

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2011년 3월 17일 (17.03.2011)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2011/031111 A2

(51) 국제특허분류:

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/538 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2010/006224

(22) 국제출원일: 2010년 9월 13일 (13.09.2010)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2009-0085735 2009년 9월 11일 (11.09.2009) KR
10-2010-0015380 2010년 2월 19일 (19.02.2010) KR

(72) 발명자: 겸

(71) 출원인: 전라옥 (JEON, Raok) [KR/KR]; 서울시 강남구 대치1동 개포우성아파트 3-1105, 135-828 Seoul (KR).

(72) 발명자: 겸

(75) 발명자/출원인 (US에 한하여): 류재하 (RYU, Jae-Ha) [KR/KR]; 서울시 양천구 목동 911 목동아파트 601-402, 158-756 Seoul (KR). 김효진 (GIM, Hyo Jin) [KR/KR]; 경기도 용인시 기흥구 신갈동 주공아파트 106-303, 446-739 Gyeonggi-do (KR). 강보미 (KANG, Bo-Mi) [KR/KR]; 경기도 안양시 만안구 박달동 대림한숲타운 104-2502, 430-702 Gyeonggi-do (KR). 장희련 (JANG, Hee Ryun) [KR/KR]; 서울시 마포구 동교동 153-11 302, 121-816 Seoul (KR). 이다연 (LEE, Da

Yeon) [KR/KR]; 강원도 원주시 일산동 일산국제아파트 101-1001, 220-785 Gangwon-do (KR).

(74) 대리인: 이원희 (LEE, Won-Hee); 서울시 강남구 역삼동 642-16 성지하이츠 2차 8층, 135-080 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: ALKOXY INDOLE-3-ACETIC ACID DERIVATIVE ACTING AS PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ AGONISTS, PREPARATION METHOD THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 효능제로 작용하는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to an alkoxy indole-3-acetic acid derivative, a preparation method thereof, and a pharmaceutical composition containing the same as an active ingredient. Since the alkoxy indole-3-acetic acid derivative according to the present invention shows an excellent activity to PPAR $\alpha/\gamma/\delta$, and is useful as a PPAR agonist capable of preventing or treating diseases such as obesity, diabetes, hyperlipidemia, hypertension, arteriosclerosis, cardiovascular disease, metabolic disease, cancer, inflammation, and the like.

(57) 요약서: 본 발명은 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체는 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 에 대하여 우수한 활성을 나타내므로, 비만, 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화증, 심혈관계 질환, 대사성 질환, 암, 염증 등의 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 PPAR 효능제로 유용하게 사용될 수 있다.

WO 2011/031111 A2

PPAR α / γ / δ 효능제로 작용하는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물

【기술분야】

5 본 발명은 PPAR α / γ / δ 효능제로 작용하는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

【배경기술】

10 퍼옥시좀 증식자-활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor, 이하 'PPAR'이라 한다)는 스테로이드 수용체, 레티노이드 수용체, 티로이드 수용체 등과 같은 핵 내 수용체 슈퍼 패밀리에 속하며 리간드에 의해 활성화되어 특정 유전자의 발현을 조절하는 전사인자이다(Willson and Wahli, 1997). PPAR은 α , β/δ , γ 세 종류의 아이소타입이 있으며(Gottlicher, Widmark et al., 1992), 각각 특징적인 조직 분포를 보이며 지질 대사 및 에너지 균형의 유지에 중요한 역할을 담당하고 있다(Chawla, Repa et al., 2001; Berger, Akiyama et al., 2005). 리간드와 결합하여 활성화된 PPAR는

15 레티노이드 엑스 수용체(RXR)와 결합하여 이형결합체(heterodimer)를 구성하고 PPAR 응답 유전자서열(PPRE)에 결합함으로써 지질대사 및 항상성 유지에 관여하는 표적유전자들의 발현을 조절한다. PPAR 응답 유전자서열(PPRE)은 acyl-CoA 산화효소(AOX), 간 내 지방산 결합단백(L-FABP), 아포지질단백 C-III(apo C-III), 그리고

20 지질단백 리파아제(LPL)와 같이 지질이나 지단백의 대사와 관련된 단백질을 코딩하는 유전자의 프로모터부위에서 확인된 바 있으며(Xu Y et al., 2003), 이는 PPAR이 지방생성 및 지질 항상성 유지에 중추적으로 작용함을 암시한다.

25 따라서 PPAR은 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia)과 제2형 당뇨병 치료효과, 지질항상성 유지 등을 목적으로 하는 치료제 개발의 중요한 타겟이다. 한편, PPAR은 항염증 인자들의 유리 및 염증관련 유전자들의 발현을 조절함으로써 항염증작용을 발휘하여 항암, 항염증제 개발의 타겟이기도 하다(Lee, Chawla et al., 2003).

30 PPAR α 는 주로 간장이나 신장 등에서 발현되어 지방산의 산화와 에너지 항상성과 관련된 유전자를 조절하는 역할을 한다(van Raalte, Li et al., 2004). PPAR α 활성화는 1)지방산의 이화를 증가시켜 중성지방 생합성을 감소시키고, 2)표적장기에서 직접적으로 지질단백리파아제의 발현을 증가시키고, 3)저밀도 지질단백(LDL)저해제인 아포지질단백 C-III 발현을 감소시킴으로써 최종적으로 혈중 중성지방농도를 낮추고, 혈청 중 저밀도 지질단백농도를 감소시킨다. 더불어 PPAR α 리간드는 간에서 아포지질단백 A-I, A-II의 합성을 증가시킴으로써 혈청 고밀도 지질단백 농도를 증가시킨다(Francis G et al., 2003). 고지질증 치료제인 피브레이트 계열 약물은 잘 알려진 PPAR α 효능제이다. 그러나 일부

35 PPAR α 효능제의 경우, 설치류의 간에서 퍼옥시좀 증식(peroxisome proliferation)으로 인한 발암성이 보고되기도 하였다(Issemann and Green, 1990).

PPAR γ 는 주로 지방세포에서 발현하고, 지방세포의 분화와 형성, 당대사, 인슐린감수성 및 지질의 저장에 있어서 핵심적인 역할을 수행한다(Rosen and Spiegelman, 2001). 현재 제2형 당뇨병 치료제로서 판매되고 있는 티아졸리딘디온(TZD) 계열 약물은

대표적인 PPAR γ 효능제로서 로시글리타존(Avandia, Glaxo-Smith Kline)과 피오글리타존(Actos, Takeda)이 이에 속한다. 그러나 티아졸리딘디온(TZD) 계열 약물의 부작용으로 지방세포 분화에 따른 체중증가, PPAR γ 활성화에 따른 체액저류, 골절 증가, 울혈성심부전, 심근경색 등이 있으며(Meier, Kraenzlin et al., 2008), 특히 심혈관질환자에의 투여는 금기시되고 있다.

PPAR δ 는 생체 내 대부분의 조직에서 다양하게 발현되며(Braissant, Fougelle et al., 1996) 선택적인 리간드가 알려지지 않아서 발견 후 10여 년 동안 그 역할이 잘 밝혀지지 않았다. 그러나 최근 PPAR δ 에 대한 유전자 수준의 연구 및 선택적인 리간드의 도출로 지방산의 산화와 글루코오스를 조절하고 인슐린 민감성과 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 역할이 보고되면서(Oliver, Shenk et al., 2001) (Lee, Olson et al., 2006) 대사성 질환 치료제 개발을 위한 가능성이 높은 타겟으로 인식되고 있다. PPAR δ 효능제는 이상지질혈증(dyslipidemia), 비만 및 인슐린 저항성을 개선하는데 활용될 수 있다(Barish, Narkar et al., 2006; Sprecher, Massien et al., 2007).

현재 PPAR α 또는 PPAR γ 작용물질은 각각 지질대사 개선 및 인슐린 민감성의 향상을 통한 고지혈증 및 당뇨치료제로 피브레이트 계열 및 티아졸리딘디온 계열 약물이 개발되어 사용되고 있으나, 최근 확인된 각종 부작용으로 인해 PPAR α/γ 이중효능제, PPAR γ/δ 이중효능제, PPAR γ 활성조절제, PPAR γ 부분효능제 및 PPAR δ 효능제 개발이 해결방안으로서 모색되고 있다.

PPAR α/γ 이중효능제는 티아졸리딘디온 계열의 PPAR γ 효능제에서 나타나는 체중증가의 부작용을 해결할 수 있는 좋은 대안으로 검토되었다. 대표적인 화합물군으로 글리타잘(glitazar)계열의 라가글리타잘(ragaglitazar), 테사글리타잘(tesaglitazar), 파르글리타잘(farglitazar) 등이 있으며, 이들은 당뇨치료제로 연구 개발이 진행되었다. 그러나 임상 2상, 3상에 진입한 글리타잘 계열 화합물에서 지질/당대사의 개선을 통한 당뇨병치료 및 대사성증후군 개선 효과는 우수하나 설치류에서의 발암성, 골수조직으로의 지방질침윤, 백혈구감소 등의 부작용이 보고되었다(Fievet, Fruchart et al., 2006). 최근 효능 및 독성에 대한 고려에서 우수한 양상을 보였던 아스트라제네카의 갈리다(테사글리타잘)도 3상 시험 과정에서 신장기능 손상의 부작용이 발견되어 개발이 중단되었다. 이와 같이 PPAR α/γ 에 대해 이중효능제로 작용하는 글리타잘 계열의 부작용은 구조의 특이성에 기반한 것일 수 있다는 제안과 함께 다양한 구조의 화합물에 대해 약물후보물질로서의 가능성이 검토되고 있다.

최근 이들 계열 화합물에서 우수한 PPAR γ 또는 PPAR α/γ 활성이 보고되었다(Dropinski, Akiyama et al., 2005; Henke, Adkison et al., 1999; Dong, Zhang et al., 2006; Kuhn, Hilpert et al., 2006; Acton, Black et al., 2005). 동물 실험에서 글루코오스를 조절하여 고혈당과 고인슐린 혈증을 감소시키고(Berger, Petro et al., 2003), 티아졸리딘디온 계열의 완전 효능제와 달리 심장비대증을 야기시키지 않으며, 갈색 지방 조직의 무게 증가를 감소시킴이 보고되었다(Liu, Black et al., 2005).

이에 본 발명자들은 PPAR에 대해 우수한 활성을 가지면서도 부작용이 경감된

약물 후보물질을 개발하기 위해 연구하던 중, 신규한 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 화합물들이 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 에 대하여 우수한 활성을 나타내어 비만, 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화증, 심혈관계 질환, 대사성 질환, 암, 염증 등의 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 PPAR 효능제로 유용하게 사용할 수 있음을 알아내고 본 발명을 완성하였다.

5

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

본 발명의 목적은 신규한 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체를 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 유도체 화합물의 제조방법을 제공하는 데 있다.

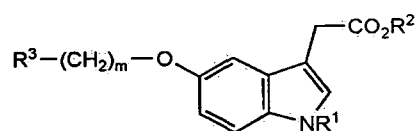
10

본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 유도체 화합물을 유효성분으로 함유하는 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 를 활성화하는 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.

【기술적 해결방법】

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, 상기 R¹, R², R³ 및 m은 본 명세서 내에 정의한 바와 같다).

20

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 화합물의 제조방법을 제공한다.

나아가, 본 발명은 상기 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 를 활성화하는 약학적 조성물을 제공한다.

25

【유리한 효과】

본 발명에 따른 화학식 1의 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체는 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 에 대하여 우수한 활성을 나타내므로, 비만, 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화증, 심혈관계 질환, 대사성 질환, 암, 염증 등의 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 PPAR 효능제로 유용하게 사용될 수 있다.

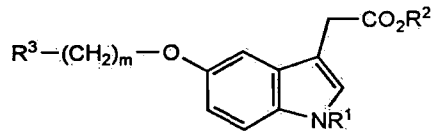
30

【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

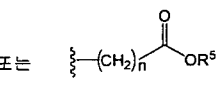
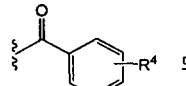
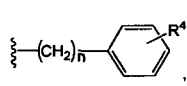
35

【화학식 1】



상기 화학식 1에서,

R¹은 수소, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬,

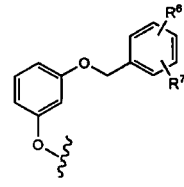
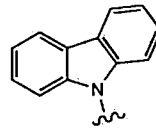
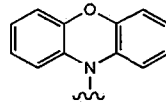
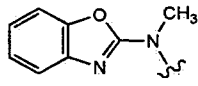


이고, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이고, R⁴는

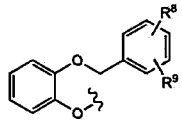
5 수소 또는 할로젠이고, R⁵는 수소 또는 C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R²는 수소 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R³는



또는



이고, 여기서 R⁶ 및 R⁷은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆의 알콕시,

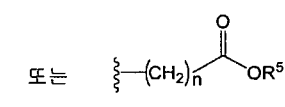
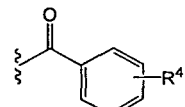
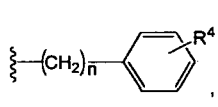
비치환 또는 할로젠으로 치환된 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, R⁸ 및 R⁹는 서로

10 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆의 알콕시이고;

m은 1 내지 6의 정수이다.

바람직하게는, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 유도체 화합물에 있어서,

상기 R¹은 수소, C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬,



이고, 여기서 n은 1 내지 3의

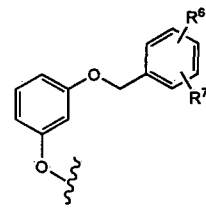
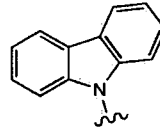
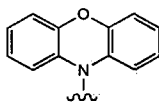
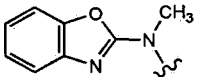
15

정수이고, R⁴는 수소, 플루오로, 염소, 브롬 또는 요오드이고, R⁵는 수소 또는 C₁-C₄의

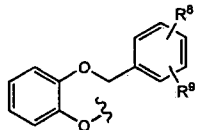
직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R²는 수소 또는 C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R³는



또는



이고, 여기서 R⁶ 및 R⁷은 서로 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모,

20

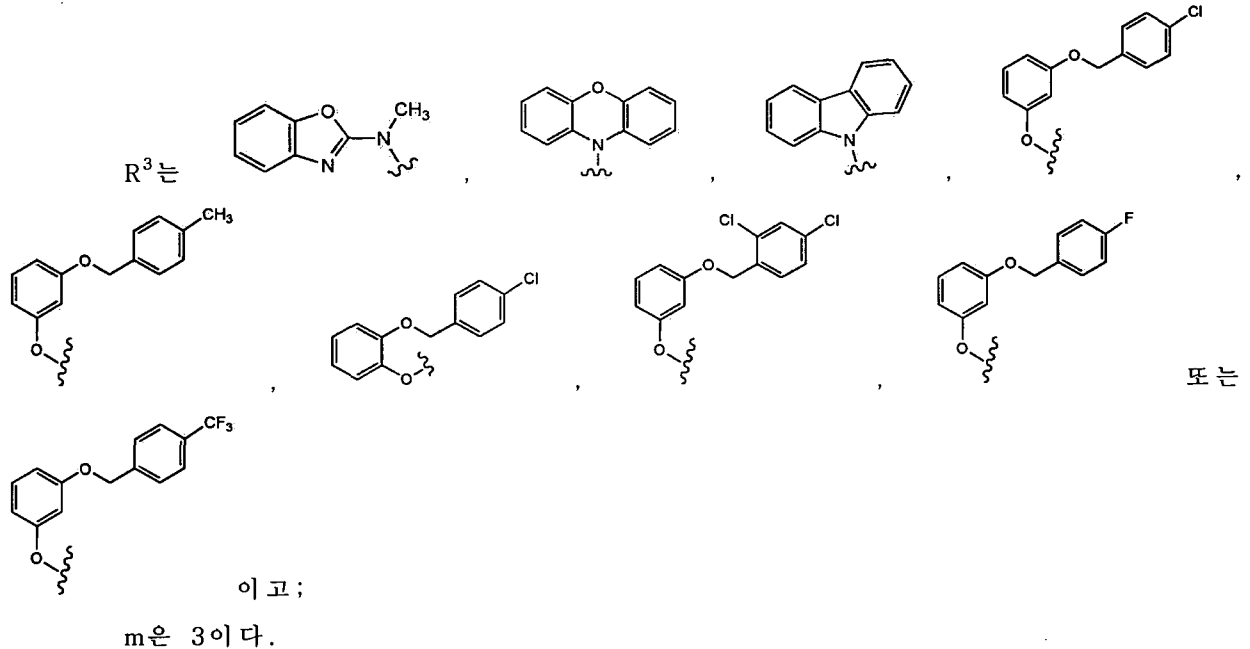
요오도, 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이고, R⁸ 및 R⁹는 서로

독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 메톡시 또는 에톡시이고;

m은 1 내지 3의 정수이다.

더욱 바람직하게는, 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체 화합물에 있어서,
상기 R¹은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 벤질, p-플루오로벤질, 벤조일, p-클로로벤조일, 메톡시카보닐메틸 또는 카복시메틸이고;

5 R²는 수소 또는 메틸이고;



10

가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체는 하기의 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

- (1) [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
- (2) [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산;
- 15 (3) [1-벤질-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
- (4) [1-벤질-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산;
- (5) [1-벤조일-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
- (6) [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1-(4-클로로벤조일)-1H-인돌-3-일]아세트산
- 20 메틸 에스터;
- (7) [5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
- (8) [5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산;
- (9) [1-벤질-5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
- 25 (10) [1-벤질-5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산;
- (11) {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;
- (12) {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-3-일}아세트산;
- 30 (13) {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-

3-일}아세트산 메틸 에스터;

(14) {5-[3-(벤족사줄-2-일 메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐 메틸-1H-인돌-3-일}아세트산;

(15) {5-[3-(벤족사줄-2-일 메틸아미노)프로폭시]-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;

(16) {5-[3-(벤족사줄-2-일 메틸아미노)프로폭시]-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일}아세트산;

(17) {5-[3-(벤족사줄-2-일 메틸아미노)프로폭시]-1-(4-클로로벤조일)-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;

(18) {5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;

(19) {5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일}아세트산;

(20) {5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일}아세트산;

(21) {5-{3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;

(22) {5-{3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일}아세트산;

(23) {5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;

(24) {5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일}아세트산;

(25) {1-벤질-5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일}아세트산;

(26) {5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일}아세트산;

(27) {5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;

(28) {5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-메틸-1H-인돌-3-일}아세트산;

(29) {5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-메틸-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;

(30) {5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-프로필-1H-인돌-3-일}아세트산;

(31) {5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-프로필-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;

(32) {5-{3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;

(33) {5-{3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일}아세트산;

(34) {5-{3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;

(35) (5-{3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산;

(36) (5-{3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터; 및

(37) (5-{3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산.

본 발명의 화학식 1의 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 히드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 유도체를 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토나이트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다.

동량의 화학식 1의 유도체 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고, 이어서 이 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속 염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물 등을 모두 포함한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체의

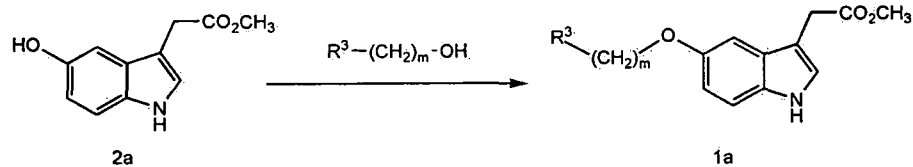
제조방법을 제공한다.

제법 1:

본 발명에 따른 화학식 1의 유도체는 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

- 5 화학식 2a의 히드록시인돌 화합물과 $R^3-(CH_2)_m-OH$ 를 커플링 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[반응식 1]



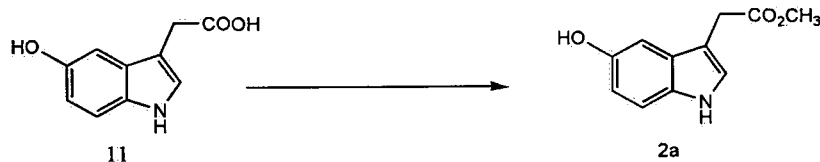
- 10 (상기 반응식 1에서 R^3 및 m 은 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, 화학식 1a는 제 1항의 화학식 1의 유도체이다).

이하 본 발명에 따른 상기 제법 1을 더욱 구체적으로 설명한다.

- 15 먼저, 상기 반응식 1의 출발물질인 화학식 2a의 5-히드록시인돌 화합물은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

화학식 11의 5-히드록시인돌-3-아세트산을 메탄올 존재 하에서 염화티오닐($SOCl_2$)과 반응시켜 제조할 수 있다.

[반응식 2]



- 20 상기와 같은 방법에 의해 제조된 화학식 2a의 히드록시인돌 화합물을 $R^3-(CH_2)_m-OH$ 과 커플링 반응시켜 본 발명의 화학식 1의 알콕시인돌-3-아세트산 유도체를 제조할 수 있다.

- 상기 $R^3-(CH_2)_m-OH$ 는 R^3 에 히드록시알킬을 도입하여 제조할 수 있다. 상기 R^3 및 m 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다. 상기 R^3 가 2-클로로벤족사졸인 경우에는, 25 2-클로로벤족사졸을 테트라하이드로퓨란 용매 내에서 트리에틸아민을 염기로 사용하여 3-(메틸아미노)-1-프로판올과 반응시켜 히드록시알킬이 도입된 $R^3-(CH_2)_m-OH$ 화합물을 제조할 수 있다. 상기 R^3 가 페녹사진, 카바졸 또는 인돌인 경우에는 디메틸포름아미드 용매 내에서 수소화나트륨과 3-브로모-1-프로판올 또는 3-아이오도-1-프로판올과 반응시켜 히드록시알킬이 도입된 $R^3-(CH_2)_m-OH$ 화합물을 제조할 수 있다. 상기 R^3 가 30 카테콜 또는 레졸시놀인 경우에는 디메틸포름아미드 용매 내에서 탄산칼륨과 4-메틸벤질브로마이드와 반응시켜 메틸벤질기를 도입한 후, 디메틸포름아미드 용매 내에서 탄산칼륨과 3-아이오도-1-프로판올과 반응시켜 히드록시알킬이 도입된 $R^3-(CH_2)_m-OH$

화합물을 제조하거나 또는 디메틸포름아미드 용매 내에서 수소화나트륨과 4-클로로벤질클로라이드와 반응시켜 클로로벤질기를 도입한 후, 디메틸포름아미드 용매 내에서 탄산칼륨과 3-아이오도-1-프로판올과 반응시켜 히드록시알킬이 도입된 $R^3-(CH_2)_m-OH$ 화합물을 제조할 수 있다.

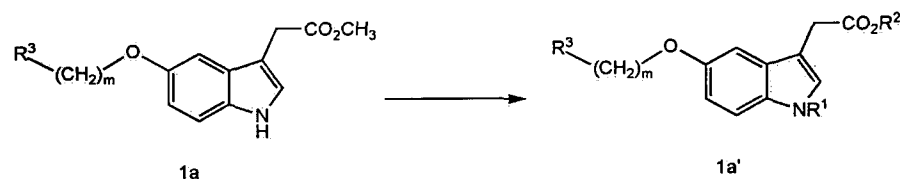
5 상기 커플링 반응은 무수 테트라하이드로퓨란/무수 톨루엔 용매 내에서 아조디카보닐피페리딘(ADDP), 트리부틸포스핀을 이용하여 미쯔노부(Mitsunobu) 반응시켜 수행될 수 있으며, 상기 반응은 실온에서 수행하는 것이 바람직하다.

제법 2:

10 또한, 본 발명은 화학식 1의 유도체를 제조하는 다른 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체는 하기의 반응식 3에 나타난 바와 같이,

15 화학식 1a의 화합물을 1)무수 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디메틸포름아미드(DMF) 용매 내에서 수소화나트륨(NaH) 또는 탄산세슘(Cs_2CO_3), 할로젠으로 치환된 화합물(R^1-X)과 반응시켜 R^1 을 도입시키는 반응 또는 2)테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디메틸포름아미드(DMF)와 메탄올 및 증류수의 혼합 용매 내에서 수소화나트륨과 반응시켜 에스테르를 가수분해시키는 반응, 또는 상기 반응 1)과 반응 2)를 연속적으로 수행하여 R^1 의 도입 및 에스테르의 가수분해를 모두 수행하는 단계를 더 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[반응식 3]



20 (상기 반응식 3에서 R^1 , R^2 , R^3 및 m 은 화학식 1에서 정의한 바와 같고, X 는 할로젠이며, 화학식 1a 또는 1a'은 화학식 1의 유도체이다).

25 이하 본 발명에 따른 상기 제법 2를 더욱 구체적으로 설명한다.

30 상기 제법 2의 화학식 1a의 화합물은 상기 제법 1의 반응식 1로 표시되는 제조방법에 의해 제조된다. 상기 제법 1의 단계 1을 수행한 후 얻은 화학식 1a의 화합물을 1)무수 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디메틸포름아미드(DMF) 용매 내에서 수소화나트륨(NaH) 또는 탄산세슘(Cs_2CO_3), 할로젠으로 치환된 화합물(R^1-X)과 반응시켜 R^1 을 도입시키는 반응 또는 2)테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디메틸포름아미드(DMF)와 메탄올 및 증류수의 혼합 용매 내에서 수소화나트륨과 반응시켜 에스테르를 가수분해시키는 반응, 또는 상기 반응 1)과 반응 2)를 연속적으로 수행하여 R^1 의 도입 및 에스테르의 가수분해를 모두 수행하여 화학식 1a'의 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 반응은 상온에서 수행하는 것이 바람직하다.

35 상기 과정을 수행한 후에, 메탄올 용매 내에서 클로로트리메틸실란(TMSCI)과 반응시켜 R^2 에 메틸기를 추가적으로 도입할 수 있다.

나아가, 본 발명은 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 PPAR α / γ / δ 를 활성화하는 약학적 조성물을 제공한다.

상기 약학적 조성물은 비만, 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화증, 심혈관계 질환, 대사성 질환, 암, 염증 등의 질환을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1의 유도체는 생리활성실험 결과에서 우수한 PPAR α , PPAR γ 및 PPAR δ 활성을 갖는 것을 알 수 있다(실험예 1 및 표 1 참조).

따라서, 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체는 PPAR α / γ / δ 에 대하여 우수한 활성을 나타내므로, 비만, 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화증, 심혈관계 질환, 대사성 질환, 암, 염증 등의 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 PPAR 효능제로 유용하게 사용될 수 있다.

본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 임상투여 시에 다양한 하기의 경구 또는 비경구 투여 형태로 제제화되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

상기 화학식 1로 표시되는 유도체를 유효 성분으로 하는 약학 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

유효 성분으로서 화학식 1의 유도체는 사람을 포함하는 포유동물에 대해서 하루 0.1 내지 500 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.5 내지 100 mg/kg(체중)의 양으로 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

【발명의 실시를 위한 형태】

이하 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

5

<제조예 1> (6-히드록시-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조

4-아미노-3-니트로페놀(5.316 g, 34.491 mmol)을 둥근 플라스크에 넣고 염산 12 ml와 증류수 2 ml에 녹인 후, 아질산나트륨(4.759 g, 68.982 mmol)을 증류수 12 ml에 녹여 0 °C에서 30분 동안 적가하였다. 그리고 난 후 요오드화 칼륨(11.451 g, 68.982 mmol)을 증류수 10 ml에 녹여 0 °C에서 30분 동안 적가하였다. 반응액을 빛을 차단하여 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과하여 증류수로 세척하였다. 건조된 침전물을 에테르에 녹여 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-헥산/에틸아세테이트 = 4:1)를 수행하여 4-아이오도-3-니트로페놀(8.060 g, 30.414 mmol, 89%)을 수득하였다.

4-아이오도-3-니트로페놀(8.060 g, 30.414 mmol)과 탄산칼륨(8.407 g, 60.828 mmol)을 둥근 플라스크에 넣고 아세톤 20 ml에 녹여 교반한 후, 벤질 브로마이드(4.161 g, 24.331 mmol)를 적가하여 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응액을 여과하여 에테르로 세척하고, 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-헥산/에틸아세테이트 = 8:1)를 수행하여 노란색 결정의 4-벤질옥시-1-아이오도-2-니트로벤젠(10.298g, 28.999 mmol, 95%)을 수득하였다.

4-벤질옥시-1-아이오도-2-니트로벤젠(9.658 g, 27.196 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (1.250 g, 5.439 mmol) 및 트리스(4-메틸페닐)포스핀(1.240 g, 4.079 mmol)을 둥근 플라스크에 넣고 증류한 아세토니트릴 20 ml에 녹인 후, 트리에틸아민(8.3 mL, 81.588 mmol)을 적가하여 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응액에 메틸아크릴레이트(5.0 ml, 54.392 mmol)를 적가한 후 실온에서 1시간 동안 교반하고, 24시간 동안 환류하였다. 반응 종결을 TLC로 확인한 후, 반응액을 에틸아세테이트로 희석하고 증류수와 포화식염수로 세척, 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-헥산/에틸아세테이트 = 6:1 v/v)를 수행하여 노란색 고체의 3-(4-벤질옥시-2-니트로페닐)아크릴산 메틸 에스터(7.185 g, 22.933 mmol, 84%)을 수득하였다.

3-(4-벤질옥시-2-니트로페닐)아크릴산 메틸 에스터(7.185 g, 22.933 mmol)를 둥근 플라스크에 넣고 아세트산 20 ml에 녹인 후, 아연 금속 가루(4.500 g, 68.799 mmol)를 천천히 적가하였다. 반응액을 실온에서 1시간 동안 교반하고 반응 종결을 TLC로 확인한 후, 반응액을 10% 수산화나트륨으로 중화시키고 에틸아세테이트로 희석하여 증류수와 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-헥산/에틸아세테이트 = 4:1 v/v)를 수행하여 노란색 결정의 3-(2-아미노-4-벤질옥시페닐)아크릴산 메틸 에스터(4.688 g, 16.476 mmol, 72%)를 수득하였다.

3-(2-아미노-4-벤질옥시페닐)아크릴산 메틸 에스터(1.922 g, 6.780 mmol)를 둥근 플라스크에 넣고 염화 메틸렌 10 ml에 녹인 후 증류한 피리딘(1.65 ml, 20.341 mmol)을 적가하여 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그동안, 무수아세트산 20 ml와

포름산 12 mL를 70 °C에서 3시간 동안 교반하여 준비하였다. 준비한 반응액을 실온으로 식혀서 3-(2-아미노-4-벤질옥시페닐)아크릴산 메틸 에스터 용액에 적가하고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응종결을 TLC로 확인한 후 염화 메틸렌으로 희석하여 염산 수용액과 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-헥산/에틸아세테이트 = 3:1 v/v)를 수행하여 하얀색 고체의 3-(4-벤질옥시-2-포밀아미노페닐)아크릴산 메틸 에스터(1.365 g, 4.384 mmol, 65%)를 수득하였다.

3-(4-벤질옥시-2-포밀아미노페닐)아크릴산 메틸 에스터(1.365 g, 4.384 mmol)를 둥근 플라스크에 넣고 무수 염화 메틸렌 10 mL에 녹인 후 트리에틸아민(1.85 mL, 16.153 mmol)을 넣고 교반하였다. 무수 염화 메틸렌 5 mL에 트리포스진(1.3 g, 4.384 mmol)을 녹여 0 °C에서 3-(4-벤질옥시-2-포밀아미노페닐)아크릴산 메틸 에스터용액에 적가하였다. 반응액을 실온에서 3시간 동안 교반하고 반응이 종결되면 염화 메틸렌으로 희석하여 증류수와 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-헥산/에틸아세테이트 = 6:1 v/v)를 수행하여 옅은 노란색 고체의 3-(4-벤질옥시-2-시아노페닐)아크릴산 메틸 에스터(938.8 mg, 3.201 mmol, 73%)를 수득하였다.

3-(4-벤질옥시-2-시아노페닐)아크릴산 메틸 에스터(954.9 mg, 3.256 mmol), n-Bu₃SnH(1.954 g, 6.512 mmol)과 아조비스이소부틸니트릴(26.7 mg, 0.163 mmol)을 둥근 플라스크에 넣고 증류한 톨루엔 20 mL에 녹여 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응액을 80 °C에서 3시간 동안 교반하고 반응종결을 TLC로 확인하여 3N 염산 수용액과 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 플루오르화칼륨 수용액으로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-헥산/에틸아세테이트 = 6:1 v/v)를 수행하여 연한 노란색 고체의 (6-벤질옥시-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(804.7 mg, 2.725 mmol, 84%)를 수득하였다.

6-벤질옥시-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(742.7 mg, 2.515 mmol)을 둥근 플라스크에 넣고 아세트산 15 mL에 녹인 후 Pd(OH)₂/C(445.6 mg, 60 wt%) 촉매 하에서 수소화 반응을 실온에서 3시간 동안 교반하여 수행하였다. 반응종결을 TLC로 확인한 후 셀라이트(Celite pad)를 통하여 여과한 후 메탄올로 세척하였다. 여과액을 감압 농축하여 염화 메틸렌 용액으로 희석한 후 증류수와 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1 v/v)를 수행하여 투명한 액체의 (6-히드록시-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(450.1 mg, 2.193 mmol, 87%)를 수득하였다.

$R_f = 0.36$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

IR (neat, cm⁻¹) 3406, 2952, 1716, 1631, 1437, 1265, 1208, 1156, 803;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (NH, s) 7.35 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz), 6.41 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.71 (2H, s), 3.67 (3H, s);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 152.1, 136.9, 122.3, 121.5, 119.3, 109.7, 107.7, 97.1, 52.1, 31.1.

<제조예 2> (5-히드록시-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조

질소 치환된 둥근 플라스크에 5-히드록시인돌-3-아세트산(200 mg, 1.046 mmol)을 넣고, 증류한 메탄올 5 ml에 녹인 후, 염화티오닐(0.76 ml, 10.460 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가하였다. 상기 반응액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응
 5 종결을 TLC로 확인한 후 염화암모늄 수용액을 넣어 추출하고 염화메틸렌으로 희석하여 증류수와 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1 v/v)를 수행하여 옅은 노란색 액체의 (5-히드록시-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(142.2 mg, 0.693 mmol, 66%)를 수득하였다.

10

$$R_f = 0.50 \text{ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);}$$

$$\text{IR (neat, cm}^{-1}\text{) } 3398, 2924, 2853, 1715, 1628, 1436, 1360, 1203, 799;$$

$$^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3\text{) } \delta \text{ 7.82 (NH, s), 7.16 (1H, d, } J = 8.8, 0.8 \text{ Hz), 7.05, (1H, s), 6.93 (1H, dd, } J = 2.4, 0.8 \text{ Hz), 6.70 (1H, dd, } J = 8.8, 2.4 \text{ Hz), 4.83 (2H, s), 3.66 (3H, s);}$$

15

$$^{13}\text{C NMR (100 MHz, CDCl}_3\text{) } \delta \text{ 74.9, 151.3, 132.8, 129.2, 125.5, 112.8, 112.5, 107.7, 103.6, 52.3, 31.9.}$$

<제조예 3> 3-카바졸-9-일-프로판올의 제조

질소 치환된 둥근 플라스크에 카바졸(2000 mg, 11.960 mmol)을 증류한 디메틸포름아미드(40 ml)에 녹여 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산물, 957 mg, 23.920 mmol)를 적가하고 30분 동안 교반한 후, 3-아이오도-1-프로판올(4449 mg, 23.92 mmol)을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 TLC로 확인한 후
 에틸아세테이트로 희석하여 증류수와 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-
 25 헥산/에틸아세테이트 = 1:1)를 수행하여 흰색 고체의 3-카바졸-9-일-프로판올(2200 mg, 9.770 mmol, 82%)을 수득하였다.

20

25

$$R_f = 0.30 \text{ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);}$$

$$\text{IR (neat, cm}^{-1}\text{) } 3364, 2943, 2881, 1595, 1484, 1327, 1152, 1068, 749, 724;$$

$$^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3\text{) } \delta \text{ 8.09 (2H, d, } J = 7.6\text{Hz), 7.45 (4H, d, } J = 4.0\text{Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 4.44 (2H, t, } J = 6.4\text{Hz), 3.58 (2H, t, } J = 5.8\text{Hz), 2.09 (2H, m);}$$

$$^{13}\text{C NMR (100 MHz, CDCl}_3\text{) } \delta \text{ 140.7, 125.9, 123.1, 120.6, 119.1, 108.9, 59.8, 39.4, 31.6.}$$

30

35

<제조예 4> 3-페녹사진-10-일-프로판올의 제조

질소 치환된 둥근 플라스크에 페녹사진(500 mg, 2.729 mmol)을 증류한 디메틸포름아미드(10 ml)에 녹여 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산물, 136.8 mg, 4.094 mmol)를 적가하고 30분 동안 교반한 후, 3-브로모-1-프로판올(621 mg, 4.094
 40 mmol)을 넣고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종결을 TLC로 확인한 후

에틸아세테이트로 회석하여 증류수와 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; *n*-헥산/에틸아세테이트 = 1:1)를 수행하여 어두운 남색 액상의 3-페녹사진-10-일-프로판올(480.7 mg, 1.992 mmol, 73%)을 수득하였다.

5

$R_f = 0.33$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3365, 3065, 2947, 1592, 1487, 1380, 1272, 1130, 1044, 740;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.72-6.76 (2H, m), 6.51-6.61 (6H, m), 3.66 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.80 (2H, m);

10 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 145.0, 133.4, 123.7, 120.6, 115.0, 111.6, 59.2, 40.5, 27.7.

<제조예 5> 3-(벤족사졸-2-일-메틸아미노)프로판올의 제조

질소 치환된 둥근 플라스크에 2-클로로벤족사졸(2 g, 13.023 mmol)을 증류한 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 녹여 3-(메틸아미노)-1-프로판올(1.74 g, 19.535 mmol)을 넣고 테트라에틸아민(1.98 g, 19.535 mmol)을 적가하여 2시간 동안 환류 하였다. 반응액에 증류수를 넣어 반응을 종결하고 감압농축한 후 에틸아세테이트로 회석하여 물과 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피 (전개용매; *n*-헥산/에틸아세테이트 = 1:1 v/v)를 수행하여 3-(벤족사졸-2-일-메틸아미노)프로판올(2.6 g, 12.606 mmol, 97%)을 수득하였다.

$R_f = 0.06$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3319, 1685, 1583, 1461, 1241, 1063;

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (NH, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.8, 0.8$ Hz), 7.05, (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 4.83 (2H, s), 3.66 (3H, s);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 151.3, 132.8, 129.2, 125.5, 112.8, 112.5, 107.7, 103.6, 52.3, 31.9.

30

<제조예 6> 3-[2-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로판올의 제조

카테콜(1 g, 9.082 mmol)을 디메틸포름아미드(10 mL)와 탄산칼륨(1.9 g, 13.623 mmol)조건 하에서 4-메틸벤질브로마이드(2.08 g, 10.898 mmol)와 실온에서 3시간 동안 반응시켜 얻은 노란색 액상의 2-(4-메틸벤질옥시)페놀(1.42 g, 6.633 mmol, 73%)을 수득하였다. 이를 다시 디메틸포름아미드(10 mL)와 탄산칼륨(1.38 g, 7.959 mmol)조건 하에서 3-아이도오프로판올(1.53 g, 9.949 mmol)과 실온에서 5시간 동안 반응시켜 흰색 고체의 3-[2-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로판올(1.22 g, 4.463 mmol, 67%)을 수득하였다.

$R_f = 0.30$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

40 IR (neat, cm^{-1}) 3398, 2947, 2881, 1590, 1449, 1255, 1212, 1122, 1059, 1002,

737;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.81-6.88 (4H, m), 4.98 (2H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.74 (2H, m), 3.17 (OH, bs), 2.78 (3H, s), 1.95 (2H, m);

5 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.5, 148.3, 137.2, 133.7, 128.9, 127.2, 121.1, 121.0, 114.0, 113.4, 70.5, 67.5, 60.5, 31.6, 20.9.

<제조예 7> 3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로판올의 제조

10 카테콜(30 mg, 0.27 mmol)을 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산물, 56.39 mg, 0.35 mmol)와 무수 디메틸포름아미드(5 ml)조건에서 4-클로로벤질클로라이드(57.03 mg, 0.41 mmol)와 반응시켜 흰색 고체의 2-(4-클로로벤질옥시)페놀(42 mg, 0.18 mmol, 66%)을 수득하였다. 이를 다시 디메틸포름아미드(5 ml)와 탄산칼륨(22.90 mg, 0.17 mmol) 조건에서 3-아이오도-프로판올(33.34 mg, 0.18 mmol)과 반응시켜 흰색 고체의 3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로판올(42 mg, 0.18 mmol, 66%)을 수득하였다.

15 R_f = 0.41 (n -헥산/에틸아세테이트 = 3:1);
IR (neat, cm^{-1}) 3337, 2929, 2876, 1589, 4505, 1451, 1255, 1211, 1123, 1013;
 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.36 (4H, m), 6.91 (4H, m), 5.01 (2H, s), 4.20 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.84 (2H, d, J = 4.0 Hz), 2.57 (OH, bs), 2.07 (2H, m);
20 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.9, 148.4, 135.7, 133.9, 128.9, 121.9, 121.6, 114.3, 113.8, 70.4, 68.7, 61.9, 32.0.

<제조예 8> 3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로판올의 제조

25 상기 제조예 6에서 카테콜 대신에 레졸시놀을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 제조예 6과 동일한 방법으로 흰색 고체의 3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로판올(622.3 mg, 2.277 mmol, 67%)을 수득하였다.

30 R_f = 0.35 (n -헥산/에틸아세테이트 = 2:1);
IR (neat, cm^{-1}) 3365, 2925, 2878, 1602, 1492, 1285, 1178, 1152, 1058;
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.09-7.13 (1H, m), 6.52-6.54 (2H, m), 6.45-6.48 (1H, m), 4.90 (2H, s), 3.97 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.72 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.83 (OH, bs), 2.98 (3H, s), 1.92 (2H, m);
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 137.4, 133.6, 129.7, 129.0, 127.4, 106.9, 106.8, 101.6, 69.6, 65.0, 59.5, 31.7, 20.9.

35 <제조예 9> 3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로판올의 제조

상기 제조예 7에서 카테콜 대신에 레졸시놀을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 제조예 7과 동일한 방법으로 흰색 고체의 3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로판올(781 mg, 2.67 mmol, 86%)을 수득하였다.

40

$R_f = 0.41$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 3:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3367, 2951, 1597, 1492, 1376, 1287, 1153, 1056;

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.17 (4H, m), 6.50 (4H, m), 5.20 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.62 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.52 (OH, bs), 2.07 (2H, m);

5 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 159.8, 139.0, 132.7, 130.1, 129.1, 128.7, 106.5, 105.7, 99.8, 77.8, 68.4, 58.2, 33.5.

<제조예 10> 3-인돌-1-일-프로판올의 제조

10 상기 제조예 3에서 카바졸 대신에 일들을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 제조예 3과 동일한 방법으로 노란색 액체의 3-인돌-1-일-프로판올(131 mg, 0.75 mmol, 44%)을 수득하였다.

$R_f = 0.16$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3366, 2940, 2879, 1511, 1464, 1315, 1057, 1015, 742;

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 7.20 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 4.26 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.57 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.04 (2H, m), 1.45 (OH, bs);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.9, 128.5, 127.9, 121.4, 120.9, 119.2, 109.3, 101.1, 59.5, 42.6, 32.6.

20

<제조예 11> 3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로판올의 제조

25 상기 제조예 7에서 카테콜 대신에 레졸시놀을 사용하고, 4-클로로벤질클로라이드 대신에 2,4-디클로로벤질브로마이드를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 제조예 7과 동일한 방법으로 흰색 고체의 3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로판올(666.5 mg, 2.03 mmol, 73%)을 수득하였다.

$R_f = 0.30$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3348, 2950, 2880, 1593, 1492, 1180, 1153, 1059, 1044;

30 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.17 (1H, m), 6.55 (3H, m), 5.08 (2H, s), 4.09 (2H, dd, $J = 6.4, 5.6$ Hz), 3.84 (2H, dd, $J = 6.0, 5.6$ Hz), 2.02 (2H, m), 1.98 (OH, bs);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 159.4, 134.0, 133.3, 133.1, 130.0, 129.5, 129.1, 127.2, 107.4, 107.1, 101.8, 66.5, 65.6, 60.3, 31.9.

35 <제조예 12> 3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로판올의 제조

상기 제조예 7에서 카테콜 대신에 레졸시놀을 사용하고, 4-클로로벤질클로라이드 대신에 4-플루오로벤질브로마이드를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 제조예 7과 동일한 방법으로 흰색 고체의 3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로판올(696 mg, 2.52 mmol, 68%)을 수득하였다.

40

$R_f = 0.35$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3365, 2949, 2879, 1603, 1512, 1492, 1285, 1225, 1180, 1152, 1058;

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37 (2H, dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz), 7.16 (1H, m), 7.05 (2H, dd, $J = 8.4$ Hz), 6.51~6.57 (3H, m), 4.97 (2H, s), 4.07 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.81 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.11 (OH, bs), 2.00 (2H, m);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9, 159.8, 129.9, 129.3, 129.2, 115.5, 115.3, 107.1, 107.1, 101.8, 69.2, 65.5, 60.2, 31.9.

10 <제조예 13> 3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로판올의 제조

상기 제조예 7에서 카테콜 대신에 레졸시놀을 사용하고, 4-클로로벤질클로라이드 대신에 4-트리플루오로메틸벤질브로마이드를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 제조예 7과 동일한 방법으로 흰색 고체의 3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로판올(932 mg, 2.86 mmol, 75%)을 수득하였다.

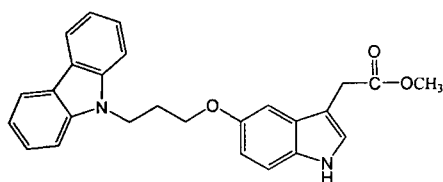
15 $R_f = 0.30$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 3:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3353, 2936, 2880, 1594, 1492, 1327, 1154, 1066;

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.61 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (1H, m), 6.54 (3H, m), 5.06 (2H, s), 4.07 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.81 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.26 (OH, bs), 2.00 (2H, m);

20 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 159.5, 140.6, 130.0, 127.3, 125.4, 107.3, 107.0, 101.8, 69.0, 65.5, 60.0, 31.8.

25 <실시예 1> [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조



제법 1: [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의

제조

상기 제조예 2에서 얻은 (5-히드록시-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(1594 mg, 7.77 mmol), 상기 제조예 3에서 얻은 3-카바졸-9-일-프로판올(2100 mg, 9.32 mmol) 및 아조디카보닐디피페리딘(5882 mg, 23.31 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란(40 ml)에 녹인 후, 무수 톨루엔(10 ml)에 녹인 트리부틸포스핀(7070 mg, 23.31 mmol)을 천천히 적가하였다. 반응액을 실온에서 3시간 동안 교반하고 반응이 종결되면 감압농축하였다. 얻어진 농축액을 에틸아세테이트로 희석하여 증류수와 포화식염수로 세척, 무수 황산 35 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-헥산/에틸아세테이트 = 3:1)를 수행하여 노란색 액체의 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(1690 mg, 4.10 mmol,

53%)를 수득하였다.

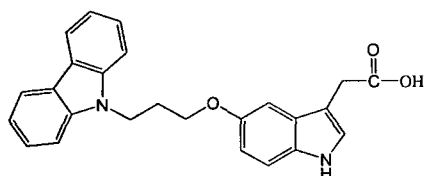
$R_f = 0.17$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 3:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3412, 1732, 1593, 1485, 1257, 1204;

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 8.00 (bs, 1H), 7.48 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.41 (td, 2H, $J = 6.8, 0.8$ Hz), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.91 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 4.51 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 4.00 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.69 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.37-2.34 (m, 2H);

10 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 153.4, 140.7, 131.6, 127.9, 126.0, 124.1, 123.1, 120.5, 119.1, 113.2, 112.1, 108.9, 108.4, 102.4, 65.7, 52.2, 39.8, 31.4, 29.2.

<실시예 2> [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조



제법 2: [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조

15 상기 실시예 1에서 얻은 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(100 mg, 0.24 mmol)를 테트라하이드로퓨란(1.5 mL), 메탄올(1.5 mL)과 증류수(1.5 mL)에 녹이고 수산화나트륨(15 mg, 0.36 mmol)을 가한 후, 반응액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응이 종결되면 염산 수용액을 넣어 중화하였다. 그리고

20 에틸아세테이트로 희석시켜 증류수와 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; *n*-헥산/에틸아세테이트/메탄올 = 1:1:0.25)를 수행하여 노란색 액체의 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산(43 mg, 0.11 mmol, 45%)을 수득하였다.

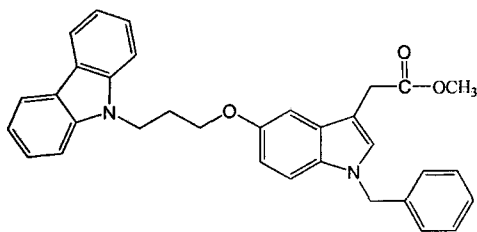
$R_f = 0.25$ (*n*-헥산/에틸아세테이트/메탄올 = 1:1:0.25);

25 IR (neat, cm^{-1}) 3416, 1708, 1593, 1485, 1206;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (brs, 1H), 7.47 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 6H), 6.99 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.91 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 4.56 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.99 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.72 (s, 2H), 2.35-2.32 (m, 2H);

30 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 153.4, 140.7, 131.6, 127.8, 125.9, 124.3, 123.0, 120.5, 119.1, 113.2, 112.2, 108.9, 107.9, 102.4, 67.8, 39.8, 31.2, 29.1.

<실시예 3> [1-벤질-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조



제법 2: [1-벤질-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조

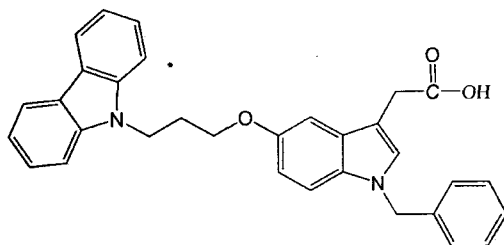
상기 실시예 1에서 얻은 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산
 5 메틸 에스터(275 mg, 0.67 mmol)와 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산물, 48 mg, 2.00 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란(5 ml)에 넣고 벤질브로마이드(228 mg, 1.34 mmol)를 적가하였다. 반응액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응이 종결되면 에틸아세테이트로 희석하여 증류수와 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; *n*-
 10 헥산/에틸아세테이트 = 5:1)를 수행하여 하얀색 고체의 [1-벤질-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(90 mg, 0.18 mmol, 27%)를 수득하였다.

$R_f = 0.25$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 5:1);

IR (neat, cm^{-1}) 1731, 1598, 1486, 1218;

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.37 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 5H), 7.13-7.06 (m, 4H), 7.01 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.87 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 5.21 (s, 2H), 4.55 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.98 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.68 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.34-2.31 (m, 2H).

<실시예 4> [1-벤질-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조



20 제법 2: [1-벤질-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조
 상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸
 에스터 대신에 상기 실시예 3에서 얻은 [1-벤질-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-
 3-일]아세트산 메틸 에스터(100 mg, 0.20 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기
 25 실시예 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 [1-벤질-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-
 인돌-3-일]아세트산(40 mg, 0.08 mmol, 41%)을 수득하였다.

$R_f = 0.10$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

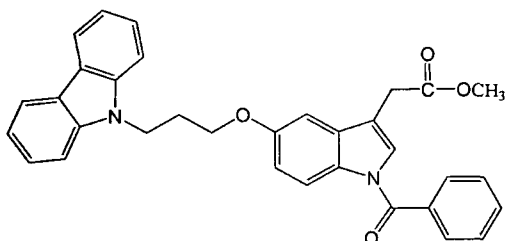
IR (neat, cm^{-1}) 3453, 1739, 1453, 1220;

30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 5H), 7.12-7.04 (m, 4H), 7.00 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.85 (dd,

1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 5.19 (s, 2H), 4.52 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.95 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.70(s, 2H), 2.32-2.26 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 153.4, 140.7, 137.6, 132.2, 129.0, 128.5, 128.2, 127.9, 127.0, 126.0, 123.1, 120.5, 119.1, 113.0, 110.9, 109.0, 106.5, 102.7, 65.8, 50.4, 39.9, 31.3, 29.2.

<실시예 5> [1-벤조일-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조



10 제법 2: [1-벤조일-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조

상기 실시예 3에서 벤질브로마이드 대신에 벤조일클로라이드(171 mg, 1.22 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 3과 동일한 방법으로 노란색 액체의 [1-벤조일-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(150 mg, 0.29 mmol, 48%)를 수득하였다.

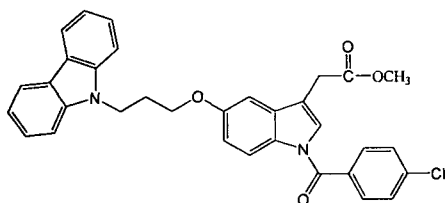
$R_f = 0.45$ (n -헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1}) 1737, 1680, 1599, 1483, 1217;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (dd, 2H, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.40 (td, 2H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.26(s, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 4.60 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.00 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.64 (s, 3H), 3.61(s, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 168.4, 156.0, 140.7, 134.7, 132.0, 131.7, 131.2, 129.3, 128.8, 127.0, 126.0, 123.1, 120.5, 119.1, 117.7, 114.5, 114.3, 108.8, 103.1, 65.3, 52.4, 39.7, 31.0, 29.1.

<실시예 6> [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1-(4-클로로벤조일)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조



30 제법 2: [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1-(4-클로로벤조일)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조

상기 실시예 3에서 벤질브로마이드 대신에 4-클로로벤조일클로라이드(84 mg, 0.48 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 3과 동일한 방법으로 노란색 액체의 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1-(4-클로로벤조일)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(85 mg, 0.15 mmol, 64%)를 수득하였다.

5

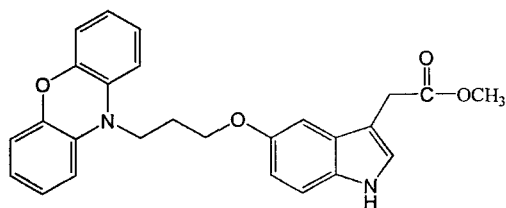
$R_f = 0.40$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1}) 1786, 1593, 1484, 1263, 1220, 1089;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 8.10 d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (dd, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.51 (dd, 2H, $J = 6.4, 2.0$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (td, 2H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.04 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 4.61 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.00 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.65 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H).

10

15 <실시예 7> [5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조



제법 1: [5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의

제조

20 상기 실시예 1에서 3-카바졸-9-일-프로판올 대신에 상기 제조예 4에서 얻은 3-페녹사진-10-일-프로판올(1900 mg, 7.87 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 갈색 고체의 [5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(1460 mg, 3.41 mmol, 52%)를 수득하였다.

25

$R_f = 0.20$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 3:1);

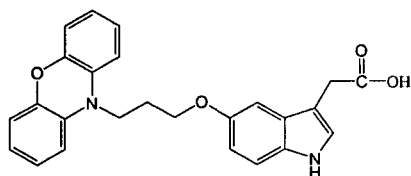
IR (neat, cm^{-1}) 3410, 1732, 1588, 1489, 1270, 1208;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.91 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.65-6.60 (m, 6H), 4.15 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.78 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.74 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 2H);

30

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 153.4, 145.1, 133.5, 131.6, 127.9, 124.1, 123.9, 121.0, 115.5, 113.2, 112.1, 111.6, 108.5, 102.3, 66.3, 52.2, 41.3, 31.4, 25.5.

<실시예 8> [5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조



제법 2: [5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조

상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터 대신에 상기 실시예 7에서 얻은 [5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(100 mg, 0.23 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 갈색 고체의 [5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산(42 mg, 0.10 mmol, 44%)을 수득하였다.

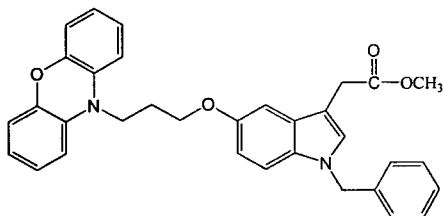
$R_f = 0.30$ (*n*-헥산/에틸아세테이트/메탄올 = 1:1:0.2);

IR (neat, cm^{-1}) 3414, 1705, 1588, 1489, 1270, 1210;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (brs, 1H), 7.25 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.62-6.58 (m, 6H), 4.12 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.76 (s, 4H), 2.16-2.09 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 153.5, 145.1, 133.5, 131.6, 127.8, 124.3, 123.9, 121.0, 115.5, 113.3, 112.3, 111.6, 107.8, 102.2, 66.3, 41.2, 31.2, 25.5.

<실시예 9> [1-벤질-5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조



제법 2: [1-벤질-5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조

상기 실시예 7에서 얻은 5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(200 mg, 0.47 mmol)와 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산물, 38 mg, 0.94 mmol)을 무수 디메틸포름아미드(7 mL)에 넣고 벤질브로마이드(161 mg, 0.96 mmol)를 적가하였다. 반응액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응이 종결되면 에틸아세테이트로 희석하여 증류수와 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매: *n*-헥산/에틸아세테이트 = 5:1)를 수행하여 적갈색 고체의 [1-벤질-5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(120 mg, 0.23 mmol, 49%)를 수득하였다.

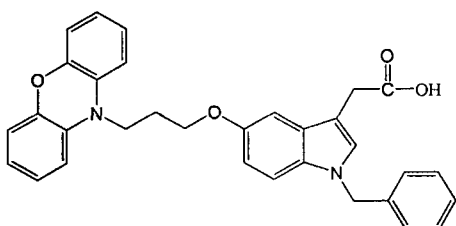
$R_f = 0.48$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1}) 1732, 1591, 1490, 1271, 1221;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.02 (m, 6H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 6.67-6.63 (m, 2H), 6.53-6.49 (m, 6H), 5.12 (s, 2H), 4.04 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.68 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.51 (s, 3H), 3.35 (dd, 1H, $J = 13.6, 8.4$ Hz), 3.11 (dd, 1H, $J = 13.6, 7.2$ Hz), 2.08-2.04 (m, 2H).

5

<실시예 10> [1-벤질-5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조



제법 2: [1-벤질-5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산의

10 제조

상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터 대신에 상기 실시예 9의 [1-벤질-5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(100 mg, 0.19 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 갈색 고체의 [1-벤질-5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산(45 mg, 0.09 mmol, 47%)을 수득하였다.

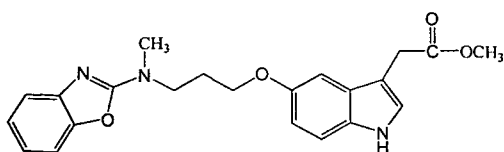
15

$R_f = 0.18$ (n -헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3406, 3067, 2926, 1701, 1489, 1380, 1270, 1221, 1069.

20

<실시예 11> {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터의 제조



제법 1: {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터의 제조

25

상기 실시예 1에서 3-카바졸-9-일-프로판올 대신에 상기 제조예 5에서 얻은 3-(벤족사졸-2-일-메틸아미노)프로판올(2500 mg, 12.12 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 노란색 액체의 {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터(2260 mg, 5.74 mmol, 57%)를 수득하였다.

30

$R_f = 0.15$ (n -헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

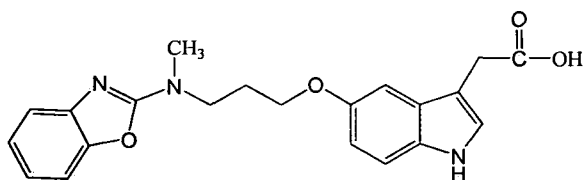
IR (neat, cm^{-1}) 3401, 1735, 1645, 1582, 1461, 1243, 1065;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (brs, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J = 8.0, 8.0$ Hz),

7.25-7.21 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.05 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.98 (td, 1H, $J = 7.6$, 2.4 Hz), 6.87 (dd, 1H, $J = 8.8$, 2.4 Hz), 4.10 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.79 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.72 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 162.9, 153.5, 149.2, 143.8, 131.6, 127.9, 124.1, 120.4, 116.2, 113.1, 112.1, 108.8, 108.4, 102.2, 66.0, 52.2, 48.0, 36.6, 31.4, 27.9.

<실시예 12> {5-[3-(벤조사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-3-일}아세트산의 제조



제법 2: {5-[3-(벤조사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-3-일}아세트산의 제조

상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터 대신에 상기 실시예 11에서 얻은 5-[3-(벤조사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터(100 mg, 0.25 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 {5-[3-(벤조사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-3-일}아세트산(40 mg, 0.11 mmol, 42%)을 수득하였다.

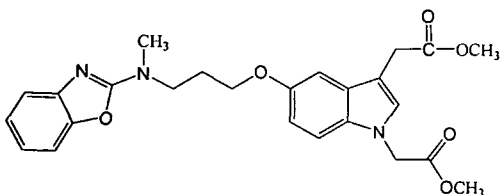
$R_f = 0.07$ (n -헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3407, 3279, 1646, 1582, 1461, 1241, 1208;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.25-7.22 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.11 (brs, 1H), 7.06 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H, $J = 8.8$, 2.4 Hz), 4.09 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.79 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.62 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 176.7, 162.9, 152.8, 148.8, 142.7, 132.2, 127.9, 124.0, 123.9, 120.5, 115.0, 111.9, 111.6, 108.6, 108.5, 101.8, 65.9, 48.3, 35.3, 31.9, 27.4.

<실시예 13> {5-[3-(벤조사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터의 제조



제법 2: {5-[3-(벤조사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터의 제조

상기 실시예 11에서 얻은 {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터(200 mg, 0.51 mmol)를 탄산세슘(199 mg, 0.61 mmol)과 무수 디메틸포름아미드(7 ml)조건 하에서 메틸브로모아세테이트(93 mg, 0.61 mmol)와 반응시켜 노란색 고체의 {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터(130 mg, 0.28 mmol, 55%)를 수득하였다.

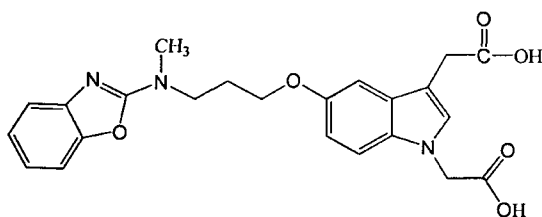
$R_f = 0.45$ (*n*-헥산/에틸아세테이트/에탄올 = 2:1:0.5);

IR (neat, cm^{-1}) 1736, 1645, 1580, 1459, 1234, 1205;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.23 (dd, 1H, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.95 (td, 1H, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.81 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 4.86 (s, 2H), 4.04 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.74 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 173.1, 170.0, 162.9, 153.5, 148.8, 142.7, 138.6, 132.6, 128.4, 123.9, 120.5, 115.0, 112.3, 109.8, 108.6, 107.5, 102.1, 65.8, 61.4, 51.6, 51.4, 47.0, 35.2, 30.5, 27.3.

<실시예 14> {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-3-일}아세트산의 제조



제법 2: {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-3-일}아세트산의 제조

상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터 대신에 상기 실시예 13에서 얻은 {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터(100 mg, 0.21 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 {5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐메틸-1H-인돌-3-일}아세트산(50 mg, 0.11 mmol, 재결정 수율 54%)을 수득하였다.

$R_f = 0$ (메탄올);

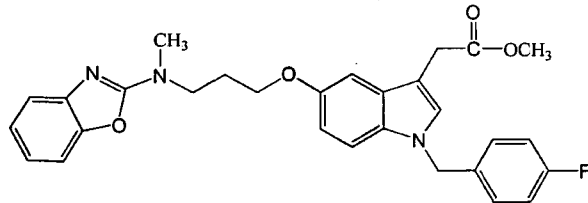
IR (neat, cm^{-1}); 3239, 3012, 2930, 1705, 1646, 1585, 1463, 1233, 1060;

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.36 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.03(d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.96(t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.80 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 4.92 (s, 2H), 4.04 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.71 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.58 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 173.7, 171.2, 162.9, 153.1, 149.1, 144.0, 132.6,

129.5, 128.7, 124.5, 120.7, 116.0, 112.3, 111.0, 109.4, 107.7, 103.1, 66.5, 61.4, 47.9, 36.3, 31.4, 27.5.

<실시예 15> [5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조

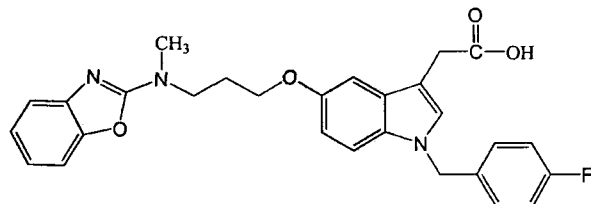


제법 2: 5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조

상기 실시예 13에서 탄산세슘 대신에 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산물, 41 mg, 1.02 mmol)을 사용하고, 메틸브로모아세테이트 대신에 4-플루오로벤질 브로마이드(193 mg, 1.02 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 18과 동일한 방법으로 노란색 고체의 5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(105 mg, 0.21 mmol, 41%)를 수득하였다.

$R_f = 0.53$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);
 IR (neat, cm^{-1}) 1733, 1646, 1581, 1460, 1235, 1156, 1095;
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.05 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.87 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.84-6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.00 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.77 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.58 (s, 3H), 3.35 (dd, 1H, $J = 13.2, 8.0$ Hz), 3.22 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H, $J = 13.2, 7.2$ Hz), 2.22-2.15 (m, 2H).

<실시예 16> [5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조



제법 2: [5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조

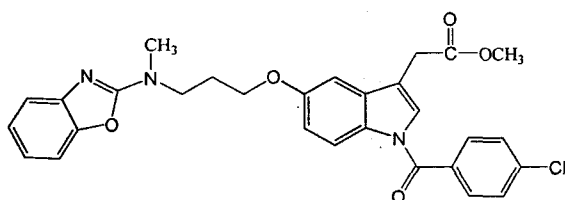
상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터 대신에 상기 실시예 15에서 얻은 5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(80 mg, 0.16 mmol)를 사용하고 테트라하이드로푸란 대신에 디메틸포름아미드를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 [5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-(4-

플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산(30 mg, 0.06 mmol, 38%)을 수득하였다.

$R_f = 0.13$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz),
 5 7.18 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.11 (td, 1H, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.98-6.93
 (m, 3H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 5.12 (s, 2H), 4.05 (t, 2H, J
 = 6.8 Hz), 3.68 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.41 (dd, 1H, $J = 13.6, 8.0$ Hz), 3.19 (dd, 1H, J
 = 13.6, 7.6 Hz), 3.15 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 2H).

10 <실시예 17> [5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-(4-클로로벤조일)-
 1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조



제법 2: [5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-(4-클로로벤조일)-1H-
 인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조

15 상기 실시예 13에서 탄산세슘 대신에 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60%
 분산물, 51 mg, 1.28 mmol)을 사용하고, 메틸브로모아세테이트 대신에 4-
 클로로벤질클로라이드(222 mg, 1.28 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예
 13과 동일한 방법으로 노란색 고체의 [5-[3-(벤족사졸-2-일메틸아미노)프로폭시]-1-(4-
 클로로벤조일)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(200 mg, 0.38 mmol, 59%)를
 20 수득하였다.

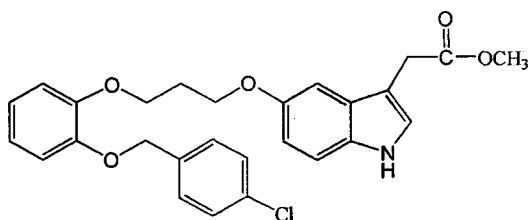
$R_f = 0.55$ (*n*-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

IR (neat, cm^{-1}) 1738, 1644, 1582, 1460, 1266, 1088;

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz),
 7.50 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.14 (td, 1H, $J = 7.6,$
 0.8 Hz), 7.03-6.95 (m, 3H), 4.11 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.80 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (s,
 3H), 3.64 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 2H);

30 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 162.8, 156.2, 149.1, 143.7, 138.3, 133.0,
 131.6, 131.0, 130.7, 129.1, 128.8, 126.5, 124.0, 120.3, 117.6, 116.1, 114.9, 114.2,
 108.8, 103.0, 65.7, 52.3, 47.9, 36.4, 30.8, 27.6.

<실시예 18> (5-[3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시]-1H-인돌-3-
 일]아세트산 메틸 에스터의 제조



제법 1: (5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조

상기 실시예 1에서 3-카바졸-9-일-프로판올 대신에 상기 제조예 7에서 얻은 3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로판올을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 연한 갈색 고체의 (5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(162 mg, 0.36 mmol, 41%)를 수득하였다.

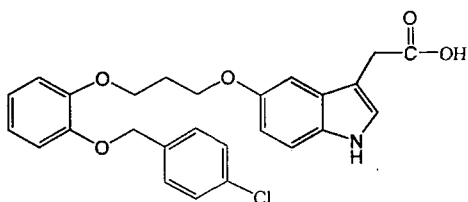
$R_f = 0.60$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3368, 2922, 1734, 1590, 1503, 1455, 1254, 1206, 1124, 1014, 808, 744;

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.00 (NH, bs), 7.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.84-6.99 (8H, m), 5.06 (2H, s), 4.25 (4H, m), 3.71 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.32 (2H, m);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 153.6, 149.6, 148.6, 136.2, 133.6, 131.5, 128.8, 128.7, 127.9, 124.0, 122.3, 121.4, 115.6, 114.4, 113.1, 112.1, 108.4, 102.2, 70.8, 66.1, 65.6, 52.1, 31.4, 29.8.

<실시예 19> (5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조



제법 2: (5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조

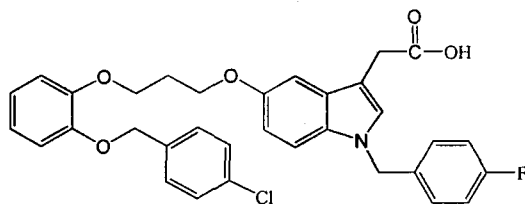
상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터 대신에 상기 실시예 18에서 얻은 (5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(32 mg, 0.067 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 갈색 고체의 (5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산(8.4 mg, 0.02 mmol, 27%)을 수득하였다.

$R_f = 0.10$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3377, 2918, 2359, 1592, 1504, 1255, 1123, 810, 739;

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.99 (NH, bs), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.83-6.97 (8H, m), 5.04 (2H, s), 4.24 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.20 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.71 (2H, s), 2.29 (2H, m).

- 5 <실시예 20> [5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조



10 제법 2: [5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조

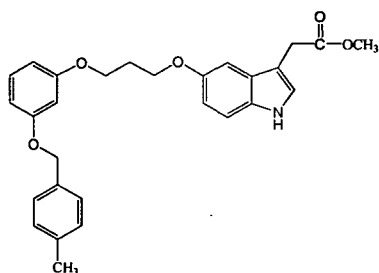
- 10 상기 실시예 18에서 얻은 (5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(120 mg, 0.25 mmol)를 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산물, 15 mg, 0.38 mmol)와 무수 테트라하이드로퓨란(4 mL)조건에서 4-플루오로벤질브로마이드(70.9 mg, 0.48 mmol)와 반응시켜 노란색 액체의 [5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산(4.1 mg, 0.007 mmol, 28%)을 수득하였다.

$R_f = 0.40$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3583, 3451, 2916, 2849, 1737, 1510, 1114, 857, 801, 789, 771;

- 20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.07 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 6.93-6.98 (4H, m), 6.82-6.91 (4H, m), 5.21 (2H, s), 5.06 (2H, s), 4.25 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.22 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.74 (2H, s), 2.31 (2H, m).

- 25 <실시예 21> (5-{3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조



30 제법 1: (5-{3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조

상기 실시예 1에서 3-카바졸-9-일-프로판올 대신에 상기 제조예 8에서 제조한 3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로판올(54.2 mg, 0.198 mmol)을 사용하는 것을

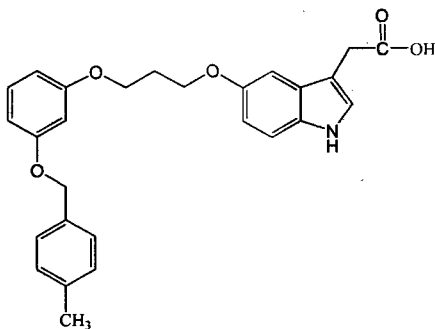
제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 갈색 액체의 (5-{3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(42.1 mg, 0.092 mmol, 46%)를 수득하였다.

5 $R_f = 0.38$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.98 (NH, bs), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.53-6.58 (3H, m), 4.98 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.73 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.27 (2H, tt, $J = 6.0$, 6.0 Hz);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 160.2, 160.1, 153.4, 137.7, 133.9, 131.3, 129.8, 129.2, 127.6, 123.8, 113.0, 111.9, 108.2, 107.1, 101.9, 101.8, 69.9, 65.3, 64.7, 51.9, 31.2, 29.4, 21.2.

15 <실시예 22> (5-{3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조



제법 2: (5-{3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조

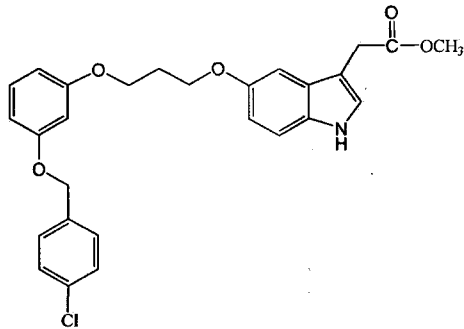
20 상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터 대신에 상기 실시예 21에서 얻은 (5-{3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(42 mg, 0.091 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 베이지색 고체의 (5-{3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산(12 mg, 0.027 mmol, 29%)을 수득하였다.

$R_f = 0.26$ (n-헥산/에틸아세테이트/메탄올 = 1:1:0.1);

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (NH, bs), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.14-7.18 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.52-6.57 (3H, m), 4.98 (2H, s), 4.19 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.75 (2H, s), 2.35 (3H, s), 2.56 (2H, m);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 160.2, 160.1, 153.5, 137.7, 133.9, 131.3, 129.8, 129.2, 127.7, 124.0, 113.2, 111.9, 107.6, 107.1, 101.9, 101.8, 69.9, 65.3, 64.7, 30.9, 29.4, 21.2.

<실시예 23> (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조



5 제법 1: (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조

상기 실시예 1에서 3-카바졸-9-일-프로판올 대신에 상기 제조예 9에서 제조한 3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로판올을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 노란색 고체의 (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(210 mg, 0.44 mmol, 30%)를 수득하였다.

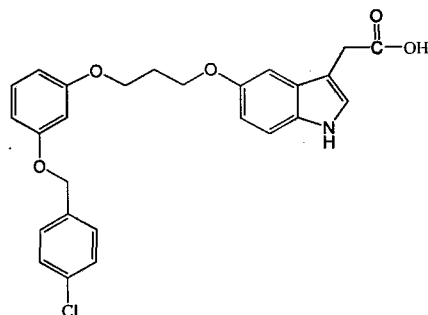
$R_f = 0.60$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3406, 2951, 1731, 1600, 1490, 1458, 1375, 1263, 1205, 1179, 1152, 1061, 1015, 809, 760, 686;

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.90 (NH, bs), 7.47 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.17 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 6.82 (2H, m), 6.55 (3H, m), 4.99 (2H, s), 4.16 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.27 (2H, m);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 160.1, 169.7, 153.2, 135.4, 133.6, 131.3, 129.9, 128.7, 128.6, 127.5, 123.9, 112.8, 111.9, 107.9, 107.3, 107.0, 101.8, 101.7, 69.1, 65.2, 64.7, 51.9, 31.1, 29.4.

<실시예 24> (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조



25 제법 2: (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조

상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸

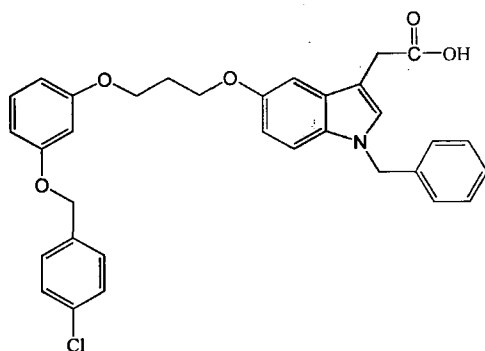
에스터 대신에 상기 실시예 23에서 얻은 (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(52 mg, 0.162 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 노란색 고체의 (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산(8 mg, 0.02 mmol, 16%)을
5 수득하였다.

$R_f = 0.10$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3359, 2924, 1735, 1601, 1491, 1152, 1044, 900, 837, 805, 786, 772;

10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.96 (NH, bs), 7.33 (4H, s), 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.10 (3H, dd, $J = 1.6, 2.4$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 2.4, 2.4$ Hz), 6.54 (3H, m), 4.98 (2H, s), 4.16 (4H, m), 3.74 (2H, s), 2.25 (2H, m).

15 <실시예 25> (1-벤질-5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조



제법 2: (1-벤질-5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조

상기 실시예 23에서 얻은 (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(152 mg, 0.32 mmol)를 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산물, 19 mg, 0.48 mmol)와 무수 테트라하이드로퓨란(4 mL)조건에서 벤질브로마이드(90.7 mg, 0.48 mmol)와 반응시켜 갈색 고체의 (1-벤질-5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산(5 mg, 0.009 mmol, 28%)을
25 수득하였다.

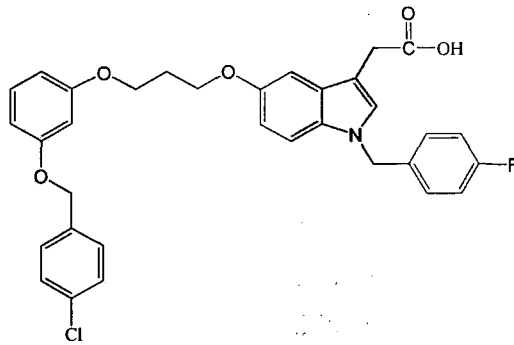
$R_f = 0.40$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1}) 3336, 3031, 2924, 1707, 1600, 1490, 1468, 1455, 1376, 1286, 1224, 1179, 1152, 1057, 1015, 809, 757;

30 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.31 (3H, m), 7.26 (3H, m), 7.15 (2H, m), 7.08 (4H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 2.4, 2.0$ Hz), 6.54 (3H, m), 5.23 (2H, s), 4.98 (2H, s), 4.15 (4H, m), 3.75 (3H, s), 2.25 (2H, m).

<실시예 26> [5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-

플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조

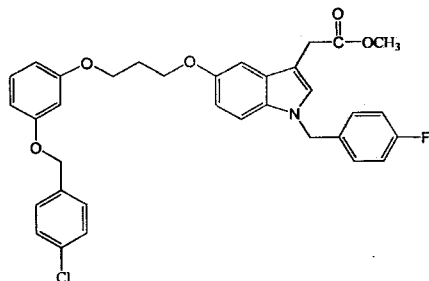


제법 2: [5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산의 제조

5 상기 실시예 25에서 벤질브로마이드 대신에 4-플루오로벤질브로마이드(20.3 mg, 0.104 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 25와 동일한 방법으로 갈색 고체의 [5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산(8.8 mg, 0.015 mmol, 22%)을 수득하였다.

10 $R_f = 0.40$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);
 IR (neat, cm^{-1}) 3368, 2916, 1734, 1655, 1597, 1509, 1458, 1154, 1020;
 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.34 (3H, s), 7.16 (1H, m), 7.04-7.09 (6H, m), 6.97 (3H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.54 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.98 (2H, s), 4.17 (4H, m), 3.76 (2H, s), 2.26 (2H, m).

15 <실시예 27> [5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조



20 제법 2: [5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터의 제조

25 상기 실시예 26에서 얻은 [5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산(6.8 mg, 0.012 mmol)을 증류한 메탄올(5 ml)에 녹인 후 클로로트리메틸실란(6.5 mg, 0.059 mmol)을 적가하여 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 감압농축하고, 농축액을 에틸아세테이트로 희석하여 물과 포화식염수로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과하여 감압농축하였다. 얻어진 잔사에 대해 컬럼 크로마토그래피(전개용매; n-헥산/에틸아세테이트 = 4:1 v/v)를 수행하여 옅은 노란색 액체의 [5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터(4.3 mg, 0.007 mmol, 62%)를

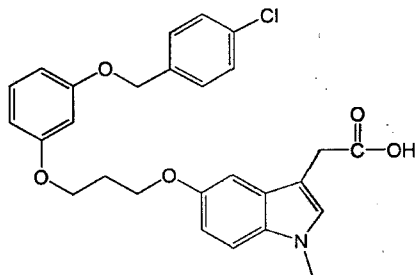
수득하였다.

$R_f = 0.52$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

IR (neat, cm^{-1});

5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.34 (4H, s), 7.14-7.19 (1H, m), 7.05-7.10 (5H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4\text{ Hz}$), 6.53-6.55 (3H, m), 5.20 (2H, s), 4.99 (2H, s), 4.19 (2H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 4.17 (2H, t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 3.72 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.64 (2H, m).

10 <실시예 28> (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-메틸-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조



제법 2: (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-메틸-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조

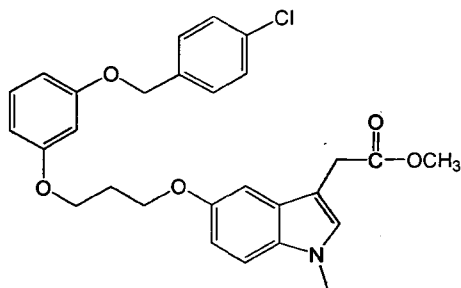
15 상기 실시예 25에서 벤질브로마이드 대신에 아이오딘화 메틸(26 mg, 0.1830 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 25와 동일한 방법으로 미색 고체의 (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-메틸-1H-인돌-3-일)아세트산(12.8 mg, 0.0267 mmol, 29 %)을 수득하였다.

20 $R_f = 0.31$ (n-헥산/에틸아세테이트/메탄올 = 1:1:0.2);

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.33 (4H, s), 7.14~7.18 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 1.6\text{ Hz}$), 6.99 (1H, s), 6.88 (1H, dd, $J = 9.2, 2.0\text{ Hz}$), 6.52~6.56 (3H, m), 4.97 (2H, s), 4.18 (2H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 4.16 (2H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 3.73 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.26 (2H, m);

25 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 160.2, 159.7, 153.2, 135.5, 133.7, 132.3, 129.9, 128.8, 128.7, 128.5, 127.8, 112.7, 110.2, 107.4, 107.1, 105.5, 101.9, 98.0, 69.2, 65.3, 64.8, 32.9, 30.9, 29.4.

30 <실시예 29> (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-메틸-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조



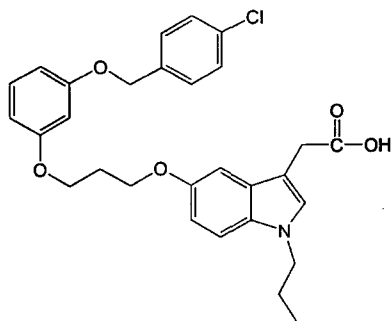
제법 2: (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-메틸-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조

상기 실시예 27에서 [5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산 대신에 상기 실시예 28에서 얻은 (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-메틸-1H-인돌-3-일)아세트산(13 mg, 0.023 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 27과 동일한 방법으로 연노란색 액체의 (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-메틸-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(7.0 mg, 0.014 mmol, 62 %)를 수득하였다.

$R_f = 0.45$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 2:1);

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.35 (4H, s), 7.15~7.19 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.00 (1H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 6.53~6.57 (3H, m), 4.99 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.27 (2H, m);

<실시예 30> (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-프로필-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조



제법 2: (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-프로필-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조

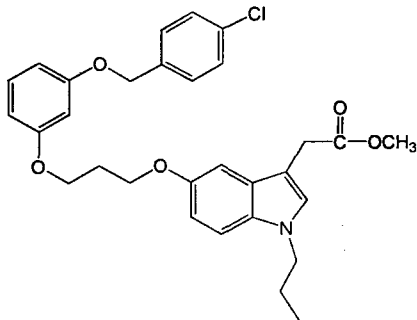
상기 실시예 25에서 벤질브로마이드 대신에 1-아이오도프로판(23.8 mg, 0.1388 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 25와 동일한 방법으로 노란색 액상의 (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-프로필-1H-인돌-3-일)아세트산(7.2 mg, 0.014 mmol, 20%)을 수득하였다.

$R_f = 0.32$ (n-헥산/에틸아세테이트/메탄올 = 1:1:0.2);

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.34 (4H, s), 7.14~7.21 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.04

(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.50~6.56 (3H, m), 4.99 (2H, s), 4.19 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.75 (2H, s), 2.26 (2H, m), 1.82 (2H, tq, $J = 7.2$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz);

- 5 <실시예 31> (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-프로필-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조



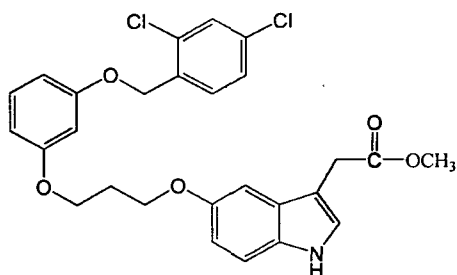
제법 2: (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-프로필-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조

- 10 상기 실시예 27에서 [5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산 대신에 상기 실시예 30에서 얻은 (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-프로필-1H-인돌-3-일)아세트산(10.2 mg, 0.020 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 27과 동일한 방법으로 연노란색 액체의
15 에스터(5.5 mg, 0.011 mmol, 52 %)를 수득하였다.

$R_f = 0.54$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.35 (4H, s), 7.15~7.20 (2H, m), 7.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.05 (1H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.53~6.56 (3H, m), 4.99 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.71 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.27 (2H, m), 1.83 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz);

<실시예 32> (5-{3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조



- 25 제법 1: (5-{3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조

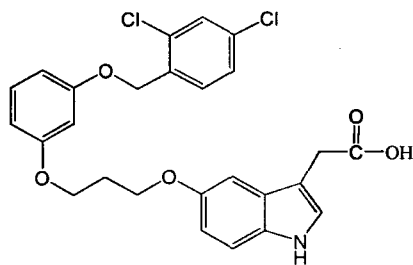
상기 실시예 1에서 3-카바졸-9-일-프로판올 대신에 상기 제조예 11에서 제조한 3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로판올을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예

1과 동일한 방법으로 노란색 액체의 (5-{3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(69.6 mg, 0.14 mmol, 41%)를 수득하였다.

$R_f = 0.64$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (NH, bs), 7.48 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.16~7.27 (4H, m), 7.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.54~6.58 (3H, m), 5.09 (2H, s), 4.17~4.22 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.28 (2H, m);

10 <실시예 33> (5-{3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조



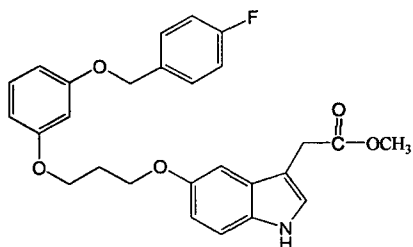
제법 2: (5-{3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조

15 상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터 대신에 상기 실시예 32에서 얻은 (5-{3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(69.6 mg, 0.14 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 갈색 액체의 [(5-{3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산(11.0 mg, 0.022 mmol, 16%)을 수득하였다.

$R_f = 0.21$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

25 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95 (NH, bs), 7.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.14~7.25 (4H, m), 7.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 6.54~6.58 (3H, m), 5.08 (2H, s), 4.15~4.20 (4H, m), 3.75 (2H, s), 2.26 (2H, m);

<실시예 34> (5-{3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조



30 제법 1: (5-{3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조

상기 실시예 1에서 3-카바졸-9-일-프로판올 대신에 상기 제조예 12에서 제조한 3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로판올을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 노란색 액체의 (5-{3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(68 mg, 0.147 mmol, 36%)를 수득하였다.

5

$R_f = 0.22$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

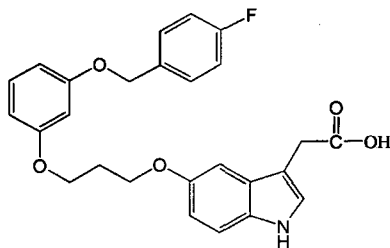
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.96 (NH, bs), 7.37~7.40 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.15~7.19 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.04~7.08 (3H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.54~6.56 (3H, m), 4.98 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.73 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.27 (2H, m);

10

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.4, 163.7, 161.3, 129.9, 129.4, 129.3, 127.7, 123.8, 115.5, 115.3, 113.0, 111.9, 108.2, 107.3, 107.1, 101.9, 69.3, 65.3, 64.8, 51.9, 31.2, 29.5.

15

<실시예 35> (5-{3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조



제법 2: (5-{3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-

일)아세트산의 제조

20

상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터 대신에 상기 실시예 34에서 얻은 (5-{3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(52 mg, 0.12 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 갈색 액체의 (5-{3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 (13.1 mg, 0.03 mmol, 25%)을 수득하였다.

25

$R_f = 0.15$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (NH, bs), 7.38 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.13~7.19 (2H, m), 7.05 (3H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 6.54~6.56 (3H, m), 4.97 (2H, s), 4.14~4.20 (4H, m), 3.74 (2H, s), 2.26 (2H, m);

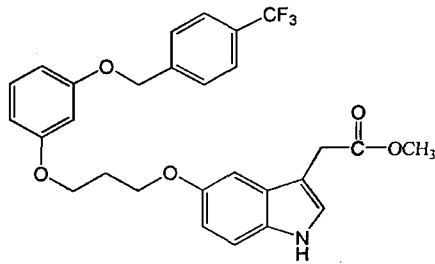
30

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 160.2, 159.8, 153.5, 132.7, 131.2, 129.9, 129.4, 129.3, 127.5, 124.0, 115.5, 115.3, 113.1, 112.0, 107.5, 107.3, 107.0, 101.9, 101.7, 69.3, 65.2, 64.7, 30.9, 29.4.

35

<실시예 36> (5-{3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-

3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조



제법 1: (5-{3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터의 제조

- 5 상기 실시예 1에서 3-카바졸-9-일-프로판올 대신에 상기 제조예 13에서 제조한 3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로판올을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 노란색 액체의 (5-{3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(100 mg, 0.195 mmol, 48%)를 수득하였다.

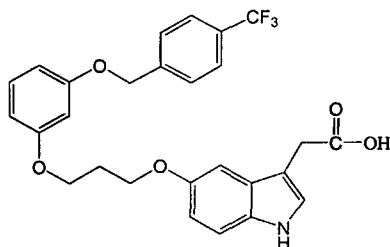
10

$R_f = 0.64$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.02 (NH, bs), 7.61 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (2H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.53~6.57 (3H, m), 5.06 (2H, s), 4.19 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.71 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.26 (2H, m);

15 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 160.3, 159.6, 153.4, 141.1, 131.3, 130.0, 127.7, 127.3, 125.5, 125.5, 123.8, 112.9, 111.9, 108.2, 107.5, 107.0, 101.9, 69.1, 65.2, 64.8, 51.9, 31.2, 29.5.

- 20 <실시예 37> (5-{3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조



제법 2: (5-{3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산의 제조

- 25 상기 실시예 2에서 [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터 대신에 상기 실시예 36에서 얻은 (5-{3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터(64.5 mg, 0.13 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 2와 동일한 방법으로 노란색 액체의 5-{3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산(10.1 mg, 0.02 mmol, 16%)을 수득하였다.
- 30

$R_f = 0.18$ (n-헥산/에틸아세테이트 = 1:1);

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.92 (NH, bs), 7.60 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.14~7.19 (2H, m), 7.03~7.07 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.52~6.55 (3H, m), 5.05 (2H, s), 4.14 (4H, m), 3.67 (2H, s), 2.23 (2H, m);

5

<실험예 1> 생리활성 시험

본 발명에 따른 유도체의 PPAR에 대한 활성을 알아보기 위하여 하기의 실험을 수행하였다.

신장세포 CV-1 세포를 5% 이산화탄소, 37 °C 조건에서 10% 송아지 혈청 (FBS)을 포함한 DMEM 배양액으로 배양하였으며, 본 실험에 사용하기 위해 48 웰 플레이트에 웰 당 6×10^4 개의 세포를 접종하고 24시간 동안 배양하였다. 루시페라제(luciferase) 활성을 가진 리포터 DNA(tk-PPREx3-luc)와 PPAR- α (pCMX-mPPAR α), PPAR- δ (pCMX-mPPAR δ), PPAR- γ (pCMX-mPPAR γ) 각각의 플라스미드 DNA를 Lipofectamine LTX 시약 및 PLUS 시약을 이용하여 37 °C에서 7 시간 동안 형질전환하였다. DMSO를 용매로 30 μM 농도로 제조한 상기 실시예 1 내지 37의 유도체 화합물을 배양액을 이용하여 0.001, 0.01, 0.1, 1 및 10 μM 의 농도로 희석하여 세포배양기에 400 μL 씩 처리하여 40시간 동안 배양한 후, 배양액을 제거하고, 세포용해 완충액 50 μL 를 가하여 20분 동안 진탕하면서 세포를 용해시켰다. 세포용해액 20 μL 와 루시페레이즈 에세이시약 50 μL 를 가하여 발광값을 발광계(luminometer)를 이용하여 측정하였다. 음성대조군으로는 0.1% DMSO를 사용하였으며, 양성대조군으로 PPAR α 효능제 GW7647를 10 μM , PPAR δ 효능제 GW0742를 10 μM , PPAR γ 효능제 피오글리타존(pioglitazone)을 10 μM 각각 사용하였다. 실험결과는 양성대조군의 최대값에 대한 시료의 값을 상대적으로 표현한 % Max 값으로 표시하였으며, 상기 % Max 값은 하기 수학적 식 1에 의해 계산된 값이다. 또한, EC_{50} 값은 농도변화에 따른 시료의 활성을 비선형회귀곡선을 구하고 최대 루시페레이즈 값의 50%를 나타내는 시료의 농도로 표시하였다.

유도체들의 PPAR 활성 결과를 하기 표 1에 나타내었다. 하기 표 1에서 NA는 "not active"의 약자로서 활성이 없거나 미약한 것을 나타내며, NT는 "not tested"의 약자로서 활성측정을 하지 않았거나 % Max 값이 낮아 EC_{50} 값을 측정하지 않은 것을 나타내고, ND는 "not determined"의 약자로서 EC_{50} 값을 측정하였으나 농도변화와 활성변화 사이의 회귀곡선이 불량하여 EC_{50} 값을 결정할 수 없음을 나타낸다.

[수학적 식 1]

% Max = $100 \times (\text{시료 활성} - \text{음성대조군 활성}) / (\text{양성대조군 활성} - \text{음성대조군 활성})$

【표 1】

구분	% Max			EC_{50} (μM)		
	mPPAR α (10 μM)	mPPAR γ (10 μM)	mPPAR δ (10 μM)	mPPAR α	mPPAR γ	mPPAR δ

실시예 1	7.1	24.0	57.1	ND	ND	ND
실시예 2	NA	9.9	4.8	ND	ND	ND
실시예 3	NA	7.9	7.5	ND	ND	ND
실시예 4	10.9	17.7	31.1	ND	ND	ND
실시예 5	NA	8.3	6.8	ND	ND	ND
실시예 6	NA	3.1	5.4	ND	ND	ND
실시예 7	NA	26.0	13.6	ND	ND	ND
실시예 8	10.6	31.5	22.9	ND	ND	ND
실시예 9	NA	4.7	6.0	ND	ND	ND
실시예 10	NA	6.2	2.5	ND	ND	ND
실시예 11	NA	10.3	8.2	ND	ND	ND
실시예 12	11.0	5.7	22.1	ND	ND	ND
실시예 13	NA	7.9	8.4	ND	ND	ND
실시예 14	NA	2.8	2.6	ND	ND	ND
실시예 15	NA	5.8	1.0	ND	ND	ND
실시예 16	NA	8.8	2.2	ND	ND	ND
실시예 17	NA	4.3	7.4	ND	ND	ND
실시예 18	36.1	48.5	17.6	ND	5.41	ND
실시예 19	67.6	NA	12.5	ND	ND	ND
실시예 20	36.5	3.2	7.9	ND	ND	ND
실시예 21	24.3	89.3	60.0	51.0	26.2	3.2
실시예 22	67.4	70.7	92.5	4.9	ND	1.4
실시예 23	66.8	98.1	69.3	4.7	3.7	2.4
실시예 24	54.2	65.5	44.3	ND	10.4	76.8
실시예 25	76.3	106.0	90.2	0.7	0.7	12.9
실시예 26	56.5	151.2	113.1	3.4	0.9	0.8
실시예 27	NA	61.9	52.0	ND	1.7	2.2
실시예 28	14.8	86.4	66.0	ND	ND	ND
실시예 29	NT	NT	NT	NT	NT	NT
실시예 30	36.9	66.8	68.7	ND	ND	ND
실시예 31	NT	NT	NT	NT	NT	NT
실시예 32	12.3	52.3	51.5	ND	ND	ND
실시예 33	32.1	73.4	47.4	ND	ND	ND
실시예 34	104	103.7	29.5	ND	ND	ND
실시예 35	75.9	133.6	48.0	ND	ND	ND
실시예 36	44.8	100.5	60.3	ND	ND	ND
실시예 37	33.6	89.1	63.9	ND	ND	ND

상기 표 1을 참조하면, 본 발명에 따른 화합물은 PPAR α , PPAR γ 및 PPAR δ 에 대하여 우수한 활성을 나타내는 것을 알 수 있다. 특히, 실시예 22, 23, 25 및 26의 화합물은 PPAR α , PPAR γ 및 PPAR δ 의 % Max 값이 모두 50 이상을 나타냄으로써 PPAR α , PPAR γ 및 PPAR δ 를 동시에 활성화하는 것을 알 수 있다. 또한 5-알콕시인돌 아세트산 유도체가 6-알콕시인돌 아세트산 유도체보다 더 우수한 PPAR α , PPAR γ 및 PPAR δ 활성을 나타내는 것을 알 수 있다.

이를 통하여 본 발명에 따른 화합물은 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 에 대하여 우수한 활성을 나타내므로 비만, 당뇨병, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화증, 심혈관계 질환, 대사성 질환, 암, 염증 등의 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 PPAR 효능제로 유용하게 사용될 수 있다.

한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

<제제예 1> 산제의 제조

화학식 1의 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체	2 g
유당	1 g

상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

<제제예 2> 정제의 제조

화학식 1의 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체	100 mg
옥수수전분	100 mg
유당	100 mg
스테아린산 마그네슘	2 mg

상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

<제제예 3> 캡슐제의 제조

화학식 1의 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체	100 mg
옥수수전분	100 mg
유당	100 mg
스테아린산 마그네슘	2 mg

상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

<제제예 4> 주사제의 제조

화학식 1의 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체	100 mg
만니톨	180 mg

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

26 mg

증류수

2974 mg

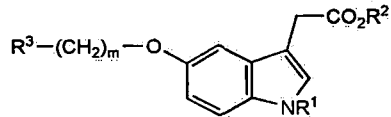
통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된 함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.

【 청구의 범위 】

【 청구항 1 】

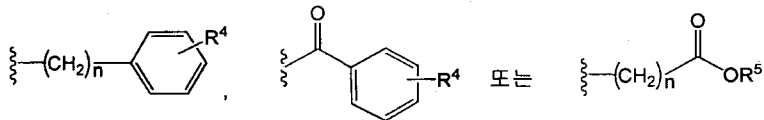
하기 화학식 1로 표시되는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염:

5 [화학식 1]



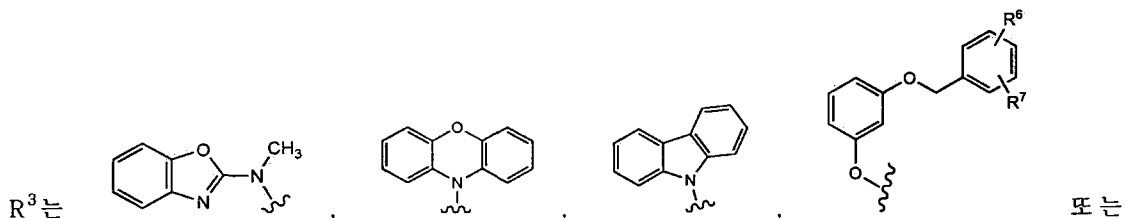
(상기 화학식 1에서,

R¹은 수소, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬,



이고, 여기서 n은 1 내지 6의

10 정수이고, R⁴는 수소 또는 할로젠이고, R⁵는 수소 또는 C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고; R²는 수소 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;



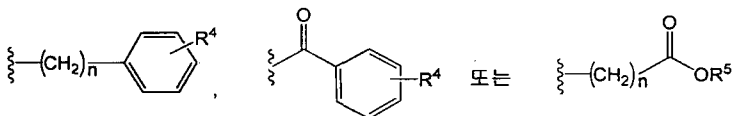
15 이고, 여기서 R⁶ 및 R⁷은 서로 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆의 알콕시, 비치환 또는 할로젠으로 치환된 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, R⁸ 및 R⁹는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆의 알콕시이고;

m은 1 내지 6의 정수이다).

【 청구항 2 】

제1항에 있어서,

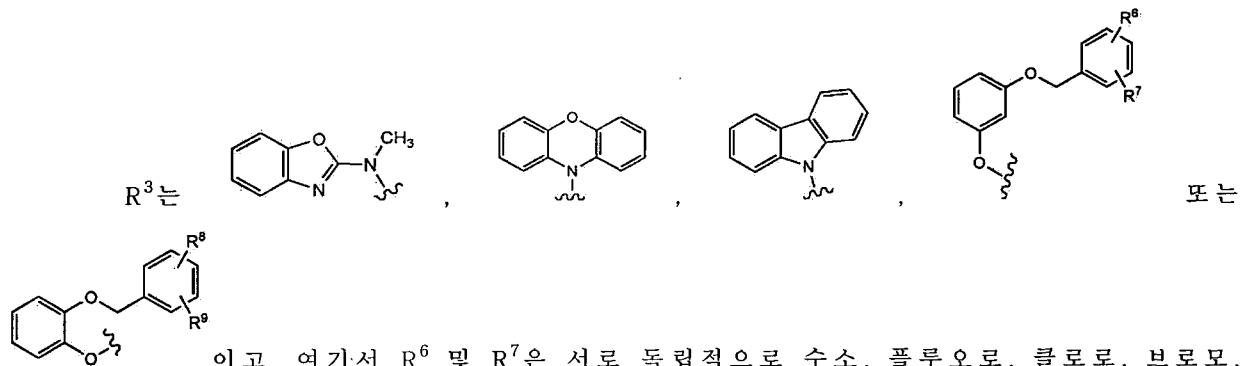
20 상기 R¹은 수소, C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬,



이고, 여기서 n은 1 내지 3의

정수이고, R⁴는 수소, 플루오로, 염소, 브롬 또는 요오드이고, R⁵는 수소 또는 C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R²는 수소 또는 C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

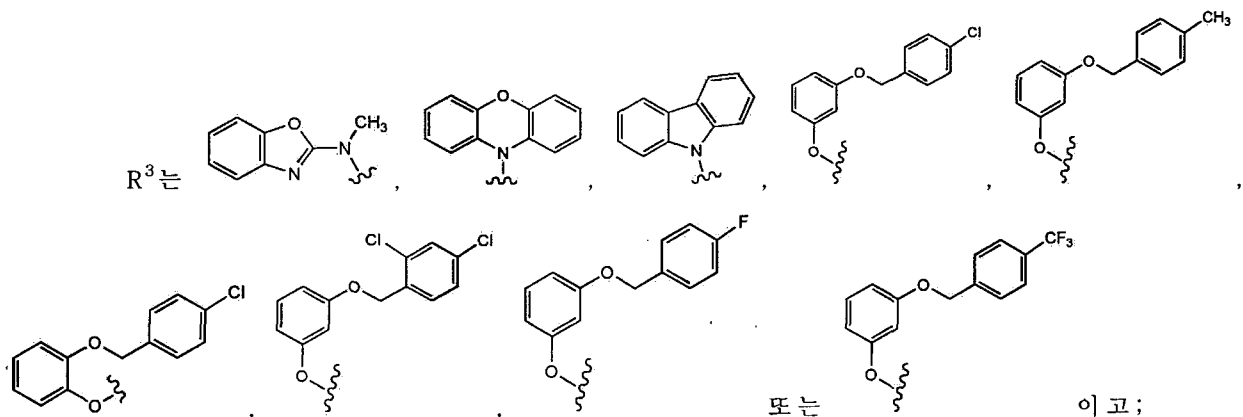


- 5 m은 1 내지 3의 정수인 것을 특징으로 하는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 3】

제1항에 있어서,

- 10 상기 R¹은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 벤질, p-플루오로벤질, 벤조일, p-클로로벤조일, 메톡시카보닐메틸 또는 카복시메틸이고;
R²는 수소 또는 메틸이고;



- 15 m은 3인 것을 특징으로 하는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 4】

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 유도체는

- 20 (1) [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
(2) [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산;
(3) [1-벤질-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
(4) [1-벤질-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산;
(5) [1-벤조일-5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸
25 에스터;
(6) [5-(3-카바졸-9-일프로폭시)-1-(4-클로로벤조일)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;

- (7) [5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
- (8) [5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산;
- (9) [1-벤질-5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
- 5 (10) [1-벤질-5-(3-페녹사진-10-일프로폭시)-1H-인돌-3-일]아세트산;
- (11) {5-[3-(벤족사졸-2-일 메틸아미노)프로폭시]-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;
- (12) {5-[3-(벤족사졸-2-일 메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐 메틸-1H-인돌-3-일}아세트산;
- 10 (13) {5-[3-(벤족사졸-2-일 메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐 메틸-1H-인돌-3-일}아세트산 메틸 에스터;
- (14) {5-[3-(벤족사졸-2-일 메틸아미노)프로폭시]-1-메톡시카보닐 메틸-1H-인돌-3-일}아세트산;
- (15) [5-[3-(벤족사졸-2-일 메틸아미노)프로폭시]-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
- 15 (16) [5-[3-(벤족사졸-2-일 메틸아미노)프로폭시]-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산;
- (17) [5-[3-(벤족사졸-2-일 메틸아미노)프로폭시]-1-(4-클로로벤조일)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
- 20 (18) (5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터;
- (19) (5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산;
- (20) [5-{3-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산;
- 25 (21) (5-{3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터;
- (22) (5-{3-[3-(4-메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산;
- (23) (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터;
- 30 (24) (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산;
- (25) (1-벤질-5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산;
- (26) [5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산;
- 35 (27) [5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-(4-플루오로벤질)-1H-인돌-3-일]아세트산 메틸 에스터;
- (28) (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-메틸-1H-인돌-3-일)아세트산;
- (29) (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-메틸-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터;
- 40

(30) (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-프로필-1H-인돌-3-일)아세트산;

(31) (5-{3-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1-프로필-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터;

5 (32) 5-{3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터;

(33) (5-{3-[3-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산;

10 (34) (5-{3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터;

(35) (5-{3-[3-(4-플루오로벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산;

(36) (5-{3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산 메틸 에스터; 및

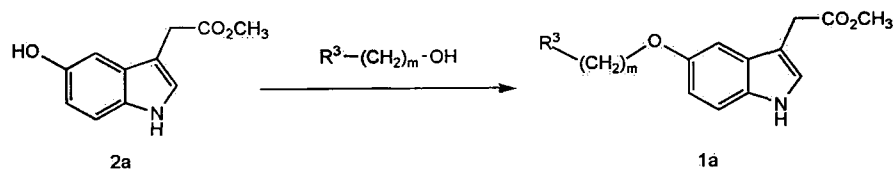
15 (37) (5-{3-[3-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)페녹시]프로폭시}-1H-인돌-3-일)아세트산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 5】

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

20 화학식 2a의 히드록시인돌 화합물과 $R^3-(CH_2)_m-OH$ 를 커플링 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법:

[반응식 1]



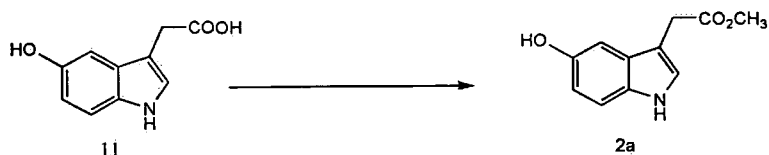
25 (상기 반응식 1에서 R^3 및 m 은 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, 화학식 1a는 제 1항의 화학식 1의 유도체이다).

【청구항 6】

제5항에 있어서, 상기 반응식 1의 출발물질인 화학식 2a의 5-히드록시인돌 화합물은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

30 화학식 11의 5-히드록시인돌-3-아세트산을 메탄올 존재 하에서 염화티오닐($SOCl_2$)과 반응시켜 제조되는 것을 특징으로 하는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법:

[반응식 2]

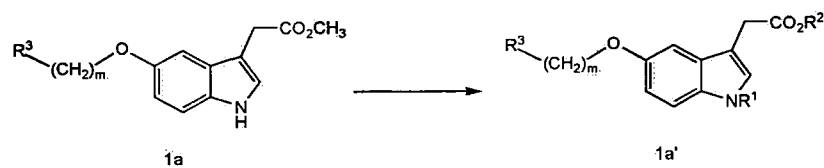


【청구항 7】

하기 반응식 3에 나타난 바와 같이,

5 화학식 1a의 화합물을 1)무수 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디메틸포름아미드(DMF) 용매 내에서 수소화나트륨(NaH) 또는 탄산세슘(Cs_2CO_3), 할로젠으로 치환된 화합물($\text{R}^1\text{-X}$)과 반응시켜 R^1 을 도입시키는 반응 또는 2)테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디메틸포름아미드(DMF)와 메탄올 및 증류수의 혼합 용매 내에서 수산화나트륨과 반응시켜 에스테르를 가수분해시키는 반응, 또는 상기 반응 1)과 반응 2)를 연속적으로 수행하여 R^1 의 도입 및 에스테르의 가수분해를 모두 수행하는 10 단계를 더 포함하는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법:

[반응식 3]



(상기 반응식 3에서 R^1 , R^2 , R^3 및 m 은 제 1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, X 는 할로젠이며, 화학식 1a 또는 1a'은 화학식 1의 유도체이다).

【청구항 8】

제7항에 있어서, 상기 반응식 3의 화학식 1a의 화합물은 제5항의 반응식 1로 표시되는 제조방법에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체의 제조방법.

【청구항 9】

제1항의 알콕시 인돌-3-아세트산 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 를 활성화하는 약학적 조성물.

【청구항 10】

제9항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 비만, 당뇨, 고지혈증, 고혈압, 동맥경화증, 심혈관계 질환, 대사성 질환, 암 및 염증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 질환을 예방 또는 치료하는데 사용되는 것을 특징으로 하는 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 를 활성화하는 약학적 조성물.