내고, 단, X가 N인 경우 R⁴는 수소 또는 C₁-C₆-알킬을 나타내며,
 R⁵는 수소, C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-사이클로알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릴-C₁-C₆-알킬을 나타내고, 여기에서 헤테로사이클은 N 및 O 원자 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8원 환이고, 단, X가 N인 경우 R⁵는 수소이며,
 R⁶는 -(CR⁸R⁹)_u-Z-D-W-R¹⁴를 나타내며, 여기에서 u는 0 내지 3의 정수이고, Z는 직접결합을 나타내거나 -C(O)- 및 -C(O)O-로 구성된 그룹으로부터 선택되고, D는 직접결합을 나타내거나, C₄-C₆-사이클로알킬을 나타내거나, 1 또는 2개의 N 원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로아릴을 나타내거나, N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원헤테로사이클을 나타내고, W는 직접결합을 나타내거나 -NR⁸-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR¹²- 또는 -S(O)_y-를 나타내며, R¹²는 수소, C₁-C₃-알킬 또는 C₆-C₁₀-아릴을 나타내며, y는 1 또는 2의 정수이고, R¹⁴는 수소, 하이드록시, C₁-C₆-알킬, N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클, 또는 C₆-C₁₀-아르-C₁-C₆-알킬을 나타내나, 단, X가 N인 경우 R⁶는 C₄-C₆

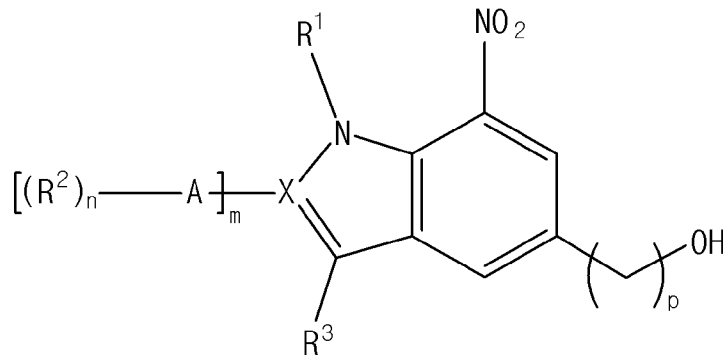
-사이클로알킬을 나타내거나, N, O 및 S 원자 중에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원 헤테로사이클을 나타내고, 상기에서, 알킬, 알콕시, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 임의로 치환될 수 있으며, 치환체는 하이드록시, C₁-C₆-알킬아미노, 디(C₁-C₆-알킬)아미노, 카복시, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 카복시-C₁-C₆-알킬 및 옥소로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나 이상이다.

[청구항 2]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 브롬화시켜 제조하는 것인 제조방법:

[화학식 3]



상기 식에서, n, m, p, X, A, R¹, R², R³은 제1항에서 정의한 바와 같다.

[청구항 3]

제2항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 PBr₃, SOBr₂, HBr 및 LiBr로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나 이상의 화합물의 존재 하에 반응시켜 제조하는 것인 제조방법.

[청구항 4]

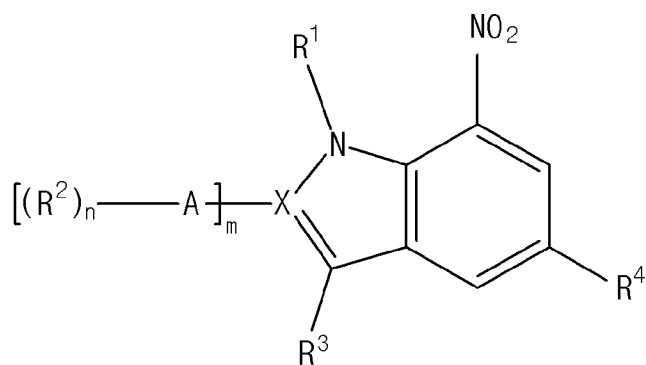
제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 치환하여 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

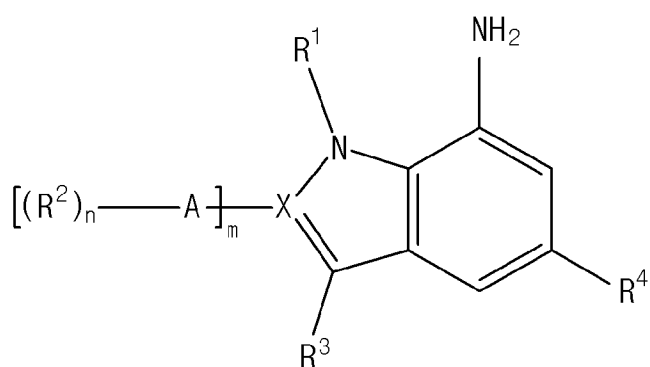
상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 환원시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

상기 화학식 5로 표시되는 화합물과 케톤 또는 알데히드를 반응시켜 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 제조방법:

[화학식 4]



[화학식 5]



상기 식에서, n , m , X , A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 은 제1항에서 정의한 바와 같다.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/007903

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 417/14(2006.01)i, C07D 417/02(2006.01)i, C07D 209/30(2006.01)i, C07D 231/56(2006.01)i, A61K 31/541(2006.01)i, A61K 31/404(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 417/14; A61K 31/404; A61K 31/416; A61K 31/427; A61P 39/06; C07D 209/12; C07D 209/30; C07D 209/42; C07D 417/12; C07D 417/02; C07D 231/56; A61K 31/541

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, CASreact) & Keywords: indole, indazole, bromine, ketone, aldehyde

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2009-0075638 A (LG LIFE SCIENCES LTD.) 08 July 2009 See paragraphs [0224]-[0240] and [1047]-[1053].	1,4
Y		2,3
Y	KR 10-2017-0055499 A (MISSION THERAPEUTICS LTD.) 19 May 2017 See paragraphs [0592]-[0594].	2,3
X	KR 10-2015-0022707 A (LG LIFE SCIENCES LTD.) 04 March 2015 See paragraphs [0124]-[0132] and [0346]-[0355].	1,4
Y		2,3
A	KR 10-2013-0087283 A (MEDICINAL BIOCONVERGENCE RESEARCH CENTER) 06 August 2013 See the entire document.	1-4
A	CN 106928121 A (JINAN UNIVERSITY) 07 July 2017 See the entire document.	1-4



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

“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

18 SEPTEMBER 2020 (18.09.2020)

Date of mailing of the international search report

18 SEPTEMBER 2020 (18.09.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

 Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/007903

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date		
KR 10-2009-0075638 A	08/07/2009	BR P10906612 A2	14/07/2015		
		CN 101952281 A	19/01/2011		
		CN 101952281 B	02/04/2014		
		EP 2230238 A2	22/09/2010		
		EP 2230238 A4	07/11/2012		
		EP 2230238 B1	11/12/2013		
		JP 2011-509255 A	24/03/2011		
		JP 5188583 B2	24/04/2013		
		KR 10-1098583 B1	26/12/2011		
		RU 2010132644 A	10/02/2012		
		RU 2460525 C2	10/09/2012		
		US 2010-0291533 A1	18/11/2010		
		US 2012-0270203 A1	25/10/2012		
		US 8349885 B2	08/01/2013		
		WO 2009-088192 A2	16/07/2009		
		WO 2009-088192 A3	01/10/2009		
		WO 2009-088192 A9	19/11/2009		
		KR 10-2017-0055499 A	19/05/2017	AU 2015-323572 A1	23/03/2017
				AU 2015-323572 B2	19/09/2019
				BR 112017005887 A2	12/12/2017
CA 2958262 A1	31/03/2016				
CN 107001339 A	01/08/2017				
CN 107001339 B	17/03/2020				
DK 3197883 T3	22/06/2020				
EP 3197883 A1	02/08/2017				
EP 3197883 B1	18/03/2020				
IL 250345 A	30/05/2019				
JP 2017-530960 A	19/10/2017				
JP 2019-178161 A	17/10/2019				
JP 6549703 B2	24/07/2019				
LT 3197883 T	10/07/2020				
MX 2017003358 A	13/09/2017				
PT 3197883 T	22/06/2020				
RU 2017105296 A	24/10/2018				
RU 2017105296 A3	22/01/2019				
RU 2691389 C2	13/06/2019				
SG 11201700847 A	27/04/2017				
US 0392380 B2	27/08/2019				
US 2017-0247365 A1	31/08/2017				
US 2018-0162852 A1	14/06/2018				
US 2019-0330202 A1	31/10/2019				
US 9926307 B2	27/03/2018				
WO 2016-046530 A1	31/03/2016				
KR 10-2015-0022707 A	04/03/2015	CN 105658625 A	08/06/2016		
		CN 105658625 B	03/05/2019		
		EP 3037412 A1	29/06/2016		
		EP 3037412 A4	18/01/2017		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/007903

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		JP 2016-528282 A	15/09/2016
		JP 6471163 B2	13/02/2019
		US 2016-0194313 A1	07/07/2016
		US 9868731 B2	16/01/2018
		WO 2015-026172 A1	26/02/2015
KR 10-2013-0087283 A	06/08/2013	None	
CN 106928121 A	07/07/2017	CN 106928121 B	12/05/2020

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 417/14(2006.01)i, C07D 417/02(2006.01)i, C07D 209/30(2006.01)i, C07D 231/56(2006.01)i, A61K 31/541(2006.01)i, A61K 31/404(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 417/14; A61K 31/404; A61K 31/416; A61K 31/427; A61P 39/06; C07D 209/12; C07D 209/30; C07D 209/42; C07D 417/12; C07D 417/02; C07D 231/56; A61K 31/541

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, CASreact) & 키워드:인돌(indole), 인다졸(indazole), 브롬(bromine), 케톤(ketone), 알데히드(aldehyde)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2009-0075638 A (주식회사 엘지생명과학) 2009.07.08 단락 [0224]-[0240], [1047]-[1053]	1,4
Y		2,3
Y	KR 10-2017-0055499 A (미션 테라퓨틱스 엘티디) 2017.05.19 단락 [0592]-[0594]	2,3
X	KR 10-2015-0022707 A (주식회사 엘지생명과학) 2015.03.04 단락 [0124]-[0132], [0346]-[0355]	1,4
Y		2,3
A	KR 10-2013-0087283 A (재단법인 의약바이오컨버전스연구단) 2013.08.06 전문	1-4
A	CN 106928121 A (JINAN UNIVERSITY) 2017.07.07 전문	1-4

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 이후 “X”에 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

2020년 09월 18일 (18.09.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 09월 18일 (18.09.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

정다원

전화번호 +82-42-481-5373



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일		
KR 10-2009-0075638 A	2009/07/08	BR PI0906612 A2	2015/07/14		
		CN 101952281 A	2011/01/19		
		CN 101952281 B	2014/04/02		
		EP 2230238 A2	2010/09/22		
		EP 2230238 A4	2012/11/07		
		EP 2230238 B1	2013/12/11		
		JP 2011-509255 A	2011/03/24		
		JP 5188583 B2	2013/04/24		
		KR 10-1098583 B1	2011/12/26		
		RU 2010132644 A	2012/02/10		
		RU 2460525 C2	2012/09/10		
		US 2010-0291533 A1	2010/11/18		
		US 2012-0270203 A1	2012/10/25		
		US 8349885 B2	2013/01/08		
		WO 2009-088192 A2	2009/07/16		
		WO 2009-088192 A3	2009/10/01		
		WO 2009-088192 A9	2009/11/19		
		KR 10-2017-0055499 A	2017/05/19	AU 2015-323572 A1	2017/03/23
				AU 2015-323572 B2	2019/09/19
				BR 112017005887 A2	2017/12/12
CA 2958262 A1	2016/03/31				
CN 107001339 A	2017/08/01				
CN 107001339 B	2020/03/17				
DK 3197883 T3	2020/06/22				
EP 3197883 A1	2017/08/02				
EP 3197883 B1	2020/03/18				
IL 250345 A	2019/05/30				
JP 2017-530960 A	2017/10/19				
JP 2019-178161 A	2019/10/17				
JP 6549703 B2	2019/07/24				
LT 3197883 T	2020/07/10				
MX 2017003358 A	2017/09/13				
PT 3197883 T	2020/06/22				
RU 2017105296 A	2018/10/24				
RU 2017105296 A3	2019/01/22				
RU 2691389 C2	2019/06/13				
SG 11201700847 A	2017/04/27				
US 0392380 B2	2019/08/27				
US 2017-0247365 A1	2017/08/31				
US 2018-0162852 A1	2018/06/14				
US 2019-0330202 A1	2019/10/31				
US 9926307 B2	2018/03/27				
WO 2016-046530 A1	2016/03/31				
KR 10-2015-0022707 A	2015/03/04	CN 105658625 A	2016/06/08		
		CN 105658625 B	2019/05/03		
		EP 3037412 A1	2016/06/29		
		EP 3037412 A4	2017/01/18		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		JP 2016-528282 A	2016/09/15
		JP 6471163 B2	2019/02/13
		US 2016-0194313 A1	2016/07/07
		US 9868731 B2	2018/01/16
		WO 2015-026172 A1	2015/02/26
KR 10-2013-0087283 A	2013/08/06	없음	
CN 106928121 A	2017/07/07	CN 106928121 B	2020/05/12