

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0017363

(43) 공개일자 2024년02월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 209/16 (2013.01)

A61K 31/4045 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7044652

(22) 출원일자(국제) 2022년06월02일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년12월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/032000

(87) 국제공개번호 WO 2022/256554

국제공개일자 2022년12월08일

(30) 우선권주장

63/195,943 2021년06월02일 미국(US)

63/288,313 2021년12월10일 미국(US)

(71) 출원인

세인트 조셉스 유니버시티

미국, 펜실베이니아 19131, 필라델피아, 5600 시티
애비뉴

컴퍼스 패쓰파인더 리미티드

영국 더블유에이14 2디티 체셔 울트리엄 애슬리
로드 1 씨드 플로어

(72) 발명자

왈라치 제이슨

미국, 펜실베이니아 19050, 랜스돈, 197 브린 모어
애비뉴

다이백 마이클

미국, 펜실베이니아 19143, 필라델피아, 4722 업랜
드 스트리트

(74) 대리인

특허법인한얼

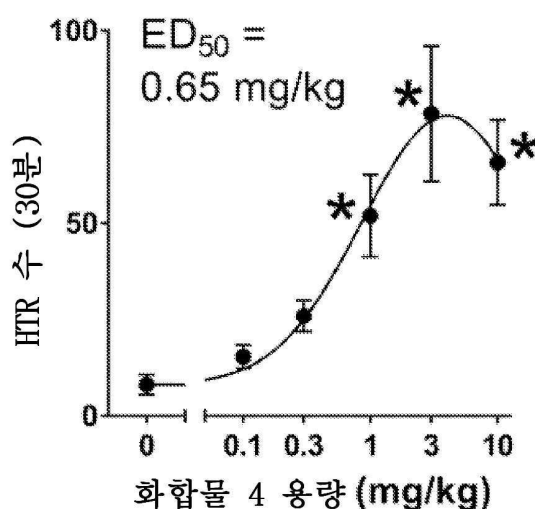
전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 플루오린화 트립타민 화합물, 이의 유사체 및 이를 사용하는 방법

(57) 요약

본 개시내용은 대상체에서 정신 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 개선하는 데 사용될 수 있는 플루오린화 트립타민 화합물 또는 이의 유사체, 및 이를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/22 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

C07D 401/04 (2013.01)

C07D 403/04 (2013.01)

C07D 403/06 (2013.01)

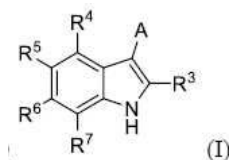
C07D 409/12 (2013.01)

명세서

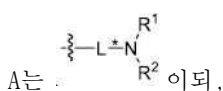
청구범위

청구항 1

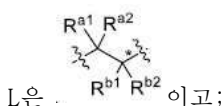
하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체:



식 중,



*는 L과 N(R¹)(R²) 사이의 결합을 나타내고;



R^{a1} 및 R^{a2}는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁-C₆ 알콕시 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 R^{a1}과 R^{a2}는 결합하여 카보닐(C=O)을 형성할 수 있고;

R^{b1} 및 R^{b2}는 각각 독립적으로 H 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₈ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알켄일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되,

R¹과 R²는 동일하지 않고, 그리고

R¹ 및 R² 중 하나는 R^{a1}, R^{a2}, R^{b1} 및 R^{b2} 중 하나와 결합하여 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 헤테로사이클릴을 형성할 수 있되,

단, R¹ 및 R² 중 하나가 R^{b1} 또는 R^{b2}와 결합하여 5원 고리를 형성하고 R⁵가 F이면, R⁴, R⁶ 및 R⁷ 중 적어도 하나는 H가 아니거나, 또는 R¹ 및 R² 중 하나가 R^{b1} 또는 R^{b2}와 결합하여 입체중심을 형성하면, 상기 화합물은 하나의 입체이성질체로 본질적으로 이루어지고;

R³은 H, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁-C₈ 알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알켄일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A, N(R^A)(R^B), SR^A, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐

및 선택적으로 치환된 C₂-C₉ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 중 적어도 하나는 F이고;

각각의 R^A는 독립적으로 H, C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알킬일, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)C₁-C₆ 알킬, -C(=O)C₆-C₁₀ 아릴, -C(=O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)NH(C₆-C₁₀ 아릴), -C(=O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)N(C₁-C₆ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₆-C₁₀ 아릴), -P(=O)(O(C₁-C₆ 알킬))₂, -P(=O)(O(C₁-C₆ 알킬))(OH), -P(=O)(OH)₂, -S(=O)₂O(C₆-C₁₀ 아릴), -S(=O)₂O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂O(C₆-C₁₀ 아릴), -S(=O)₂NH(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂NH(C₆-C₁₀ 아릴), -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)(C₁-C₆ 알킬) 및 -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^B는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₂-C₆ 알킬일, 벤질, 나프틸, C₂-C₉ 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 동위이성질체는 R¹ 또는 R²에 F¹⁸을 포함하지 않고; 그리고

상기 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되지 않는다:

N-에틸-N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;

N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;

N-에틸-N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;

N-에틸-N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;

N-에틸-2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;

N-에틸-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;

N-에틸-2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;

N-에틸-2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;

(R)-4-플루오로-3-((1-(메틸-d3)피롤리딘-2-일)메틸-d2)-1H-인돌;

(R)-4-플루오로-3-((1-(메틸-d3)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;

(R)-4-플루오로-3-(피롤리딘-2-일메틸-d2)-1H-인돌; 및

(S)-4-플루오로-3-((1-(메틸-d3)피롤리딘-2-일)메틸-d2)-1H-인돌.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹은 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이고, R²는 선택적으로 치환된 분지형 C₃-C₈ 알킬 및 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹은 메틸, 알릴 및 *n*-프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 선택적으로 치환된 분지형 C₃-C₈ 알킬인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R²는 아이소-프로필, *sec*-부틸, 아이소-부틸, 1,2-다이에틸프로필,

메틸알릴 및 2-메틸알릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 사이클로프로필 및 사이클로뷰틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1,2-다이메틸프로필, 아이소-프로필, *sec*-뷰틸, 아이소-뷰틸, *n*-뷰틸, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 메틸사이클로프로필, 사이클로프로필에틸, 2-사이클로프로필에트-2-일, 사이클로뷰틸, 2-티에탄일, 3-티에탄일, 알릴, 메틸알릴, 2-메틸알릴, 3-메틸알릴, 프로파르길, 사이아노메틸, 2-하이드록시에틸 및 2-메톡시에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 은 H인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 F이고, R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 H인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 F이고, R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 F이고, R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 H인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 는 각각 F이고, R^6 및 R^7 은 각각 H인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^6 은 각각 F이고, R^5 및 R^7 은 각각 H인, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^7 은 각각 F이고, R^5 및 R^6 은 각각 H인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 및 R^6 은 각각 F이고, R^4 및 R^7 은 각각 H인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 및 R^6 은 각각 H인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 및 R^5 는 각각 H인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 OMe이고, R^7 은 F이고, R^4 및 R^6 은 각각 H인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 는 H인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 OR^A , $N(R^A)(R^B)$ 및 SR^A 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 H, F, Cl, OMe, OH 및 Me로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R^5 는 OMe인, 화합물.

청구항 24

제22항에 있어서, R^5 는 F인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제9항 및 제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 은 H, F, Me, Cl로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제9항 및 제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 H, F, Cl, Br 및 Me로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제9항 및 제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^6 은 각각 H인, 화합물.

청구항 28

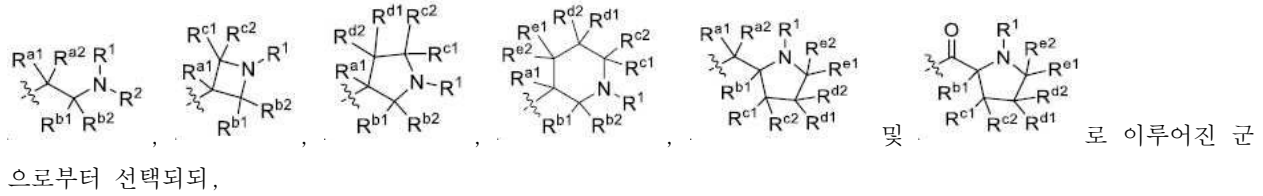
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, L은 ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, L은 인, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, A는



식 중,

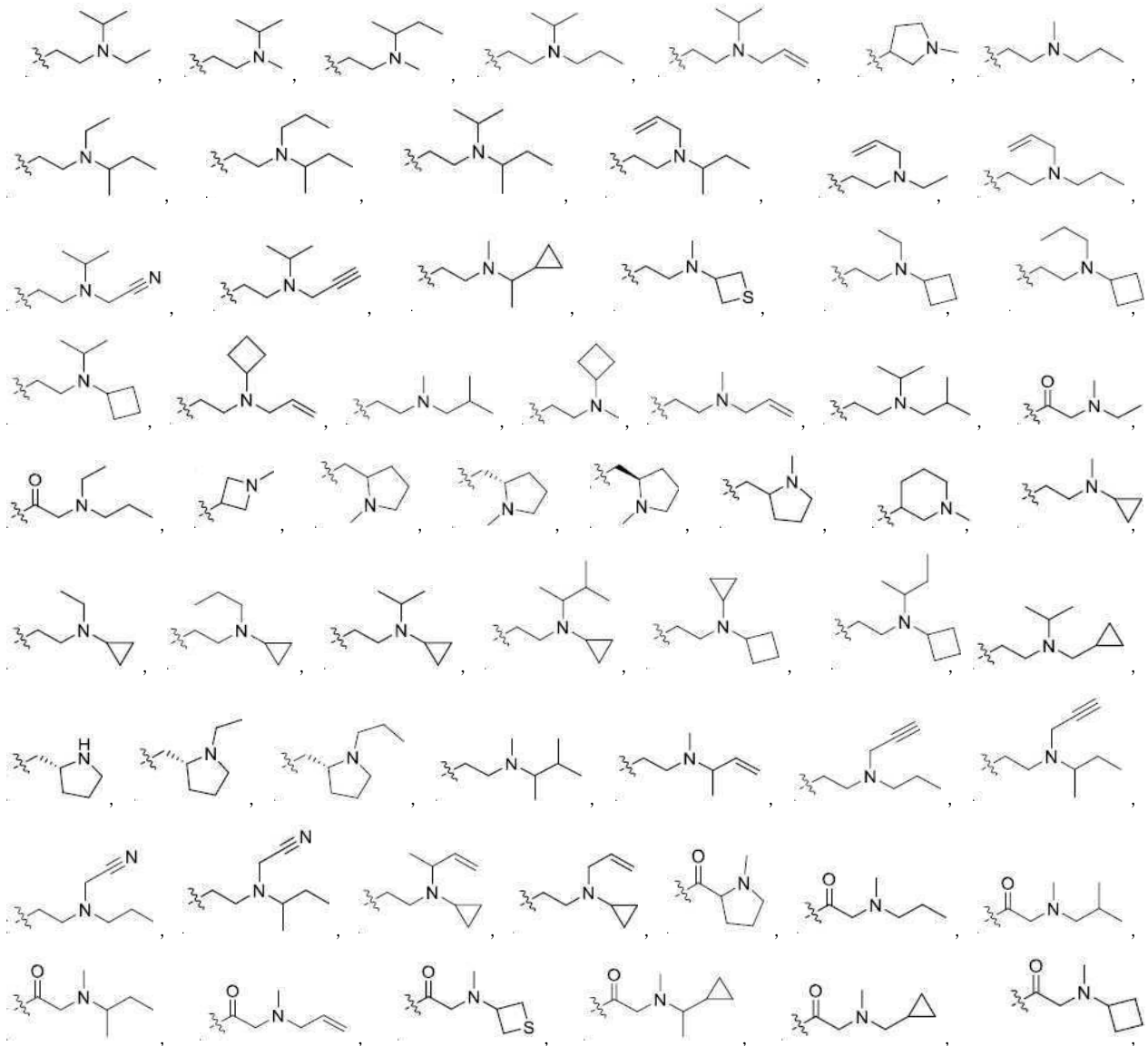
R^{c1} , R^{c2} , R^{d1} , R^{d2} , R^{e1} 및 R^{e2} 는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, C_1 - C_3 알킬 및 C_1 - C_3 할로알킬로 이루어진 군 으로부터 선택되는, 화합물.

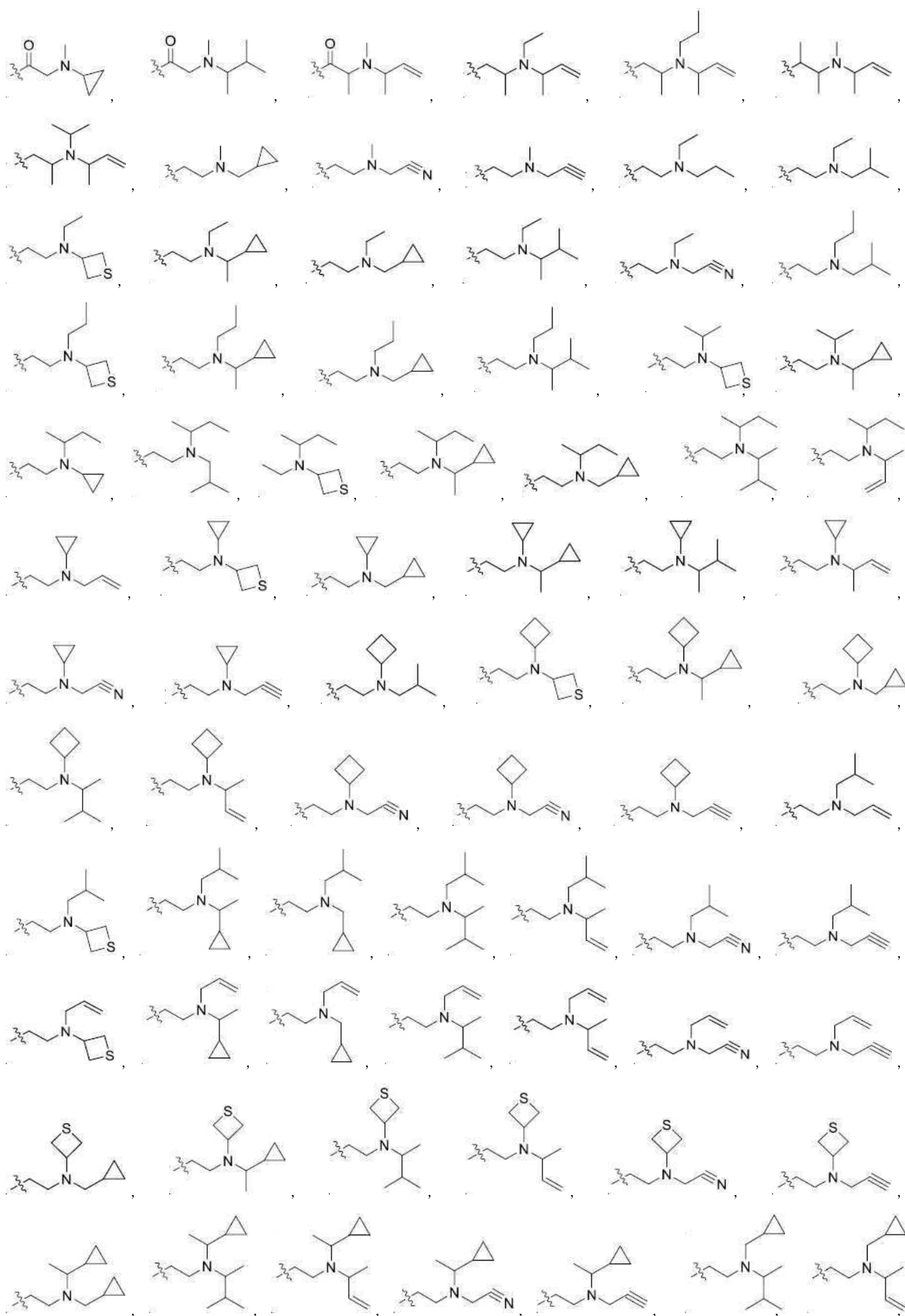
청구항 31

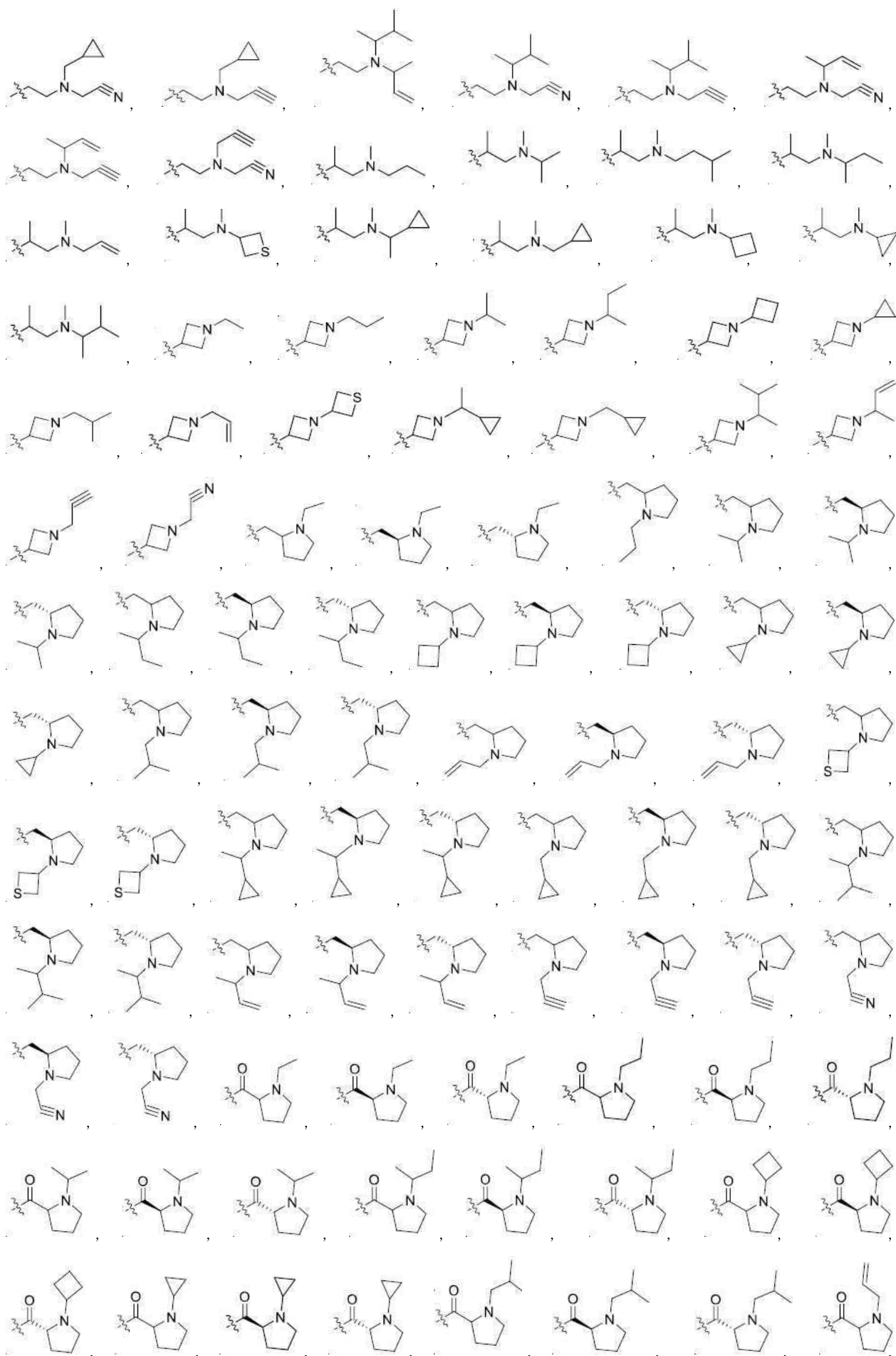
제1항 내지 제27항 및 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^{a1} , R^{a2} , R^{b1} , R^{b2} , R^{c1} , R^{c2} , R^{d1} , R^{d2} , R^{e1} , R^{e2} , R^{f1} 및 R^{f2} 는 각각, 존재하는 경우, H인, 화합물.

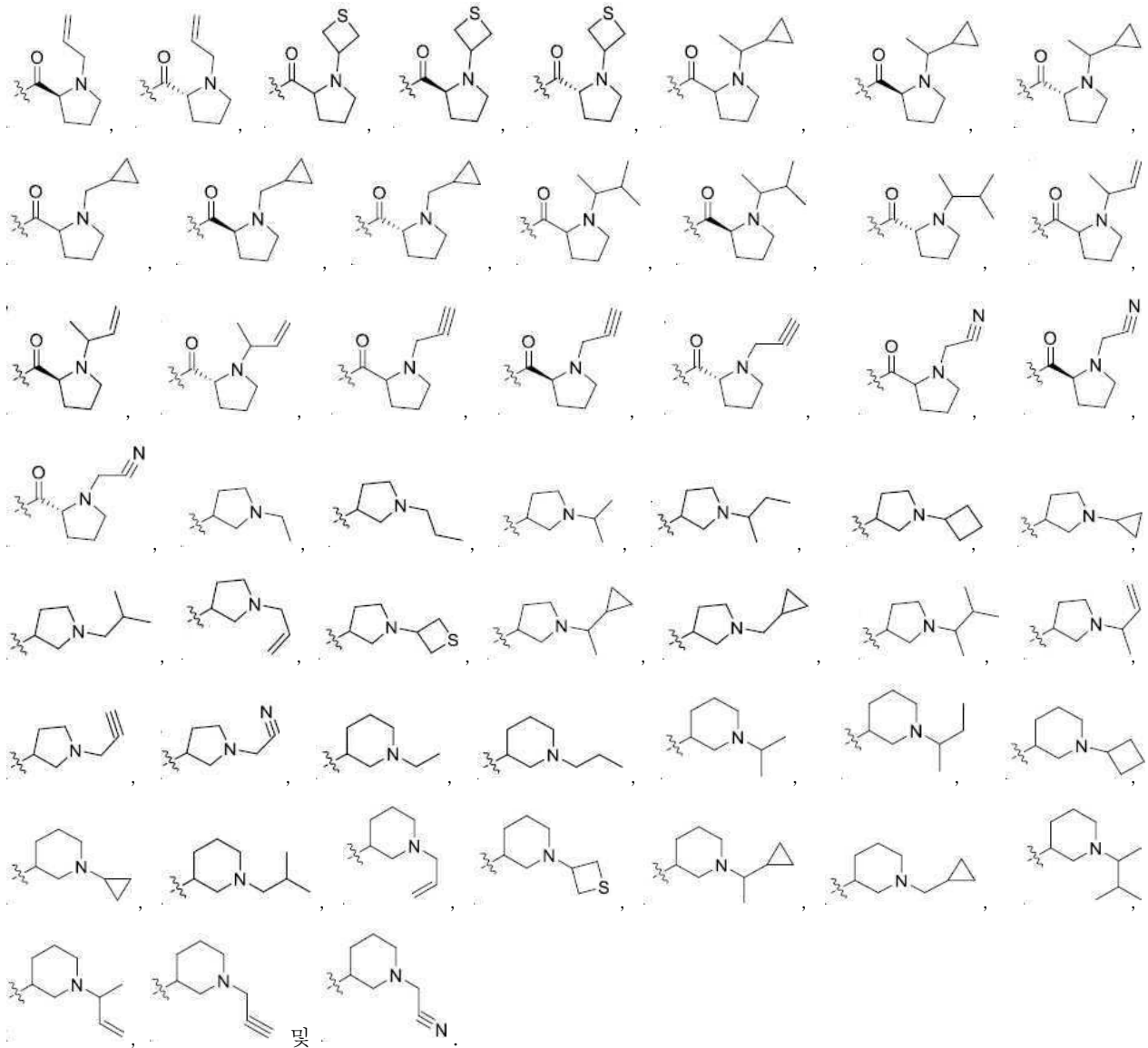
청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, A는 다음으로 이루어진 군 으로부터 선택되는, 화합물:









청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸부탄-2-아민;

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로판-1-아민;

N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로프-2-엔-1-아민;

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;

N-알릴-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로부탄아민;

N-알릴-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)부탄-2-아민;

2-((2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)(아이소프로필)아미노)아세트나이트릴;

5,6-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸티에탄-3-아민;
N-(2-(4,5-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필뷰탄-2-아민;
7-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
2-(에틸(메틸)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
(S)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
(R)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
5-플루오로-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-인돌;
N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민;
N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;
N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필뷰탄-2-아민;
N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로뷰탄아민;
N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로프-2-인-1-아민;
N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로프-2-엔-1-아민;
N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민;
N-(2-(6-클로로-5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
1-사이클로프로필-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸에탄-1-아민;
N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필사이클로뷰탄아민;
N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
N-에틸-N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
N-에틸-N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;

N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
 2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
 N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
 N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
 N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-2-아민;
 N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
 N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
 N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
 N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
 2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
 N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
 N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
 N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
 N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-2-아민;
 N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
 N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
 N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
 N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
 2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
 N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
 N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
 N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
 N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-2-아민;
 N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
 N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
 N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
 N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
 N-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
 N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;

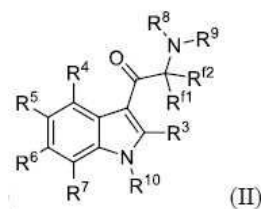
3-(2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 7-플루오로-3-(2-(메틸(프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
 7-플루오로-3-(2-(아이소프로필(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
 3-(2-(에틸(프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 3-(2-(에틸(아이소프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 7-플루오로-3-(2-(아이소부틸(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
 3-(2-(사이클로부틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 3-(2-(알릴(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 7-플루오로-3-(2-(아이소부틸(아이소프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
 4-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
 6-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
 4,5-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
 4,6-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
 5,7-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
 6,7-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
 4-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
 5-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
 6-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
 7-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
 4,5-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
 4,6-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
 5,6-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
 5,7-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
 6,7-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
 4-플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
 6-플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
 7-플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
 4,5-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
 4,6-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
 5,6-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
 5,7-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
 6,7-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
 4-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
 6-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
 7-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
 4,5-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;

4,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
 5,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
 5,7-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
 6,7-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
 N-(sec-부틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로부탄아민;
 N-(사이클로프로필메틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
 N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로프로판아민;
 N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로프로판아민;
 N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로부탄아민;
 N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필부탄-2-아민;
 N-에틸-N-메틸-2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민;
 N-에틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
 N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
 N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로프로판아민;
 N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필사이클로프로판아민;
 N-에틸-2-(5-플루오로-7-메틸-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
 N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,3-다이메틸부탄-2-아민;
 N-(sec-부틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로프로판아민;
 N-사이클로프로필-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로부탄아민;
 2-(7-브로모-5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
 N-에틸-2-(5-플루오로-6-메틸-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
 N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-(프로프-2-인-1-일)부탄-2-아민;
 2-(sec-부틸(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)아세트나이트릴;
 N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
 2-(5-클로로-6-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로프-2-인-1-아민;
 2-((2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)(프로필)아미노)아세트나이트릴;
 2-(7-클로로-5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
 (R)-3-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
 (R)-5-플루오로-3-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-인돌;
 (R)-5-플루오로-3-((1-프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
 (R)-5,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
 (R)-7-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
 2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
 N-아이소프로필-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
 N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)부탄-2-아민;

N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;
N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로판-1-아민;
N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰탄-2-아민;
N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰트-3-엔-2-아민;
3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
(R)-5-플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
(R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
(R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
(R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
(R)-5-플루오로-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
(R)-5,6,7-트라이플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
(R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
(R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
(R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
(R)-5,6,7-트라이플루오로-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
(R)-7-플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5-메톡시-1H-인돌;
(R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
(R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
(R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌; 및
(R)-7-플루오로-5-메톡시-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 34

하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체:



식 중,

R^3 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, SR^A , 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 F이고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{f1} 및 R^{f2} 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^A 는 독립적으로 H, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(=O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴), $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬)) $_2$, $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))(OH), $-P(=O)(OH)_2$, $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2O(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2NH(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

각각의 R^B 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_2-C_6 알켄일, 벤질, 나프틸, C_2-C_9 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 35

제34항에 있어서, R^3 은 H인, 화합물.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸 및 *n*-프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 은 H인, 화합물.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^{f1} 및 R^{f2} 는 H인, 화합물.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) R^4 는 F이고, R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 H이거나;
- (b) R^5 는 F이고, R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이거나;
- (c) R^6 는 F이고, R^4 , R^5 및 R^7 은 각각 H이거나;
- (d) R^7 은 F이고, R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 H이거나;
- (e) R^4 및 R^5 는 각각 F이고, R^6 및 R^7 은 각각 H이거나;
- (f) R^4 및 R^6 은 각각 F이고, R^5 및 R^7 은 각각 H이거나;
- (g) R^4 및 R^7 은 각각 F이고, R^5 및 R^6 은 각각 H이거나;
- (h) R^5 및 R^6 은 각각 F이고, R^4 및 R^7 은 각각 H이거나;
- (i) R^5 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 및 R^6 은 각각 H이거나; 또는
- (j) R^6 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 및 R^5 는 각각 H인, 화합물.

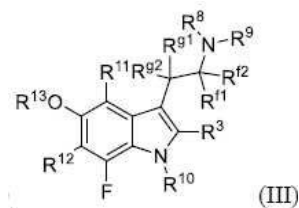
청구항 40

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

- 2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
 - 2-(에틸(메틸)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
 - 2-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
 - 2-(다이메틸아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
 - 2-(다이메틸아미노)-1-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
 - 2-(다이메틸아미노)-1-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
 - 1-(4,5-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온;
 - 1-(4,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온;
 - 1-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온;
 - 1-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온; 및
 - 1-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온
- 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 41

하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체:



식 중,

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13} 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 할로알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{f1} 및 R^{f2} 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{g1} 및 R^{g2} 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^A 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_1-C_6 할로알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(=O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)₂, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴), $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))₂, $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))(OH), $-P(=O)(OH)$ ₂, $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2O(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2NH(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

각각의 R^B 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_2-C_6 알켄일, 벤질, 나프틸, C_2-C_9 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 42

제41항에 있어서, R^3 은 H인, 화합물.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소-프로필, *sec*-부틸, 아이소-부틸, *n*-부틸, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 메틸사이클로프로필, 사이클로프로필에틸, 사이클로

뷰틸, 알릴, 메틸알릴, 2-메틸알릴, 3-메틸알릴, 알릴메틸, 프로파르길, 사이아노메틸, 2-하이드록시에틸 및 2-메톡시에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 은 H인, 화합물.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11} 및 R^{12} 는 각각 H인, 화합물.

청구항 46

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13} 은 H 또는 메틸인, 화합물.

청구항 47

제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^{f1} , R^{f2} , R^{g1} 및 R^{g2} 는 각각 H인, 화합물.

청구항 48

제41항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
 2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄-1-아민;
 N,N-다이에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
 3-(2-(다이메틸아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 3-(2-(다이에틸아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 3-(2-(다이프로필아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 N-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
 N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
 3-(2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 7-플루오로-3-(2-(메틸(프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
 7-플루오로-3-(2-(아이소프로필(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
 3-(2-(에틸(프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 3-(2-(에틸(아이소프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 7-플루오로-3-(2-(아이소뷰틸(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
 3-(2-(사이클로뷰틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;

3-(2-(알릴(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
 7-플루오로-3-(2-(아이소부틸(아이소프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
 3-(((2R)-1-(sec-부틸)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
 (R)-7-플루오로-3-(((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5-메톡시-1H-인돌;
 (R)-3-(((1-사이클로부틸피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
 (R)-3-(((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
 (R)-3-(((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
 3-(((2R)-1-(부트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌; 및
 (R)-7-플루오로-5-메톡시-3-(((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, 할로, 사이아노, OR^A , 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴, $C(=O)OR^A$, $OC(=O)OR^A$, $OC(=O)R^A$, SR^A , $S(=O)R^A$, $S(=O)_2R^A$, $S(=O)_2N(R^A)(R^B)$, $N(R^A)S(=O)_2R^A$, $N(R^A)C(=O)R^A$, $C(=O)N(R^A)(R^B)$ 및 $N(R^A)(R^B)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된, 화합물

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 벤질, 페닐 및 헤테로아릴은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, 할로, 사이아노, OR^A , $C(=O)OR^A$, $OC(=O)OR^A$, $OC(=O)R^A$, SR^A , $S(=O)R^A$, $S(=O)_2R^A$, $S(=O)_2N(R^A)(R^B)$, $N(R^A)S(=O)_2R^A$, $N(R^A)C(=O)R^A$, $C(=O)N(R^A)(R^B)$ 및 $N(R^A)(R^B)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 51

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민;
 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸프로판-1-아민;
 N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
 N,N-다이에틸-2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민;
 N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
 N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
 N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
 2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이에틸에탄-1-아민;
 N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
 2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이에틸에탄-1-아민;
 N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민; 및
 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-1-아민.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 53

정신 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 개선하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 화합물, 화합물 1 내지 218 중 임의의 적어도 하나의 화합물 또는 제52항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 정신 질환 또는 장애는 우울 장애, 불안 장애 및 섭식 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 상기 정신 질환 또는 장애는 주의력 결핍 장애(attention deficit disorder: ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애(attention deficit hyperactivity disorder: ADHD), 치료 저항성 우울증, 주요 우울 장애(major depressive disorder: MDD), 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 순환기분 장애, 반사회적 인격 장애, 통증, 수면-각성 장애, 파괴적 기분 조절 장애, 지속성 우울 장애(기분저하), 월경전 불쾌 장애, 물질/약물-유도성 우울 장애, 산후 우울증, 또 다른 의학적 병태로 인한 우울 장애, 분리 불안 장애, 특정 공포증, 사회 불안 장애, 공황 장애, 공황 발작, 광장공포증, 범불안 장애, 물질-약물 유도성 불안 장애, 또 다른 의학적 병태로 인한 불안 장애, 신체 증상 장애, 질병 불안 장애, 강박 장애(obsessive-compulsive disorder: OCD), 강박 및 관련 장애(obsessive-compulsive and related disorder: OCRD), 또 다른 의학적 병태로 인한 OCRD, 물질-관련 장애, 알코올-관련 장애, 대마-관련 장애, 환각제-관련 장애, 흡입제-관련 장애, 코카인-관련 장애, 오피오이드-관련 장애, 진정제-, 최면제- 및/또는 항불안제-관련 장애, 흥분제-관련 장애, 담배-관련 장애, 비물질-관련 장애(도박 및/또는 게임 장애), 신경성 거식증, 신경성 폭식증 및 폭식 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 정신 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 개선하는 데 유용한 적어도 하나의 추가적인 작용제가 추가로 투여되는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가적인 작용제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 삼중 재흡수 저해제, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제, 삼환계 항우울제, 사환계 항우울제, 도파민 재흡수 저해제, 기분 안정제, 항경련제, 항정신병제, 항불안제, 벤조다이아제핀, 모노아민 방출제, 도파민 수용체 효능제, 칸나비노이드, 트립탄, 항편두통제, 진통제, 항염증제, 면역 조절제, 5-HT_{1A} 수용체 길항제, 5-HT₂ 수용체 길항제, 5-HT₃ 수용체 길항제, 모노아민 옥시데이스 저해제 및 노르아드레날린성 길항제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 상기 대상체에게 상기 적어도 하나의 화합물과 상기 적어도 하나의 추가적인 작용제는 공동 투여되는, 방법.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 화합물과 상기 적어도 하나의 추가적인 작용제는 공동 제형화되는, 방법.

청구항 60

제53항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 포유동물인, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)하에 2021년 6월 2일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/195,943호 및 2021년 12월 10일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/288,313호의 우선권을 주장하며, 이들 기초출원은 모두 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

배경 기술

[0003]

미국의 18세 이상 성인 5,150만 명이 적어도 하나의 정신 질환 및/또는 장애를 앓고 있는 것으로 추정되며, 이는 전체 미국 성인의 대략 20.6%에 해당한다. 이러한 정신 질환 및/또는 장애의 영향은 경증부터 중증의 장애, 즉, 하나 이상의 주요 생활 활동을 실질적으로 방해하거나 또는 제한하는 중증 정신병까지 다양할 수 있다. 중증 정신병을 앓고 있는 미국 성인은 1,310만 명(5.2%)인 것으로 추정된다.

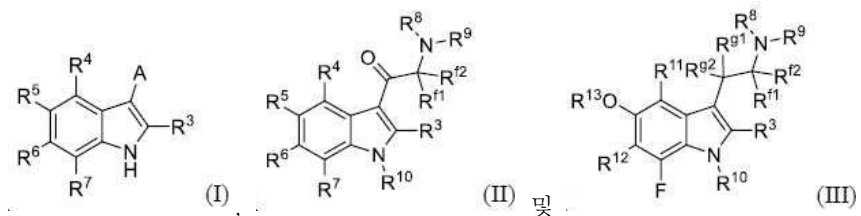
[0004]

따라서, 대상체에서 정신 질환 및/또는 장애를 치료, 예방 및/또는 개선하기 위한 조성물 및 방법이 당업계에 필요하다. 본 개시내용은 이러한 필요성을 다룬다.

발명의 내용

[0005]

본 개시내용은 하기 화학식 (I), 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 소정의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체를 제공한다, (I), (II) 및 (III)의 치환기는 본 명세서의 다른 곳에서 정의된다:



- [0010] 도면은 일반적으로 본 출원의 다양한 실시형태를 제한하는 것이 아닌 예로서 예시한다.
- 도 1은 화합물 4의 머리 흔들기 반응(Head-Twitch Response: HTR) 용량 반응 곡선을 보여준다.
- 도 2는 화합물 9의 머리 흔들기 반응(HTR) 용량 반응 곡선을 보여준다.
- 도 3은 비환각성 6-플루오로-*N,N*-다이메틸트립타민(6-F-DET)에 대한 머리 흔들기 반응(HTR) 용량 반응 곡선을 보여준다.
- 도 4는 5-HT_{2A}에 대한 화합물 51의 예측된 결합 위치를 보여준다.
- 도 5는 대조군(비히클)과 비교하여 2 mg/kg 및 6 mg/kg의 화합물 88의 투여 시 시간의 함수로서 마우스에서의 머리 흔들기 반응(HTR)을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0011] 이제 개시된 특허 대상의 소정의 실시형태를 상세히 참조할 것이다. 개시된 특허 대상은 열거된 청구범위와 함께 기술될 것이지만, 예시된 특허 대상은 청구범위를 개시된 특허 대상으로 제한하려는 의도가 아니라는 것이 이해될 것이다.
- [0012] 본 문서 전체에 걸쳐, 범위 형식으로 표현된 값은 범위의 한계로 명시적으로 언급된 수치 값을 포함할 뿐만 아니라 마치 각 수치 값과 하위 범위가 명시적으로 언급된 바와 같이 해당 범위 내에 포함된 모든 개별 수치 값 또는 하위 범위도 포함하도록 유연한 방식으로 해석되어야 한다. 예를 들어, "약 0.1% 내지 약 5%" 또는 "약 0.1% 내지 5%"의 범위는 약 0.1% 내지 약 5%뿐만 아니라 표시된 범위 내의 개별 값(예를 들어, 1%, 2%, 3% 및 4%) 및 하위 범위(예를 들어, 0.1% 내지 0.5%, 1.1% 내지 2.2%, 3.3% 내지 4.4%)도 포함하는 것으로 해석되어야 한다. "약 X에서 Y까지"라는 언급은 달리 표시되지 않는 한 "약 X 내지 약 Y"와 동일한 의미를 갖는다. 마찬가지로, "약 X, Y 또는 약 Z"라는 언급은 달리 표시되지 않는 한 "약 X, 약 Y 또는 약 Z"와 동일한 의미를 갖는다.
- [0013] 본 문서에서, "단수형" 용어는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한 하나 또는 하나 초과를 포함하는 데 사용된다. 용어 "또는"은 달리 명시하지 않는 한 비배타적인 "또는"을 지칭하는 데 사용된다. "A 및 B 중 적어도 하나" 또는 "적어도 하나의 A 또는 B"라는 언급은 "A, B 또는 A 및 B"와 동일한 의미를 갖는다. 또한, 달리 정의되지 않은 본 명세서에 사용된 어법 또는 용어는 단지 설명을 위한 것으로 제한을 위한 것이 아니라는 것이 이해되어야 한다. 부문 제목의 임의의 사용은 문서의 읽기를 돕기 위한 것이며 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되며; 부문 제목과 관련된 정보는 해당 특정 부문 내부 또는 외부에서 발생할 수 있다. 본 문서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 문서는 마치 개별적으로 참조에 의해 인용된 것처럼 전체가 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.
- [0014] 본 명세서에 기재된 방법에서, 행위는 시간적 또는 작동적 순서가 명시적으로 언급된 경우를 제외하고는 임의의 순서로 수행될 수 있다. 또한, 명시적인 청구 언어가 이들이 별도로 수행된다고 언급하지 않는 한 특정 행위는 동시에 수행될 수 있다. 예를 들어, X를 수행하는 청구된 행위 및 Y를 수행하는 청구된 행위는 단일 작업 내에서 동시에 수행될 수 있으며, 결과적 과정은 청구된 과정의 문자 그대로의 범위 내에 속할 것이다.
- [0015] **설명**
- [0016] 5-HT_{1A} 효능작용은 통증, 발작, 우울증 등을 포함한 다양한 치료 분야에서 연구되고 있다. 부스피론과 같은 5-HT_{1A} 부분 효능제는 불안 치료용으로 승인되었다. 이론에 얽매이지 않고 세포 및 유기체 수준에서, 5-HT_{1A} 효능작용은 5-HT_{2A} 활성화에 대응하여 5-HT_{2A} 신호전달 및 환각 작용의 강도를 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 약한 부분 효능제(예를 들어, 핀돌롤)를 사용하여 5-HT_{1A}를 차단하면 인간 지원자에서 다이메틸 트립타민(DMT)의 정신활성 효과가 강화되는 것으로 보고되었다. 5-HT_{2A} 신호전달에 대한 5-HT_{1A}의 이러한 작용은 치료 적응증에 따라 바람직할 수도 있고 바람직하지 않을 수도 있다.
- [0017] 5-HT_{1A} 효능작용은 또한 다른 방식으로 5-HT_{2A} 효능제의 정신활성 주관적 경험에 기여할 수 있다. 예를 들어, 강력한 환각성 트립타민 5-메톡시-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT)은 DMT와 같은 다른 많은 환각성 5-HT_{2A} 효능제와 달리 강력한 시각적 성분은 부족하지만, 종종 강력한 촉각 효과 및 죽음에 가까운 경험을 초래한다. 강력한 5-HT_{1A} 효능작용은 전술한 차이점 중 적어도 일부에 영향을 미치는 것으로 추측된다.

- [0018] 5-HT_{2C} 효능작용은 식욕억제 효과(즉, 식욕 부진)뿐만 아니라 불안을 포함한 기분에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 환각성 약물 프로파일과 관련하여, 이러한 효과는 적응증에 따라 바람직할 수도 있고 바람직하지 않을 수도 있다. 일부 실시형태에서, 5-HT_{2C} 효능작용을 최소화하여 잠재적으로 기존의 화합물에 비해 불안의 가능성이 약화되거나 또는 감소된 환각성 경험을 유도하는 것이 바람직하다. 일부 경우에, 어느 정도의 불안은 실제로 바람직한 치료 결과에 기여할 수 있는 변화적인 경험을 가질 가능성을 높일 수 있다. 마찬가지로 강력한 5-HT_{2C} 효능작용은 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} 효능제의 투여 후 5-HT_{2C} 수용체 발현에 장기간(몇 주에서 몇 달) 변화를 가져올 수 있으며, 이는 지속적인 항불안 및 항우울 효과를 부여하거나 또는 이에 기여할 수 있다.
- [0019] 효능제 노출 후 발생할 수 있는 5-HT_{2C} 발현의 변화(예를 들어, 하향조절)가 거식증에 고유한 이점을 가질 수 있다는 가설이 추가로 세워졌다. 5-HT_{2C} 길항작용 또는 억제는 많은 모델에서 체중 증가로 이어진다. 이를 뒷받침하는 5-HT_{2C} 효능제를 사용한 장기 치료는 동물 모델에서 상당한 반동 체중 증가를 가져왔다.
- [0020] 본 명세서에 기재된 화합물은 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} 및 5-HT_{1A} 또는 이들의 임의의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 수용체를 효능화할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 5-HT_{2B}보다 5-HT_{2A}에 대해 선택적이다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 5-HT_{2C}보다 5-HT_{2A}에 대해 선택적이다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 5-HT_{1A}보다 5-HT_{2A}에 대해 선택적이다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} 및 5-HT_{1A}보다 5-HT_{2A}에 대해 선택적이다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 선택적으로 5-HT_{2B} 및 5-HT_{2C}보다 5-HT_{2A} 및 5-HT_{1A}를 효능화한다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 선택적으로 5-HT_{2B}보다 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} 및 5-HT_{1A}를 효능화한다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 선택적으로 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} 및 5-HT_{2C}보다 5-HT_{1A}를 효능화한다.
- [0021] 소정의 실시형태에서, 5-HT_{2B}보다 5-HT_{2A}에 대한 선택성이 바람직하다. 소정의 실시형태에서, 5-HT_{2C}보다 5-HT_{2A}에 대한 선택성이 바람직하다. 소정의 실시형태에서, 5-HT_{1A}보다 5-HT_{2A}에 대한 선택성이 바람직하다.
- [0022] **정의**
- [0023] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"은 값 또는 범위의 가변성 정도, 예를 들어, 명시된 값 또는 명시된 범위 한계의 10% 이내, 5% 이내 또는 1% 이내를 허용할 수 있으며, 명시된 정확한 값 또는 범위를 포함한다.
- [0024] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알켄일"은 2개의 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 이중 결합이 존재한다는 점을 제외하고 본 명세서에 정의된 바와 같은 직쇄 및 분지쇄 및 환식 알킬기를 지칭한다. 따라서, 알켄일기는 2개 내지 40개의 탄소 원자, 또는 2개 내지 약 20개의 탄소 원자, 또는 2개 내지 약 12개의 탄소 원자 또는 일부 실시형태에서는 2개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 예는 특히 바이닐, -CH=C=CH₂, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, 사이클로헥센일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥사다이엔일, 뷰타다이엔일, 펜타다이엔일 및 헥사다이엔일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0025] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 1개 내지 40개의 탄소 원자, 1개 내지 약 20개의 탄소 원자, 1개 내지 12개의 탄소 또는 일부 실시형태에서는 1개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지형 알킬기 및 사이클로알킬기를 지칭한다. 직쇄 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, n-뷰틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 및 n-옥틸기와 같은 1개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것들을 포함한다. 분지형 알킬기의 예는 아이소프로필, 아이소-뷰틸, sec-뷰틸, t-뷰틸, 네오펜틸, 아이소펜틸 및 2,2-다이메틸프로필기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 n-알킬, 아이소알킬 및 안테아이소알킬기 뿐만 아니라 알킬의 다른 분지쇄 형태를 포함한다. 대표적인 치환된 알킬기는 본 명세서에 나열된 임의의 기, 예를 들어, 아미노, 하이드록시, 사이아노, 카복시, 나이트로, 티오, 알콕시 및 할로젠기로 1회 이상 치환될 수 있다.
- [0026] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킨일"은 2개의 탄소 원자 사이에 적어도 하나의 삼중 결합이 존재한다는 점을 제외하고는 직쇄 및 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 따라서, 알킨일기는 2개 내지 40개의 탄소 원자, 2개 내지 약 20개의 탄소 원자, 또는 2개 내지 12개의 탄소 또는 일부 실시형태에서 2개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 예는 특히 -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) 및 -CH₂C≡C(CH₂CH₃)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0027] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아실"은 카보닐 탄소 원자를 통해 결합된 카보닐 모이어티를 포함하는 기를 지칭한다. 카보닐 탄소 원자는 수소에 결합되어 "폼일"기를 형성하거나 또는 알킬, 아릴, 아르알킬 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬기 등의 일부일 수 있는 또 다른 탄소 원자에 결합된다. 아실기는 카보닐기에 결합된 0개 내지 약 12개, 0개 내지 약 20개 또는 0개 내지 약 40개의 추가적인 탄소 원자를 포함할 수 있다. 아실기는 본 명세서의 의미 내에서 이중 또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. 아크릴로일기는 아실기의 예이다. 아실기는 또한 본 명세서의 의미 내에서 헤테로원자를 포함할 수 있다. 나이코티노일기(피리딜-3-카보닐)은 본 명세서의 의미 내에서 아실기의 예이다. 다른 예는 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸, 피리딜아세틸, 신나모일 및 아크릴로일기 등을 포함한다. 카보닐 탄소 원자에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기가 할로젠을 포함하는 경우, 상기 기는 "할로아실"기라고 한다. 예는 트라이플루오로아세틸기이다.
- [0028] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알콕시"는 본 명세서에 정의된 바와 같은 사이클로알킬기를 비롯한 알킬기에 연결된 산소 원자를 지칭한다. 선형 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 뷰톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 분지형 알콕시의 예는 아이소프로폭시, sec-뷰톡시, tert-뷰톡시, 아이소펜틸옥시, 아이소헥실옥시 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 환식 알콕시의 예는 사이클로프로필옥시, 사이클로뷰틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알콕시기는 산소 원자에 결합된 약 1개 내지 약 12개, 약 1개 내지 약 20개 또는 약 1개 내지 약 40개의 탄소 원자를 포함할 수 있고, 이중 또는 삼중 결합을 추가로 포함할 수 있으며, 또한 헤테로원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 알틸옥시 또는 메톡시에톡시기는 또한 구조의 2개의 인접한 원자가 이에 의해 치환되는 맥락에서 메틸렌다이옥시기와 마찬가지로 본 명세서의 의미 내에서 알콕시기이다.
- [0029] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아민"은, 예를 들어, 화학식 $N(기)_3$ 를 갖는 1차, 2차 및 3차 아민을 지칭하며, 여기서 각 기는 독립적으로 H 또는 비-H, 예컨대, 알킬, 아릴 등일 수 있다. 아민은 $R-NH_2$, 예를 들어, 알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민; R_2NH (여기서, 각 R은 독립적으로 선택됨), 예컨대, 다이알킬아민, 다이아릴아민, 아르알킬아민, 헤테로사이클릴아민 등; 및 R_3N (여기서, 각 R은 독립적으로 선택됨), 예컨대, 트라이알킬아민, 다이알킬아릴아민, 알킬다이아릴아민, 트리아릴아민 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "아민"은 또한 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 암모늄 이온을 포함한다.
- [0030] 본 명세서에서 사용되는 용어 "방향족"은 하나 이상의 다중불포화된 고리를 갖고 방향족 특성을 갖는, 즉, $(4n+2)$ 비편재화된 π (파이) 전자를 갖는(여기서, 'n'은 정수임) 카보사이클 또는 헤테로사이클을 지칭한다.
- [0031] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴"은 고리에 헤테로원자를 포함하지 않는 환식 방향족 탄화수소기를 지칭한다. 따라서, 아릴기는 페닐, 아줄렌일, 헵탈렌일, 바이페닐, 인다센일, 플루오렌일, 페난트렌일, 트라이페닐렌일, 피렌일, 나프타센일, 크리센일, 바이페닐렌일, 안트라센일 및 나프틸기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 아릴기는 기의 고리 부분에 약 6개 내지 약 14개의 탄소를 포함한다. 아릴기는 본 명세서에 정의된 바와 같이 비치환 또는 치환될 수 있다. 대표적인 치환된 아릴기는 일치환되거나 또는 1회 이상 치환될 수 있으며, 페닐 고리의 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-위치 중 임의의 하나 이상에서 치환된 페닐기 또는 이의 2- 내지 8-위치 중 임의의 하나 이상에서 치환된 나프틸기와 같지만 이에 제한되지 않는다.
- [0032] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴-(C_1-C_6)알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 알킬렌 사슬이 아릴기에 부착된 작용기, 예를 들어, $-CH_2CH_2$ -페닐 또는 $-CH_2$ -페닐(또는 벤질)을 지칭한다. 특정 예는 아릴- CH_2 - 및 아릴- $CH(CH_3)$ -이다. 용어 "치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬"은 아릴기가 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬 작용기를 지칭한다. 특정 예는 치환된 아릴(CH_2)-이다. 유사하게는, 용어 "헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬"은 1개 내지 3개의 탄소 알킬렌 사슬이 헤테로아릴기에 부착된 작용기, 예를 들어, $-CH_2CH_2$ -피리딜을 지칭한다. 특정 예는 헤테로아릴-(CH_2)-이다. 용어 "치환된 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬"은 헤테로아릴기가 치환된 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬 작용기를 지칭한다. 특정 예는 치환된 헤테로아릴-(CH_2)-이다.
- [0033] 일 양태에서, 대상체와 관련된 용어 "공동 투여된" 및 "공동 투여"는 본 명세서에서 상정되는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방할 수도 있는 화합물 및/또는 조성물과 함께 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 공동 투여되는 화합물 및/또는 조성물은 개별적으로 또는 단일 치료 접근법의 일부로서 임의의 종류의 조합으로 투여된다. 공동 투여되는 화합물 및/또는 조성물은 다양한 고체,

겔 및 액체 제형하에 고체 및 액체의 혼합물로서 그리고 용액으로서 임의의 종류의 조합으로 제형화될 수 있다.

- [0034] 본 명세서에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸기와 같지만 이에 제한되지 않는 환식 알킬기를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 3개에서 약 8개 내지 12개의 고리 구성원을 가질 수 있는 반면, 다른 실시형태에서 고리 탄소 원자의 수는 3개 내지 4개, 5개, 6개 또는 7개 범위이다. 사이클로알킬기는 노본일, 아다만틸, 본일, 캄페닐, 아이소캄페닐 및 카렌일기와 같지만 이에 제한되지 않는 다환식 사이클로알킬기 및 데칼린일 등과 같지만 이에 제한되지 않는 융합된 고리를 추가로 포함한다. 사이클로알킬기는 또한 본 명세서에 정의된 바와 같은 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 고리를 포함한다. 대표적인 치환된 사이클로알킬기는 일치환되거나 또는 1회 이상 치환될 수 있으며, 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- 또는 2,6-이치환된 사이클로헥실기 또는, 예를 들어, 아미노, 하이드록시, 사이아노, 카복시, 나이트로, 티오, 알콕시 및 할로젠기로 치환될 수 있는 일치환된, 이치환된 또는 삼치환된 노본일 또는 사이클로헵틸기와 같지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "사이클로알켄일"은 단독으로 또는 조합하여 환식 알켄일기를 의미한다.
- [0035] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "질환"은 대상체가 항상성을 유지할 수 없는 대상체의 건강 상태이며, 질환이 개선되지 않으면 대상체의 건강은 계속해서 악화된다.
- [0036] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 대상체의 "장애"는 대상체가 항상성을 유지할 수 있지만 대상체의 건강 상태가 장애가 없을 때보다 덜 유리한 건강 상태이다. 치료하지 않은 채 방치하면, 장애가 반드시 대상체의 건강 상태를 추가로 감소시키는 것은 아니다.
- [0037] 본 명세서에서 사용되는 용어 "최대 저해 농도의 절반" 또는 " IC_{50} "은 화합물 및/또는 조성물의 투여로 생물학적 또는 생화학적 과정에서 50%의 감소를 얻는 데 필요한 화합물 또는 조성물의 농도를 지칭한다.
- [0038] 본 명세서에서 사용되는 용어 "최대 유효 농도의 절반" 또는 " EC_{50} "은 화합물 및/또는 조성물의 투여로 생물학적 또는 생화학적 과정에서 50% 증가를 얻는 데 필요한 화합물 또는 조성물의 농도를 지칭한다.
- [0039] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로", "할로젠" 또는 "할라이드"기는 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 달리 명시되지 않는 한 플루오린, 클로린, 브로민 또는 아이오다인 원자를 의미한다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로알킬"기는 모노-할로 알킬기, 모든 할로 원자가 동일하거나 또는 상이할 수 있는 폴리-할로 알킬기 및 모든 수소 원자가 플루오로와 같은 할로젠 원자로 대체된 퍼-할로 알킬기를 포함한다. 할로알킬의 예는 트라이플루오로메틸, 1,1-다이클로로에틸, 1,2-다이클로로에틸, 1,3-다이브로모-3,3-다이플루오로프로필, 퍼플루오로부틸 등을 포함한다.
- [0041] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여 달리 명시되지 않는 한 명시된 수의 탄소 원자, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자로 이루어진 안정적인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭하되, 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들)는 헤테로알킬기의 나머지 부분과 이것이 부착된 단편 사이를 포함하는 헤테로알킬기의 임의의 위치에 위치할 수 있을 뿐만 아니라 헤테로알킬기의 가장 원위의 탄소 원자에 부착될 수 있다. 비제한적인 예는 $-OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-SCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2SCH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2SH$ 및 $-CH_2CH_2S(=O)CH_3$ 를 포함한다. 예를 들어, $-CH_2NH-OCH_3$ 또는 $-CH_2CH_2SSCH_3$ 과 같은 최대 2개의 헤테로원자는 연속적일 수 있다.
- [0042] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로아릴알킬"은 알킬기의 수소 또는 탄소 결합이 본 명세서에 정의된 바와 같은 헤테로아릴기에 결합으로 대체된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다.
- [0043] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 5개 이상의 고리 구성원을 포함하는 방향족 고리 화합물을 지칭하며, 이 중 하나 이상은 N, O 및 S와 같지만 이에 제한되지 않는 헤테로원자이고; 예를 들어, 헤테로아릴 고리는 5개에서 약 8개 내지 12개의 고리 구성원을 가질 수 있다. 헤테로아릴기는 방향족 전자 구조를 갖는 다양한 헤테로사이클릴기이다. C_2 -헤테로아릴로 지정된 헤테로아릴기는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 마찬가지로, C_4 -헤테로아릴은 1개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 탄소 원자의 수에 헤테로원자의 수를 더하면 고리 원자의 총 수와 같다. 헤테로아릴기는 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리딘일, 티오펜일, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미

다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다리아졸릴, 이미다조피리딘일, 이속사졸로피리딘일, 티아나프탈렌일, 퓨린일, 잔틴일, 아데닌일, 구아닌일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 퀴녹살린일 및 퀴나졸린일기와 같은 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴기는 비치환될 수 있거나 또는 본 명세서에 논의된 바와 같은 기로 치환될 수 있다. 대표적인 치환된 헤테로아릴기는 본 명세서에 나열된 것과 같은 기로 1회 이상 치환될 수 있다.

[0044]

아릴 및 헤테로아릴기의 추가적인 예는 페닐, 바이페닐, 인덴일, 나프틸(1-나프틸, 2-나프틸), N-하이드록시테트라졸릴, N-하이드록시트라이아졸릴, N-하이드록시이미다졸릴, 안트라센일(1-안트라센일, 2-안트라센일, 3-안트라센일), 티오펜일(2-티엔일, 3-티엔일), 퓨릴(2-퓨릴, 3-퓨릴), 인돌릴, 옥사다리아졸릴, 이속사졸릴, 퀴나졸린일, 플루오렌일, 잔텐일, 아이소인단일, 벤즈하이드릴, 아크리딘일, 티아졸릴, 피롤릴(2-피롤릴), 피라졸릴(3-피라졸릴), 이미다졸릴(1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴), 트라이아졸릴(1,2,3-트라이아졸-1-일, 1,2,3-트라이아졸-2-일, 1,2,3-트라이아졸-4-일, 1,2,4-트라이아졸-3-일), 옥사졸릴(2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 티아졸릴(2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 피리딘(2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘), 피리미딘(2-피리미딘, 4-피리미딘, 5-피리미딘, 6-피리미딘), 피라진일, 피리다진일(3-피리다진일, 4-피리다진일, 5-피리다진일), 퀴놀릴(2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴, 8-퀴놀릴), 아이소퀴놀릴(1-아이소퀴놀릴, 3-아이소퀴놀릴, 4-아이소퀴놀릴, 5-아이소퀴놀릴, 6-아이소퀴놀릴, 7-아이소퀴놀릴, 8-아이소퀴놀릴), 벤조[b]퓨란일(2-벤조[b]퓨란일, 3-벤조[b]퓨란일, 4-벤조[b]퓨란일, 5-벤조[b]퓨란일, 6-벤조[b]퓨란일, 7-벤조[b]퓨란일), 2,3-다이하이드로-벤조[b]퓨란일(2-(2,3-다이하이드로-벤조[b]퓨란일), 3-(2,3-다이하이드로-벤조[b]퓨란일), 4-(2,3-다이하이드로-벤조[b]퓨란일), 5-(2,3-다이하이드로-벤조[b]퓨란일), 6-(2,3-다이하이드로-벤조[b]퓨란일), 7-(2,3-다이하이드로-벤조[b]퓨란일), 벤조[b]티오펜일(2-벤조[b]티오펜일, 3-벤조[b]티오펜일, 4-벤조[b]티오펜일, 5-벤조[b]티오펜일, 6-벤조[b]티오펜일, 7-벤조[b]티오펜일), 2,3-다이하이드로-벤조[b]티오펜일, (2-(2,3-다이하이드로-벤조[b]티오펜일), 3-(2,3-다이하이드로-벤조[b]티오펜일), 4-(2,3-다이하이드로-벤조[b]티오펜일), 5-(2,3-다이하이드로-벤조[b]티오펜일), 6-(2,3-다이하이드로-벤조[b]티오펜일), 7-(2,3-다이하이드로-벤조[b]티오펜일), 인돌릴(1-인돌릴, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴, 7-인돌릴), 인다졸(1-인다졸릴, 3-인다졸릴, 4-인다졸릴, 5-인다졸릴, 6-인다졸릴, 7-인다졸릴), 벤즈이미다졸릴(1-벤즈이미다졸릴, 2-벤즈이미다졸릴, 4-벤즈이미다졸릴, 5-벤즈이미다졸릴, 6-벤즈이미다졸릴, 7-벤즈이미다졸릴, 8-벤즈이미다졸릴), 벤족사졸릴(1-벤족사졸릴, 2-벤족사졸릴), 벤조티아졸릴(1-벤조티아졸릴, 2-벤조티아졸릴, 4-벤조티아졸릴, 5-벤조티아졸릴, 6-벤조티아졸릴, 7-벤조티아졸릴), 카바졸릴(1-카바졸릴, 2-카바졸릴, 3-카바졸릴, 4-카바졸릴), 5H-다이벤즈[b,f]아제핀(5H-다이벤즈[b,f]아제핀-1-일, 5H-다이벤즈[b,f]아제핀-2-일, 5H-다이벤즈[b,f]아제핀-3-일, 5H-다이벤즈[b,f]아제핀-4-일, 5H-다이벤즈[b,f]아제핀-5-일), 10,11-다이하이드로-5H-다이벤즈[b,f]아제핀(10,11-다이하이드로-5H-다이벤즈[b,f]아제핀-1-일, 10,11-다이하이드로-5H-다이벤즈[b,f]아제핀-2-일, 10,11-다이하이드로-5H-다이벤즈[b,f]아제핀-3-일, 10,11-다이하이드로-5H-다이벤즈[b,f]아제핀-4-일, 10,11-다이하이드로-5H-다이벤즈[b,f]아제핀-5-일) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0045]

본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로사이클릴"은 3개 이상의 고리 구성원을 포함하는 방향족 및 비방향족 고리 화합물을 지칭하며, 이들 중 하나 이상이 N, O 및 S와 같지만 이에 제한되지 않는 헤테로원자이다. 따라서, 헤테로사이클릴은 사이클로헤테로알킬 또는 헤테로아릴, 또는 다환식인 경우, 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클릴기는 3개 내지 약 20개의 고리 구성원을 포함하는 반면, 다른 이러한 기는 3개 내지 약 15개의 고리 구성원을 갖는다. C₂-헤테로사이클릴로 지정된 헤테로사이클릴기는 2개의 탄소 원자 및 3개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 탄소 원자 및 4개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 마찬가지로, C₄-헤테로사이클릴은 1개의 헤테로원자를 갖는 5-고리, 2개의 헤테로원자를 갖는 6-고리 등일 수 있다. 탄소 원자의 수에 헤테로원자의 수를 더하면 고리 원자의 총 수와 같다. 헤테로사이클릴 고리는 또한 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다. 헤테로아릴 고리는 헤테로사이클릴기의 실시형태이다. 어구 "헤테로사이클릴기"는 융합된 방향족 및 비방향족기를 포함하는 것들을 포함하여 융합된 고리 종을 포함한다. 예를 들어, 다이옥솔란일 고리 및 벤즈다이옥솔란일 고리 시스템(메틸렌다이옥시페닐 고리 시스템)은 모두 본 명세서의 의미 내에서 헤테로사이클릴기이다. 어구는 또한 퀴놀리딘과 같지만 이에 제한되지 않는 헤테로원자를 포함하는 다환식 고리 시스템을 포함한다. 헤테로사이클릴기는 비치환될 수 있거나 또는 본 명세서에서 논의된 바와 같이 치환될 수 있다. 헤테로사이클릴기는 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 모폴린일, 피롤릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리딘일, 티오펜일, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 다이하이드로벤조

퓨란일, 인돌일, 다이하이드로인돌일, 아자인돌일, 인다졸일, 벤즈이미다졸일, 아자벤즈이미다졸일, 벤족사졸일, 벤조티아졸일, 벤조티아디아졸일, 이미다조피리딘일, 이속사졸로피리딘일, 티아나프탈렌일, 퓨린일, 잔틴일, 아데닌일, 구아닌일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 퀴녹살린일 및 퀴나졸린일기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 대표적인 치환된 헤테로사이클릴기는 일치환되거나 또는 1회 이상 치환될 수 있으며, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환되거나 또는 본 명세서에 나열된 것과 같은 기로 이치환된 피페리딘일 또는 퀴놀린일기와 같지만 이에 제한되지 않는다.

[0046] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기의 수소 또는 탄소 결합이 본 명세서에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴기에 대한 결합으로 대체된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 대표적인 헤테로사이클릴 알킬기는 퓨란-2-일 메틸, 퓨란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, 테트라하이드로퓨란-2-일 에틸 및 인돌-2-일 프로필을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0047] 본 명세서에서 사용되는 용어 "탄화수소" 또는 "하이드로카빌"은 탄소 및 수소 원자를 포함하는 분자 또는 작용기를 지칭한다. 용어는 또한 일반적으로 탄소 및 수소 원자를 모두 포함하지만 모든 수소 원자가 다른 작용기로 치환된 분자 또는 작용기를 지칭한다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 용어 "하이드로카빌"은 직쇄, 분지형 또는 환식 탄화수소로부터 유도된 작용기를 지칭하며, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로알킬, 아실 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 하이드로카빌기는 (C_a-C_b)하이드로카빌로 나타낼 수 있되, a 및 b는 정수이고, 임의의 a 내지 b 수의 탄소 원자를 갖는 것을 의미한다. 예를 들어, (C₁-C₄)하이드로카빌은 하이드로카빌기가 메틸(C₁), 에틸(C₂), 프로필(C₃) 또는 뷰틸(C₄)일 수 있음을 의미하고, (C₀-C_b)하이드로카빌은 소정의 실시형태에서 하이드로카빌기가 없음을 의미한다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 용어 "~로부터 독립적으로 선택된"은 문맥에서 달리 명백하게 나타내지 않는 한 참조된 기가 동일하거나, 상이하거나 또는 이들의 혼합물인 것을 지칭한다. 따라서, 이러한 정의 하에, 어구 "X¹, X² 및 X³은 불활성 기체로부터 독립적으로 선택된다"는, 예를 들어, X¹, X² 및 X³이 모두 동일한 경우, X¹, X² 및 X³이 모두 상이한 경우, X¹과 X²는 동일하지만 X³은 상이한 경우 및 다른 유사한 순열인 시나리오를 포함할 수 있다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 용어 "중간 유효 용량" 또는 "ED₅₀"은 용량이 투여된 집단의 50%에서 치료 효과를 생성하는 화합물 및/또는 조성물의 용량 또는 농도를 지칭한다.

[0051] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유기기"는 임의의 탄소-함유 작용기를 지칭한다. 예는 산소-함유기, 예컨대, 알콕시기, 아릴옥시기, 아르알킬옥시기, 옥소(카보닐)기; 카복실산, 카복실레이트 및 카복실레이트 에스터를 포함하는 카복실기; 황-함유기, 예컨대, 알킬 및 아릴 설파이드기; 및 다른 헤테로원자-함유기를 포함할 수 있다. 유기기의 비제한적인 예는 OR, OOR, OC(O)N(R)₂, CN, CF₃, OCF₃, R, C(O), 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, N(R)₂, SR, SOR, SO₂R, SO₂N(R)₂, SO₃R, C(O)R, C(O)C(O)R, C(O)CH₂C(O)R, C(S)R, C(O)OR, OC(O)R, C(O)N(R)₂, OC(O)N(R)₂, C(S)N(R)₂, (CH₂)₀₋₂N(R)C(O)R, (CH₂)₀₋₂N(R)N(R)₂, N(R)N(R)C(O)R, N(R)N(R)C(O)OR, N(R)N(R)CON(R)₂, N(R)SO₂R, N(R)SO₂N(R)₂, N(R)C(O)OR, N(R)C(O)R, N(R)C(S)R, N(R)C(O)N(R)₂, N(R)C(S)N(R)₂, N(COR)COR, N(OR)R, C(=NH)N(R)₂, C(O)N(OR)R, C(=NOR)R 및 치환 또는 비치환된 (C₁-C₁₀₀)하이드로카빌을 포함하되, R은 수소(다른 탄소 원자를 포함하는 예에서) 또는 탄소계 모이어티일 수 있고, 탄소계 모이어티는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0052] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적 조성물" 또는 "조성물"은 본 발명에 유용한 적어도 하나의 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 담체의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 대상체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다.

[0053] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 본 발명에서 유용한 화합물의 생물학적 활성 또는 특징을 없애지 않고 상대적으로 무독성인 담체 또는 희석제와 같은 물질을 지칭하며, 즉, 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 일으키거나 또는 물질이 함유된 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 대상체에게 투여될 수 있다.

[0054] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 의도된 기능을 수행할 수 있도록 대상체 내에서 또는 대상체에게 본 발명에서 유용한 화합물을 운반하거나 또는 수송하는 데 관여하는 액체 또는 고체 충전

제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 희석제, 부형제, 증점제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 담체를 의미한다. 전형적으로, 이러한 구조물은 한 기관이나 신체의 일부에서 또 다른 기관이나 신체의 일부로 운반되거나 수송된다. 각 담체는 본 발명에서 유용한 화합물을 포함하여 제형의 다른 성분과 상용성이 있으며 대상체에게 해를 끼치지 않는다는 의미에서 "허용 가능"하여야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트래거캔트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대, 팜콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜; 폴리에틸렌, 예컨대, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스터, 예컨대, 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; 아가; 완충제, 예컨대, 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; 표면 활성제; 알긴산; 무발열원수; 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알코올; 인산 완충 용액; 및 약제학적 제형에 사용되는 기타 무독성인 상용성 물질을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 또한 본 발명에서 유용한 화합물의 활성과 양립할 수 있고 대상체에게 생리학적으로 허용 가능한 임의의 및 모든 코팅, 향균제, 및 항진균제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충적 활성 화합물도 조성물에 혼입될 수 있다. "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 본 발명에서 유용한 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 실시예에 사용되는 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 다른 추가적인 성분은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA]에 기술되어 있다.

- [0055] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 무기산, 무기 염기, 유기산, 무기 염기, 용매화물(수화물 포함) 및 이들의 포접 화합물(clathrate)을 비롯한 약제학적으로 허용 가능한 무독성인 산 및/또는 염기로부터 제조된 투여되는 화합물의 염을 지칭한다.
- [0056] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 화합물의 "약제학적 유효량", "치료학적 유효량" 또는 "유효량"은 화합물이 투여되는 대상체에게 유의한 효과를 제공하기에 충분한 화합물의 양이다.
- [0057] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 작용제 또는 화합물의 투여가 시작될 당시에 증상이 발생하지 않은 대상체의 질환 또는 병태와 관련된 이러한 증상의 발병을 피하거나 또는 지연시키는 것을 의미한다. 질환, 병태 및 장애는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0058] 본 명세서에서 사용되는 용어 "프로드러그"는 생체내에서 생물학적으로 활성인 화합물로 대사되는 생물학적으로 불활성인 화합물을 지칭한다. 대사 반응의 비제한적인 예는 가수분해 및 환원을 포함한다. 본 발명의 화합물의 프로드러그는 임의의 헤테로원자를 에스터, 아마이드, 카바메이트, 카보네이트 에스터, 우레아, 이민, 엔아민, 포스페이트 에스터, 티오에스터, 설페이트, 설포아마이드, 아실옥시알킬 에스터, 다이설파이드 및 N-설포닐 이미네이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 고유한 프로드러그 모이어티 중 임의의 것으로 치환하는 것을 포함할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0059] 본 명세서에서 사용되는 용어 "실온"은 약 15°C 내지 28°C의 온도를 지칭한다.
- [0060] 본 명세서에서 사용되는 용어 "용매"는 고체, 액체 또는 기체를 용해시킬 수 있는 액체를 지칭한다. 용매의 비제한적인 예에는 실리콘, 유기 화합물, 물, 알코올, 이온성 액체 및 초임계 유체가 있다.
- [0061] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체" 및 "개체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 인간 또는 비인간 포유동물 또는 새를 지칭할 수 있다. 비인간 포유동물은, 예를 들어, 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 무린 포유동물과 같은 가축 및 반려동물을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 인간이다.
- [0062] 본 명세서에서 사용되는 용어 "실질적으로"는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 99.99% 또는 적어도 약 99.999% 이상 또는 100%의 대다수 또는 대부분을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "실질적으로 없는"은 물질의 양이 물질을 포함하는 조성물의 물질 특징에 영향을 미치지 않도록, 조성물이 물질의 약 0wt% 내지 약 5wt%, 또는 약 0wt% 내지 약 1wt%, 또는 약 5wt% 이하, 또는 약 4wt%, 3.5wt%, 3wt%, 2.5wt%, 2wt%, 1.5wt%, 1wt%, 0.9wt%, 0.8wt%, 0.7wt%, 0.6wt%, 0.5wt%, 0.4wt%, 0.3wt%, 0.2wt%, 0.1wt%, 0.01wt% 또는 약 0.001wt% 이하, 동일 또는 초과가 되도록 아무것도 없거나 또는 미미한 양을 가짐을 의미할 수 있다. 용어 "실질적으로 없는"은 조성물이 물질의 약 0wt% 내지 약 5wt%, 또는 약 0wt% 내지 약 1wt%, 또는 약 5wt% 이하, 또는 약 4.5wt%, 4wt%, 3.5wt%, 3wt%, 2.5wt%, 2wt%, 1.5wt%, 1wt%, 0.9wt%, 0.8wt%, 0.7wt%, 0.6wt%, 0.5wt%, 0.4wt%, 0.3wt%, 0.2wt%, 0.1wt%, 0.01wt% 또는 약 0.001wt% 이하 또는 약

0wt% 이하, 동일 또는 초과가 되도록 미미한 양을 가짐을 의미할 수 있다.

[0063] 본 명세서에 정의된 바와 같은 분자 또는 유기기와 함께 본 명세서에서 사용되는 용어 "치환된"은 그 안에 포함된 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 비수소 원자로 대체된 상태를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "작용기" 또는 "치환기"는 분자 또는 유기기 상에 치환될 수 있거나 또는 치환되는 기를 지칭한다. 치환기 또는 작용기의 예는 할로겐(예를 들어, F, Cl, Br 및 I); 하이드록시기, 알콕시기, 아릴옥시기, 아르알킬옥시기, 옥소(카보닐)기, 카복실산, 카복실레이트 및 카복실레이트 에스터를 포함하는 카복실기와 같은 기의 산소 원자; 티올기, 알킬 및 아릴 설파이드기, 설폭사이드기, 설편기, 설편일기 및 설편아마이드기와 같은 기의 황 원자; 아민, 하이드록시아민, 나이트릴, 나이트로기, N-옥사이드, 하이드라지드, 아자이드 및 엔아민과 같은 기의 질소 원자; 및 다양한 다른 기의 다른 헤테로원자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치환된 탄소(또는 다른) 원자에 결합될 수 있는 치환기의 비제한적인 예는 F, Cl, Br, I, OR, OC(O)N(R)₂, CN, NO, NO₂, ONO₂, 아지도, CF₃, OCF₃, R, O(옥소), S(티오노), C(O), S(O), 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, N(R)₂, SR, SOR, SO₂R, SO₂N(R)₂, SO₃R, C(O)R, C(O)C(O)R, C(O)CH₂C(O)R, C(S)R, C(O)OR, OC(O)R, C(O)N(R)₂, OC(O)N(R)₂, C(S)N(R)₂, (CH₂)₀₋₂N(R)C(O)R, (CH₂)₀₋₂N(R)N(R)₂, N(R)N(R)C(O)R, N(R)N(R)C(O)OR, N(R)N(R)CON(R)₂, N(R)SO₂R, N(R)SO₂N(R)₂, N(R)C(O)OR, N(R)C(O)R, N(R)C(S)R, N(R)C(O)N(R)₂, N(R)C(S)N(R)₂, N(COR)COR, N(OR)R, C(=NH)N(R)₂, C(O)N(OR)R 및 C(=NOR)R을 포함하되, R은 수소 또는 탄소계 모이어티일 수 있고; 예를 들어, R은 수소, (C₁-C₁₀₀) 하이드로카빌, 알킬, 아실, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬일 수 있거나; 또는 질소 원자 또는 인접한 질소 원자에 결합된 2개의 R기는 질소 원자 또는 원자와 함께 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다.

[0064] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 작용제 또는 화합물을 대상체에게 투여함으로써 대상체가 경험하는 질환 또는 병태의 증상의 빈도 또는 중증도를 감소시키는 것을 의미한다.

[0065] 달리 언급하지 않는 한, 2개의 치환기가 함께 취해져 지정된 수의 고리 원자를 갖는 고리를 형성하는 경우(예를 들어, R²와 R³은 이들이 부착된 질소와 함께 취해져 3개 내지 7개의 고리 구성원을 갖는 고리를 형성함), 고리는 탄소 원자 및 선택적으로 하나 이상(예를 들어, 1개 내지 3개)의 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 추가적인 헤테로원자를 가질 수 있다. 고리는 포화되거나 또는 부분적으로 포화될 수 있고, 선택적으로 치환될 수 있다.

[0066] 용어 또는 이들의 접두사 어근 중 하나가 치환기 이름에 나타날 때마다, 해당 이름은 본 명세서에 제공된 제한 사항을 포함하는 것으로 해석된다. 예를 들어, 용어 "알킬" 또는 "아릴" 또는 이들의 접두사 어근 중 하나가 치환기(예를 들어, 아릴알킬, 알킬아미노) 이름에 나타날 때마다, 해당 이름은 본 명세서의 다른 곳에서 "알킬" 및 "아릴"에 대해 각각 주어진 제한 사항을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0067] 설명

[0068] 단기간 작용하는 5-HT_{2A} 효능제에 대한 긴급한 충족되지 않은 요구가 있다. 현재 임상 개발 중인 최적 표준(gold standard) 5-HT_{2A} 효능제는 실로시빈(Psilocybin)이며, 이의 지속 시간은 5시간 내지 8시간이다. 실로시빈과 같은 5-HT_{2A} 효능제에 의해 유발된(이의 활성 대사산물인 실로신을 통해) 정신활성 경험(급성 주관적 효과)는 환자에게 강렬한 심리적 경험이 될 수 있다. 이 기간으로 인해 환자에 대한 이 약제의 접근이 제한될 위험이 있으며, 임상의가 치료할 수 있는 환자의 수에 제한이 가해진다. 또한, 대부분의 치료 적응증에서 임상적 이점을 얻기 위해 더 긴 기간이 필요할 것 같지 않다. 예를 들어, 비정형 속효성 항우울제인 케타민도 또한 강력한 정신활성 효과를 유발하지만, 작용 시간은 1시간이다. 따라서, 5시간 내지 8시간의 경험은 임상 결과에 불필요할 가능성이 높다. 마찬가지로, 실로시빈 및 다른 5-HT_{2A} 효능제의 정신활성 효과가 강렬할 수 있으므로, 투여 중에 의사 또는 다른 간병인이 환자를 모니터링할 필요가 있다. 목적하는 임상 활성을 유지하는 짧은 기간의 5-HT_{2A} 효능제는 환자와 간병인에게 더 큰 편의성을 제공할 수 있다.

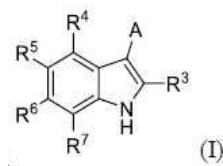
[0069] 이전에 연구된 수많은 플루오린화 트립타민은 5-HT_{2A} 효능제와 관련된 전형적인 정신활성이 부족하거나 또는 감소하는 것으로 나타났다. 이에 대한 가장 명확하고 및 가장 강력한 예는 6-플루오로-N,N-다이에틸트립타민(6-F-DET)이고, 이는 인간에서 테스트되었으며 실로시빈과 같은 환각 유발성 5-HT_{2A} 효능제의 특징적인 정신활성 효과

가 부족한 것으로 밝혀졌다. 이와 같이, 6-F-DET는 일부 생리학적 효과를 유도하지만 환각성 5-HT_{2A} 효능제에서 볼 수 있는 강력한 심리적 효과는 유도하지 않기 때문에 임상 연구에서 불활성 대조군으로서 사용되었다. 다른 연구는 플루오린화 다이메틸 트립타민(DMT) 유사체를 비환각 유발성 시냅스생성 조절제로 설명하였다. DMT 유사체의 지속 시간은 일반적으로 30분 미만으로 짧으며, 이는 주요 우울 장애, 외상후 스트레스 장애 및 약물 사용 장애와 같은 질환 상태에서 장기간 효능을 발휘하기에는 너무 짧을 수 있다. DMT 및 이의 유사체 중 상당수는 경구 활성도 부족하다. 본 발명의 플루오린화 화합물은 5-HT_{2A} 수용체 효능제로서 작용하고 실로시빈과 같은 장기간 작용하는 5-HT_{2A} 효능제와 비슷한 정신활성 효과를 유도하지만, 작용 지속 시간은 감소한다. 인돌 고리의 주요 부위에서의 플루오린 치환은 높은 5-HT_{2A} 효능을 유지하고 강력한 정신활성 효과를 제공할 수 있다.

[0070] 첨가된 플루오린의 중요성 외에도, 여기서 발견된 *N*-알킬 아민 치환기는 결합 프로파일, 생체이용률, 반감기 및 이에 따른 효능, 부작용 프로파일 및 고전적인 5-HT_{2A} 매개성 정신활성 효과의 지속 시간을 포함하여 목적하는 약리학적 활성을 조정할 수 있도록 화합물의 약동학을 고유하게 조절한다. 몇몇 경우에, 5-HT_{2A} 트립타민 SAR에 완전히 새로운 비대칭 *N,N*-다이알킬 아민 치환은 약력학적 활성과 작용 지속 시간과 같은 목적하는 약동학 사이의 균형을 최적화하는 고유한 전략을 제공한다.

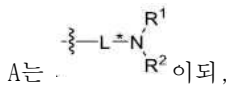
[0071] 화합물

[0072] 일 양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체를 제공한다:



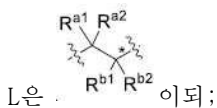
[0073]

[0074] 식 중,



[0075] A는

[0076] *는 L과 N(R¹)(R²) 사이의 결합을 나타내고;



[0077] L은

[0078] R^{a1} 및 R^{a2}는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁-C₆ 알콕시 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0079] 또는 R^{a1}과 R^{a2}는 결합하여 카보닐(C=O)을 형성할 수 있고;

[0080] R^{b1} 및 R^{b2}는 각각 독립적으로 H 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0081] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₈ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알켄일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0082] R¹과 R²는 동일하지 않고, 그리고

[0083] R¹ 및 R² 중 하나는 R^{a1}, R^{a2}, R^{b1} 및 R^{b2} 중 하나와 결합하여 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 헤테로사이클릴을 형성할 수 있다,

[0084] 단, R¹ 및 R² 중 하나가 R^{b1} 또는 R^{b2}와 결합하여 5원 고리를 형성하고 R⁵가 F이면, R⁴, R⁶ 및 R⁷은 중 적

어도 하나는 H가 아니거나, 또는 R^1 및 R^2 중 하나가 R^{b1} 또는 R^{b2} 와 결합하여 입체중심을 형성하면, 화합물은 하나의 입체이성질체로 본질적으로 이루어지고;

[0085] R^3 은 H, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0086] R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, SR^A , 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0087] R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 F이고;

[0088] 각각의 R^A 는 독립적으로 H, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(=O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴), $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬)) $_2$, $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))(OH), $-P(=O)(OH)_2$, $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2O(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2NH(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0089] 각각의 R^B 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_2-C_6 알켄일, 벤질, 나프틸, C_2-C_9 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0090] 동위이성질체는 R^1 또는 R^2 에 F¹⁸을 포함하지 않는다.

[0091] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 N-에틸-N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민이 아니다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민이 아니다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 N-에틸-N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민이 아니다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 N-에틸-N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민이 아니다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 N-에틸-2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민이 아니다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 N-에틸-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민이 아니다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 N-에틸-2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민이 아니다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 N-에틸-2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민이 아니다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (R)-4-플루오로-3-((1-(메틸-d3)피롤리딘-2-일)메틸-d2)-1H-인돌이 아니다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (R)-4-플루오로-3-((1-(메틸-d3)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌이 아니다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (R)-4-플루오로-3-(피롤리딘-2-일메틸-d2)-1H-인돌이 아니다. 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 (S)-4-플루오로-3-((1-(메틸-d3)피롤리딘-2-일)메틸-d2)-1H-인돌이 아니다.

[0092] 소정의 실시형태에서,

[0093] (a) R^1 은 에틸이고, R^2 는 *m*-프로필이거나,

[0094] (b) R^1 은 *m*-프로필이고, R^2 는 에틸이거나,

[0095] (c) R^1 은 메틸이고, R^2 는 에틸이거나, 또는

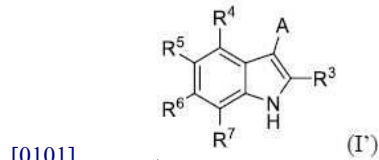
[0096] (d) R^1 은 에틸이고, R^2 는 메틸인 것

[0097] 중 하나가 적용되면, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 2개 이하가 H이다.

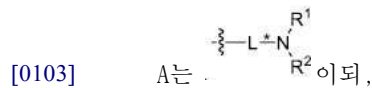
[0098] 소정의 실시형태에서, R^1 이 n -뷰틸이면, R^2 는 4-플루오로뷰틸이 아니다. 소정의 실시형태에서, R^2 가 n -뷰틸이면, R^1 은 4-플루오로뷰틸이 아니다. 소정의 실시형태에서, R^1 이 n -뷰틸이면, R^2 는 C_4 플루오로알킬이 아니다. 소정의 실시형태에서, R^2 가 n -뷰틸이면, R^1 은 C_4 플루오로알킬이 아니다.

[0099] 소정의 실시형태에서, R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 적어도 2개는 F이다.

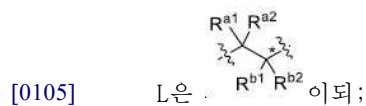
[0100] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I')의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체이다:



[0102] 식 중,



[0104] *는 L과 $N(R^1)(R^2)$ 사이의 결합을 나타내고;



[0106] R^{a1} 및 R^{a2} 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C_1 - C_6 알콕시 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[0107] 또는 R^{a1} 과 R^{a2} 는 결합하여 카보닐($C=O$)을 형성할 수 있고;

[0108] R^{b1} 및 R^{b2} 는 각각 독립적으로 H 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0109] R^3 은 H, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_8 알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0110] R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, SR^A , 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되,

[0111] R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 F이고;

[0112] 각각의 R^A 는 독립적으로 H, C_1 - C_6 할로알킬, C_2 - C_6 알킨일, C_1 - C_6 알킬, $-C(=O)C_1$ - C_6 알킬, $-C(=O)C_6$ - C_{10} 아릴, $-C(=O)NH(C_1$ - C_6 알킬), $-C(=O)NH(C_6$ - C_{10} 아릴), $-C(=O)N(C_1$ - C_6 알킬) $_2$, $-C(=O)N(C_1$ - C_6 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴), $-C(=O)O(C_1$ - C_6 알킬), $-C(=O)O(C_6$ - C_{10} 아릴), $-P(=O)(O(C_1$ - C_6 알킬)) $_2$, $-P(=O)(O(C_1$ - C_6 알킬))(OH), $-P(=O)(OH)$ $_2$, $-S(=O)_2O(C_6$ - C_{10} 아릴), $-S(=O)_2O(C_1$ - C_6 알킬), $-S(=O)_2O(C_6$ - C_{10} 아릴), $-S(=O)_2NH(C_1$ - C_6 알킬), $-S(=O)_2NH(C_6$ - C_{10} 아릴), $-S(=O)_2N(C_1$ - C_6 알킬)(C_1 - C_6 알킬) 및 $-S(=O)_2N(C_1$ - C_6 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0113] 각각의 R^B 는 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_3 할로알킬, C_2 - C_6 알켄일, 벤질, 나프틸, C_2 - C_9 헤테로아릴 및 페닐

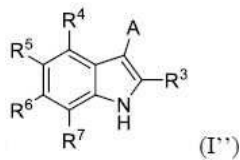
로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

다음 중 하나가 적용된다:

[0115] (a) R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 메틸이고; (b) R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 메틸이고; (c) R^1 은 *sec*-뷰틸이고, R^2 는 메틸이고; (d) R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 *n*-프로필이고; (e) R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 알릴이고; (f) R^1 은 메틸이고, R^2 는 *n*-프로필이고; (g) R^1 은 메틸이고, R^2 는 *sec*-뷰틸이고; (h) R^1 은 *n*-프로필이고, R^2 는 *sec*-뷰틸이고; (i) R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 *sec*-뷰틸이고; (j) R^1 은 알릴이고, R^2 는 *sec*-뷰틸이고; (k) R^1 은 알릴이고, R^2 는 메틸이고; (l) R^1 은 알릴이고, R^2 는 *n*-프로필이고; (m) R^1 은 아이소프로필이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (n) R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 프로파르길이고; (o) R^1 은 메틸이고, R^2 는 2-사이클로프로필에트-2-일이고; (p) R^1 은 메틸이고, R^2 는 3-티에탄일이고; (q) R^1 은 메틸이고, R^2 는 사이클로뷰틸이고; (r) R^1 은 *n*-프로필이고, R^2 는 사이클로뷰틸이고; (s) R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 사이클로뷰틸이고; (t) R^1 은 알릴이고, R^2 는 사이클로뷰틸이고; (u) R^1 은 메틸이고, R^2 는 아이소-뷰틸이고; (v) R^1 은 사이클로뷰틸이고, R^2 는 메틸이고; (w) R^1 은 메틸이고, R^2 는 알릴이고; (x) R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 아이소-뷰틸이고; (y) R^1 은 메틸이고, R^2 는 사이클로뷰틸이고; (z) R^1 은 메틸이고, R^2 는 사이클로뷰틸이고; (aa) R^1 은 프로필이고, R^2 는 사이클로뷰틸이고; (ab) R^1 은 아이소프로필이고, R^2 는 사이클로뷰틸이고; (ac) R^1 은 1,2-다이메틸프로필이고, R^2 는 사이클로뷰틸이고; (ad) R^1 은 사이클로프로필이고, R^2 는 사이클로뷰틸이고; (ae) R^1 은 1-메틸프로필이고, R^2 는 사이클로뷰틸이고; (af) R^1 은 아이소프로필이고, R^2 는 메틸사이클로뷰틸이고; (ag) R^1 은 메틸이고, R^2 는 1,2-다이메틸프로필이고; (ah) R^1 은 메틸이고, R^2 는 1-메틸알릴이고; (ai) R^1 은 프로파르길이고, R^2 는 프로필이고; (aj) R^1 은 프로파르길이고, R^2 는 1-메틸프로필이고; (ak) R^1 은 사이아노메틸이고, R^2 는 프로필이고; (al) R^1 은 사이아노메틸이고, R^2 는 1-메틸프로필이고; (am) R^1 은 메틸이고, R^2 는 사이클로프로필메틸이고; (an) R^1 은 메틸이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (ao) R^1 은 메틸이고, R^2 는 프로파르길이고; (ap) R^1 은 메틸이고, R^2 는 프로필이고; (aq) R^1 은 메틸이고, R^2 는 아이소-뷰틸이고; (ar) R^1 은 메틸이고, R^2 는 3-티에탄일이고; (as) R^1 은 메틸이고, R^2 는 사이클로프로필에트-2-일이고; (at) R^1 은 메틸이고, R^2 는 사이클로프로필메틸이고; (au) R^1 은 메틸이고, R^2 는 1,2-다이메틸프로필이고; (av) R^1 은 메틸이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (aw) R^1 은 프로필이고, R^2 는 아이소-뷰틸이고; (ax) R^1 은 프로필이고, R^2 는 3-티에탄일이고; (ay) R^1 은 프로필이고, R^2 는 사이클로프로필에트-2-일이고; (az) R^1 은 프로필이고, R^2 는 사이클로프로필메틸이고; (ba) R^1 은 프로필이고, R^2 는 1,2-다이메틸프로필이고; (bb) R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 3-티에탄일이고; (bc) R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 사이클로프로필에트-2-일이고; (bd) R^1 은 뷰트-2-일이고, R^2 는 사이클로프로필이고; (be) R^1 은 뷰트-2-일이고, R^2 는 아이소-뷰틸이고; (bf) R^1 은 뷰트-2-일이고, R^2 는 3-티에탄일이고; (bg) R^1 은 뷰트-2-일이고, R^2 는 사이클로프로필에트-2-일이고; (bh) R^1 은 뷰트-2-일이고, R^2 는 사이클로프로필메틸이고; (bi) R^1 은 뷰트-2-일이고, R^2 는 1,2-다이메틸프로필이고; (bj) R^1 은 뷰트-2-일이고, R^2 는 1-메틸알릴이고; (bk) R^1 은 사이클로프로필이고, R^2 는 알릴이고; (bl) R^1 은 사이클로프로필이고, R^2 는 아이소-뷰틸이고; (bm) R^1 은 사이클로프로필이고, R^2 는 3-티에탄일이고; (bn) R^1 은 사이클로프로필이고, R^2 는 사이클로프로필메틸이고; (bo) R^1 은 사이클로프로필이고, R^2 는 사이클로프로필에트-2-일이고; (bp) R^1 은 사이클로프로필이고, R^2 는 1,2-다이메틸프로필이고; (bq) R^1 은 사이클로프로필이고, R^2 는 1-메틸알릴이고; (br) R^1 은 사이클로프로필이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (bs) R^1 은 사이클로프로필이고, R^2 는 프로파르길이고; (bt) R^1 은 사이클로뷰틸이고, R^2 는 알릴이고; (bu) R^1 은 사이클로뷰틸이고, R^2 는 아이소-뷰틸이고; (bv) R^1 은 사이클로뷰틸이고, R^2 는 3-티에탄일이고; (bw) R^1 은 사이클로뷰틸이고, R^2 는 사이클로프로필메틸이고; (bx) R^1 은 사이클로뷰틸이고, R^2 는 사이클로프로필에트-2-일이고; (by) R^1 은 사이클로뷰틸이고, R^2 는 1,2-다이메틸프로필

고; (bz) R^1 은 사이클로부틸이고, R^2 는 1-메틸알릴이고; (ca) R^1 은 사이클로부틸이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (cb) R^1 은 사이클로부틸이고, R^2 는 프로파르길이고; (cc) R^1 은 아이소-부틸이고, R^2 는 알릴이고; (cd) R^1 은 아이소-부틸이고, R^2 는 3-티에탄일이고; (ce) R^1 은 아이소-부틸이고, R^2 는 사이클로프로필메틸이고; (cf) R^1 은 아이소-부틸이고, R^2 는 사이클로프로필에트-2-일이고; (cg) R^1 은 아이소-부틸이고, R^2 는 1,2-다이메틸프로필이고; (ch) R^1 은 아이소-부틸이고, R^2 는 1-메틸알릴이고; (ci) R^1 은 아이소-부틸이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (cj) R^1 은 아이소-부틸이고, R^2 는 프로파르길이고; (ck) R^1 은 알릴이고, R^2 는 아이소-부틸이고; (cl) R^1 은 알릴이고, R^2 는 3-티에탄일이고; (cm) R^1 은 알릴이고, R^2 는 사이클로프로필메틸이고; (cn) R^1 은 알릴이고, R^2 는 사이클로프로필에트-2-일이고; (co) R^1 은 알릴이고, R^2 는 1,2-다이메틸프로필이고; (cp) R^1 은 알릴이고, R^2 는 1-메틸알릴이고; (cq) R^1 은 알릴이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (cr) R^1 은 알릴이고, R^2 는 프로파르길이고; (cs) R^1 은 3-티에탄일이고, R^2 는 사이클로프로필메틸이고; (ct) R^1 은 3-티에탄일이고, R^2 는 사이클로프로필에트-2-일이고; (cu) R^1 은 3-티에탄일이고, R^2 는 1,2-다이메틸프로필이고; (cv) R^1 은 3-티에탄일이고, R^2 는 1-메틸알릴이고; (cw) R^1 은 3-티에탄일이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (cx) R^1 은 3-티에탄일이고, R^2 는 프로파르길이고; (cy) R^1 은 사이클로프로필에트-2-일이고, R^2 는 사이클로프로필메틸이고; (cz) R^1 은 사이클로프로필에트-2-일이고, R^2 는 1,2-다이메틸프로필이고; (da) R^1 은 사이클로프로필에트-2-일이고, R^2 는 1-메틸알릴이고; (db) R^1 은 사이클로프로필에트-2-일이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (dc) R^1 은 사이클로프로필에트-2-일이고, R^2 는 프로파르길이고; (dd) R^1 은 사이클로프로필메틸이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (de) R^1 은 사이클로프로필메틸이고, R^2 는 프로파르길이고; (df) R^1 은 1,2-다이메틸프로필이고, R^2 는 1-메틸알릴이고; (dg) R^1 은 1,2-다이메틸프로필이고, R^2 는 프로파르길이고; (dh) R^1 은 1,2-다이메틸프로필이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (di) R^1 은 1-메틸알릴이고, R^2 는 사이아노메틸이고; (dj) R^1 은 1-메틸알릴이고, R^2 는 프로파르길이고; 또는 (dk) R^1 은 프로파르길이고, R^2 는 사이아노메틸이다.

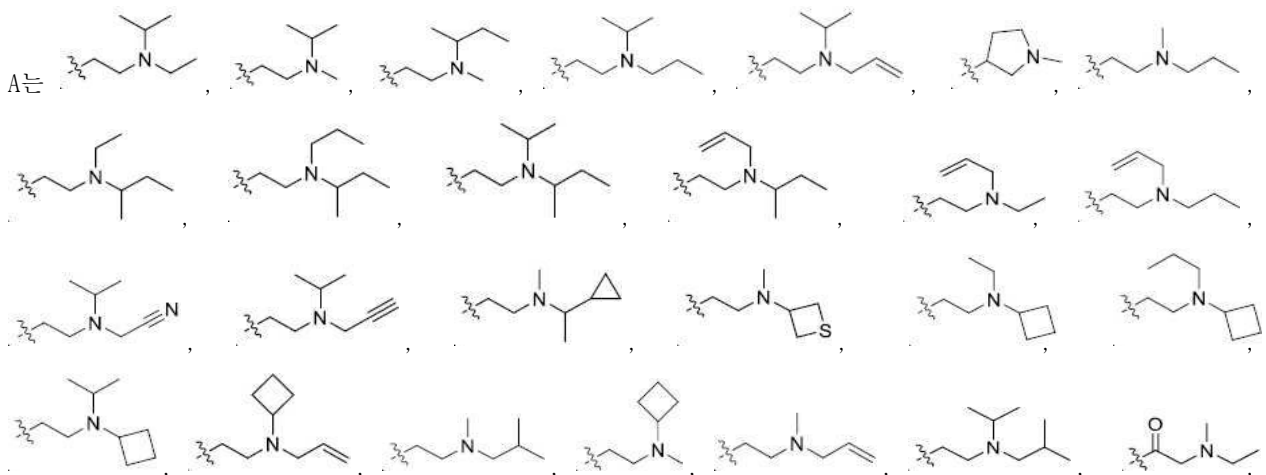
[0116] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I'')의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체이다:

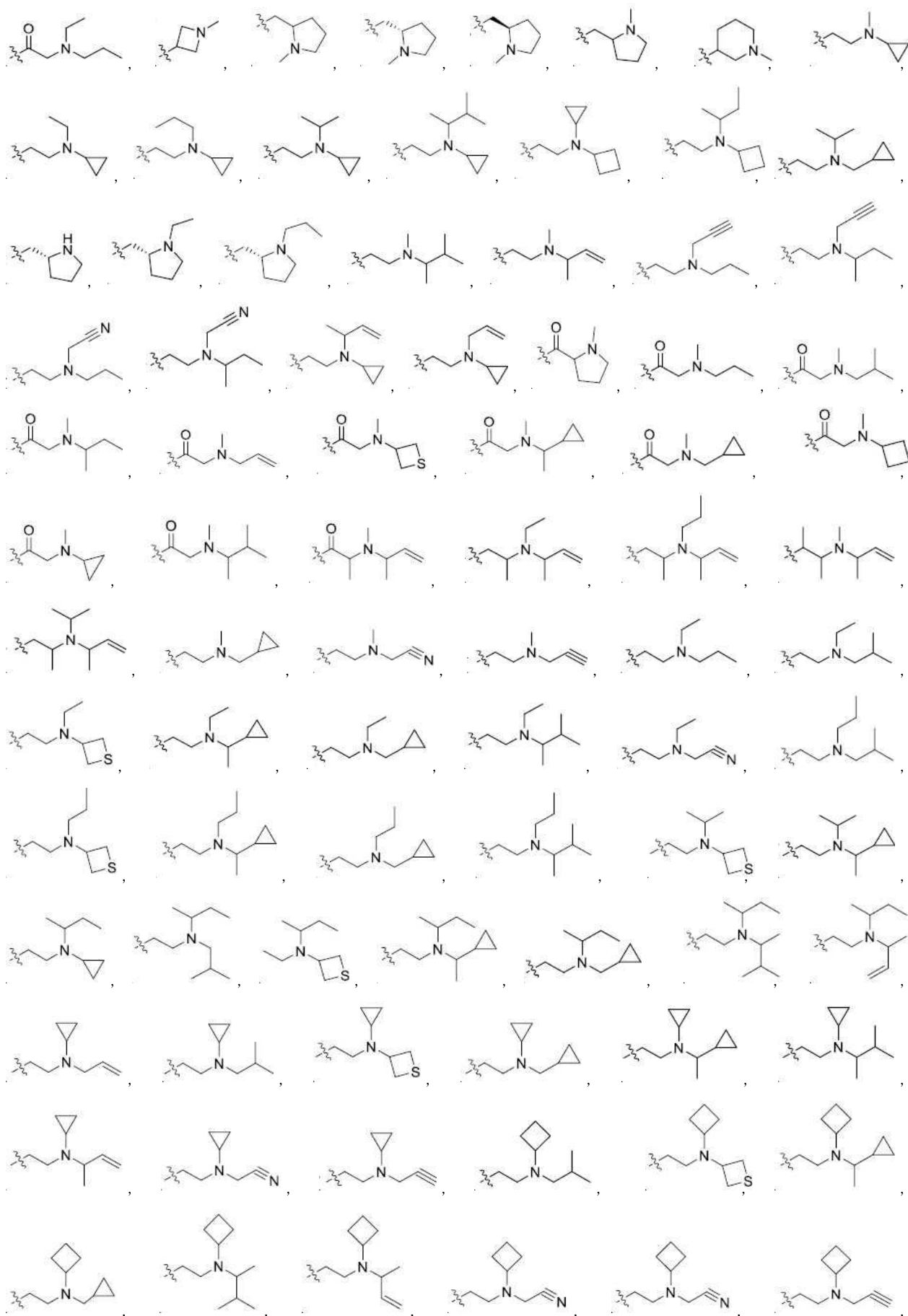


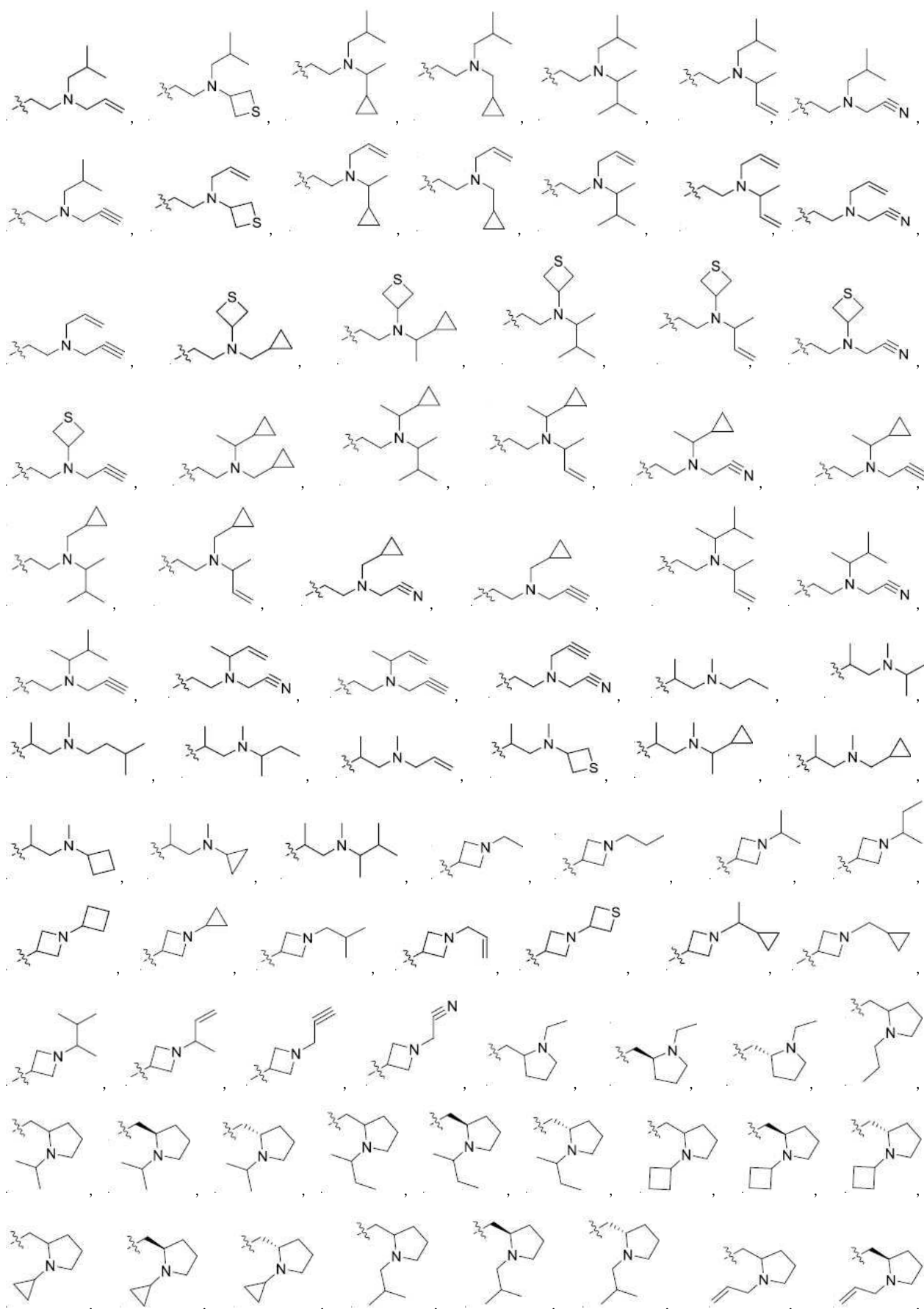
[0117]

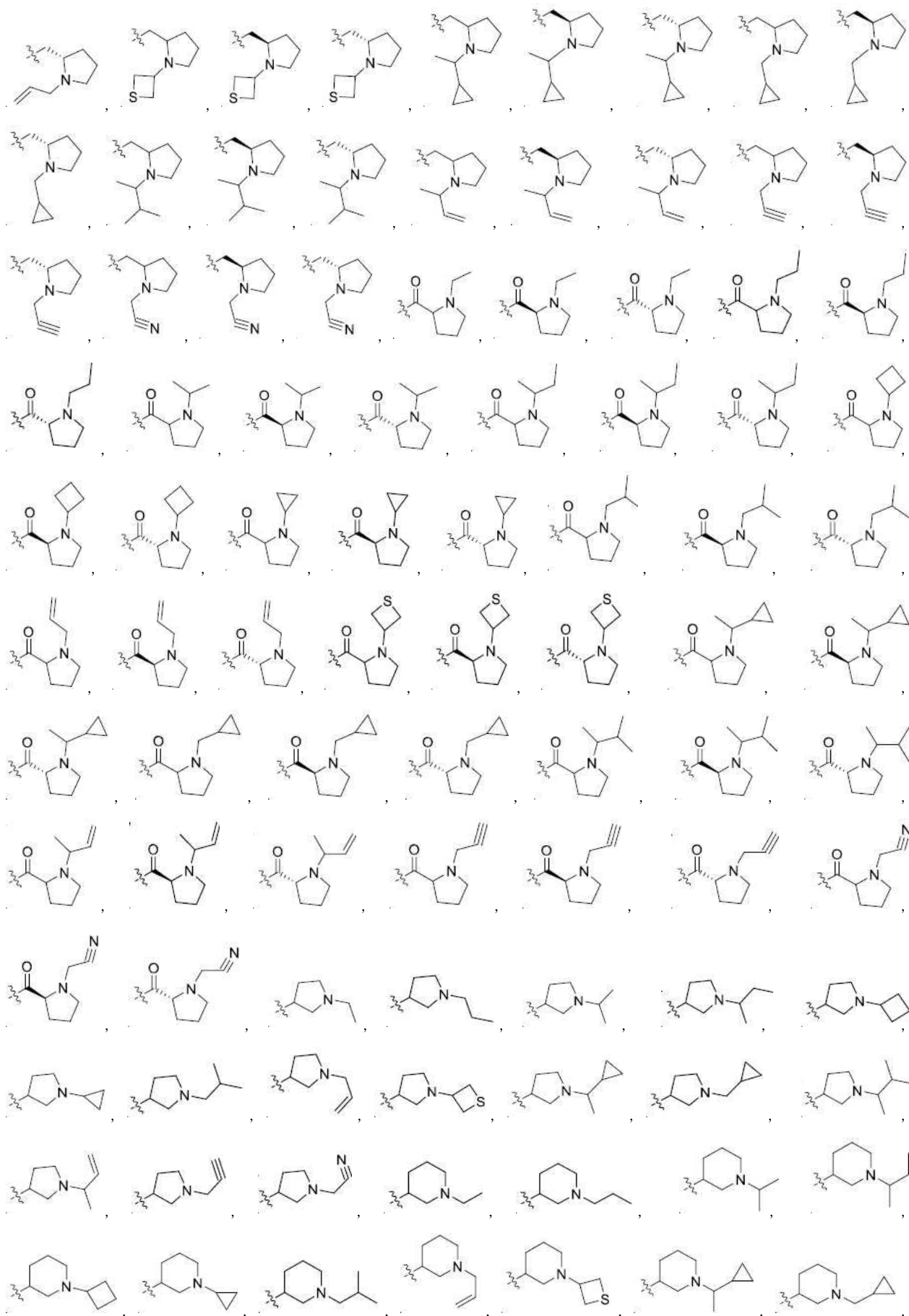
[0118] 식 중,

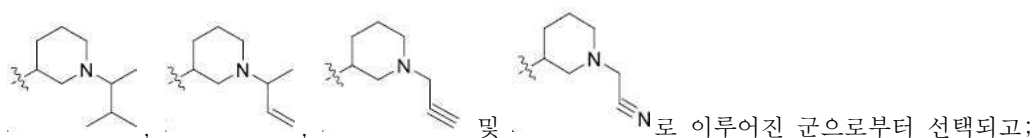
[0119]











[0120] R^3 은 H, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

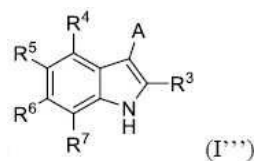
[0121] R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, SR^A , 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0122] R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 F이고;

[0123] 각각의 R^A 는 독립적으로 H, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(=O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴), $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬)) $_2$, $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))(OH), $-P(=O)(OH)_2$, $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2O(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2NH(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

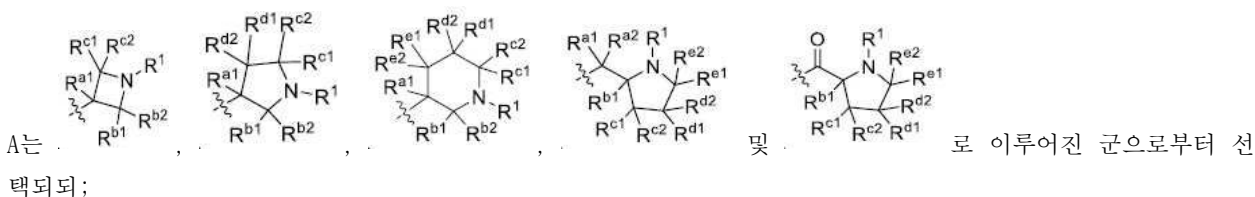
[0124] 각각의 R^B 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_2-C_6 알켄일, 벤질, 나프틸, C_2-C_9 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0125] 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I''')의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체이다:



[0126]

[0127] 식 중,



[0129] R^{a1} 및 R^{a2} 는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_6 알콕시 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0130] R^{b1} 및 R^{b2} 는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0131] R^{c1} , R^{c2} , R^{d1} , R^{d2} , R^{e1} 및 R^{e2} 는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0132] R^1 은 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_8

헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알켄일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0133] R³은 H, 할로겐, 선택적으로 치환된 C₁-C₈ 알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알켄일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0134] R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A, N(R^A)(R^B), SR^A, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0135] R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 중 적어도 하나는 F이고;

[0136] 각각의 R^A는 독립적으로 H, C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알킨일, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)C₁-C₆ 알킬, -C(=O)C₆-C₁₀ 아릴, -C(=O)NH(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)NH(C₆-C₁₀ 아릴), -C(=O)N(C₁-C₆ 알킬)₂, -C(=O)N(C₁-C₆ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴), -C(=O)O(C₁-C₆ 알킬), -C(=O)O(C₆-C₁₀ 아릴), -P(=O)(O(C₁-C₆ 알킬))₂, -P(=O)(O(C₁-C₆ 알킬))(OH), -P(=O)(OH)₂, -S(=O)₂O(C₆-C₁₀ 아릴), -S(=O)₂O(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂O(C₆-C₁₀ 아릴), -S(=O)₂NH(C₁-C₆ 알킬), -S(=O)₂NH(C₆-C₁₀ 아릴), -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)(C₁-C₆ 알킬) 및 -S(=O)₂N(C₁-C₆ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0137] 각각의 R^B는 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, C₂-C₆ 알켄일, 벤질, 나프틸, C₂-C₉ 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0138] 소정의 실시형태에서, R¹은 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이고, R²는 선택적으로 치환된 분지형 C₃-C₈ 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 메틸, 알릴 및 *n*-프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고, R²는 선택적으로 치환된 분지형 C₃-C₈ 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 C₁-C₃ 알킬이고, R²는 아이소-프로필, *sec*-부틸, 아이소-부틸, 1,2-다이메틸프로필, 메틸알릴 및 2-메틸알릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R¹은 메틸, 알릴 및 *n*-프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고, R²는 아이소-프로필, *sec*-부틸, 아이소-부틸, 1,2-다이메틸프로필, 메틸알릴 및 2-메틸알릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0139] 소정의 실시형태에서, R¹은 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이고, R²는 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 메틸, 알릴 및 *n*-프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고, R²는 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이고, R²는 사이클로프로필 및 사이클로부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R¹은 메틸, 알릴 및 *n*-프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고, R²는 사이클로프로필 및 사이클로부틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0140] 소정의 실시형태에서, R¹은 선택적으로 치환된 알콕시이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 선택적으로 치환된 C₁-C₈ 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 에틸이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 *n*-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 아이소-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 *sec*-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 아이소-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 *n*-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 사이클로프로필메틸이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 메틸사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 사이클로프로필에틸이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 2-사이클로프로필에트-2-일이다. 소정의 실시형태에서, R¹은 사이클로부틸이다. 소정의 실시형태에서, R¹은

2-티에탄일이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 3-티에탄일이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 2-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 3-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 알릴메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 프로파르길이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 사이아노메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 2-하이드록시에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 및 2-메톡시에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 1,2-다이메틸프로필이다.

[0141]

소정의 실시형태에서, R^2 는 선택적으로 치환된 알콕시이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 n -프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 아이소-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 *sec*-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 아이소-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 n -부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 사이클로프로필메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 메틸사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 사이클로프로필에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 2-사이클로프로필에트-2-일이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 사이클로부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 2-티에탄일이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 3-티에탄일이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 2-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 3-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 알릴메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 프로파르길이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 사이아노메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 2-하이드록시에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 및 2-메톡시에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^2 는 1,2-다이메틸프로필이다.

[0142]

소정의 실시형태에서, R^3 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 페닐이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 벤질이다.

[0143]

소정의 실시형태에서, R^4 는 H, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, SR^A , 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, SR^A , 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0144]

R^5 , R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 F이다.

[0145]

소정의 실시형태에서, R^4 는 H이고, R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, SR^A , 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0146]

R^5 , R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 F이다.

[0147]

소정의 실시형태에서, R^4 는 C_1-C_6 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 H이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 F이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 OH이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 OMe이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 Cl이다.

[0148]

소정의 실시형태에서, R^5 는 C_1-C_6 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 H이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 F

이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 OR^A , $N(R^A)(R^B)$ 및 SR^A 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R^5 OH이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 OMe이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 Cl이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 Me이다.

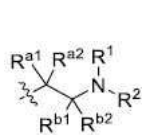
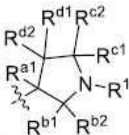
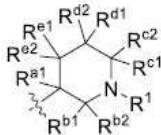
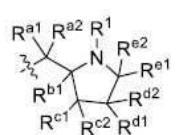
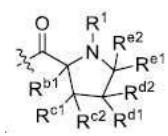
[0149] 소정의 실시형태에서, R^6 는 C_1-C_6 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^6 는 H이다. 소정의 실시형태에서, R^6 는 F이다. 소정의 실시형태에서, R^6 는 OH이다. 소정의 실시형태에서, R^6 는 OMe이다. 소정의 실시형태에서, R^6 는 Cl이다. 소정의 실시형태에서, R^6 는 Me이다.

[0150] 소정의 실시형태에서, R^7 는 C_1-C_6 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^7 는 H이다. 소정의 실시형태에서, R^7 는 F이다. 소정의 실시형태에서, R^7 는 OH이다. 소정의 실시형태에서, R^7 는 OMe이다. 소정의 실시형태에서, R^7 는 Cl이다. 소정의 실시형태에서, R^7 는 Br이다. 소정의 실시형태에서, R^7 는 Me이다.

[0151] 소정의 실시형태에서, R^4 는 F이고, R^5 , R^6 및 R^7 는 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 F이고, R^4 , R^6 및 R^7 는 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^7 는 F이고, R^4 , R^5 및 R^6 는 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 F이고, R^6 및 R^7 는 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^4 및 R^6 는 각각 F이고, R^5 및 R^7 는 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^4 및 R^7 는 각각 F이고, R^5 및 R^6 는 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^5 및 R^6 는 각각 F이고, R^4 및 R^7 는 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^5 및 R^7 는 각각 F이고, R^4 및 R^6 는 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^6 및 R^7 는 각각 F이고, R^4 및 R^5 는 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 OMe이고, R^7 는 F이고, R^4 및 R^6 는 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^5 , R^6 및 R^7 는 각각 F이고, R^4 는 H이다.

[0152] 소정의 실시형태에서, R^4 및 R^6 는 각각 H이다.

[0153] 소정의 실시형태에서, L은  이다. 소정의 실시형태에서, L은  이다. 소정의 실시형태에서, L은  이다.

[0154] 소정의 실시형태에서, A는 , , , ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고, 그리고

[0155] 식 중,

[0156] R^{c1} , R^{c2} , R^{d1} , R^{d2} , R^{e1} 및 R^{e2} 는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0157] 소정의 실시형태에서, R^{a1} , R^{a2} , R^{b1} , R^{b2} , R^{c1} , R^{c2} , R^{d1} , R^{d2} , R^{e1} , R^{e2} , R^{f1} 및 R^{f2} 는 각각, 존재하는 경우, H이다.

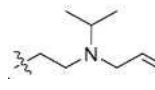
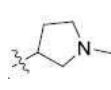
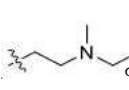
[0158] 소정의 실시형태에서, R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 sec-부틸이고, R^2 는 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 n-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 아이소-프로필이고, R^2 는 알틸이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 메틸이고, R^2 는 에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^1 은 메틸이고, R^2 는 n-프로필이다. 소정의 실시형

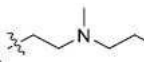
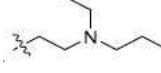
[illegible]

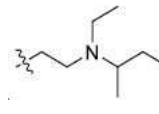
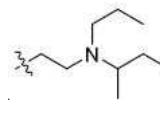
[illegible]

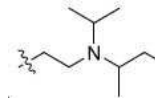
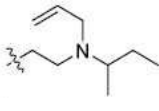
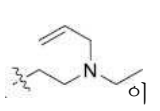
[0159]

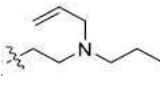
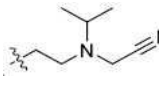
소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

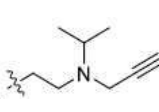
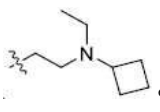
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다.

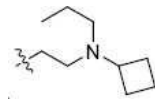
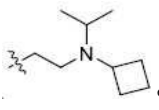
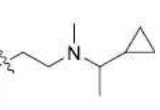
소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형

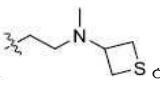
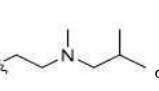
태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

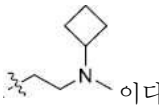
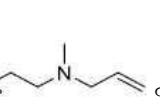
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이

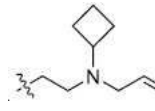
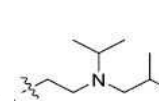
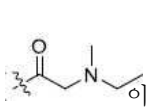
다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실

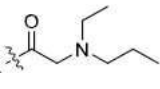
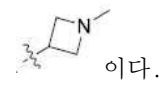
시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

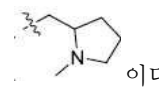
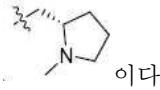
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이

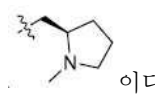
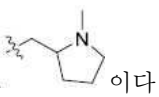
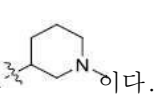
다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시

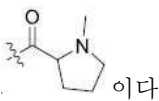
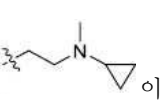
형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

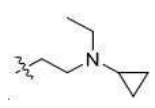
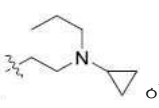
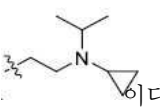
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이

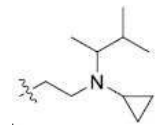
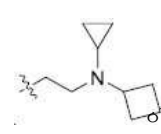
다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태

에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의

실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다.

소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에

[illegible]

실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서,

A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는


 이다. 소정의 실시형태에서, A는
 
 이다. 소정의 실시형태에서, A는
 

이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시

시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 

다. 소정의 실시형태에서, A는  이다. 소정의 실시형태에서, A는  이다. 소정의 실시

형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는


 이다. 소정의 실시형태에서, A는
 
 이다. 소정의 실시형태에서, A는
 

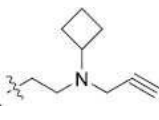
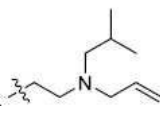
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시

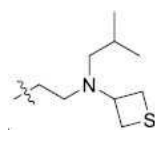
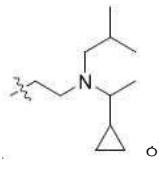
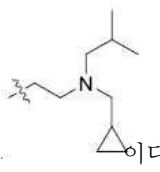
시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A

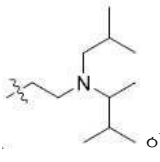
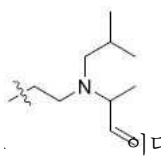

 이다. 소정의 실시형태에서, A는
 
 이다. 소정의 실시형태에서, A는

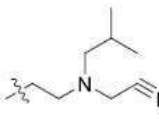
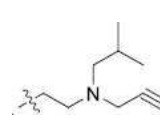

 이다. 소정의 실시형태에서, A는  이다. 소정의 실시형태에서, A는  이다.

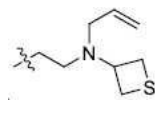
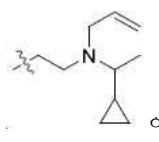
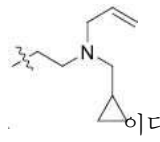
소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형

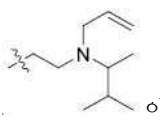
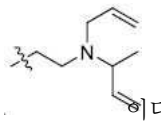
태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

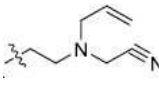
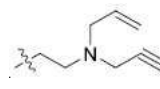
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다.

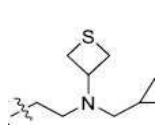
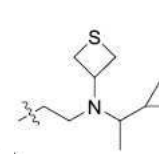
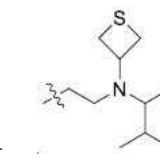
소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에

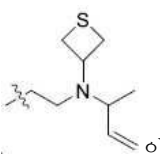
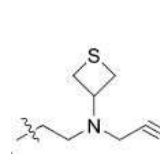
서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

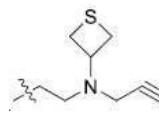
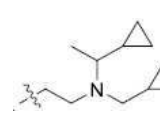
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다.

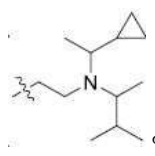
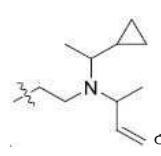
소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에

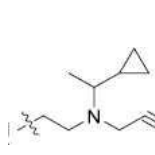
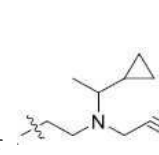
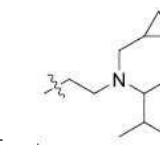
서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

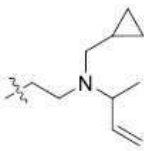
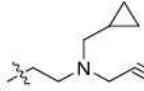
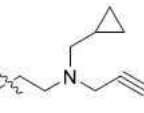
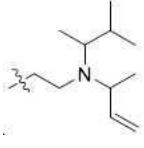
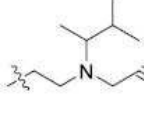
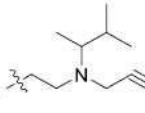
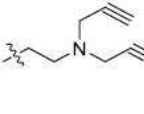
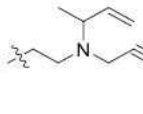
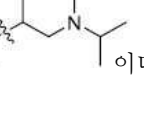
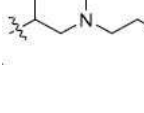
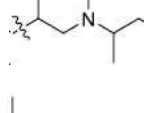
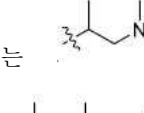
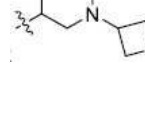
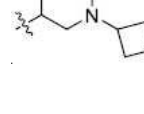
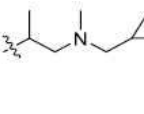
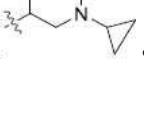
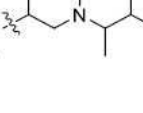
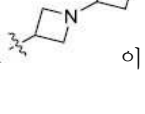
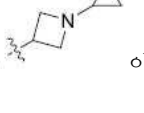
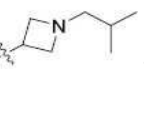
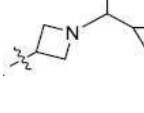
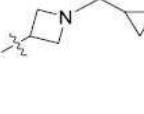
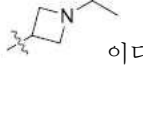
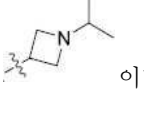
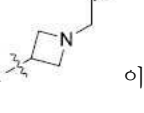
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이

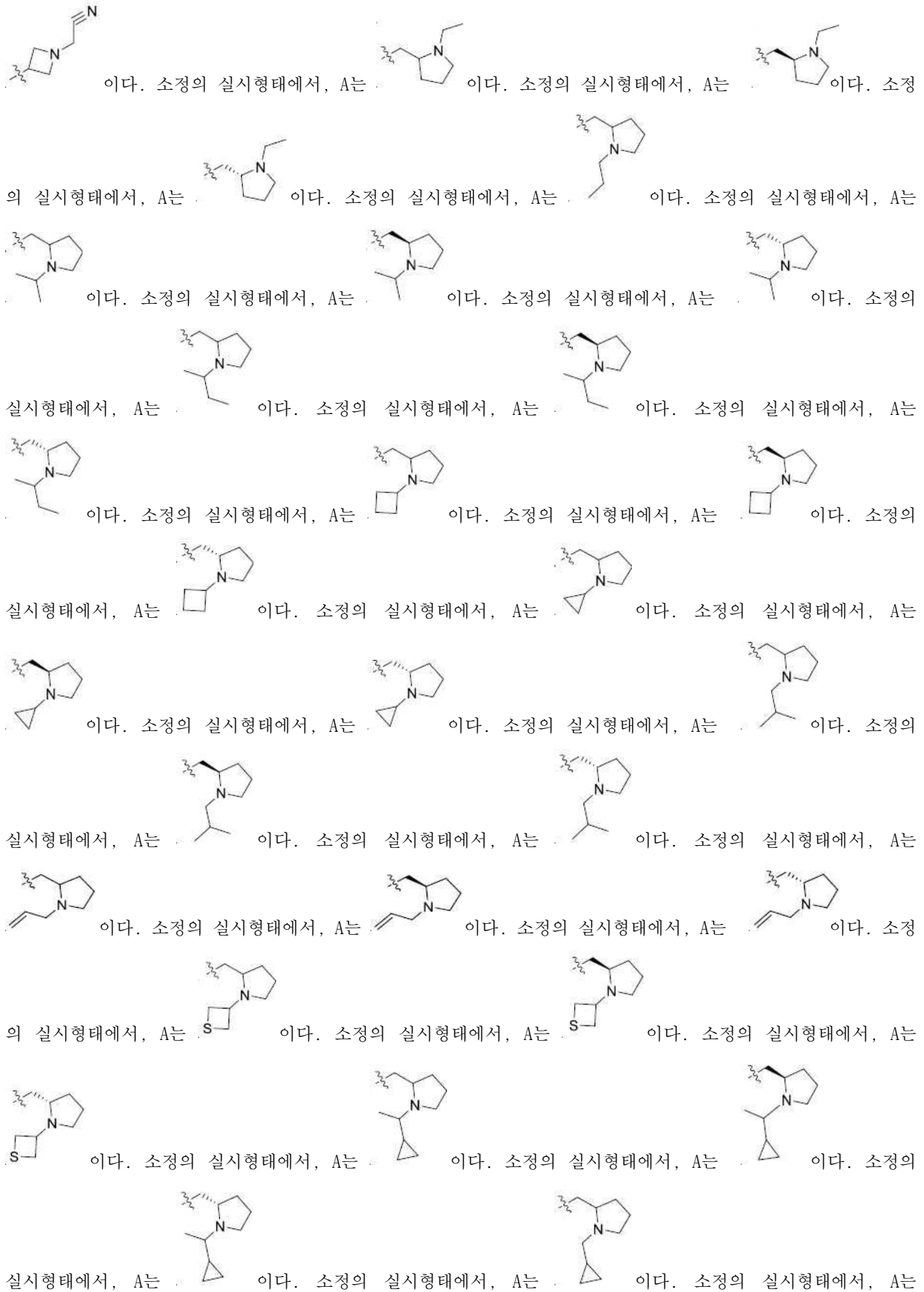
다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시

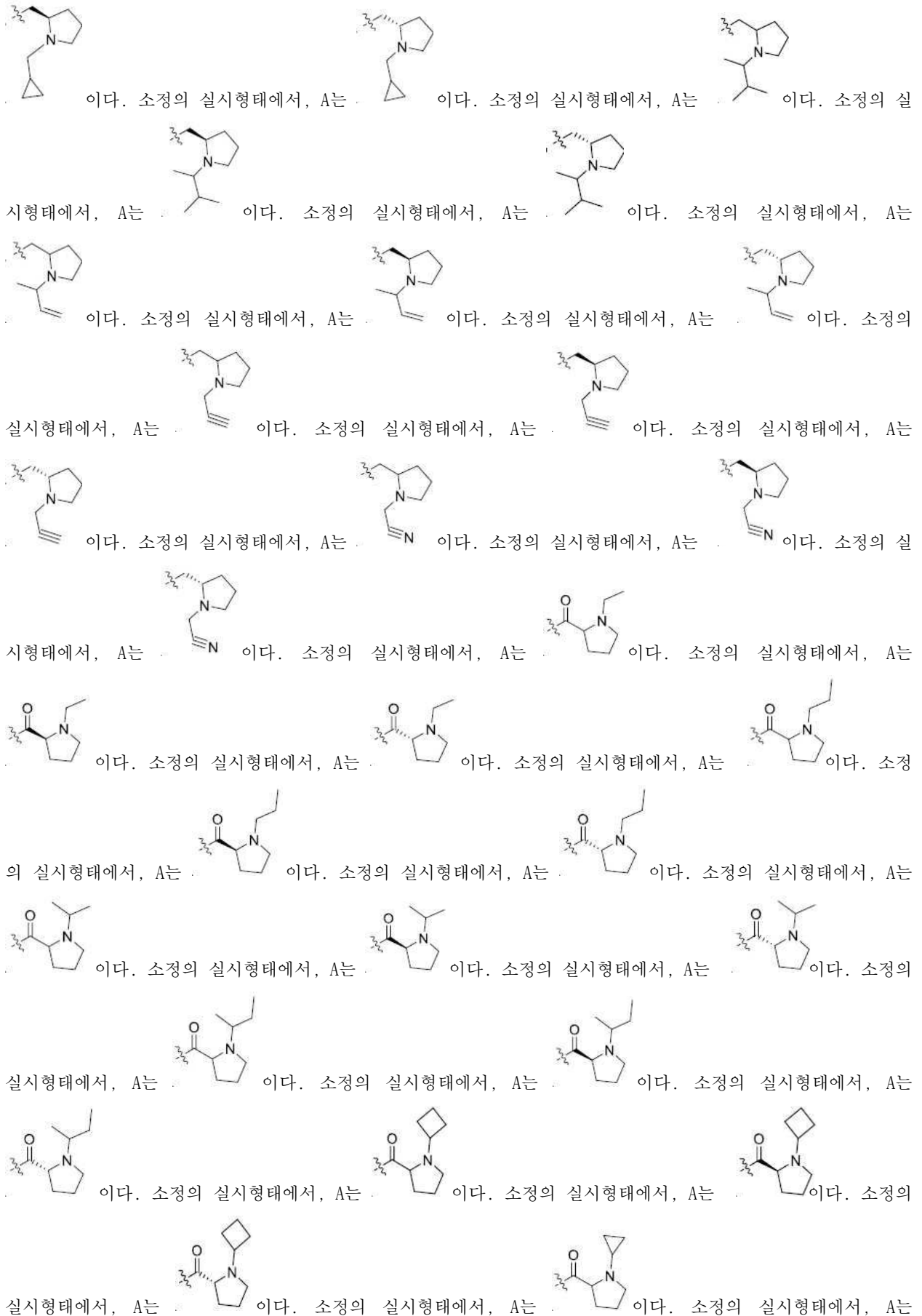
형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

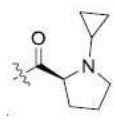
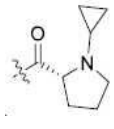
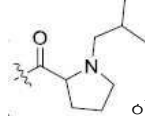
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

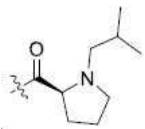
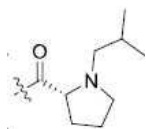
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이

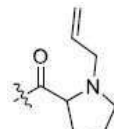
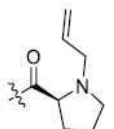
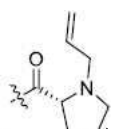
다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

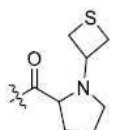
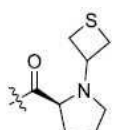


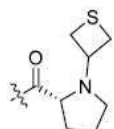
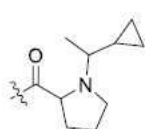
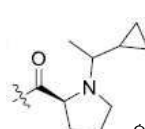


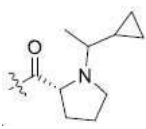
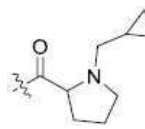
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의

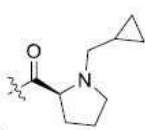
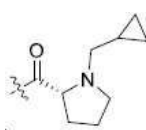
실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

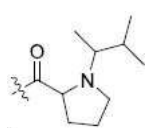
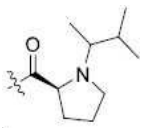
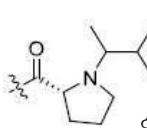
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의

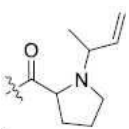
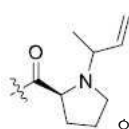
실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

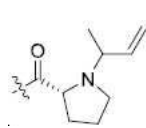
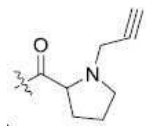
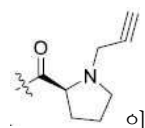
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소

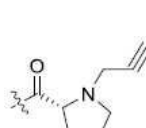
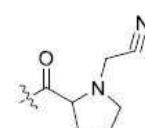
정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의

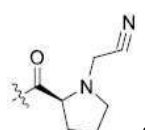
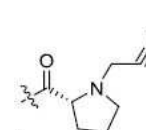
실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는

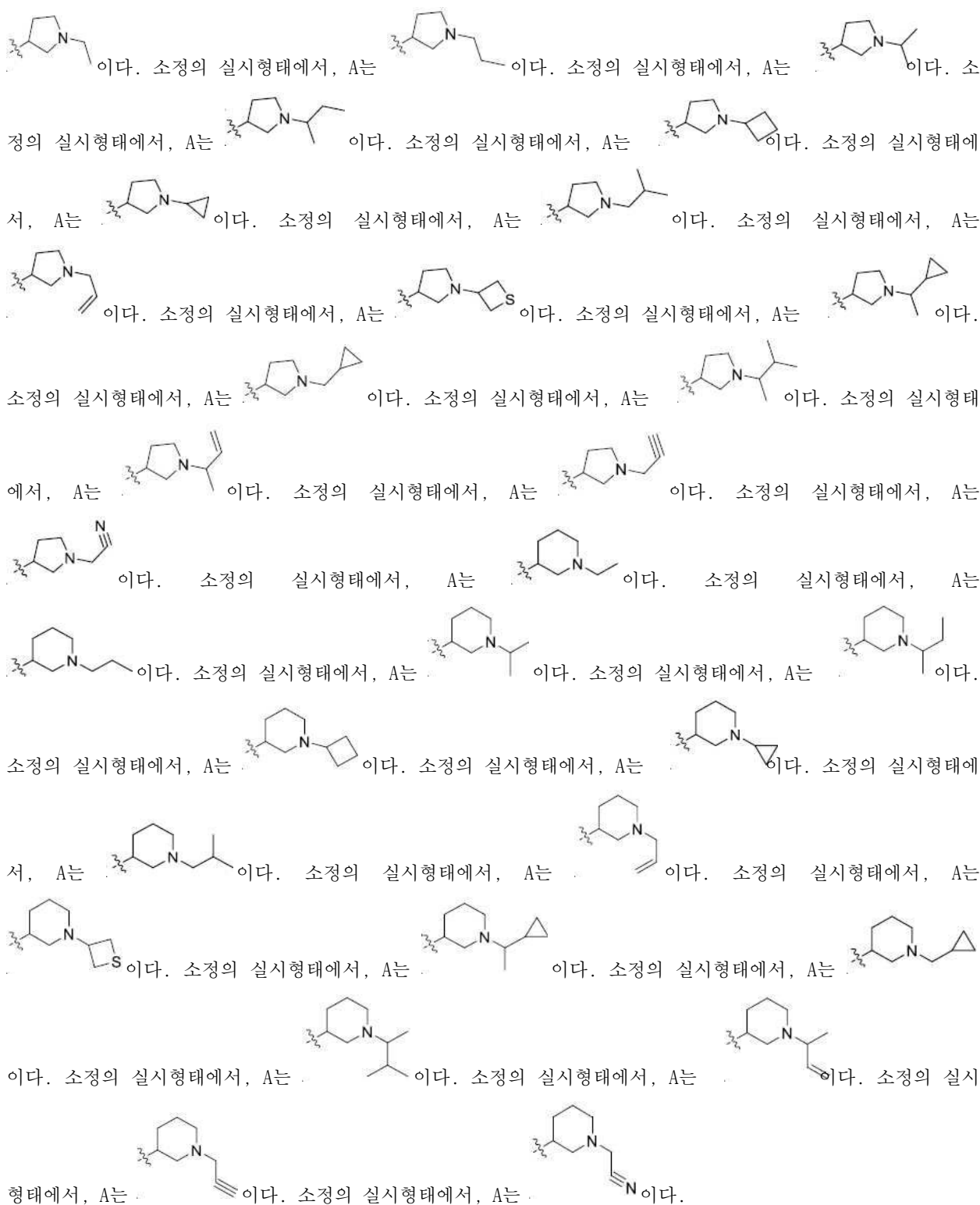
이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다.

소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서,

A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이

다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형

태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는 이다. 소정의 실시형태에서, A는



[0160] 소정의 실시형태에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0161] N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;

[0162] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;

[0163] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰탄-2-아민;

[0164] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로판-1-아민;

[0165] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;

[0166] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;

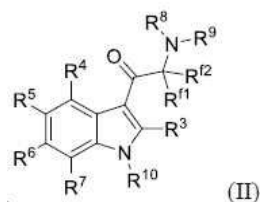
- [0167] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로프-2-엔-1-아민;
- [0168] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [0169] N-알릴-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;
- [0170] N-알릴-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민;
- [0171] 2-((2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)(아이소프로필)아미노)아세트나이트릴;
- [0172] 5,6-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0173] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸티에탄-3-아민;
- [0174] N-(2-(4,5-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
- [0175] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필뷰탄-2-아민;
- [0176] 7-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0177] 2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
- [0178] 2-(에틸(메틸)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
- [0179] (S)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0180] (R)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0181] 5-플루오로-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-인돌;
- [0182] N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민;
- [0183] N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;
- [0184] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필뷰탄-2-아민;
- [0185] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로뷰탄아민;
- [0186] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로프-2-인-1-아민;
- [0187] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로프-2-엔-1-아민;
- [0188] N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민;
- [0189] N-(2-(6-클로로-5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
- [0190] 1-사이클로프로필-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸에탄-1-아민;
- [0191] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [0192] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필사이클로뷰탄아민;
- [0193] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [0194] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [0195] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [0196] N-에틸-N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
- [0197] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [0198] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [0199] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [0200] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [0201] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [0202] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;

- [0203] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [0204] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [0205] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
- [0206] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [0207] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [0208] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [0209] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [0210] 2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [0211] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [0212] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [0213] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-2-아민;
- [0214] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [0215] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [0216] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [0217] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [0218] 2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [0219] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [0220] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [0221] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
- [0222] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-2-아민;
- [0223] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [0224] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [0225] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [0226] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [0227] 2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [0228] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [0229] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [0230] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
- [0231] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-2-아민;
- [0232] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [0233] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [0234] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [0235] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [0236] N-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [0237] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [0238] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;

- [0239] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
- [0240] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [0241] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [0242] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [0243] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [0244] 3-(2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0245] 7-플루오로-3-(2-(메틸(프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [0246] 7-플루오로-3-(2-(아이소프로필(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [0247] 3-(2-(에틸(프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0248] 3-(2-(에틸(아이소프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0249] 7-플루오로-3-(2-(아이소뷰틸(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [0250] 3-(2-(사이클로뷰틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0251] 3-(2-(알릴(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0252] 7-플루오로-3-(2-(아이소뷰틸(아이소프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [0253] 4-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0254] 6-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0255] 4,5-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0256] 4,6-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0257] 5,7-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0258] 6,7-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0259] 4-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0260] 5-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0261] 6-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0262] 7-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0263] 4,5-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0264] 4,6-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0265] 5,6-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0266] 5,7-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0267] 6,7-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [0268] 4-플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [0269] 6-플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [0270] 7-플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [0271] 4,5-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [0272] 4,6-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [0273] 5,6-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [0274] 5,7-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;

- [0275] 6,7-다이플루오로-3-(메틸피롤리딘)-1H-인돌;
- [0276] 4-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0277] 6-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0278] 7-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0279] 4,5-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0280] 4,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0281] 5,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0282] 5,7-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0283] 6,7-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0284] N-(sec-부틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;
- [0285] N-(사이클로프로필메틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
- [0286] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로프로판아민;
- [0287] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로프로판아민;
- [0288] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로뷰탄아민;
- [0289] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필뷰탄-2-아민;
- [0290] N-에틸-N-메틸-2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민;
- [0291] N-에틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [0292] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [0293] N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로프로판아민;
- [0294] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필사이클로프로판아민;
- [0295] N-에틸-2-(5-플루오로-7-메틸-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [0296] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,3-다이메틸뷰탄-2-아민;
- [0297] N-(sec-부틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로프로판아민;
- [0298] N-사이클로프로필-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;
- [0299] 2-(7-브로모-5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [0300] N-에틸-2-(5-플루오로-6-메틸-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [0301] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-(프로프-2-인-1-일)뷰탄-2-아민;
- [0302] 2-(sec-부틸(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)아세트나이트릴;
- [0303] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
- [0304] 2-(5-클로로-6-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [0305] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로프-2-인-1-아민;
- [0306] 2-((2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)(프로필)아미노)아세트나이트릴;
- [0307] 2-(7-클로로-5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [0308] (R)-3-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [0309] (R)-5-플루오로-3-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-인돌;
- [0310] (R)-5-플루오로-3-((1-프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;

- [0311] (R)-5,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0312] (R)-7-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0313] N-아이소프로필-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [0314] N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민;
- [0315] N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;
- [0316] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로판-1-아민;
- [0317] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰탄-2-아민;
- [0318] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
- [0319] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
- [0320] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
- [0321] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
- [0322] N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰트-3-엔-2-아민;
- [0323] 3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [0324] (R)-5-플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0325] (R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [0326] (R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [0327] (R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [0328] 3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [0329] (R)-5-플루오로-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0330] 3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
- [0331] (R)-5,6,7-트라이플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0332] (R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
- [0333] (R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
- [0334] (R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
- [0335] 3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
- [0336] (R)-5,6,7-트라이플루오로-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [0337] 3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [0338] (R)-7-플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5-메톡시-1H-인돌;
- [0339] (R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [0340] (R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [0341] (R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [0342] 3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌; 및
- [0343] (R)-7-플루오로-5-메톡시-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌.
- [0344] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체를 제공한다:



(II)

[0345]

[0346]

[0347]

[0348]

[0349]

[0350]

[0351]

[0352]

[0353]

[0354]

[0355]

[0356]

[0357]

[0358]

식 중,

R^3 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, SR^A , 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 F이고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{f1} 및 R^{f2} 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^A 는 H, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(=O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴), $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬)) $_2$, $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))(OH), $-P(=O)(OH)_2$, $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2O(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2NH(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

각각의 R^B 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_2-C_6 알켄일, 벤질, 나프틸, C_2-C_9 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

소정의 실시형태에서, R^3 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 페닐이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 벤질이다.

소정의 실시형태에서, R^4 는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 H이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 F이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 OH이다. 소정의 실시형태에서, R^4 는 OMe이다.

소정의 실시형태에서, R^5 는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 H이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 F이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 OH이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 OMe이다.

소정의 실시형태에서, R^6 은 선택적으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 H이다. 소정의 실시

시형태에서, R^6 은 F이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 OH이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 OMe이다.

[0359] 소정의 실시형태에서, R^7 은 선택적으로 치환된 C_1-C_8 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 F이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 OH이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 OMe이다.

[0360] 소정의 실시형태에서, R^8 은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 *n*-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 아이소-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 *sec*-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 아이소-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 *n*-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 사이클로프로필메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 메틸사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 사이클로프로필에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 사이클로부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 2-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 3-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 알릴메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 프로파르길이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 사이아노메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 2-하이드록시에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 및 2-메톡시에틸이다.

[0361] 소정의 실시형태에서, R^9 은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 *n*-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 아이소-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 *sec*-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 아이소-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 *n*-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 사이클로프로필메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 메틸사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 사이클로프로필에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 사이클로부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 2-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 3-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 알릴메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 프로파르길이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 사이아노메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 2-하이드록시에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 및 2-메톡시에틸이다.

[0362] 소정의 실시형태에서, R^8 및 R^9 은 상이하다. 소정의 실시형태에서, R^8 및 R^9 은 동일하다. 소정의 실시형태에서, R^8 및 R^9 은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 메틸이고, R^9 은 에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 에틸이고, R^9 은 *n*-프로필이다.

[0363] 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 페닐이다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 벤질이다.

[0364] 소정의 실시형태에서, R^{f1} 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^{f2} 은 H이다.

[0365] 소정의 실시형태에서, R^4 는 F이고, R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^5 는 F이고, R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^6 은 F이고, R^4 , R^5 및 R^7 은 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^7 은 F이고, R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 F이고, R^6 및 R^7 은 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^4 및 R^6 은 각각 F이고, R^5 및 R^7 은 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^4 및 R^7 은 각각 F이고, R^5 및 R^6 은 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^5 및 R^6 은 각각 F이고, R^4 및 R^7 은 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^5 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 및 R^6 은 각각 H이다. 소정의 실시형태에서, R^6 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 및 R^5 는 각각 H이다.

[0366] 소정의 실시형태에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0367] 2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;

[0368] 2-(에틸(메틸)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;

[0369] 2-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;

[0370] 2-(다이메틸아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;

[0371] 2-(다이메틸아미노)-1-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;

[0372] 2-(다이메틸아미노)-1-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;

[0373] 1-(4,5-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온;

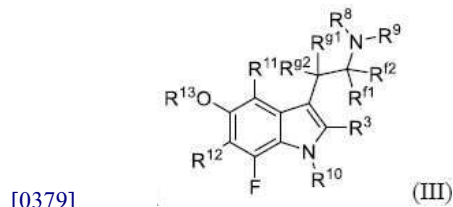
[0374] 1-(4,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온;

[0375] 1-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온;

[0376] 1-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온; 및

[0377] 1-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온.

[0378] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성 질체 또는 입체이성질체를 제공한다:



[0380] 식 중,

[0381] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0382] R^{10} 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0383] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0384] R^{13} 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 할로알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0385] R^{f1} 및 R^{f2} 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0386] R^{g1} 및 R^{g2} 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0387] 각각의 R^A 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_1-C_6 할로알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(=O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)₂, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴), $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))₂, $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))(OH), $-P(=O)(OH)_2$,

$-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2O(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2NH(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0388] 각각의 R^B 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_2-C_6 알켄일, 벤질, 나프틸, C_2-C_9 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0389] 소정의 실시형태에서, R^3 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 페닐이다. 소정의 실시형태에서, R^3 은 벤질이다.

[0390] 소정의 실시형태에서, R^8 은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 *n*-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 아이소-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 *sec*-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 아이소-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 *n*-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 사이클로프로필메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 메틸사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 사이클로프로필에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 사이클로부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 2-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 3-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 알릴메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 프로파르길이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 사이아노메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 2-하이드록시에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^8 은 및 2-메톡시에틸이다.

[0391] 소정의 실시형태에서, R^9 은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 *n*-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 아이소-프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 *sec*-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 아이소-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 *n*-부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 사이클로프로필메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 메틸사이클로프로필이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 사이클로프로필에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 사이클로부틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 2-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 3-메틸알릴이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 알릴메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 프로파르길이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 사이아노메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 2-하이드록시에틸이다. 소정의 실시형태에서, R^9 은 및 2-메톡시에틸이다.

[0392] 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 페닐이다. 소정의 실시형태에서, R^{10} 은 벤질이다.

[0393] 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 F이다. 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 OH이다. 소정의 실시형태에서, R^{11} 은 OMe이다.

[0394] 소정의 실시형태에서, R^{12} 은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 할로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^{12} 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^{12} 은 F이다. 소정의 실시형태에서, R^{12} 은 OH이다. 소정의 실시형태에서, R^{12} 은 OMe이다.

[0395] 소정의 실시형태에서, R^{13} 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^{13} 은 메틸이다. 소정의 실시형태에서, R^{13} 은 적어도 하나의 할로겐으로 선택적으로 치환된 페닐이다. 소정의 실시형태에서, R^{13} 은 벤질이다. 소정의 실시형태에서, R^{13} 은 CF_3 이다. 소정의 실시형태에서, R^{13} 은 CHF_2 이다.

- [0396] 소정의 실시형태에서, R^{f1} 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^{f2} 는 H이다. 소정의 실시형태에서, R^{g1} 은 H이다. 소정의 실시형태에서, R^{g2} 는 H이다.
- [0397] 소정의 실시형태에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0398] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [0399] 2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄-1-아민;
- [0400] N,N-다이에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민;
- [0401] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
- [0402] 3-(2-(다이메틸아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0403] 3-(2-(다이에틸아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0404] 3-(2-(다이프로필아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0405] N-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [0406] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [0407] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [0408] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
- [0409] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [0410] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [0411] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [0412] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [0413] 3-(2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0414] 7-플루오로-3-(2-(메틸(프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [0415] 7-플루오로-3-(2-(아이소프로필(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [0416] 3-(2-(에틸(프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0417] 3-(2-(에틸(아이소프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0418] 7-플루오로-3-(2-(아이소뷰틸(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [0419] 3-(2-(사이클로뷰틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0420] 3-(2-(알릴(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [0421] 7-플루오로-3-(2-(아이소뷰틸(아이소프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [0422] 3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [0423] (R)-7-플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5-메톡시-1H-인돌;
- [0424] (R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [0425] (R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [0426] (R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [0427] 3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌; 및
- [0428] (R)-7-플루오로-5-메톡시-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌.
- [0429] 소정의 실시형태에서, 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 독립적으

로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, 할로, 사이아노, OR^A, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 C₂-C₉ 헤테로아릴, C(=O)OR^A, OC(=O)OR^A, OC(=O)R^A, SR^A, S(=O)R^A, S(=O)₂R^A, S(=O)₂N(R^A)(R^B), N(R^A)S(=O)₂R^A, N(R^A)C(=O)R^A, C(=O)N(R^A)(R^B) 및 N(R^A)(R^B)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0430] 소정의 실시형태에서, 각각의 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, 선택적으로 치환된 알킨일, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, 할로, 사이아노, OR^A, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 C₂-C₉ 헤테로아릴, C(=O)OR^A, OC(=O)OR^A, OC(=O)R^A, SR^A, S(=O)R^A, S(=O)₂R^A, S(=O)₂N(R^A)(R^B), N(R^A)S(=O)₂R^A, N(R^A)C(=O)R^A, C(=O)N(R^A)(R^B) 및 N(R^A)(R^B)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0431] 소정의 실시형태에서, 각각의 벤질, 페닐 및 헤테로아릴은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, 할로, 사이아노, OR^A, C(=O)OR^A, OC(=O)OR^A, OC(=O)R^A, SR^A, S(=O)R^A, S(=O)₂R^A, S(=O)₂N(R^A)(R^B), N(R^A)S(=O)₂R^A, N(R^A)C(=O)R^A, C(=O)N(R^A)(R^B) 및 N(R^A)(R^B)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0432] 소정의 실시형태에서, 각각의 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 사이클로알킬, 할로, 사이아노, OR^A, C(=O)OR^A, OC(=O)OR^A, OC(=O)R^A, SR^A, S(=O)R^A, S(=O)₂R^A, S(=O)₂N(R^A)(R^B), N(R^A)S(=O)₂R^A, N(R^A)C(=O)R^A, C(=O)N(R^A)(R^B) 및 N(R^A)(R^B)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0433] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

[0434] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-엔-1-아민;

[0435] 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸프로판-1-아민;

[0436] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;

[0437] N,N-다이에틸-2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민;

[0438] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;

[0439] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;

[0440] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;

[0441] 2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이에틸에탄-1-아민;

[0442] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;

[0443] 2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이에틸에탄-1-아민;

[0444] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민; 및

[0445] 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-1-아민.

[0446] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 입체중심을 가질 수 있고, 각 입체중심은 (R)- 또는 (S)-배열로 독립적으로 존재할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 광학 활성이거나 또는 라세미 형태로 존재한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 본 명세서에 기재된 치료적으로 유용한 특징을 보유하는 라세미, 광학 활성, 위치이성질체 및 입체이성질체 형태 또는 이들의 조합을 포함한다. 광학 활성 형태의 제조는 비제한적인 예로서 재결정 기법을 사용한 라세미 형태의 분리, 광학 활성 출발 물질로부터의 합성, 카이랄 합성 또는 카이랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 분리에 의한 것을 포함하는 임의의 적합한 방식으로 달성된다. 라세미 화학식으로

본 명세서에서 예시된 화합물은 추가로 2개의 거울상이성질체 또는 이들의 임의의 혼합물을 나타내거나 또는 2개 이상의 카이랄 중심이 존재하는 경우 모든 부분입체이성질체 또는 이들의 임의의 혼합물을 나타낸다.

[0447] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 모든 호변이성질체는 본 명세서에 인용된 화합물의 범위 내에 포함된다.

[0448] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P 및 ^{35}S 를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 중수소와 같은 더 무거운 동위원소로 치환하면 화학적 안정성이 더 높아진다. 동위원소 표지된 화합물은 임의의 적합한 방법에 의해 또는 그렇지 않으면 사용된 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소 표지된 시약을 사용하는 방법에 의해 제조된다.

[0449] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 수단에 의해 표지된다.

[0450] 본 명세서에 제공된 모든 실시형태에서, 적합한 선택적 치환기의 예는 청구된 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다. 본 발명의 화합물은 본 명세서에 제공된 임의의 치환기 또는 치환기의 조합을 포함할 수 있다.

[0451] **염**

[0452] 본 명세서에 기재된 화합물은 산 또는 염기와 염을 형성할 수 있으며, 이러한 염은 본 발명에 포함된다. 용어 "염"은 본 발명의 방법에 유용한 유리 산 또는 염기의 부가염을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 약학 응용분야에서 유용성을 제공하는 범위 내에서 독성 프로파일을 갖는 염을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 염은 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 그럼에도 불구하고, 약제학적으로 허용되지 않는 염은 본 발명의 방법 내에서 유용한 화합물의 합성, 정제 또는 제형화 과정에서의 유용성과 같은 본 발명의 실시예에 유용성을 갖는 높은 결정화도와 같은 특징을 가질 수 있다.

[0453] 적합한 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 무기산의 예는 황산염, 황산수소, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산(인산수소 및 인산이수소 포함)을 포함한다. 적절한 유기산은 지방족, 지환족, 방향족, 방향지방족, 헤테로환식, 카복실산 및 설폰산 종류의 유기산으로부터 선택될 수 있으며, 이의 예는 폼산, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 4-하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(또는 파모산), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 판토텐산, 설파닐산, 2-하이드록시에테인설폰산, 트라이플루오로메테인설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클로헥실아미노설폰산, 스테아르산, 알긴산, β -하이드록시뷰티르산, 살리실산, 갈락타르산, 갈락투론산, 글리세로포스폰산 및 사카린(예를 들어, 사카리네이트, 사카레이트)을 포함한다. 염은 본 발명의 임의의 화합물에 대해 1몰 또는 1몰 당량 초과인 산 또는 염기의 분획으로 구성될 수 있다.

[0454] 본 발명의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염부가염은, 예를 들어, 칼슘, 마그네슘, 포타슘, 소듐 및 아연염과 같은 알칼리 금속, 알칼리 토금속 및 전이 금속염을 포함하는, 예를 들어, 암모늄염 및 금속염을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염부가염은 또한, 예를 들어, N,N'-다이벤질에틸렌-다이아민, 클로로프로카인, 콜린, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 벨구민(또는 N-메틸글루카민) 및 프로카인과 같은 염기성 아민으로부터 만들어진 유기염을 포함한다. 이들 염은 모두, 예를 들어, 적절한 산 또는 염기를 화합물과 반응시킴으로써 상응하는 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0455] **합성**

[0456] 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 추가로 제공한다. 본 교시의 화합물은 상업적으로 입수 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물 또는 쉽게 제조된 중간체로부터 당업자에게 공지된 표준 합성 방법 및 절차를 사용함으로써 본 명세서에 개괄된 절차에 따라 제조될 수 있다. 유기 분자의 제조 및 작용기 전환 및 조작을 위한 표준 합성 방법 및 절차는 관련 과학 문헌 또는 해당 분야의 표준 교과서에서 쉽게 얻을 수 있다.

[0457] 전형적이거나 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 명시되지 않는 한 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있다는 것이 이해된다. 최적의 반응 조건은 사용된 특

정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 당업자에 의해 일상적인 최적화 절차에 의해 결정될 수 있다. 유기 합성 분야의 당업자는 제시된 합성 단계의 성질 및 순서가 본 명세서에 기재된 화합물의 형성을 최적화할 목적으로 다양할 수 있음을 인식할 것이다.

[0458] 본 명세서에 기재된 과정은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 핵자기공명 분광법(예를 들어, ^1H 또는 ^{13}C), 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광선), 질량 분석법과 같은 분광학 수단에 의해 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 가스 크로마토그래피(GC), 겔 투과 크로마토그래피(GPC) 또는 박층 크로마토그래피(TLC)와 같은 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다.

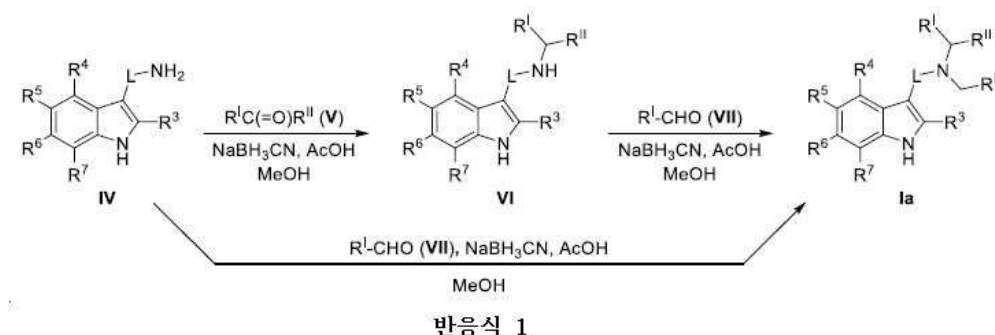
[0459] 화합물의 제조는 다양한 화학기의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성 및 적절한 보호기의 선택은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학적 성질은, 예를 들어, 개시내용의 전체가 모든 목적을 위해 본 명세서에 참조에 의해 인용되어 있는 문헌[Greene, *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991)]에서 찾을 수 있다.

[0460] 본 명세서에 기재된 반응 또는 과정은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 전형적으로 반응이 수행되는 온도, 즉, 용매의 어는 온도에서 용매의 끓는 온도까지의 범위일 수 있는 온도에서 반응물, 중간체 및/또는 생성물과 실질적으로 비반응성이다. 주어진 반응은 1종의 용매 또는 1종 이상의 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매가 선택될 수 있다.

[0461] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)의 화합물은, 예를 들어, 본 명세서에 개괄된 합성 방법에 따르거나 또는 당업계에 공지된 방법에 따라 상업적으로 입수 가능하거나 또는 이전에 문서화된 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 플루오린화 트립타민(IV)은 상업적으로 얻을 수 있거나 또는 당업자에게 공지된 절차에 따라 합성될 수 있다.

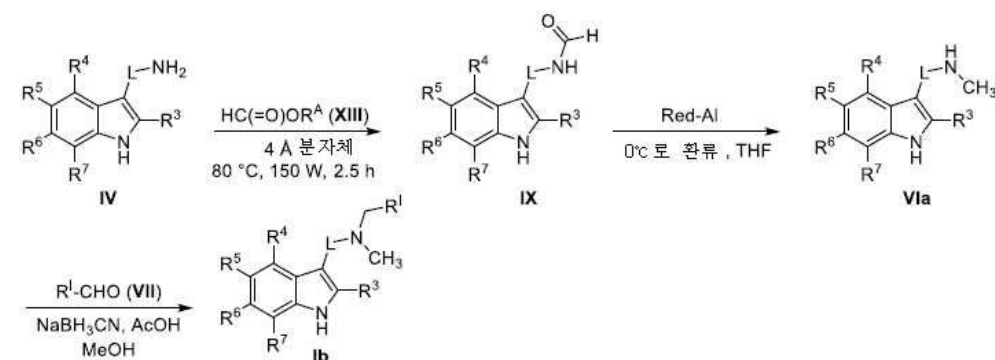
[0462] 다음 반응식(반응식 1 내지 반응식 8)에서, R^{I} 및 R^{II} 는 각각 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 하이드로카빌이고, R^{III} 은 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 하이드로카빌이고, X는 Cl이거나 또는 Br이고, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L, R^{a1} , R^{b1} , R^{b2} , R^{c1} , R^{c2} 및 R은 각각 본 개시내용의 범위 내에서 정의된다.

[0463] 카보닐 화합물(V)의 존재하에 NaBH_3CN 을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 수소화물 공급원을 사용하는 IV의 환원적 알킬화는 VI를 제공한다(반응식 1). 소정의 실시형태에서, 카보닐 화합물(V)은 알데하이드 또는 케톤이다. 알데하이드(VII)의 존재하에 NaBH_3CN 을 사용하는 비제한적인 예에서 VI의 후속 환원적 알킬화는 화학식 (Ia)의 화합물을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 화합물(VI)은 중간체로서 단리된다. 다른 실시형태에서, 화합물(VI)은 현장에서(*in situ*) 추가로 환원적으로 알킬화되어 화합물(VI)의 단리 없이 Ia를 제공한다. 추가적으로, 과량의 알데하이드(VII)의 존재하에 NaBH_3CN 을 사용하는 비제한적인 예에서 화학식 (Ia)의 화합물은 IV의 환원적 아미노화에 의해 1단계로 제조될 수 있다.



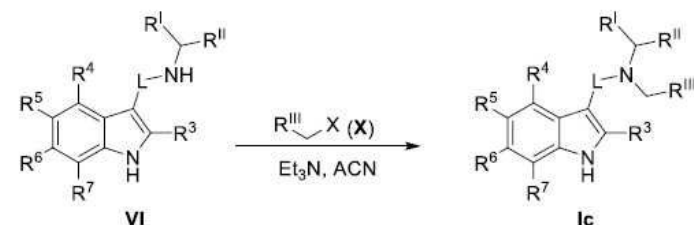
[0464]

[0465] IX를 제공하기 위한 IV의 폼일화는 가열 및/또는 마이크로파 조사를 포함하지만 이에 제한되지 않는 조건하에서 화합물(VIII)(예를 들어, 에틸 폼에이트)을 비롯한 비제한적인 예인 적합한 폼일화 시약을 사용하여 달성된다(반응식 2). Red-Al(즉, 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 환원제를 사용한 IX의 환원은 VIa를 제공한다. 알데하이드(VII)의 존재하에 NaBH_3CN 을 사용하는 비제한적인 예에서 VIa의 환원적 알킬화는 화학식 (Ib)의 화합물을 제공한다.



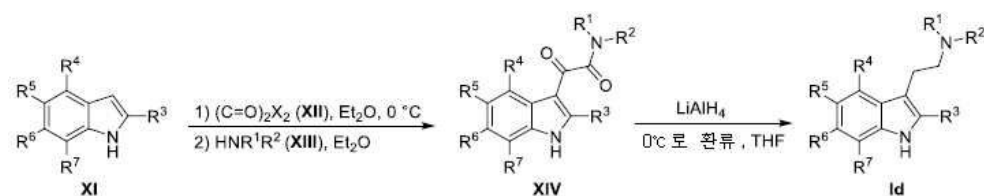
반응식 2

대안적으로, VI의 알킬화는 Et₃N을 비롯한 비제한적인 예인 적합한 염기 및 알킬, 알릴, 프로파르길 및/또는 벤질 할라이드(X)를 비롯한 비제한적인 예인 적합한 알킬화제의 존재하에 달성되어 화학식 (Ic)의 화합물을 제공할 수 있다(반응식 3).



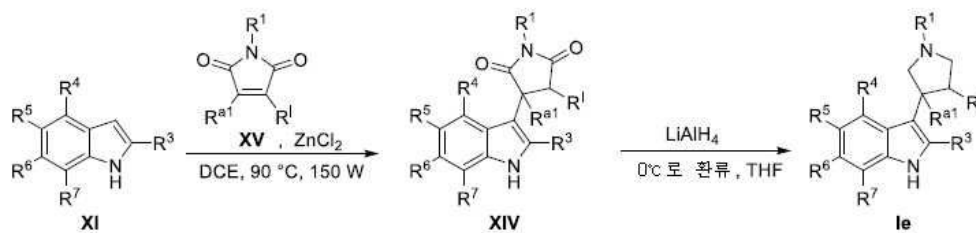
반응식 3

소정의 실시형태에서, 화학식 (Id)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물은 플루오린화 인돌(XI)로부터 제조될 수 있다. 옥살릴 클로라이드를 비롯한 비제한적인 예인 적합한 친전자성 옥살산 유도체(XII)를 사용한 XI의 아실화하여 적합한 친핵성 아민(XIII)을 사용한 처리는 XIV를 제공한다(반응식 4). LiAlH₄를 비롯한 비제한적인 예인 적합한 환원제를 사용한 XIV의 후속 환원은 화학식 (Id)의 화합물을 제공한다.



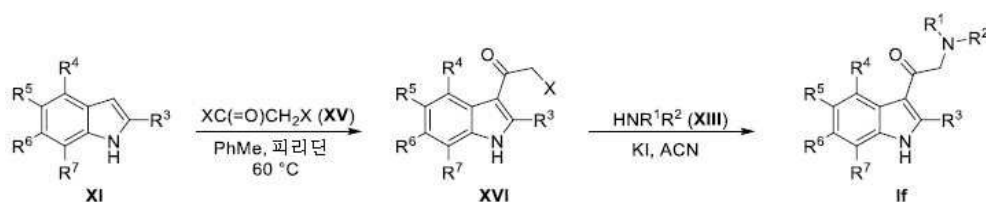
반응식 4

소정의 실시형태에서, 화학식 (Ie)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물은 Michael 첨가/환원 순서를 이용하여 XI로부터 제조된다(반응식 5). 가열 및/또는 마이크로파 조사를 포함하지만 이에 제한되지 않는 반응성에 적합한 조건하에서 ZnCl₂를 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 루이스 산의 존재하에 α, β-불포화 아마이드 XV를 사용한 XI의 처리는 XIV를 제공한다. LiAlH₄를 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 환원제를 사용한 XIV의 환원은 화합물(Ie)를 제공한다.



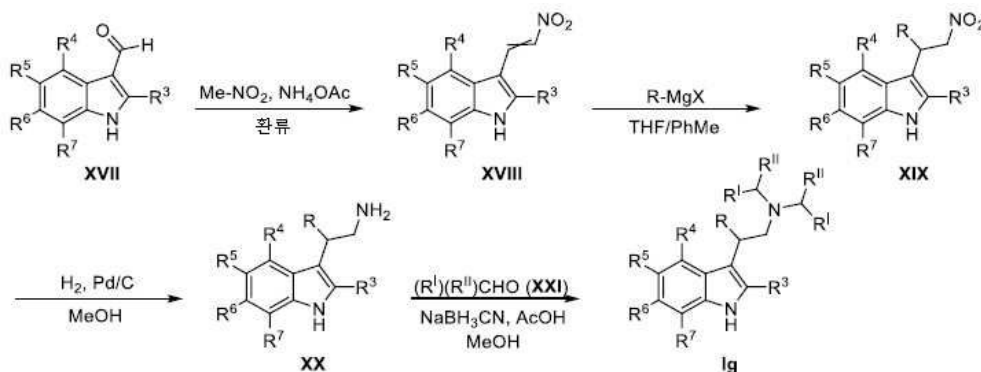
반응식 5

소정의 실시형태에서, 화학식 (If)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물은 Friedel-Crafts 아실화/ S_N2 반응 순서를 사용하여 XI로부터 제조된다(반응식 6). 피리딘을 포함하지만 이에 제한되지 않는 염기의 존재하에 α -할로-아실 할라이드(XV)를 사용한 XI의 처리는 XVI를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 아실 할라이드는 아실 클로라이드 또는 아실 브로마이드이다. 소정의 실시형태에서, α -할로-아실 할라이드는 α -클로로-아실 할라이드 또는 α -브로모-아실 할라이드이다. 포타슘 아이오다이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 촉매의 존재하에 α -할라이드(XVI)의 아민(XIII)으로의 친핵성 대체는 화합물(If)를 제공한다.



반응식 6

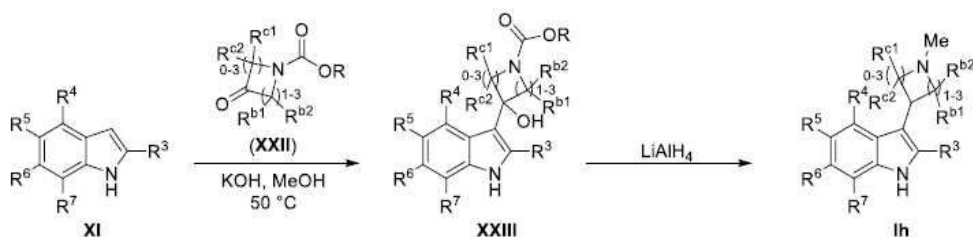
소정의 실시형태에서, 화학식 (Ig)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물은 α , β -불포화된 나이트로기의 도입에 이어서 Michael 첨가, 나이트로-환원 및 환원적 알킬화를 포함하는 순서로 XVII로부터 제조된다(반응식 7). 환류 조건을 포함하지만 이에 제한되지 않는 반응성에 적합한 조건하에서 NH_4OAc 를 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 염기의 존재하에 나이트로메테인을 사용한 알데하이드 XVII의 처리는 [1,2]-카보닐 첨가(즉, Henry 첨가)와 후속 탈수를 가능하게 하여 α , β -불포화된 나이트로 화합물 XVIII를 제공한다. 반응성에 적합한 조건하에서 그리냐르 시약을 사용한 XVIII의 처리는 Michael 부가물 XIX를 제공한다. H_2 의 존재하에 Pd/C를 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 환원제의 존재하에서 XIX의 환원은 아민 XX를 제공한다. 카보닐 화합물(XXI)의 존재하에 NaBH_3CN 을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 하이드라이드 공급원을 사용한 아민 XX의 환원적 알킬화는 화학식 (Ig)의 화합물을 제공한다.



반응식 7

소정의 실시형태에서, 화학식 (Ih)의 화합물인 화학식 (I)의 화합물은 [1,2]-카보닐 첨가/환원 순서를 사용하여 XI로부터 제조된다(반응식 8). *N*-보호된 헤테로사이클릴 케톤(XXII)의 존재하에 메탄올을 비롯한 비제한적인 예인 적합한 용매에서 KOH를 비롯한 비제한적인 예인 적합한 염기를 사용한 VI의 처리는 XXIII를 제공한다. 소정의 실시형태에서, XXIII는 대안적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 소정의 실시형태에서, R은 *tert*-부틸 또는 벤

질이다. LiAlH_4 를 비롯한 비제한적인 예인 적합한 환원제를 사용한 **XXIII**의 환원은 화학식 (Ih)의 화합물을 제공한다.



반응식 8

[0478]

[0479]

방법

[0480]

일 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 적어도 하나의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0481]

일 양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 본 개시내용의 적어도 하나의 화합물 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 정신 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 개선하는 방법을 제공한다.

[0482]

소정의 실시형태에서, 정신 질환 또는 장애는 우울 장애, 불안 장애 및 섭식 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0483]

소정의 실시형태에서, 정신 질환 또는 장애는 주의력 결핍 장애(attention deficit disorder: ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애(attention deficit hyperactivity disorder: ADHD), 치료 저항성 우울증, 주요 우울 장애(major depressive disorder: MDD), 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 순환기분 장애, 반사회적 인격 장애, 통증, 수면-각성 장애, 파괴적 기분 조절 장애, 지속성 우울 장애(기분저하) 월경전 불쾌 장애, 물질/약물-유도성 우울 장애, 산후 우울증, 또 다른 의학적 병태로 인한 우울 장애, 분리 불안 장애, 특정 공포증, 사회 불안 장애, 공황 장애, 공황 발작, 광장공포증, 범불안 장애, 물질-약물 유도성 불안 장애, 또 다른 의학적 병태로 인한 불안 장애, 신체 증상 장애, 질병 불안 장애, 강박 장애(obsessive-compulsive disorder: OCD), 강박 및 관련 장애(obsessive-compulsive and related disorder: OCRD), 또 다른 의학적 병태로 인한 OCRD, 물질-관련 장애, 알코올-관련 장애, 대마-관련 장애, 환각제-관련 장애, 흡입제-관련 장애, 코카인-관련 장애, 오피오이드-관련 장애, 진정제-, 최면제- 및/또는 항불안제-관련 장애, 흥분제-관련 장애, 담배-관련 장애, 비물질-관련 장애(도박 및/또는 게임 장애), 신경성 거식증, 신경성 폭식증 및 폭식 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0484]

소정의 실시형태에서, 대상체에는 정신 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 개선하는 데 유용한 적어도 하나의 추가적인 작용제가 추가로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 추가적인 작용제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 삼중 재흡수 저해제, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제, 삼환계 항우울제, 사환계 항우울제, 도파민 재흡수 저해제, 기분 안정제, 항경련제, 항정신병제, 항불안제, 벤조다이아제핀, 모노아민 방출제, 도파민 수용체 효능제, 칸나비노이드, 트립탄, 항편두통제, 진통제, 항염증제, 면역 조절제, 5-HT_{1A} 수용체 길항제, 5-HT₂ 수용체 길항제, 5-HT₃ 수용체 길항제, 모노아민 옥시테이스 저해제 및 노르아드레날린성 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, 대상체에는 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 추가적인 작용제가 공동 투여된다. 소정의 실시형태에서, 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 추가적인 작용제는 공동 제형화된다.

[0485]

소정의 실시형태에서, 대상체는 포유동물이다. 소정의 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.

[0486]

약제학적 조성물 및 제형

[0487]

본 발명은 적어도 하나의 본 발명의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 이는 본 발명의 방법을 실시하는 데 유용하다. 이러한 약제학적 조성물은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태의 적어도 하나의 본 발명의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물로 이루어질 수 있거나 또는 약제학적 조성물은 적어도 하나의 본 발명의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 하나 이상의 추가적인 성분 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수

있다. 적어도 하나의 본 발명의 화합물은 당업계에 잘 알려진 바와 같이 생리학적으로 허용 가능한 양이온 또는 음이온과의 조합과 같은 생리학적으로 허용 가능한 염의 형태로 약제학적 조성물에 존재할 수 있다.

[0488] 본 발명의 약제학적 조성물 내의 활성 성분, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 임의의 추가적인 성분의 상대적인 양은 치료되는 대상체의 신원, 크기 및 상태에 따라, 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다.

[0489] 병용 요법

[0490] 일 양태에서, 본 발명의 화합물은 정신 장애를 치료하는 데 유용한 하나 이상의 추가적인 작용제와 조합하여 본 발명의 방법 내에서 유용하다. 이러한 추가적인 작용제는 본 명세서에서 확인된 화합물 또는 조성물 또는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 정신 장애의 증상을 치료, 예방 또는 감소시키는 것으로 알려진 화합물(예를 들어, 상업적으로 입수 가능한 화합물)을 포함할 수 있다.

[0491] 투여/투약(Administration/Dosing)

[0492] 투여 양생법은 유효량을 구성하는 양에 영향을 미칠 수 있다. 치료 제형은 질환 또는 장애의 발병 전 또는 후에 환자에게 투여될 수 있다. 또한, 여러 분할된 투여량뿐만 아니라 시차를 둔 투여량이 매일 또는 순차적으로 투여될 수 있거나, 또는 용량은 연속적으로 주입될 수 있거나 또는 볼루스 주입될 수 있다. 또한, 치료 제형의 투여량은 치료 또는 예방적 상황의 긴급성에 따라 비례적으로 증가되거나 또는 감소될 수 있다.

[0493] 본 발명의 조성물의 포유동물, 예컨대, 인간과 같은 환자에 대한 투여는 본 명세서에서 상정되는 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 투여량으로 그리고 기간 동안 알려진 절차를 사용하여 수행될 수 있다. 치료 효과를 달성하는 데 필요한 치료 화합물의 유효량은 사용되는 특정 화합물의 활성; 투여 시간; 화합물의 배설 속도; 치료 기간; 해당 화합물과 함께 사용되는 다른 약물, 화합물 또는 약물; 치료 중인 환자의 질환 또는 장애 상태, 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적인 건강 및 이전 병력 등의 의학적 분야에서 잘 알려진 요인과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 투여 양생법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 여러 분할된 용량이 매일 투여될 수 있거나 또는 용량이 치료 상황의 긴급성에 따라 비례적으로 감소될 수 있다.

[0494] 본 발명의 약제학적 조성물 내의 활성 성분의 실질적 투여량 수준은 환자에게 독성 없이 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위해 다양할 수 있다.

[0495] 당업계의 숙련된 의사, 예를 들어, 의사 또는 수의사는 필요한 약제학적 조성물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요하나 것보다 더 낮은 수준에서 약제학적 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물을 시작할 수 있고, 목적하는 효과가 달성될 때까지 용량을 점차적으로 늘릴 수 있다.

[0496] 당업자라면 본 명세서에 기재된 특정 절차, 실시형태, 청구범위 및 실시예에 대해 일상적인 실험, 수많은 등가물만을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 범위 내에 있으며 여기에 첨부된 청구범위에 포괄되는 것으로 간주된다. 예를 들어, 반응 시간, 반응 크기/부피 및 용매, 촉매, 압력, 대기 조건, 예를 들어, 질소 분위기 및 산화제/환원제와 같은 실험 시약을 포함하지만 이에 제한되지 않는 반응 조건의 변경이 이해되어야 하며, 당업계에서 인정된 대안을 사용하고 일상적인 실험만을 사용하는 것은, 본 출원의 범위 내에 있다.

[0497] 본 명세서에 값 및 범위가 제공되는 경우, 범위 형식의 설명은 단지 편의와 간결성을 위한 것이며, 본 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안됨을 이해하여야 한다. 따라서, 이들 값 및 범위에 포함되는 모든 값 및 범위는 본 발명의 범위 내에 포함됨을 의미한다. 더욱이, 이들 범위 내에 속하는 모든 값뿐만 아니라 값의 범위의 상한 또는 하한도 본 출원에 의해 상정된다. 범위에 대한 설명은 가능한 모든 하위 범위뿐만 아니라 해당 범위 내의 개별 수치 값, 그리고 적절한 경우 범위 내 수치 값의 부분 정수를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 하위 범위뿐만 아니라, 예를 들어, 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3 및 6과 같은 해당 범위 내의 개별 숫자를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.

[0498] 다음 실시예는 본 발명의 양태를 추가로 예시한다. 그러나, 이들은 본 명세서에 제시된 바와 같은 본 발명의 교시 또는 개시를 제한하는 것이 결코 아니다.

[0499] 실시예

[0500] 이제 본 발명은 다음 실시예를 참조하여 설명된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며, 본 발명은

이들 실시예에 제한되지 않고, 오히려 본 명세서에 제공된 교시의 결과로서 명백한 모든 변형을 포함한다.

[0501] **물질 및 방법**

[0502] **물질**

[0503] 합성에 사용된 모든 출발 물질, 시약 및 용매는 다음의 화학 공급업체로부터 구입하였다: AK Scientific(캐나다, 유니언시티 소재), Matrix Scientific(사우스캐롤라이나주 컬럼비아 소재), 1PlusChem(캘리포니아주 샌디에고 소재), Enamine(우크라이나 소재), ChemScene LLC(뉴저지주 몬머스 윙턴 소재), Oakwood Chemical(사우스캐롤라이나주 컬럼비아 소재) 및 Sigma Aldrich(미주리주 세인트루이스 소재).

[0504] **질량 및 pH 측정**

[0505] pH 관독값은 3M KCl ROSS Orion 충전 용액(Thermo Scientific, 미국 소재)으로 채워진 Thermo pH 전극(9142BN)이 장착된 Orion 3 star(Thermo Scientific, 미국 소재) pH 측정기로 얻었다. Ohaus ADVENTURER AX124 분석 저울(Ohaus, 미국 뉴저지주 소재)을 사용하였다. 3×3 인치 Fisherbrand 저질소 계량 용지(low nitrogen weighing Fisherbrand paper)(Fisherbrand, 미국 피츠버그 소재)에서 샘플을 칭량하였다. 분석 샘플의 경우, 분석 저울 및 pH 측정기를 사용하기 전에 교정하였다. 분석 저울의 교정은 5 ± 0.1mg 컷오프의 5mg의 표준 추(Troemner, 뉴저지주 쏘로페어 소재)로 확인하였다. pH 측정기는 2점 교정을 위해 Orion application solutions(Thermo Scientific, 미국 소재)의 pH 4.01 및 pH 7 완충액을 사용하여 교정하였다.

[0506] **고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)**

[0507] 1260 4차 펌프 VL, 1260 ALS 자동 시료 주입기, 1260 Thermostatted Column Compartment 및 1200 DAD 1200 DAD Multiple Wavelength Detector(Agilent Technologies, 미국, 캘리포니아주 산타클라라 소재)를 포함하는 Agilent 1260 Infinity 시스템을 사용하였다. 검출 파장은 220nm 및 254nm로 설정하였다. 트립타민의 분리는 Agilent(Agilent Technologies, 미국, 캘리포니아주 산타클라라 소재)의 Zorbax Eclipse Plus-C18 분석 칼럼(5 μm, 4.6×150mm)을 사용하여 달성하였다. 이동상 A는 10mM 폼산 용액을 사용하여 pH 4.5로 적정된 10mM 수성 암모늄 폼에이트 완충액이었다. 이동상 B는 아세트로나이트릴이었다. 샘플의 주입 부피는 40μl였고, 유속은 1.0 ml/분이었으며, 칼럼 온도는 25℃로 설정하였다. 모든 샘플에는 실행 사이에 세척액(30:70 A:B)을 주입하였다. 실행 시간은 70% A 및 30% B의 등용매 이동상 비(등용매)를 사용하여 10분이었다. 크로마토그램 및 피크 면적은 Agilent ChemStation 소프트웨어(Agilent Technologies, 미국, 캘리포니아주 산타클라라 소재)를 사용하여 분석하였다.

[0508] **고분해능 질량 분석법(HRMS)**

[0509] HRMS 실험은 Pierce™ LTQ ESI 양이온 교정 용액(ThermoFisher Scientific, 미국 소재)을 사용한 전자분무 이온화를 사용하여 교정된 질량 분석기를 갖춘 Thermo Orbitrap Exactive 질량 분석기에서 수행하였다. 샘플은 대기 중 고체 분석 프로브(Atmospheric Solids Analysis Probe: ASAP)를 통해 이온화하였다. 결과의 분석을 위해 Thermo Xcalibur Qual Browser 소프트웨어를 사용하였고, 오류가 5ppm 미만인 경우 정체가 확인되었다. 측정 매개변수: Aux 가스 유량 - 8, 분무 전압 - 3.50kV, 모세관 온도 - 275℃, 모세관 전압 - 25.00V, 튜브 렌즈 전압 - 65.00V, 스키머 전압 - 14.00V, 히터 온도 - 100℃.

[0510] **가스 크로마토그래피-질량 분석법(GC-MS)**

[0511] Thermo Scientific ISQ QD 단일 4중극 질량 분석기와 결합된 Thermo Scientific Trace 1300 가스 크로마토그래프를 GC/MS 실험에 사용하였다. Thermo Scientific TraceGold TG-5MS GC 칼럼(30m×0.25mm×0.25μm)을 임의의 성분의 분리에 사용하였다. 모든 샘플은 에틸 아세테이트 중 1 mg/ml의 농도로 구성하였다. 이온화는 70eV에서 전자 충격(electron impact: EI)에 의해 달성하였다. 데이터는 Thermo Xcalibur™ 소프트웨어(버전 3.1.66.10)를 사용하여 분석하였다. 이송 라인 및 이온 공급원은 각각 210℃ 및 200℃로 설정하였다. 오븐 시작 온도는 100℃로 설정하고 1분 동안 유지하였다. 온도는 220℃까지 8℃/분의 속도로 증가시켰으며, 이 지점에서는 나머지 실행 시간 동안 온도를 유지하였다. 총 실행 시간은 표적 화합물에 따라 20분 내지 40분의 범위였다.

[0512] **핵자기공명 분광법(NMR)**

[0513] 1D 및 2D ¹H, ¹³C, ¹⁹F NMR 스펙트럼 데이터는 PA BBO 400S1 BBF-H-D-05 Z 플러스 프로브(Bruker Corporation, 미국, 매사추세츠주 빌레리카 소재)를 사용하여 Bruker Avance III에서 얻었다. 달리 기술되지 않는 한 샘플은 DMSO(Sigma-Aldrich, 미주리주 세인트루이스 소재) 중 약 20 mg/ml의 농도로 염 형태로 제조하였다. 화학적 이

동은 ^{13}C ($\delta = 39.52$ ppm)의 경우 DMSO 표준($\delta = 2.50$ ppm) 및 ^{19}F ($\delta = 0$ ppm)의 경우 트리클로로플루오로메테인에 대해 백만분율(parts per million: ppm) 단위로 보고하였다. ^1H , ^{13}C , ^{19}F APT, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC 및 ^1H - ^1H COSY 실험을 수행하였다.

[0514] 녹는점

[0515] 녹는점 데이터는 $2^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 온도상승 속도(ramp rate)로 Digimelt A160 SRS 디지털 녹는점 장치(Stanford Research Systems, 미국, 캘리포니아주 서니베일 소재)에서 얻었다.

[0516] 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분광법(ASAP-MS)

[0517] ASAP MS 실험은 4중극 질량 분석기를 갖춘 Advion Expression^s CMS 분광계에서 수행하였다. 샘플은 대기압 화학 이온화(Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI) 부착을 사용한 대기 중 고체 분석 공급원을 통해 이온화하였다. 데이터는 Advion Data Express 소프트웨어를 통해 분석하였다. 측정 매개변수는 다음과 같이 설정하였다: 모세관 온도 = 150°C , 모세관 전압 = 120V , 공급원 가스 온도 = 200°C 및 APCI 코로나 방전 = $5\mu\text{A}$.

[0518] 칼럼 크로마토그래피

[0519] 플래시 칼럼 크로마토그래피 Spektra UV 검출을 사용하는 Biotage Isolera One 플래시 크로마토그래프를 사용하여 수행하였다. UV 흡수는 254nm 및 280nm 파장에서 측정하였다. 분리를 위해 KP-Sil 50g 및 100g 카트리지를 사용하였다. 카트리는 230mesh (mesh) 내지 400mesh , $60\text{\AA}$ 실리카 겔 (Sigma Aldrich, 미주리주 세인트루이스 소재)을 사용하여 수동으로 패킹하였다. 달리 명시하지 않는 한, EtOAc 중 5%에서 20%의 EtOH와 1% Et₃N의 구배를 이동상으로서 사용하였다. 유속은 $100\text{ mL}/\text{분}$ 이었다.

[0520] 단형 증류(Short-Path Distillation)

[0521] 단형 증류는 Kugelrohr 단형 증류 장치(Sigma Aldrich, 미주리주 세인트루이스 소재)를 사용하여 수행하였다. 이는 Welch(일리노이주 스킵스 소재) Gem 8890 진공 펌프를 사용하여 진공(약 0.1mmHg)하에서 수행하였다.

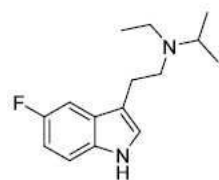
[0522] 마이크로파 반응

[0523] CEM Discover - SP w/activent를 마이크로파 반응기로서 사용하였다. 반응 용기는 CEM에서 35mL 및 10mL 크기로 구입하였다. 냉각을 위해 N₂ 가스를 사용하였다.

[0524] 도킹 연구

[0525] UCSF Autodock 4.2.6을 사용하는 견고한 도킹을 사용하였다. 사용된 수용체는 6WGT였다(Kim *et al.* 2020). 수용체 및 리간드 구조는 Discovery Studio Visualizer를 사용하여 제조하였다. 도킹은 AutodockTools 1.5.6을 사용하여 수행하였다. 수용체 제조에는 리간드 제거, 극성 수소 원자 추가, 비극성 수소 원자 병합 및 Gasteiger 전하 추가를 포함시켰다. 격자는 오소스테릭(orthosteric) LSD 결합 부위 주위에 집중되었다. 유전적 알고리즘을 검색 매개변수에 사용하였으며, 출력은 Lamarckian 유전적 알고리즘이었다. 도킹 결과는 에너지별로 순위를 매겨 내보내진 다음 PyMol에서 개별적으로 확인되었다.

[0526] 실시예 1: *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)

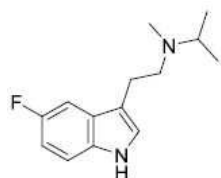


[0527]

[0528] 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.8g , 3.73mmol)를 아르곤하에서 MeOH(20mL , 3Å 분자체로 건조됨)에 용해시키고, 빙초산($21.33\mu\text{L}$)을 첨가하였다. NaCNBH₃(0.26g , 4.10mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3분 동안 교반시켜 미립자를 용해시켰다. 그런 다음, 아세트론(0.82mL , 11.2mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 시(GC-MS, TLC 및 ASAP-MS에 의해 확인됨), 아세트알데하이드(0.63mL , 11.2mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 다음으로, 반응물을 300mL 의 0.2M HCl에 붓고, EtOAc($3\times 50\text{mL}$)로 추출하였다. 이들 유기상을 풀링하고, 0.2M 수성 HCl($3\times 75\text{mL}$)로 추출하고, 수성상을 원래의 수성상과 합하였다. 이 합

한 수성상에 KOH 플레이크를 첨가하여 염기화하고, EtOAc(3×100ml)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 풀링된 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 용매를 제거하여 미정제 생성물(0.98g)을 호박색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 50% EtOH/EtOAc(1% Et₃N v/v) 이동상을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 호박색 고체(0.83g, 3.34mmol, 89.54% 수율)로서 수득하였다. 고체를 끓는 사이클로헥세인 및 EtOAc(1ml)에 용해시키고, 실온으로 냉각시켰다. 용액을 열역학적 평행이 달성될 때까지 용액을 4℃로 추가로 냉각시킨 후, -20℃에서 72시간 동안 두었다. 용액을 따라내고, 생성된 결정을 헥세인으로 세척하였다. 결정화를 1회 반복하여 표제 화합물을 백색 결정질 고체(m.p. 77.1℃ 내지 78.1℃)로서 수득하였다. HR-ASAP-MS: m/z 249.1752 (이론치 $[M+H]^+$, C₁₅H₂₂FN₂⁺), m/z 249.1762 (관측치, Δ = -4 ppm). (유리 염기) ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 2.94 (칠중선, J = 6.6 Hz, 1H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 156.55 (d, J = 230.8 Hz, 1C), 132.79 (s, 1C), 127.51 (d, J = 9.5 Hz, 1C), 124.65 (s, 1C), 113.36 (d, J = 4.4 Hz, 1C), 112.16 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 108.77 (d, J = 26.2 Hz, 1C), 102.80 (d, J = 22.8 Hz, 1C), 50.17 (s, 1C), 49.74 (s, 1C), 43.46 (s, 1C), 25.14 (s, 1C), 18.32 (s, 2C), 14.45 (s, 1C). ¹⁹F-NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -125.38 (s, 1F).

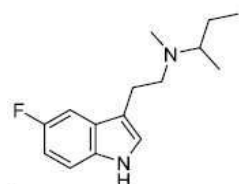
[0529] 실시예 2: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸프로판-2-아민(2)



[0530]

[0531] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸프로판-2-아민(2)을 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.8g, 3.73mmol), 아세톤(0.65g, 11.2mmol) 및 폼알데하이드(0.93ml, 11.2mmol, H₂O v/v 중 36%)로부터 출발하여 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하였다. 미정제 생성물을 170℃ 내지 195℃에서 Kugelrohr 증류로 정제하여 표제 화합물을 황색 결정질 고체(0.81g, 3.46mmol, 92.8% 수율)로서 수득하였다. 고체를 이어서 산성화하여 표제 화합물의 HCl염을 백색 결정질 분말로서 수득하였다. HR-ASAP-MS: m/z 235.1600 (이론치 $[M+H]^+$, C₁₄H₂₀FN₂⁺), m/z 235.1605 (관측치, Δ = -2.1 ppm). ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 3.60 (이중선의 칠중선, J = 6.6, 2.3 Hz, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.71 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ¹³C-NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 156.74 (d, J = 231.1 Hz, 1C), 132.86 (s, 1C), 126.99 (d, J = 10.0 Hz, 1C), 125.46 (s, 1C), 112.45 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 109.63 (d, J = 4.9 Hz, 1C), 109.30 (d, J = 26.1 Hz, 1C), 103.15 (d, J = 23.0 Hz, 1C), 55.69 (s, 1C), 52.27 (s, 1C), 34.07 (s, 1C), 20.05 (s, 1C), 16.82 (s, 1C), 14.90 (s, 1C). ¹⁹F-NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -124.76 (s, 1F).

[0532] 실시예 3: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸뷰탄-2-아민(3)

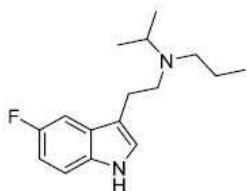


[0533]

[0534] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸뷰탄-2-아민(3)을 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.8g,

3.73mmol), 메틸 에틸 케톤(0.81g, 11.2mmol) 및 폼알데하이드(0.93ml, 11.2mmol, H₂O v/v 중 36%)로부터 출발하여 N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 황색 결정질 고체(0.82g, 3.30mmol, 88.5% 수율)로서 수득하고, 이어서 HCl염을 백색 결정질 고체(m.p. 136.5°C 내지 142°C)로서 수득하였다. HR-ASAP-MS: m/z 249.1756 (이론치 $[M+H]^+$, C₁₅H₂₂FN₂⁺), m/z 249.1762 (관측치, $\Delta = -2.4$ ppm). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.88 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.50-1.37 (m, 1H), 1.27-1.16 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156.56 (d, $J = 230.5$ Hz, 1C), 132.81 (s, 1C), 127.52 (d, $J = 9.5$ Hz, 1C), 124.67 (s, 1C), 113.26 (d, $J = 4.9$ Hz, 1C), 112.16 (d, $J = 9.9$ Hz, 1C), 108.77 (d, $J = 26.0$ Hz, 1C), 102.83 (d, $J = 22.8$ Hz, 1C), 59.21 (s, 1C), 53.87 (s, 1C), 36.34 (s, 1C), 26.10 (s, 1C), 23.90 (s, 1C), 13.03 (s, 1C), 11.38 (s, 1C). ¹⁹F-NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -124.78 (d, $J = 10.1$ Hz, 1F).

[0535] 실시예 4: N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로판-1-아민(4)

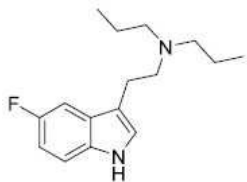


[0536]

[0537]

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로판-1-아민(4)을 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.8g, 3.73mmol), 아세톤(0.65g, 11.2mmol) 및 프로피온알데하이드(0.65g, 11.2mmol)로부터 출발하여 N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 황색 오일(0.68g, 2.59mmol, 69.4% 수율)로서 수득하고, 이어서 HCl염을 백색 결정질 고체(m.p. 155.8°C 내지 158°C)로서 수득하였다. HR-ASAP-MS: m/z 263.1912 (이론치 $[M+H]^+$, C₁₄H₂₀FN₂⁺), m/z 263.1918 (관측치, $\Delta = -2.3$ ppm). ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 10.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 6.93 (td, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 4H), 3.11-2.96 (m, 2H), 1.79 (sx, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ¹³C-NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 156.77 (d, $J = 231.2$ Hz, 1C), 132.86 (s, 1C), 126.99 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 125.54 (s, 1C), 112.50 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 109.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 1C), 109.32 (d, $J = 26.2$ Hz, 1C), 103.07 (d, $J = 23.2$ Hz, 1C), 53.92 (s, 1C), 50.63 (s, 1C), 49.94 (s, 1C), 20.36 (s, 1C), 17.99 (s, 1C), 16.20 (s, 1C), 15.88 (s, 1C), 11.16 (s, 1C). ¹⁹F-NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -124.69 (s, 1F).

[0538] 실시예 5: N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민(5)



[0539]

[0540]

5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.8g, 3.73mmol)를 아르곤하에서 MeOH(20ml, 3Å 분자체로 건조됨)에 용해시키고, 빙초산(21.33 μ l)을 반응물에 첨가하였다. 그런 다음, NaBH₃CN(0.26g, 0.00410몰)을 첨가하고, 혼합물을 3분 동안 교반하여 미립자를 용해시켰다. 그런 다음, 프로피온알데하이드(1.6ml, 22.3mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시(GC-MS, TLC 및 ASAP-MS에 의해 확인됨), 반응물을 300ml의 0.2M 수성 염산(HCl)에 붓고, EtOAc(3 $\times$ 50ml)로 세척하였다. 유기상을 풀링하고, 0.2M HCl(3 $\times$ 75ml)로 추출하였다. 그런 다음, 수성 추출물을 원래의 수성상과 합하였다. 합한 수성상을 KOH 플레이크를 첨가하여 염기화하고, 이

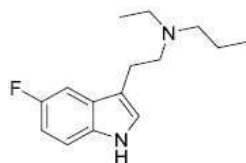
어서 EtOAc(3×100ml)로 추출하였다. 그런 다음, 풀링된 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 용매를 제거하여 미정제 생성물을 황색 오일(0.92g)로서 수득하였다. 미정제 생성물을 진공하에 170℃ 내지 195℃에서 단경로 진공 증류(즉, Kugelrohr 증류)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(0.91g, 3.46mmol, 92.9% 수율)로서 수득하였다.

[0541]

유리 염기를 pH < 2가 될 때까지 에탄올 중 진한 HCl 용액으로 유리 염기를 적정하여 HCl염으로 전환시켰다. 그런 다음, 용매를 따뜻한 공기의 흐름하에서 여러 번 증발시켜 과량의 산 또는 수분이 없는 결정질 물질을 수득하였다. 생성된 고체를 Et₂O(2×10ml)로 세척하였다. 고체를 끓는 EtOH(8ml)에 용해시킨 다음, Et₂O(2ml)를 천천히 첨가하여 유백색의 불투명한 용액을 수득한 후, 이를 실온으로 냉각시켰다. 용액을 열역학적 평행이 달성될 때까지 4℃로 추가로 냉각시킨 다음, -20℃에서 밤새 보관하였다. 용액을 따라내고, 생성된 결정을 Et₂O(3×10ml)로 세척하고, 알맞은 열로 건조시켰다. 결정화를 2회 반복하여 표제 화합물의 HCl염을 백색 결정질 고체(m.p. 187.5℃ 내지 188.0℃)로서 수득하였다. HR-ASAP-MS: *m/z* 263.1911 (이론치 [M+H]⁺, C₁₆H₂₄FN₂⁺), 263.1918 (관측치, Δ = -2.7 ppm). ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.93 (td, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 4H), 1.72 (sx, *J* = 7.7 Hz, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 157.23 (d, *J* = 231.1 Hz, 1C), 133.34 (s, 1C), 127.45 (d, *J* = 10.1 Hz, 1C), 125.97 (s, 1C), 112.97 (d, *J* = 9.9 Hz, 1C), 110.07 (d, *J* = 4.6 Hz, 1C), 109.80 (d, *J* = 26.2 Hz, 1C), 103.57 (d, *J* = 23.1 Hz, 1C), 53.52 (s, 1C), 52.71 (s, 1C), 19.84 (s, 2C), 16.92 (s, 2C), 11.41 (s, 2C). ¹⁹F-NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -124.75 (s, 1F).

[0542]

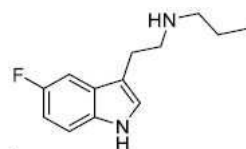
실시예 6: *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민(6)



[0543]

[0544]

N-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민의 합성



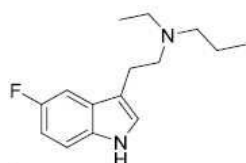
[0545]

[0546]

N-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민을 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.8g, 3.73mmol) 및 프로피온알데하이드(0.22g, 3.73mmol)로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하였으며, 여기서 1몰 당량의 프로피온알데하이드만을 사용하여 표제 화합물을 황색 오일(0.3g, 1.36mmol, 36.5% 수율)로서 수득하였다. HR-ASAP-MS: *m/z* 221.1444 (이론치 [M+H]⁺, C₁₃H₁₈FN₂⁺), *m/z* 221.1449 (관측치, Δ = -2.3 ppm).

[0547]

N-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민(6)의 합성



[0548]

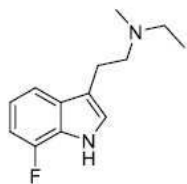
[0549]

N-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민(6)을 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민(0.26g, 1.18mmol) 및 아세트알데하이드(0.31g, 7.08mmol)로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로판-1-아민(5)에 대해 위에서 기술한 바와 같은 방식으로 합

성하였다. 미정제 생성물을 Kugelrohr 증류와 반대로 20% EtOH/EtOAc(1% Et₃N v/v)를 이동상으로서 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(0.21g, 0.846mmol)로서 수득하고, 이어서 상응하는 HCl염을 백색 결정질 고체(m.p. 154.5℃ 내지 155.4℃)로서 수득하였다. GC-MS (*t_r*) = 17.02분; HPLC: 99.4615% 순도; HR-ASAP-MS: *m/z* 249.1757 (이론치 [M+H]⁺, C₁₅H₂₂FN₂⁺), *m/z* 249.1762 (관측치, Δ = -2 ppm).

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.93 (td, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 3.27-3.17 (m 4H), 3.16-3.10 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 1.71 (sx, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C-NMR (101 MHz, *d*₆-DMSO) δ 156.76 (d, *J* = 231.2 Hz, 1C), 132.87 (s, 1C), 126.97 (d, *J* = 9.8 Hz, 1C), 125.49 (s, 1C), 112.50 (d, *J* = 9.9 Hz, 1C), 109.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 1C), 109.33 (d, *J* = 26.3 Hz, 1C), 103.08 (d, *J* = 23.3 Hz, 1C), 52.39 (s, 1C), 51.59 (s, 1C), 46.45 (s, 1C), 19.37 (s, 1C), 16.50 (s, 1C), 10.95 (s, 1C), 8.36 (s, 1C). ¹⁹F-NMR (377 MHz, *d*₆-DMSO) δ -124.74.

[0550] 실시예 7: *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(7)



[0551]

[0552] 중간체 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸-2-옥소아세트아마이드의 합성



[0553]

[0554] 2구 둥근바닥 플라스크(RBF), 투입 깔때기, 고무 격막 및 자석 교반 막대를 오븐에서 밤새 건조시켰다. 반응 장치를 조립한 후, 아르곤으로 퍼징하였다. 아르곤 양압하에서, Et₂O(20ml)를 투입 깔때기를 통해 플라스크에 첨가하고, 용매를 빙수조에서 0℃로 냉각시켰다. 옥살릴 클로라이드(3.81ml, 44.4mmol)를 주사기를 통해 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. 다음으로, Et₂O(40ml) 중 7-플루오로인돌(5g, 37.0mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였고, 이 기간 동안 황색 침전물이 형성되었다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 3시간 더 교반하였다. 다음으로, Et₂O(20ml) 중 *N*-메틸에탄아민(9.85ml, 0.115몰)의 용액을 아르곤 양압(발열)하에서 대략 10분에 걸쳐 격렬하게 교반 및 혼합하면서 적가하였다. 첨가 후, 휘발성 물질(예를 들어, Et₂O 및 아민)을 진공에서 제거하여 흰색을 띤 갈색 고체를 수득하였다. 고체를 물로 세척하고, 진공 여과로 수집하였다. 생성된 갈색을 띤 황갈색 고체를 폼 후드에서 밤새 건조시킨 다음, 건조기에서 24시간 초과하여 방치시켜 표제 화합물(6.7g, 27.0mmol, 73% 수율)을 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0555] *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(7)의 합성



[0556]

[0557] 3구 500ml 둥근바닥 플라스크, 300ml 투입 깔때기, 교반 막대 및 건조된 응축기를 오븐에서 밤새 건조시켰다. 반응 장치를 조립한 후, 아르곤으로 퍼징하였다. 다음으로, THF(100ml, 3Å 분자체로 건조됨)를 플라스크에 첨

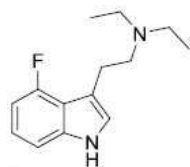
가하고, 0℃로 냉각시켰다. 리튬 알루미늄 하이드라이드(LAH)(3.07g, 0.081몰)를 아르곤 분위기하에서 교반하면서 둥근바닥 플라스크에 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 100ml의 THF 중 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸-2-옥소아세트아마이드(6.7g, 27.0mmol)의 용액을 0℃에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 추가적인 칼때기를 THF(20ml)로 행구고, 10분에 걸쳐 반응물에 첨가하였다.

[0558]

그런 다음, 반응물을 1.5시간 동안 환류에서 가열한 다음, 0℃로 냉각시키고, THF/Et₂O(약 1:1) 혼합물 및 얼음으로 반응을 중지시켰다. 반응이 중지되면, 염수 및 수성 KOH를 첨가하여 염기성을 확보하고, 이어서 EtOAc(100 ml)를 첨가하였다. 무기 고체를 Whatman 종이(24cm 직경) 위에서 중력 여과하여 제거하였다. 그런 다음, 제거된 고체를 EtOAc로 광범위하게 세척하였다. 여과액을 0.2M HCl(수성)(3×166ml)로 추출하였다. 그런 다음, 수성상에 KOH 펠릿을 첨가하여 염기성화하고, EtOAc(3×100ml)로 추출하였다. 풀링된 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 갈색을 띤 적색 고체(3.98g)로서 수득하였다. 미정제 생성물(유리 염기)을 소량의 EtOAc가 포함된 끓는 헥세인으로부터 재결정화하고, -20℃에서 보관하였다. 재결정을 3회 반복하여 표제 화합물을 밝은 황색의 투명한 결정(1.8g, 7.25mmol, 34.03% 수율)으로서 수득하였다. 정제된 물질을 백색 결정질 고체(m.p. 133.8℃ 내지 135℃)로서 HCl염으로 전환시켰다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 221.1445 (이론치 $[M + H]^+$ C₁₃H₁₈FN₂⁺, m/z 221.1449, $\Delta = -1.8$ ppm). ¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.50 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 3.39-3.18 (m, 4H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ¹³C-NMR (101 MHz, *d*₆-DMSO) δ 149.24 (d, $J = 242.8$ Hz, 1C), 130.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1C), 124.46 (s, 1C), 123.94 (d, $J = 13.3$ Hz, 1C), 118.83 (d, $J = 6.3$ Hz, 1C), 114.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 110.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1C), 106.04 (d, $J = 16.1$ Hz, 1C), 54.26 (s, 1C), 49.80 (s, 1C), 38.17 (s, 1C), 19.63 (s, 1C), 8.75 (s, 1C). ¹⁹F-NMR (377 MHz, *d*₆-DMSO) δ -133.11 (s, 1F).

[0559]

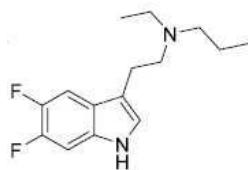
실시예 8: *N,N*-다이에틸-2-(4-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-아민(8)



[0560]

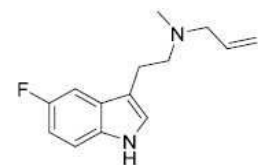
[0561]

N,N-다이에틸-2-(4-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-아민(8)을 4-플루오로인돌(5g, 37mmol)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 중간체 *N,N*-다이에틸-2-(4-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소아세트아마이드(1.6g, 6.10mmol, 16.5% 수율)를 수득하고, 이를 추가로 반응시켜 EtOAc 용리액(0.81g, 3.46mmol, 56.7%)과 함께 알루미나 고정상을 사용하는 칼럼 크로마토그래피 후 표제 화합물을 주황색 오일로서 수득하였다. 이어서, 유리 염기를 상응하는 푸마레이트염으로 전환시키고, 아세톤으로 세척하여 백색 결정질 고체를 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 235.1601 (이론치 $[M + H]^+$ C₁₄H₂₀FN₂⁺, m/z 235.1605, $\Delta = -1.7$ ppm). ¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.25 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 11.6, 7.8$ Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.94 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, *d*₆-DMSO) δ 167.42 (s, 1C), 156.26 (d, $J = 242.8$ Hz, 1C), 139.27 (d, $J = 12.0$ Hz, 1C), 134.81 (s, 1C), 123.85 (s, 1C), 121.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1C), 115.19 (d, $J = 19.8$ Hz, 1C), 108.89 (s, 1C), 108.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 1C), 103.33 (d, $J = 19.2$ Hz, 1C), 52.28 (s, 1C), 46.01 (s, 1C), 21.55 (s, 2C), 9.66 (s, 2C). ¹⁹F-NMR (377 MHz, *d*₆-DMSO) δ -124.58 (s, 1F).

[0562] 실시예 9: *N*-(2-(5,6-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-에틸프로판-1-아민(9)

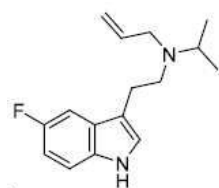
[0563]

[0564] *N*-(2-(5,6-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-에틸프로판-1-아민(9)을 5,6-다이플루오로인돌(2.5g, 16.3mmol)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 중간체 2-(5,6-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드(3.5g, 13.9mmol, 85.3% 수율)를 수득하고, 이의 일부를 수정된 조건(즉, KOH 및 HCl 대신에 각각 NH₄OH 및 AcOH를 사용함)하에서 추가로 반응시켜 미정제 생성물(2.14g, 8.04mmol, m.p. 83℃ 내지 86℃, 76.6% 수율)을 수득하고, 이를 알루미나 고정상과 EtOAc 용리액을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 267.1665 (이론치 $[M + H]^+$ C₁₅H₂₁F₂N₂⁺, m/z 267.1667, $\Delta = -0.7$ ppm). (유리 염기) ¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.93 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 11.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 11.3, 7.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.40 (sx, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 14.7$ Hz, 3H). ¹⁹F-NMR (377 MHz, *d*₆-DMSO) δ -145.11 (d, $J = 21.9$ Hz, 1F), -148.53 (d, $J = 22.0$ Hz, 1F).

[0565] 실시예 10: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸프로프-2-엔-1-아민(10)

[0566]

[0567] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸프로프-2-엔-1-아민(10)을 5-플루오로인돌(3g, 22.2mmol)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 중간체 *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-메틸프로프-2-엔-1-아민(4.5g, 17.3mmol, 77.9% 수율)을 수득하고, 이의 일부를 추가로 반응시키고, 실리카 겔 고정상에 이어 알루미나 고정상 및 EtOAc 용리액을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 표제 화합물을 황색 오일(2.18g, 9.38mmol, 55.55% 수율)로서 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 233.1443 (이론치 $[M + H]^+$ C₁₄H₁₈FN₂⁺, m/z 233.1449, $\Delta = -2.6$ ppm). (유리 염기) ¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.88 (dt, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.89-5.78 (m, 1H), 5.19 (d, $J = 20$ Hz, 1H), 5.11 (td, $J = 10.2, 0.9$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.23 (s, 1H). ¹⁹F-NMR (377 MHz, *d*₆-DMSO) δ -125.32 (s, 1F).

[0568] 실시예 11: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필프로프-2-엔-1-아민(11)

[0569]

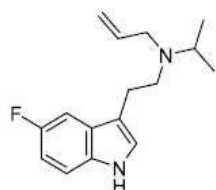
[0570] *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]프로판-2-아민의 합성



[0571]

[0572] *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]프로판-2-아민을 5-플루오로트립타민(1.3g, 6.06mmol) 및 아세톤(2.11g, 36.4mmol)으로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로판-1-아민(5)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 호박색 고체(1.47g, 정량적)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다.

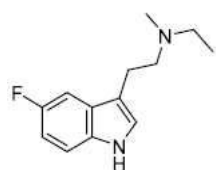
[0573] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필프로프-2-엔-1-아민(11)의 합성



[0574]

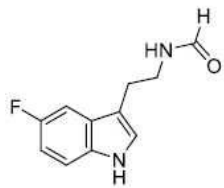
[0575] *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]프로판-2-아민(0.7g, 3.18mmol)을 가열 건조된 50mL 둥근바닥 플라스크에서 아르곤 분위기하에서 교반하면서 무수 ACN(15mL)에 용해시켰다. 트라이에틸아민(2.66mL, 19.1mmol)에 이어 알릴 아이오다이드(1.45mL, 15.9mmol)를 반응 용기에 첨가하여, 발열 반응(약 38°C)이 발생하였다. 플라스크를 알루미늄 포일로 감싸고, 실온에서 44시간 동안 교반하였다. 반응물을 200mL의 0.2M AcOH(수성)에 붓고, EtOAc(3×50 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 0.2M AcOH(수성)(3×50mL)로 추출한 다음, 수성상을 원래의 수성상과 합하였다. 합한 수성상을 NH₄OH(28% 내지 30% NH₃)로 염기성화하고, EtOAc(3×100mL)로 추출하였다. 폴링된 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 점성이 있는 호박색/갈색 오일(699mg)로서 수득하였다. 미정제 생성물을 20% EtOH/EtOAc(1% Et₃N v/v)를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(120mg, m.p. 45.5°C 내지 47°C, 14.49% 수율)로서 수득하였다. 이어서, 정제된 물질을 본 명세서에 기재된 바와 같이 HCl염으로 전환시켜 백색 결정질 고체(m.p. 132°C 내지 134°C)를 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 261.1756 (이론치 $[M + H]^+$ C₁₆H₂₂FN₂⁺, m/z 261.1762, $\Delta = -2.3$ ppm). ¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 10, 2.5$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.93 (dt, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.24-6.11 (m, 1H), 5.57 (dd, $J = 17.1, 1.0$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 1H), 1.32 (q, $J = 4.9$ Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, *d*₆-DMSO) δ 156.75 (d, $J = 231.2$ Hz, 1C), 132.86 (s, 1C), 128.87 (s, 1C), 126.94 (d, $J = 9.9$ Hz, 1C), 125.55 (s, 1C), 123.69 (s, 1C), 112.52 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 109.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 1C), 109.32 (d, $J = 26.0$ Hz, 1C), 103.01 (d, $J = 23.0$ Hz, 1C), 53.78 (s, 1C), 51.81 (s, 1C), 49.07 (s, 1C), 20.28 (s, 1C), 16.19 (s, 1C), 15.88 (s, 1C). ¹⁹F-NMR (377 MHz, *d*₆-DMSO) δ -124.66 (s, 1F).

[0576] 실시예 12: *N*-에틸-2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(12)



[0577]

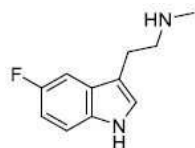
[0578] *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]폼아마이드의 합성



[0579]

[0580] 교반하면서 H_2O (200ml) 중 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(3g, 14.0mmol)의 용액에 침전물이 얻어질 때까지 KOH를 첨가하였다. 수성 혼합물을 EtOAc($3 \times 70ml$)로 추출하고, 유기상을 폴링하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사 EtOAc를 에틸 폼에이트($3 \times 20ml$)를 사용하여 공비 증류로 제거하였다. 생성된 5-플루오로트립타민 유리 염기를 3Å 분자체(3.3g)가 담긴 30ml 오븐 건조 마이크로파 용기로 옮겼다. 에틸 폼에이트(20ml, 248mmol)를 마이크로파 용기에 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 반응기에서 150W로 80℃에서 2.5시간 동안 반응시켰다. 완료 시, 에틸 폼에이트를 감압하에 제거하여 *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]폼아마이드(1.7g, 8.24mmol, 58.9% 수율)를 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다.

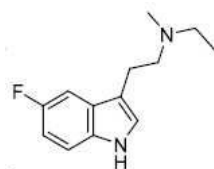
[0581] 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민의 합성



[0582]

[0583] 3구 500ml 둥근바닥 플라스크, 300ml 투입 깔때기, 교반 막대 및 응축기를 70℃ 오븐에서 밤새 건조시킨 다음, 밀봉된 시스템 전체에 걸쳐 아르곤을 플러싱하면서 외부 열로 추가로 건조시켰다. 건조가 완료된 것으로 간주되면, 둥근바닥 플라스크를 얼음조(0℃)에 놓고, 장치를 실온으로 냉각시켰다. THF(100ml)를 투입 깔때기를 통해 첨가하고, 0℃에 도달하도록 한 다음, 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드(Red-A1)(18.41ml, 59.6mmol)를 반응 용기에 첨가하였다. 다음으로, THF(20ml) 중 *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]폼아마이드(4.1g, 19.8mmol)를 아르곤하에서 0℃에서 30분에 걸쳐 교반하면서 반응 용기에 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 완료 시, 반응물을 0℃로 냉각시키고, THF/ H_2O (1:1, v/v)를 얼음과 함께 적가하여 조심스럽게 반응을 중지시켰다. 반응이 중지되면, 소량의 KOH(수성)에 이어 100ml의 EtOAc를 첨가하였다. 그런 다음, 무기 고체를 중력 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 0.2M HCl(수성)($3 \times 166ml$)로 추출하였다. 그런 다음, 폴링된 수성상을 KOH 펠릿으로 염기성화하고, EtOAc($3 \times 100ml$)로 추출하였다. 폴링된 유기 추출물을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민을 황색 오일(3.14g, 0.0163몰, 82.32% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다. ASAP-MS: m/z 193.2 (이론치 $[M+H]^+$, $C_{11}H_{13}FN_2^+$), m/z 193.2 (관측치).

[0584] *N*-에틸-2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(12)의 합성

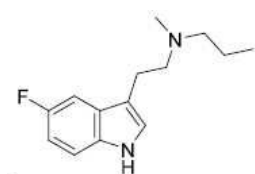


[0585]

[0586] *N*-에틸-2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(12)을 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(0.7g, 3.64mmol) 및 아세트알데하이드(0.96g, 21.8mmol)로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로판-1-아민(5)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하고, 고정상으로서 실리카 겔 및 이동상으로서 20% EtOH/EtOAc(1% Et_3N v/v)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 표제 화합물을 무색 오일(0.62g, 2.81mmol, 77.2% 수율)로서 수득한 후, 상응하는 HCl염을 백

색 결정질 고체로서 수득하였다. HR-ASAP-MS: m/z 221.1442 (이론치 $[M+H]^+$, $C_{13}H_{18}FN_2^+$), m/z 221.1449 (관측치, $\Delta = -3.2$ ppm). ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 10.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.31-3.13 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.74 (d, $J = 231.1$ Hz, 1C), 132.88 (s, 1C), 126.96 (d, $J = 10.0$ Hz, 1C), 125.42 (s, 1C), 112.48 (d, $J = 9.9$ Hz, 1C), 109.51 (s, 1C), 109.32 (d, $J = 26.0$ Hz, 1C), 103.13 (d, $J = 23.1$ Hz, 1C), 54.37 (s, 1C), 49.82 (s, 1C), 38.13 (s, 1C), 19.68 (s, 1C), 8.79 (s, 1C). ^{19}F -NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -124.79 (s, 1F).

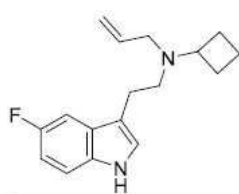
[0587] 실시예 13: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸프로판-1-아민(13)



[0588]

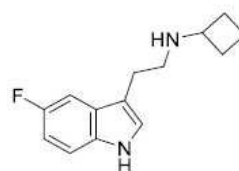
[0589] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸프로판-1-아민(13)을 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(0.7g, 3.64mmol) 및 프로피온알데하이드(1.27g, 21.8mmol)로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로판-1-아민(5)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색 결정질 고체(0.2g, 0.854mmol, m.p. 80℃ 내지 82℃, 23.46% 수율)로서 수득하였다. HR-ASAP-MS: m/z 235.1600 (이론치 $[M+H]^+$, $C_{14}H_{20}FN_2^+$), m/z 235.1605 (관측치, $\Delta = -2.1$ ppm). (유리 염기) ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.88 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.43 (sx, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.56 (d, $J = 230.9$ Hz, 1C), 132.80 (s, 1C), 127.47 (d, $J = 9.5$ Hz, 1C), 124.64 (s, 1C), 113.11 (d, $J = 5.0$ Hz, 1C), 112.16 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 108.82 (d, $J = 26.0$ Hz, 1C), 102.88 (d, $J = 22.9$ Hz, 1C), 59.04 (s, 1C), 58.02 (s, 1C), 41.76 (s, 1C), 22.58 (s, 1C), 20.04 (s, 1C), 11.82 (s, 1C). ^{19}F -NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.33 (s, 1F).

[0590] 실시예 14: *N*-알릴-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민(14)



[0591]

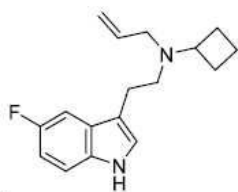
[0592] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민의 합성



[0593]

[0594] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민을 5-플루오로트립타민(1.0g, 4.66mmol) 및 사이클로뷰탄온(1.96g, 28.0mmol)으로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로판-1-아민(5)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하고, 고정상으로서 실리카 겔 및 이동상으로서 20% EtOH/EtOAc(1% Et₃N v/v)를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 표제 화합물(456mg, 1.99mmol, 42.7% 수율)을 수득하였다.

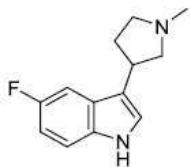
[0595] *N*-알릴-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민(**14**)의 합성



[0596]

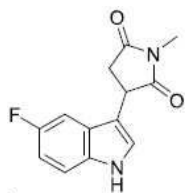
[0597] *N*-알릴-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민(**14**)을 출발 물질로서 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민(0.21g, 0.000904몰) 및 알릴 아이오다이드(0.77g, 0.00461몰)로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필프로프-2-엔-1-아민(**11**)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 *N*-알릴-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민(0.11g, 0.000404몰, 44.7% 수율)을 황색-백색 고체로서 수득하였다. HCl염을 백색 결정질 고체(m.p. 196.3°C 내지 199.0°C)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 273.1759 (이론치 $[M + H]^+$ C₁₇H₂₂FN₂⁺, m/z 273.1762, $\Delta = -1.1$ ppm). [HCl] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 6.93 (td, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.11-6.00 (m, 1H), 5.63 (dd, $J = 17.0, 0.9$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 10.2, 1.1$ Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.17-2.99 (m, 4H), 2.49-2.38 (m, 2H)*, 2.27-2.14 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 2H). * = 물과 합체. [HCl] ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 156.76 (d, $J = 231.4$ Hz, 1C), 132.85 (s, 1C), 127.04 (s, 1C), 126.88 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 125.51 (s, 1C), 124.81 (s, 1C), 112.56 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 109.56 (d, $J = 4.7$ Hz, 1C), 109.35 (d, $J = 26.0$ Hz, 1C), 102.88 (d, $J = 23.2$ Hz, 1C), 56.44 (s, 1C), 50.80 (s, 1C), 48.95 (s, 1C), 25.85 (s, 1C), 25.78 (s, 1C), 19.03 (s, 1C), 13.38 (s, 1C). [HCl] ¹⁹F NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -124.82 (s, 1F).

[0598] 실시예 15: 5-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1*H*-인돌(**15**)



[0599]

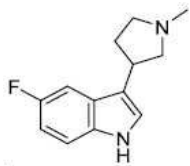
[0600] 3-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-1-메틸피롤리딘-2,5-다이온의 합성



[0601]

[0602] 오븐 건조된 35ml 마이크로파 반응 용기에 5-플루오로인돌(1.5g, 11.1mmol) 및 1,2-다이클로로에테인(15ml)을 채운 다음, *N*-메틸 말레이미드(1.23g, 11.1mmol) 및 무수 ZnCl₂(300mg, 2.2mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 마이크로파 반응기에서 150W로 교반하면서 24시간 동안 90°C로 가열하였다. 완료 시, 용매를 진공에서 제거시켜 미정제 오일을 수득하였다. 미정제 오일을 EtOAc에 용해시키고, 물(3×100ml) 및 염수(10ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 끓는 EtOAc로부터 재결정화하여 3-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-1-메틸피롤리딘-2,5-다이온을 황색 고체(2.4g, 9.75mmol, 87.8% 수율)로서 수득하였다.

[0603] 5-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌(15)의 합성

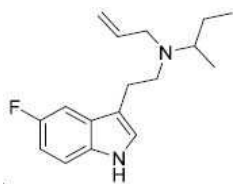


[0604]

[0605]

3구 500ml 둥근바닥 플라스크, 300ml 투입 깔때기, 교반 막대 및 응축기를 70℃에서 밤새 건조시켰다. 반응 장치를 조립한 후, 아르곤으로 퍼징한 다음, 얼음조(0℃)에 넣었다. 무수 THF(100ml, 3Å 분자체로 건조됨)를 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 0℃에 도달하도록 하였다. 다음으로, LiAlH₄(0.84g, 0.022몰)를 반응 용기에 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료되면, THF(100ml) 중 3-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-1-메틸피롤리딘-2,5-다이온(1.82g, 0.00740몰)의 용액을 0℃에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 투입 깔때기를 추가적인 THF(20ml)로 행구고, 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 완료 시, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 얼음이 첨가된 THF/H₂O(1:1 v/v)의 혼합물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 다음으로, 염수 및 KOH(수성)를 첨가한 후 EtOAc(100ml)를 첨가하였다. 무기 고체를 Whatman 용지(24cm 직경) 위에서 중력 여과에 의해 제거하였다. 그런 다음, 제거된 고체를 EtOAc로 세척하고, 여과액을 0.2M 수성 HCl 용액의 0.2M HCl(수성)(3×166ml)로 추출하였다. 수성상을 폴링하고, KOH 플레이크를 첨가하여 염기성화한 다음, EtOAc(3×100ml)로 추출하였다. 유기상을 폴링하고, 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 황갈색을 띤 갈색 고체(1.53g)로서 수득하였다. 미정제 물질을 실리카를 고정상으로서 그리고 20% EtOH/EtOAc를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(1.13g, 5.18mmol, 70.0% 수율, m.p. 122.8℃ 내지 125.1℃)로서 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 219.1287 (이론치 [M + H]⁺ C₁₃H₁₆FN₂⁺, m/z 219.1292, Δ = -2.3 ppm). (유리염기) ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H)*, 7.33 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H)*, 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 2.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H). * = 합체, ** = 합체 ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156.42 (d, J = 230.5 Hz, 1C), 133.30 (s, 1C), 126.44 (d, J = 9.6 Hz, 1C), 123.28 (s, 1C), 118.43 (d, J = 4.6 Hz, 1C), 112.27 (d, J = 9.9 Hz, 1C), 108.95 (d, J = 26.2 Hz, 1C), 103.53 (d, J = 23.0 Hz, 1C), 62.44 (s, 1C), 55.90 (s, 1C), 42.01 (s, 1C), 34.52 (s, 1C), 31.96 (s, 1C). ¹⁹F-NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -125.17 (s, 1F).

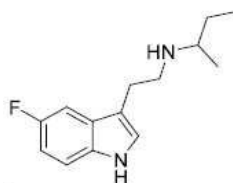
[0606] 실시예 16: N-알릴-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민(16)



[0607]

[0608]

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민의 합성



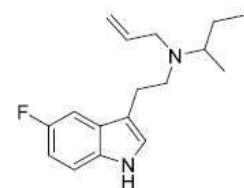
[0609]

[0610]

N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민을 출발 물질로서 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(1g, 0.00466몰) 및 메틸 에틸 케톤(2.02g, 0.0280몰)으로부터 출발하여 N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민을 황백색 결정질 고체(0.69g, 0.00294몰, 63.1% 수율)로서 수득하였다. 물질을 고정상으로서 실리카 겔 및 이동상으로서 1% TEA가 포함된 EtOAc 중 5%에서 20% EtOH의 구배를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로

정제하였다.

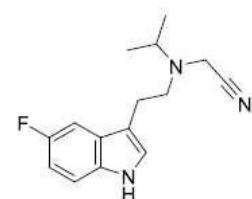
[0611] *N*-알릴-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민(16)의 합성



[0612]

[0613] *N*-알릴-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민을 출발 물질로서 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민(0.56g, 0.00239몰) 및 알릴 아이오다이드(2.02g, 0.0120몰)로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필프로프-2-엔-1-아민(11)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 *N*-알릴-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민(0.18g, 0.000656몰, 27.5% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. HCl염을 백색 결정질 고체(m.p. 157.0°C 내지 161.8°C)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 275.1915 (이온치 $[M + H]^+$ $C_{17}H_{24}FN_2^+$, m/z 275.1918, $\Delta = -1.1$ ppm). [유리염기] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.8$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)*, 7.17 (dd, $J = 10.1$, 2.5 Hz, 1H)*, 6.88 (td, $J = 9.2$, 2.5 Hz, 1H), 5.82 (dddd, $J = 17.2$, 8.6, 5.4, 3.4 Hz, 1H), 5.20 (dq, $J = 17.2$, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.21 (ddt, $J = 14.5$, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 14.6$, 6.9 Hz, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H)***, 2.73-2.61 (m, 3H)***, 2.57-2.51 (m, 1H)***, 1.49-1.37 (m, 1H), 1.27-1.15 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). * = 합체, ** = 합체, *** = DMSO 참조 피크와 합체. [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156.55 (d, $J = 230.8$ Hz, 1C), 138.46 (s, 1C), 132.83 (s, 1C), 127.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1C), 124.68 (s, 1C), 115.61 (s, 1C), 113.20 (d, $J = 4.9$ Hz, 1C), 112.18 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 108.78 (d, $J = 26.0$ Hz, 1C), 102.81 (d, $J = 22.8$ Hz, 1C), 56.14 (s, 1C), 52.78 (s, 1C), 50.15 (s, 1C), 26.48 (s, 1C), 24.83 (s, 1C), 13.85 (s, 1C), 11.50 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -125.38 (s, 1F).

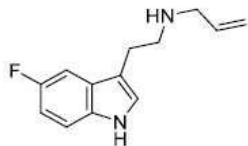
[0614] 실시예 17: 2-((2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)(아이소프로필)아미노)아세트나이트릴 (17)



[0615]

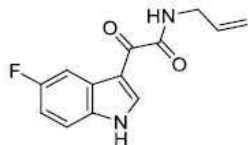
[0616] 2-((2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)(아이소프로필)아미노)아세트나이트릴을 출발 물질로서 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(0.5g, 0.00227몰) 및 브로모 아세트나이트릴(1.35g, 0.0114몰)로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필프로판-2-엔-1-아민(**11**)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 2-((2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)(아이소프로필)아미노)아세트나이트릴을 황색 오일(0.11g, 0.000424몰, 18.67% 수율)로서 수득하였다. HCl염을 분해 시 m.p. 147.0°C 내지 150.0°C인 약간 황색의 고체로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 260.1552 (이론치 $[M + H]^+ C_{15}H_{19}FN_3^+$, m/z 260.1558, $\Delta = -2.3$ ppm). $[HCl]$ ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 6.93 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.72 (bs, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). $[HCl]$ ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.79 (d, $J = 231.2$ Hz, 1C), 132.88 (s, 1C), 126.95 (d, $J = 10.0$ Hz, 1C), 125.67 (s, 1C), 114.22 (s, 1C), 112.57 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 109.38 (d, $J = 26.2$ Hz, 1C), 109.33 (s, 1C), 103.00 (d, $J = 23.1$ Hz, 1C), 56.41 (s, 1C), 50.60 (s, 1C), 36.70 (s, 1C), 20.38 (s, 1C), 16.51 (s, 1C). $[HCl]$ ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -124.66 (s, 1F).

[0617] 실시예 18: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민(18)



[0618]

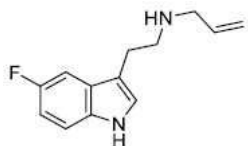
[0619] 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-(프로프-2-엔-1-일)아세트아마이드의 합성



[0620]

[0621] 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-(프로프-2-엔-1-일)아세트아마이드를 출발 물질로서 5-플루오로-인돌 (5g, 0.0370몰), 옥살릴 클로라이드(5.64g, 0.0444몰) 및 알릴 아민(7.59g, 0.133몰)으로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-(프로프-2-엔-1-일)아세트아마이드를 주황색 분말(9.5g, 0.0386몰, 정량적 수율)로서 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0622] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민(18)의 합성



[0623]

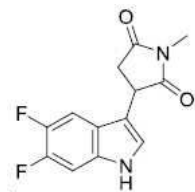
[0624] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민을 출발 물질로서 2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-(프로프-2-엔-1-일)아세트아마이드(9.11g, 0.0370몰)으로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민을 주황색 오일(1.5g, 0.00687몰, 18.57% 수율)로서 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 219.1287 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{13}H_{16}FN_2^+$, m/z 219.1292, $\Delta = -2.3$ ppm). [유리염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 10.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.85 (ddt, 17.3, 10.3, 5.74 Hz, 1H), 5.15 (dq, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.03 (dq, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.20 (dt, $J = 5.7, 1.3$ Hz, 2H), 2.83-2.72 (m, 4H). [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.59 (d, $J = 230.6$ Hz, 1C), 137.72 (s, 1C), 132.87 (s, 1C), 127.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1C), 124.74 (s, 1C), 115.09 (s, 1C), 112.98 (d, $J = 5.0$ Hz, 1C), 112.20 (d, $J = 9.9$ Hz, 1C), 108.88 (d, $J = 26.2$ Hz, 1C), 102.97 (d, $J = 23.0$ Hz, 1C), 51.57 (s, 1C), 49.43 (s, 1C), 25.30 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -125.34 (s, 1F).

[0625] 실시예 19: 5,6-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1*H*-인돌(19)



[0626]

[0627] 3-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-1-메틸피롤리딘-2,5-다이온의 합성



[0628]

[0629] 3-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-1-메틸피롤리딘-2,5-다이온을 출발 물질로서 5,6-다이플루오로인돌(1g, 0.00653몰) 및 *N*-메틸-말레이미드(0.73g, 0.00653몰)로부터 출발하여 5-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌(**15**)에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 합성하여 3-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-1-메틸피롤리딘-2,5-다이온을 주황색 고체(1.72g, 0.00651몰, 99.7% 수율)로서 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다.

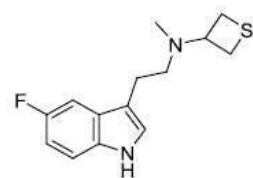
[0630] 5,6-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌(**19**)의 합성



[0631]

[0632] 5,6-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌을 출발 물질로서 3-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-1-메틸피롤리딘-2,5-다이온(1.7g, 0.00643몰)으로부터 출발하여 5-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌(**15**)에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물(0.93g, 0.00394몰, 61.3% 수율)(m.p. 119.5℃ 내지 120.3℃)을 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 237.1196 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{13}H_{15}F_2N_2^+$, m/z 237.1198, $\Delta = -0.8$ ppm). [유리염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.93 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 11.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 11.3, 7.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.48 (dq, $J = 14.1, 7.3$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.44 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H). [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 146.45 (dd, $J = 236.4, 16.1$ Hz, 1C), 144.65 (dd, $J = 233.6, 14.9$ Hz, 1C), 131.55 (d, $J = 10.7$ Hz, 1C), 123.07 (d, $J = 3.7$ Hz, 1C), 121.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1C), 118.94 (dd, $J = 4.4, 1.5$ Hz, 1C), 105.45 (d, $J = 18.8$ Hz, 1C), 99.14 (d, $J = 20.9$ Hz, 1C), 62.51 (s, 1C), 55.91 (s, 1C), 42.01 (s, 1C), 34.38 (s, 1C), 32.06 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -145.54 (d, $J = 22.8$ Hz, 1F), -148.96 (d, $J = 22.0$ Hz, 1F).

[0633] 실시예 20: *N*-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸티에탄-3-아민(20)

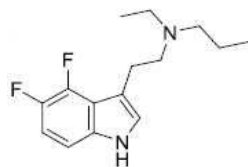


[0634]

[0635] *N*-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸티에탄-3-아민을 출발 물질로서 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드 5-플루오로-트립타민 하이드로클로라이드(0.5g, 0.00233몰), 티에탄-3-온(0.62g, 0.00699몰) 및 물 중 36% 폼알데하이드(0.58ml, 0.00699몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(**1**)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 탁한 백색 오일(0.19g, 0.000719몰, 30.9% 수율)로서 수득하였다. HCl을 백색 결정질 고체(m.p. 221.0℃ 내지 223.3℃)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 265.1166 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{14}H_{18}FSN_2^+$, m/z 265.1169, $\Delta = -1.1$ ppm). [HCl] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 7.44 (dd, J

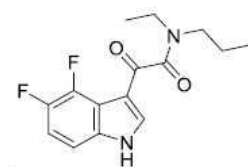
= 10, 2.5, Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H)*, 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J = 9.2, 2.5$, Hz, 1H), 4.61-4.47 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.25-2.99 (m, 6H), 2.71 (s, 3H). * = 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 156.78 (d, $J = 231.3$ Hz, 1C), 132.86 (s, 1C), 126.92 (d, $J = 9.9$ Hz, 1C), 125.55 (s, 1C), 112.52 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 109.37 (d, $J = 4.5$ Hz, 1C)*, 109.37 (d, $J = 26.1$ Hz, 1C)*, 103.09 (d, $J = 23.1$ Hz, 1C), 58.80 (s, 1C), 50.92 (s, 1C), 34.39 (s, 1C), 29.12 (s, 1C), 28.76 (s, 1C), 19.29 (s, 1C). * = 합체. ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -124.69 (s, 1F).

[0636] 실시예 21: *N*-(2-(4,5-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-에틸프로판-1-아민(21)



[0637]

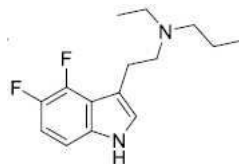
[0638] 2-(4,5-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드의 합성



[0639]

[0640] 2-(4,5-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드를 출발 물질로서 4,5-다이플루오로인돌(5g, 0.0327몰), 옥살릴 클로라이드(4.98g, 0.0392몰) 및 *N*-에틸프로필 아민(4.1g, 0.047몰)으로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 2-(4,5-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드를 주황색 고체(6.9g, 0.0234몰, 71.6% 수율)로서 수득하였다. 고정상으로서 실리카 겔 및 이동상으로서 1% 트라이에틸아민이 포함된 EtOAc 중 20% EtOH를 사용하는 칼럼 크로마토그래피를 수행하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다.

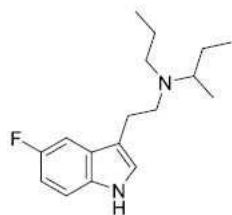
[0641] *N*-[2-(4,5-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-에틸프로판-1-아민(21)의 합성



[0642]

[0643] *N*-(2-(4,5-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-에틸프로판-1-아민을 출발 물질로서 2-(4,5-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드(6.9g, 0.0234몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물의 푸마레이트 염을 백색 결정질 고체(2.1g, 0.00549몰, 23.5% 수율)(m.p. 182.1°C 내지 183.3°C)로서 수득하였다. 유리 염기는 증발 시 즉시 헤미 푸마레이트염으로 전환하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 267.1660 (이론치 $[\text{M} + \text{H}]^+ \text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2^+$, m/z 267.1667, $\Delta = -2.6$ ppm). [헤미 푸마레이트] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11.26 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.010-7.02 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.9-2.81 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). [헤미 푸마레이트] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.53 (s, 1C), 142.94 (dd, $J = 11.3, 230.7$ Hz, 1C), 142.69 (dd, $J = 14.3, 244.1$ Hz, 1C), 134.92 (s, 1C)*, 134.91 (d, $J = 10.4$ Hz, 1C)*, 125.67 (s, 1C), 116.24 (d, $J = 15.4$ Hz, 1C), 110.57 (dd, $J = 2.2, 5.1$ Hz, 1C)**, 110.38 (d, $J = 21.4$ Hz, 1C)**, 107.58 (dd, $J = 3.8, 7.8$ Hz, 1C), 54.12 (s, 1C), 53.73 (s, 1C), 46.77 (s, 1C), 22.36 (s, 1C), 18.83 (s, 1C), 11.57 (s, 1C), 10.71 (s, 1C). * = 합체, ** = 합체. [헤미 푸마레이트] ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -152.36 (d, $J = 21.8$ Hz, 1F), -154.01 (d, $J = 21.8$ Hz, 1F).

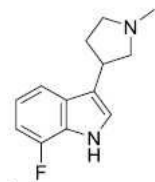
[0644] 실시예 22: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필뷰탄-2-아민(22)



[0645]

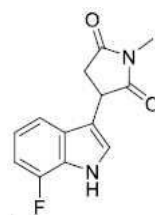
[0646] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필뷰탄-2-아민을 출발 물질로서 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드 5-플루오로-트립타민 하이드로클로라이드(0.5g, 0.00233몰), 메틸 에틸 케톤(0.51g, 0.00699몰) 및 프로피온알데하이드(0.41g, 0.0699몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 황색 오일(0.34g, 0.00110몰, 47.2% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 고체(m.p. 153.2℃ 내지 155.4℃)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 277.2069 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{13}H_{26}FN_2^+$, m/z 277.2075, $\Delta = -2.2$ ppm). [유리염기] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.88 (td, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.80-2.57 (m, 4H), 2.55-2.5 (m, 1H)*, 2.46-2.29 (m, 2H), 1.48-1.31 (m, 3H), 1.26-1.14 (m, 1H), 0.89-0.91 (m, 9H). * = DMSO와 합체. [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156.56 (d, $J = 230.7$ Hz, 1C), 132.83 (s, 1C), 127.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1C), 124.70 (s, 1C), 113.28 (d, $J = 4.6$ Hz, 1C), 112.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1C), 108.76 (d, $J = 26.0$ Hz, 1C), 102.71 (d, $J = 22.8$ Hz, 1C), 56.33 (s, 1C), 51.51 (s, 1C), 50.61 (s, 1C), 26.55 (s, 1C), 25.26 (s, 1C), 21.95 (s, 1C), 13.78 (s, 1C), 11.81 (s, 1C), 11.60 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -125.40 (s, 1F).

[0647] 실시예 23: 7-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1*H*-인돌(23)



[0648]

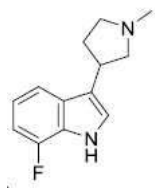
[0649] 3-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-1-메틸피롤리딘-2,5-다이온의 합성



[0650]

[0651] 3-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-1-메틸피롤리딘-2,5-다이온을 출발 물질로서 7-플루오로인돌(01g, 0.00740몰) 및 *N*-메틸 말레이미드(0.82g, 0.0074몰)로부터 출발하여 5-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1*H*-인돌(15)에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 합성하여 3-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-1-메틸피롤리딘-2,5-다이온을 황색/주황색 결정질 고체(1.4g, 0.00569몰, 76.9% 수율)로서 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다.

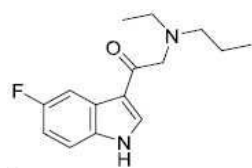
[0652] 7-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌(23)



[0653]

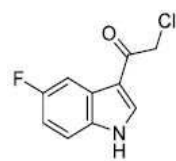
[0654] 7-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌을 3-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)-1-메틸피롤리딘-2,5-다이온(1.4g, 0.00569몰)을 사용하여 5-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌(15)에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 밝은 주황색 결정질 고체로서 수득하고, 이를 에틸 아세테이트 및 헥세인으로부터 재결정화하여 공기에 노출 시 약간 변색되는(베이지색-황갈색) 백색 결정질 고체 클러스터(0.49g, 0.00224몰, 39.37% 수율)(m.p. 129.0°C 내지 132.1°C)를 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 219.1291 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{13}H_{16}FN_2^+$, m/z 219.1292, $\Delta = -0.5$ ppm). [유리염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.26 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.96-6.85 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 2.96 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.70 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H)*, 2.32 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H). * = DMSO와 함체 [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 149.28 (d, $J = 242.4$ Hz, 1C), 130.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 1C), 124.35 (d, $J = 13.1$ Hz, 1C), 122.38 (s, 1C), 119.18 (d, $J = 1.8$ Hz, 1C), 118.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 1C), 115.16 (d, $J = 3.1$ Hz, 1C), 105.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1C), 62.48 (s, 1C), 55.83 (s, 1C), 42.01 (s, 1C), 34.62 (s, 1C), 31.93 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -133.27 (s, 1F).

[0655] 실시예 24: 2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온(24)



[0656]

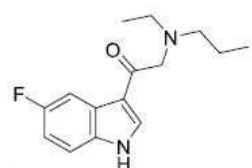
[0657] 2-클로로-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온의 합성



[0658]

[0659] 5-플루오로인돌(2.5g, 0.0185몰)을 피리딘(1.46g, 0.0185몰)과 함께 40ml의 톨루엔에 용해시켰다. 그런 다음, 이를 60°C 수조에 넣고, 투입 깔때기를 설치하여 15ml의 톨루엔 중 클로로아세틸 클로라이드(2.09g, 0.0185몰)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 그런 다음, 첨가가 완료된 후 이를 30분 더 반응시켰다. 반응물을 열로부터 제거하고, 30ml H_2O 와 6ml MeOH의 용액을 첨가하고, 2시간 동안 교반한 후 반응물로부터 고체를 진공 여과하였다. 흡인 여과가 완료된 후, 2-클로로-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온을 황색 결정질 고체(1.3g, 0.00614몰, 33.3% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0660] 2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온(24)의 합성



[0661]

[0662] 건조된 35ml 마이크로파 용기에서, 교반 막대 및 캡을 오븐에서 밤새 건조시키고, 임의의 수분을 제거하기 위해

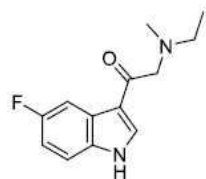
히트 건의 뜨거운 공기로 외부를 추가로 가열한 다음, 25ml의 아세트나이트릴을 *N*-에틸프로필아민(0.75g, 0.00860몰)과 함께 마이크로파 용기에 첨가하였다. 그런 다음, 포타슘 아이오다이드(1.43g, 0.00860몰)를 첨가하고, 마지막으로 2-클로로-1-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온(0.61g, 0.00287몰)을 반응물에 첨가하여 약 3시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 취하여 250ml의 0.174M 아세트산 용액에 용해시켰다. 매회 50ml를 사용하여 EtOAc로 2회 추출을 수행하였다. 추출액을 풀링하고, 3×250ml의 0.174M 아세트산 용액으로 추출하여 유기상으로 분배되었을 수 있는 임의의 생성물을 추출하였다. 아세트산 세척액을 초기 아세트산 용액으로 풀링하여 총 500ml의 0.174M 아세트산 용액을 형성하였다. 이를 pH > 12가 될 때까지 KOH를 사용하여 염기성화하고, 침전물을 매회 100ml의 EtOAc로 3회(3×100ml) 추출하였다. EtOAc 추출이 완료되면, 이들을 합하고, 60ml의 염수 용액으로 세척하였다. 마지막으로, 유기상을 소듐 설페이트를 사용하여 건조시키고, 따라내고, 감압하에 제거하여 635mg을 황색 고체로서 수득하였다.

[0663]

20ml의 EtOH에 유리염기를 용해시킴으로써 유리염기를 HCl염으로 전환시킨 다음, 206μl의 36.5% HCl을 용액에 직접 첨가하였다. 그런 다음, 용매를 따뜻한 공기의 흐름하에서 여러 번 증발시켜 과량의 산 또는 수분이 없는 결정질 물질을 수득하였다. 생성된 고체를 EtOAc(2×5ml) 및 Et₂O(10ml)로 세척하였다. 고체를 7ml의 끓는 EtOH에 용해시킨 다음, 용액이 유백색이고 불투명해질 때까지 25ml의 Et₂O를 천천히 첨가하여 결정화를 수행하였다. 용액을 실온(RT)으로 회복시키고, 1시간 동안 방치한 후, 열역학적 평행이 달성될 때까지 4℃에 놓은 다음 -20℃에서 밤새 보관하였다. 생성된 결정을 상청액을 따라내어 수집하고, 재결정을 총 3회 반복하여 340mg(39.7% 수율)의 황색 결정질 고체(m.p. 203.4℃ 내지 205.6℃)를 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 263.1549 (이론치 $[M + H]^+$ C₁₅H₂₀FON₂⁺, m/z 263.1554, $\Delta = -1.9$ ppm). [HCl] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 9.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.9, 4.6$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.26 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.11 (at, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.72 (sex, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). [HCl] ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 185.74 (s, 1C), 158.93 (d, $J = 235.6$ Hz, 1C), 137.17 (s, 1C), 133.23 (s, 1C), 125.71 (d, $J = 11.1$ Hz, 1C), 114.05 (d, $J = 9.9$ Hz, 1C), 113.29 (d, $J = 4.3$ Hz, 1C), 111.62 (d, $J = 25.9$ Hz, 1C), 105.87 (d, $J = 24.7$ Hz, 1C), 56.75 (s, 1C), 55.03 (s, 1C), 49.36 (s, 1C), 16.83 (s, 1C), 10.80 (s, 1C), 8.89 (s, 1C). [HCl] ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -120.14 (s, 1F).

[0664]

실시예 25: 2-(에틸(메틸)아미노)-1-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온(25)

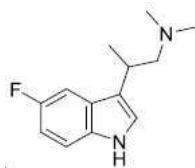


[0665]

[0666]

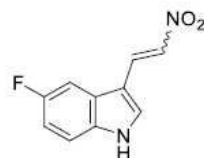
2-(에틸(메틸)아미노)-1-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온을 출발 물질로서 2-클로로-1-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온(0.6g, 0.00284몰) 및 *N*-메틸에틸아민(0.5g, 0.00852몰)으로부터 출발하여 2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-온에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색/황색 결정질 고체(0.18g, 0.000768몰, 27.0% 수율)(m.p. 160.1℃ 내지 164.8℃)로서 수득하였다. 생성물을 고정상으로서 실리카 겔 및 1% 트라이에틸아민이 포함된 EtOAc 중 2% EtOH에서 20% EtOH의 이동상 구배를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 235.1233 (이론치 $[M + H]^+$ C₁₃H₁₆FON₂⁺, m/z 235.1241, $\Delta = -3.4$ ppm). [유리염기] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.99 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 10.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.06 (td, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.54-2.51 (m, $J = 2.5$ Hz, 2H)*, 2.25 (s, 3H), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). [유리염기] ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 193.44 (s, 1C), 158.59 (d, $J = 234.2$ Hz, 1C), 135.64 (s, 1C), 132.81 (s, 1C), 126.25 (d, $J = 11.0$ Hz, 1C), 115.10 (d, $J = 4.4$ Hz, 1C), 113.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 1C), 110.83 (d, $J = 25.9$ Hz, 1C), 106.09 (d, $J = 24.4$ Hz, 1C), 64.43 (s, 1C), 51.09 (s, 1C), 41.85 (s, 1C), 12.30 (s, 1C). [유리염기] ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -121.35 (s, 1F).

[0667] 실시예 26: 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸프로판-1-아민(26)



[0668]

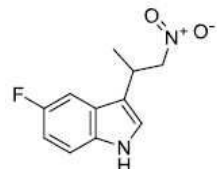
[0669] 5-플루오로-3-[2-나이트로에텐일]-1H-인돌의 합성



[0670]

[0671] 건조 100ml 1구 둥근바닥 플라스크를 오븐에서 밤새 건조시킨 다음, 내부 아르곤 흐름과 함께 히트 건의 뜨거운 공기로 외부를 가열하고, 아르곤 흐름하에서 실온으로 냉각시켰다. 둥근바닥 플라스크를 실온으로 냉각시킨 후, 5-플루오로인돌-3-카복살데하이드(5g, 0.0306몰)를 플라스크에 첨가하였다. 그런 다음, 나이트로메테인(40 ml)을 암모늄 아세테이트(1.34g, 0.0174몰)와 함께 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 히팅 맨틀 아래에서 환류를 시작하였다. 이 환류를 3시간 동안 유지하였다. 3시간 후, 감압하에 나이트로메테인을 제거하여 반응을 중지시켜 적색-주황색 결정질 물질을 수득하였다. 동일한 둥근바닥 플라스크에서 결정질 물질을 60ml의 끓는 아이소프로판올(IPA)에 용해시켜 이 물질을 재결정화하고, 실온으로 냉각시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 격막이 있는 둥근바닥 플라스크를 -20℃에 놓고, 밤새 재결정화되도록 두었다. 밤새 재결정화한 후, IPA를 따라내고, 결정질 물질을 감압하에 건조시켜 5-플루오로-3-(2-나이트로에텐일)-1H-인돌을 주황색 결정질 고체(5.14g, 0.0249몰, 81.4% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

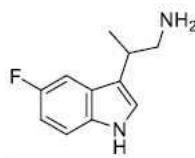
[0672] 5-플루오로-3-(1-나이트로프로판-2-일)-1H-인돌의 합성



[0673]

[0674] 오븐 건조된 2구 250ml 둥근바닥 플라스크에 투입 깔때기를 장착하고, 70ml의 THF를 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. 그런 다음, 1:3 THF/톨루엔 용액 중 1.4M 메틸마그네슘 브로마이드(43.47ml, 0.0608몰)를 주사기 아르곤 흐름하에서 주사기를 통해 30분에 걸쳐 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 5-플루오로-3-[2-나이트로에텐일]-1H-인돌(5g, 0.0243몰)을 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 30ml의 THF에 용해시켰다. THF에 용해되면, 5-플루오로-3-[2-나이트로에텐일]-1H-인돌을 35℃ 미만의 온도를 유지하면서 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응물을 1.5시간 동안 교반하였다. 1.5시간 후, 소량의 반응물을 취하여 헥세인 중 20% EtOAc에서 TLC로 검사하였으며, 출발 물질은 검출되지 않았다. 그런 다음, 반응 용액을 700ml의 포화 암모늄 클로라이드 용액에 혼합하여 반응을 마무리하고, 110ml의 EtOAc(5×110ml)로 5회 추출하였다. 일단 추출되면, EtOAc 추출물을 풀링하고, 60ml의 염수(1×60ml)로 세척하였다. 그런 다음, EtOAc를 소듐 설페이트로 건조시키고, 따라내어 감압하에 용매를 제거하였다. 그런 다음, 어두운 갈색 오일을 고정상으로서 실리카 겔 및 이동상으로서 헥세인(이성질체) 중 20% EtOAc를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 5-플루오로-3-(1-나이트로프로판-2-일)-1H-인돌을 주황색-적색 오일(3.0g, 0.0137몰, 56.4% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0675] 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-1-아민의 합성

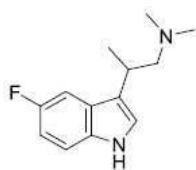


[0676]

[0677] 건조 100ml 1구 둥근바닥 플라스크를 오븐에서 밤새 건조시킨 다음, 내부 아르곤 흐름과 함께 히트 건의 뜨거운 공기로 외부를 가열하고, 아르곤 흐름하에서 실온으로 냉각시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 메탄올(70ml)을 탄소상 10% 팔라듐(1.46g, 0.0137몰)과 함께 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. 그런 다음, 5-플루오로-3-(1-나이트로프로판-2-일)-1H-인돌(3.04g, 0.0137몰)을 메탄올(30ml)에 용해시키고, 일정한 아르곤 흐름하에서 둥근바닥에 첨가하였다. 그런 다음, 수소로 채워진 풍선을 변형된 주사기에 부착하고, 격막을 뚫고, 4시간 동안 반응시켰다. 4시간 후, Pd-C를 셀라이트 플러그를 통해 여과하여 반응을 중지시키고, 여과액을 수집하였다. 메탄올을 감압하에 제거하고, 물질을 100ml의 EtOAc에 용해시켰다. 그런 다음, 이를 매회 100ml의 0.285M HCl로 5회(5×100ml) 추출하였다. 추출액을 풀링하고, KOH를 사용하여 염기성화하여 pH > 12가 되었다. 그런 다음, 염기성화한 후, 생성물을 매회 100ml의 EtOAc로 수성상으로부터 3회(3×100ml) 추출하였다. 최종 추출이 완료되면, 이들을 풀링하고, 60ml의 염수로 1회(1×60ml) 세척하였다. 유기상을 소듐 설페이트로 건조시키고, 따라내고, 감압하에 제거하여 2.24g의 미정제 오일을 수득하였다.

[0678] 이를 고정상으로서 실리카 겔 및 1% 트라이에틸아민이 포함된 EtOAc 중 20%에서 50% EtOH의 구배를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(1.27g, 0.00661몰, 48.3% 수율)로서 수득하였다. 유리 염기의 일부를 20ml의 EtOH에 유리염기를 용해시킴으로써 HCl염으로 전환시킨 다음, pH < 2로 적정하였다. 그런 다음, 용매를 따뜻한 공기의 흐름하에서 여러 번 증발시켜 과량의 산 또는 수분이 없는 결정질 물질을 수득하였다. 생성된 고체를 2×7ml의 EtOAc 및 1×10ml의 Et₂O로 세척하였다. 고체를 7ml의 끓는 EtOH에 용해시킴으로써 결정화를 수행한 다음, 용액이 유백색이고 불투명해질 때까지 25ml의 Et₂O를 천천히 첨가하였다. 용액을 실온으로 회복시키고, 1시간 동안 교반한 후, 열역학적 평행이 달성될 때까지 4℃에서 방치한 다음, -20℃에서 밤새 보관하였다. 생성된 결정을 상청액을 따라내어 수집하고, 재결정을 총 3회 반복하여 백색 결정질 고체(m.p. 193.3℃ 내지 194.0℃)를 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 193.1135 (이론치 [M + H]⁺ C₁₁H₁₄FN₂⁺, m/z 193.1136, Δ = -0.5 ppm). [HCl] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 8.08 (s, 3H), 7.42 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H)*, 3.14-2.99 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 3H). * = 물과 합체. [HCl] ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 156.64 (d, J = 231.0 Hz, 1C), 133.14 (s, 1C), 126.22 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 124.34 (s, 1C), 115.88 (d, J = 4.7 Hz, 1C), 112.52 (d, J = 9.8 Hz, 1C), 109.21 (d, J = 26.1 Hz, 1C), 103.26 (d, J = 23.3 Hz, 1C), 44.71 (s, 1C), 28.95 (s, 1C), 18.40 (s, 1C). [HCl] ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO) δ -124.82 (s, 1F).

[0679] 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸프로판-1-아민(26)의 합성

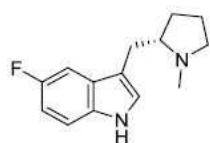


[0680]

[0681] 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸프로판-1-아민을 출발 물질로서 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-1-아민(0.5g, 0.00260몰) 및 H₂O 중 36% 폼알데하이드 용액(1.3ml, 0.0156몰)으로부터 출발하여 N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민(5)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색 결정질 고체(0.36g, 0.00164몰, 63.2% 수율)로서 수득하였다. 고정상으로서 실리카 겔 및 1% 트라이에틸아민이 포함된 EtOAc 중 5%에서 20% EtOH의 구배를 사용하는 칼럼 크로마토그래피를 수행하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 221.1445 (이론치 [M + H]⁺ C₁₃H₁₈FN₂⁺, m/z 221.1449, Δ = -1.8 ppm). [HCl] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.24 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H)*, 7.37 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H)* 6.93 (dt, J = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H)* 3.57-3.45 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 7.1, 4.8 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H). * = 물과 합체. [HCl] ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 156.67 (d, J = 231.0 Hz, 1C), 133.09 (s, 1C), 125.86 (d, J = 10.0 Hz, 1C), 124.57 (s, 1C), 115.65 (d, J = 4.7 Hz, 1C), 112.58 (d, J = 9.8 Hz, 1C), 109.31 (d, J = 26.1 Hz, 1C), 103.38 (d, J = 23.3 Hz, 1C), 62.03 (s, 1C), 43.46 (s, 1C),

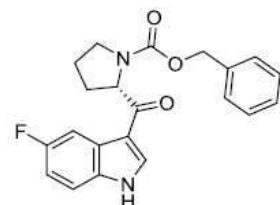
41.97 (s, 1C), 26.49 (s, 1C), 19.61 (s, 1C). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -124.67 (s, 1F).

[0682] 실시예 27: (S)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌(27)



[0683]

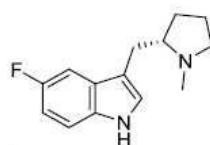
[0684] 벤질 (2S)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트의 합성



[0685]

[0686] 모든 유리 기구를 오븐에서 밤새 건조시키고, 히트 건의 뜨거운 공기로 외부를 건조시키고, 실온으로 냉각시킨 후 반응을 시작하였다. 5-플루오로인돌(5.41g, 0.0400몰)을 톨루엔(50ml)에 용해시킨 다음, 1:3 THF/톨루엔 중 1.4M 메틸마그네슘 브로마이드(28.6ml, 0.0400몰)를 주사기를 통해 30분에 걸쳐 첨가한 다음, 총 3시간 동안 반응시켰다. 그리냐르(Grignard)가 형성되는 동안, N-벤질옥실카보닐-L-프롤린(5g, 0.0200몰)을 별도의 둥근바닥 플라스크에서 옥살릴 클로라이드(3.8g, 0.0300몰)와 함께 다이클로로메테인(50ml)에 용해시키고, 2시간 동안 반응시켰다. 2시간 후, 다이클로로메테인 및 과량의 옥살릴 클로라이드를 감압하에 제거하였다. 모든 옥살릴 클로라이드가 제거되었는지 확인하기 위해, 모든 다이클로로메테인을 제거하고 헥세인 및 잔사 옥살릴 클로라이드를 감압하에 제거한 후 4Å 건조된 헥세인을 첨가하였다. 헥세인이 제거되면, 산 클로라이드를 다이에틸 에터(75ml)에 용해시키고, 그리냐르 시약에 첨가하였다. 이를 밤새 반응시켰다. 반응 샘플을 채취하고, TLC로 검사하여 반응이 완료되었는지 확인하였다. 그런 다음, 반응물을 포화 바이카보네이트 용액(400ml)에 붓고, 100 ml의 EtOAc를 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, 유기상을 분리하고, 수성상을 추가로 100ml의 EtOAc로 2회(2×100ml) 더 추출하였다. 유기상을 합하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 용매가 제거되면, 30ml의 EtOAc 및 100ml의 다이에틸 에터를 생성물이 담긴 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 1시간 동안 교반한 후, 결정질 물질을 진공 여과하여 표제 화합물(mp: 194.0°C 내지 196.0°C)을 백색 결정질 고체(3.54g, 0.00966몰, 48.3% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0687] 5-플루오로-3-[[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메틸]-1H-인돌(27)의 합성



[0688]

[0689] 오븐 건조된 3구 둥근바닥 플라스크를 아르곤이 시스템을 통해 흐르는 동안 히트 건으로 외부 건조시키고, 반응 시작 전에 실온으로 냉각시켰다. 3구를 응축기 및 투입 깔때기를 장착하고, 이를 80ml의 THF를 둥근바닥 플라스크에 첨가하는 데 사용하였다. 그런 다음, LiAlH_4 (1.04g, 0.0273몰)를 반응물에 첨가하였다. 둥근바닥 플라스크의 벽에 달라붙은 LiAlH_4 를 약 20ml THF로 행구었다. LiAlH_4 첨가 후, 벤질 (2S)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트(2g, 0.00546몰)를 투입 깔때기에 첨가하고, 80ml의 THF로 용해시키고, 이를 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 히팅 맨틀을 사용하여 반응물을 적당한 환류로 가열하였다. 환류가 얻어지면, 반응을 2시간 동안 지속하였다. 2시간 후, 반응물을 얼음조에 넣어 10°C 미만으로 냉각시켰다. 그런 다음, 약 10°C의 H_2O 중 50% THF(60ml 총 부피)로 반응을 중지시켰다. 반응 중지 시, 소량의 KOH를 반응이 중지된 반응물에 첨가한 다음, 약 200ml의 EtOAc를 채우고 몇 분 동안 교반하였다. 용액을 교반한 후, 반응 혼합물 중의 고체를 중력 여과하고, 과량의 EtOAc로 세척하였다. 더 이상 오일이 세척물로부터 용리되지 않을 때까지 세척을 수행하였다. 그런 다음, 유기상을 0.3M HCl로 3회(3×166ml) 추출하였다. 이들 추출액을 풀링하고, KOH를 사용하여 pH > 12로 염기성화하고, 100ml의 EtOAc로 3회(3×100ml) 추출하였다. 이들 유기 추출액을 풀링하고, 약

60ml의 염수(1×60ml)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 따라내고, 감압하에 제거하여 1.25g의 백색/황색 고체를 수득하였다. 물질을 고정상으로서 실리카 겔과 이동상으로서 1% 트라이에틸아민이 포함된 EtOAc 중 20% EtOH를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 약간 황색을 띤 백색 고체(1.17g, 0.00504몰, 92.3% 수율)(m.p. 135℃ 내지 136.4℃)로서 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 233.1445 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{14}H_{18}F_1N_2^+$, m/z 233.1449, $\Delta = -1.7$ ppm). [유리염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz, 1H)*, 7.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)*, 6.88 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H)***, 2.33 (s, 3H)***, 2.36-2.25 (m, 1H)***, 2.09 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 1H). * = 합체, ** = DMSO 합체, *** = 합체. [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.58 (d, $J = 230.6$ Hz, 1C), 132.75 (s, 1C), 127.76 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 125.06 (s, 1C), 112.43 (d, $J = 4.9$ Hz, 1C), 112.15 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 108.77 (d, $J = 26.1$ Hz, 1C), 102.96 (d, $J = 22.8$ Hz, 1C), 66.12 (s, 1C), 56.93 (s, 1C), 40.49 (s, 1C), 30.81 (s, 1C), 29.14 (s, 1C), 21.57 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.34 (s, 1F).

[0690] 실시예 28: (*R*)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1*H*-인돌(28)

[0691]

[0692] 벤질(2*R*)-2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트의 합성

[0693]

[0694] 벤질(2*R*)-2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트를 출발 물질로서 5-플루오로인돌(5.41g, 0.0400몰), *N*-벤질옥살카보닐-D-프롤린(5g, 0.0200몰), 옥살릴 클로라이드(3.8g, 0.0300몰) 및 1:3 THF/톨루엔 중 1.4M 메틸마그네슘 브로마이드(28.6ml, 0.0400몰)로부터 출발하여 (S)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1*H*-인돌에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색 고체(3.05g, 0.00832몰, 41.6% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0695] (*R*)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1*H*-인돌(28)의 합성

[0696]

[0697] 5-플루오로-3-(((2*R*)-1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1*H*-인돌을 출발 물질로서 벤질(2*R*)-2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트(3g, 0.00819몰)로부터 출발하여 (S)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1*H*-인돌에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색 황색 고체(1.42g, 0.00611몰, 74.6% 수율)(m.p. 127.6℃ 내지 131.7℃)로서 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 233.1446 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{14}H_{18}F_1N_2^+$, m/z 233.1449, $\Delta = -1.3$ ppm). [유리염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H)*, 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz)*, 6.88 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H)*, 2.33 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.09 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.48-

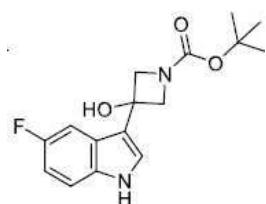
1.38 (m, 1H) = 합체. [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.59 (d, J = 230.6 Hz, 1C), 132.75 (s, 1C), 127.76 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 125.07 (s, 1C), 112.41 (d, J = 4.6 Hz, 1C), 112.16 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 108.77 (d, J = 26.0 Hz, 1C), 102.96 (d, J = 22.8 Hz, 1C), 66.13 (s, 1C), 56.93 (s, 1C), 40.48 (s, 1C), 30.81 (s, 1C), 29.13 (s, 1C), 21.56 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.35 (s, 1F).

[0698] 실시예 29: 5-플루오로-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-인돌(29)



[0699]

[0700] *tert*-부틸 3-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트의 합성



[0701]

[0702] 히트 건의 뜨거운 공기로 외부를 가열하고 흐름 하에 실온으로 냉각시킨 오븐 건조된 100ml 둥근바닥 플라스크를 이 반응에 사용하였다. 5-플루오로인돌(1g, 0.00740몰)을 MeOH(40ml)에 용해시킨 다음, KOH(0.46g, 0.00814몰)를 첨가하고, 용액에 용해시켰다. 그런 다음, *N*-Boc-3-아제티딘(1.39g, 0.00814몰)을 한꺼번에 첨가하고, 수조를 통해 50℃에서 15시간 동안 2일에 걸쳐 가열하였다. 2일 후, MeOH를 감압하에 제거하여 반응을 마무리한 다음, EtOAc(150ml)에 재용해시켰다. 유기상을 50ml의 H_2O (3×50ml), 염수(1×60ml)로 세척하고, 유기상을 분리하고, 무수 소듐 설페이트로 건조시키고, 따라내고, 감압하에 제거하여 표제 화합물을 주황색 오일(1.78g, 0.00581몰, 78.5% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0703] 5-플루오로-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-인돌(29)의 합성



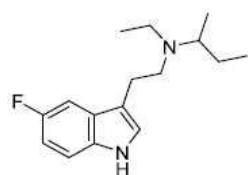
[0704]

[0705] 오븐 건조된 3구 둥근바닥 플라스크를 시스템 전체에 걸쳐 아르곤이 흐르는 동안 히트 건의 뜨거운 공기로 외부를 건조시키고, 반응을 시작하기 전 실온으로 냉각시켰다. 3구에 응축기 및 투입 깔때기를 장착하고, 이를 80ml의 THF를 둥근바닥 플라스크에 첨가하는 데 사용하였다. 그런 다음, LiAlH_4 (1.06g, 0.0278몰)를 반응물에 첨가하였다. 둥근바닥 플라스크의 벽에 부착된 임의의 LiAlH_4 를 약 20ml의 THF로 세척하였다. LiAlH_4 첨가 후, *tert*-부틸 3-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트(1.7g, 0.00555몰)를 투입 깔때기에 첨가하고, 80ml의 THF에 용해시켰다. 이를 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 히팅 맨틀을 사용하여 열 반응을 적당한 환류로 가열하였다. 환류가 얻어지면, 반응을 2시간 동안 지속시켰다. 2시간 후, 반응물을 이어서 얼음조에 넣어 10℃ 미만으로 냉각시켰다. 그런 다음, 약 10℃의 H_2O 중 50% THF(60ml 총 부피)로 반응을 중지시켰다. 반응 중지 시, 소량의 KOH를 반응 중지된 반응물에 첨가한 다음, 약 200ml의 EtOAc로 채우고, 몇 분 동안 교반하였다. 용액을 교반한 후, 반응 혼합물 중의 고체를 중력 여과하고, 과량의 EtOAc로 세척하였다. 더 이상 오일이 세척물로부터 용리되지 않을 때까지 세척을 수행하였다. 그런 다음, 유기상을 0.3M HCl로 3회(3×166ml) 추출하였다. 이들 추출액을 풀링하고, KOH를 사용하여 pH > 12로 염기성화하고, 100ml의 EtOAc로 3회(3×100ml) 추출하였다. 이들 유기 추출액을 풀링하고, 약 60ml의 염수(1×60ml)로 세척하고, 소듐 설페이트로

건조시키고, 따라내고, 감압하에 제거하여 1.02g의 황색 오일을 수득하였다. 이를 고정상으로서 실리카 겔과 이동상으로서 1% 트라이에틸아민이 포함된 EtOAc 중 5%에서 20% EtOH의 구배를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 주황색-백색 고체로서 수득하고, 이를 EtOAc 및 헥세인으로부터 결정화하여 백색 고체 (0.60g, 0.00294몰, 53.0%)(m.p. 119.0℃ 내지 122.8℃)를 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 205.1133 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{12}H_{14}FN_2^+$, m/z 205.1136, $\Delta = -1.5$ ppm). [유리염기]

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 10.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 1H)*, 7.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)*, 6.90 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 3H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). * = 합체 피크 [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.58 (d, $J = 230.8$ Hz, 1C), 133.06 (s, 1C), 126.42 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 124.23 (s, 1C), 116.34 (d, $J = 4.8$ Hz, 1C), 112.33 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 109.12 (d, $J = 26.2$ Hz, 1C), 103.27 (d, $J = 23.1$ Hz, 1C), 62.91 (s, 2C), 45.86 (s, 1C), 26.55 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.05 (s, 1F).

[0706] 실시예 30: *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민(30)



[0707]

[0708] *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민을 출발 물질로서 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.5g, 0.00233몰), 메틸 에틸 케톤(0.5g, 0.00699몰) 및 아세트알데하이드(0.62g, 0.0140몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 투명한 오일(0.35g, 0.00132몰, 56.7% 수율)로서 수득하였다. 사용된 조건은 3몰 당량이 아닌 6몰 당량의 아세트알데하이드가 사용되었다는 점에서 화합물(1)에 대해 기술된 조건과 다르다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 263.1914 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{16}H_{24}FN_2^+$, m/z 263.1918, $\Delta = -1.5$ ppm). [유리염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 10.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 3H), 2.60-2.51 (m, 2H)*, 2.44-2.36 (m, 1H), 1.54-1.33 (m, 1H), 1.27-1.13 (m, 1H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). * = 합체 피크 [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.58 (d, $J = 230.6$ Hz, 1C), 132.84 (s, 1C), 127.53 (d, $J = 9.5$ Hz, 1C), 124.71 (s, 1C), 113.36 (d, $J = 5.0$ Hz, 1C), 112.20 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 108.79 (d, $J = 26.2$ Hz, 1C), 102.77 (d, $J = 22.8$ Hz, 1C), 56.09 (s, 1C), 50.22 (s, 1C), 43.32 (s, 1C), 26.54 (s, 1C), 25.27 (s, 1C), 14.66 (s, 1C), 13.92 (s, 1C), 11.57 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.41 (s, 1F).

[0709] 실시예 31: *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민(31)

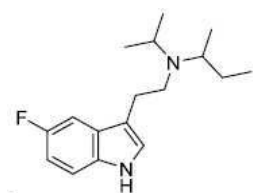


[0710]

[0711] *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민을 출발 물질로서 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민(0.33g, 0.00142몰) 및 아세트알데하이드(0.38g, 0.00853몰)로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로판-1-아민(5)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 황색/백색 고체(0.27g, 0.00102몰, 71.8% 수율)(m.p. 89.4

℃ 내지 90.3℃)로서 수득하였다. 유일한 변형은 물질을 고정상으로서 실리카 겔 및 이동상으로서 1% TEA가 포함된 EtOAc 중 5%에서 20% EtOH를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다는 점이다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 261.1757 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{15}H_{21}F_2N_2^+$, m/z 261.1762, $\Delta = -1.9$ ppm). [유리염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, H), 7.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.88 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H)*, 2.03-1.94 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). * = 합체. [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.57 (d, $J = 231.0$ Hz, 1C), 132.85 (s, 1C), 127.43 (d, $J = 9.6$ Hz, 1C), 124.61 (s, 1C), 113.22 (d, $J = 4.9$ Hz, 1C), 112.24 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 108.84 (d, $J = 26.0$ Hz, 1C), 102.72 (d, $J = 22.8$ Hz, 1C), 57.23 (s, 1C), 49.46 (s, 1C), 42.81 (s, 1C), 28.10 (s, 2C), 21.99 (s, 1C), 14.09 (s, 1C), 11.47 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.28 (s, 1F).

[0712] 실시예 32: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필뷰탄-2-아민(32)

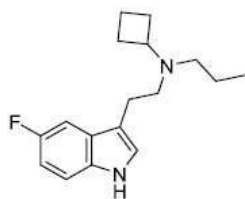


[0713]

[0714] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필뷰탄-2-아민을 출발 물질로서 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.5g, 0.00233몰), 메틸 에틸 케톤(0.5g, 0.00699몰) 및 아세톤(23.52g, 0.405몰)으로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 밝은 갈색 오일(0.36g, 0.00130몰, 55.8% 수율)로서 수득하였다. HCl염을 백색의 숨털 같은 고체(m.p. 193.7℃ 내지 195℃)로서 수집하였다. 화합물(1)에 대해 기술된 방법으로부터의 유일한 변형은 메탄올과 달리 30mℓ의 아세톤 및 20mℓ MeOH를 용매로서 사용하였다는 점이다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 277.2069 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{17}H_{25}FN_2^+$, m/z 277.2075, $\Delta = -2.2$ ppm).

[유리염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.78-2.54 (m, 5H), 1.44-1.28 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 1H), 1.06-0.89 (m, 9H), 0.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.56 (d, $J = 230.9$ Hz, 1C), 132.83 (s, 1C), 127.51 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 124.70 (s, 1C), 113.38 (d, $J = 5.4$ Hz, 1C), 112.19 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 108.74 (d, $J = 26.1$ Hz, 1C), 102.68 (d, $J = 22.7$ Hz, 1C), 53.71 (s, 1C), 47.67 (s, 1C), 45.64 (s, 1C), 28.11 (s, 1C), 26.82 (s, 1C), 22.11 (s, 1C), 19.89 (s, 1C), 17.31 (s, 1C), 11.68 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -125.40 (s, 1F).

[0715] 실시예 33: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필사이클로뷰탄아민(33)

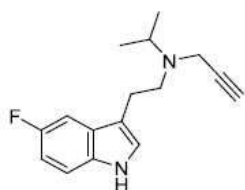


[0716]

[0717] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필사이클로뷰탄아민을 출발 물질로서 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민(0.33g, 0.00142몰) 및 프로피온알데하이드(0.38g, 0.00853몰)로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로판-1-아민(5)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 황색/백색 고체(0.28g, 0.00101몰, 71.1% 수율)(m.p. 110.0℃ 내지 112.5℃)로서

수득하였다. 생성물을 고정상으로서 실리카 겔 및 이동상으로서 1% TEA가 포함된 EtOAc 중 5%에서 20% EtOH를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. [유리염기] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.47 (sex, J = 7.4 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H). [유리염기] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156.57 (d, J = 230.9 Hz, 1C), 132.85 (s, 1C), 127.42 (d, J = 9.8 Hz, 1C), 124.61 (s, 1C), 113.22 (d, J = 4.9 Hz, 1C), 112.24 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 108.84 (d, J = 25.9 Hz, 1C), 102.70 (d, J = 22.8 Hz, 1C), 57.72 (s, 1C), 51.56 (s, 1C), 50.48 (s, 1C), 28.09 (s, 2C), 21.95 (s, 1C), 19.88 (s, 1C), 14.06 (s, 1C), 12.00 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO) δ -125.29 (s, 1F).

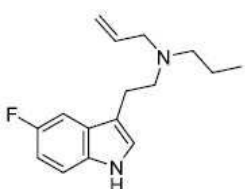
[0718] **실시예 34:** *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필프로프-2-인-1-아민(34)



[0719]

[0720] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필프로프-2-인-1-아민을 출발 물질로서 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(0.5g, 0.00227몰)으로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필프로프-2-엔-1-아민(11)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 갈색 오일(0.21g, 0.00809몰, 35.6% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 푸마레이트염으로 전환시켰다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 259.1601 (이론치 $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_2^+$, m/z 259.1605, Δ = -1.5 ppm).

[0721] **실시예 35:** *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로프-2-엔-1-아민(35)

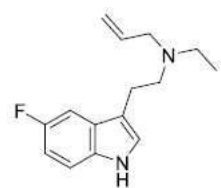


[0722]

[0723] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로프-2-엔-1-아민을 출발 물질로서 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민(0.5g, 0.00229몰) 및 프로피온알데하이드(495 μl , 0.00687몰)로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로판-1-아민(5)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 얻은 황색의 무취 오일(0.48g, 0.00198몰, 80.5% 수율)로서 수득하였다. 물질을 기술된 바와 같이 HCl염으로 전환시켜 백색 결정질 고체(m.p. 175.1 $^{\circ}\text{C}$ 내지 177.2 $^{\circ}\text{C}$)를 수득하였다. 화합물(5)를 제조하는 데 사용된 방법으로부터의 변형은 0.65몰 당량의 NaBH_3CN 사용, 염기를 사용한 직접 워크업(work-up) 및 고정상으로서 실리카 겔과 EtOAc(0.5% Et_3N)에서 EtOAc 중 5% EtOH(0.5% Et_3N)에 의한 구배 용리를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제를 포함한다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 261.1755 (이론치 $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FN}_2^+$, m/z 261.1762, Δ = -2.7 ppm). [HCl] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H)*, 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H)*, 6.93 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.15-6.03 (m, 1H), 5.60 (dd, J = 17.1, 1.0 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 10.3, 1.0 Hz, 1H), 3.89-3.79 (m 2H), 3.26-3.14 (m, 4H), 3.12-2.99 (m, 2H), 1.75 (sex, J = 7.7 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H). [HCl] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.75 (d, J = 231.4 Hz, 1C), 132.87 (s, 1C), 127.54 (s, 1C), 126.94 (d, J = 9.8 Hz, 1C), 125.49 (s, 1C), 124.66 (s, 1C), 112.52 (d, J = 9.8 Hz, 1C), 109.53 (s, 1C), 109.34 (d, J = 26.0 Hz, 1C), 103.05 (d, J = 23.1 Hz, 1C), 53.91 (s, 1C), 52.95 (s, 1C), 51.89 (s, 1C), 19.31 (s, 1C), 16.51 (s, 1C), 10.94 (s,

1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -124.77 (s, 1F).

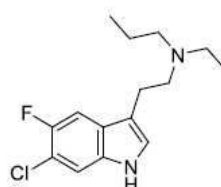
[0724] 실시예 36: *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민(36)



[0725]

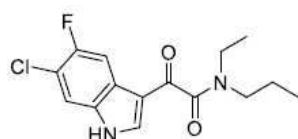
[0726] *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민을 출발 물질로서 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민(0.5g, 0.00229몰) 및 아세트알데하이드(0.30g, 0.00687몰)로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로판-1-아민(5)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 황색을 띤 오일(0.42g, 0.00161몰, 74.4% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 물질(m.p. 123.7°C 내지 128.5°C)로서 수직하였다. 화합물(5)를 제조하는 데 사용된 방법으로부터의 변형은 1.1몰 당량의 아세트산, 0.65몰 당량의 NaBH_3CN 및 염기를 사용한 직접 워크업의 사용을 포함한다. 생성물을 고정상으로서 실리카 겔과 EtOAc(0.5% Et_3N)에서 EtOAc 중 10% EtOH(0.5% Et_3N)에 의한 구배 용리를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 247.1600 (이론치 $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FN}_2^+$, m/z 247.1605, Δ = -2.0 ppm). [HC1] ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11.14 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.14-5.99 (m, 1H), 5.60 (dd, J = 6.1, 1.3 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 6H)*, 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H). *합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 156.75 (d, J = 231.2 Hz, 1C), 132.87 (s, 1C), 127.55 (s, 1C), 126.94 (d, J = 10.1 Hz, 1C), 125.49 (s, 1C), 124.58 (s, 1C), 112.52 (d, J = 9.9 Hz, 1C), 109.52 (s, 1C), 109.33 (d, J = 26.0 Hz, 1C), 103.03 (d, J = 23.2 Hz, 1C), 53.24 (s, 1C), 51.27 (s, 1C), 46.38 (s, 1C), 19.34 (s, 1C), 8.45 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ -124.77 (s, 1F).

[0727] 실시예 37: *N*-(2-(6-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-에틸프로판-1-아민(37)



[0728]

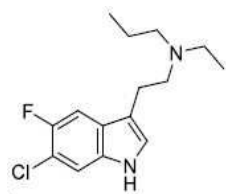
[0729] 2-(6-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드의 합성



[0730]

[0731] 2-(6-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드를 출발 물질로서 6-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌(4.83g, 0.02843몰), 옥살릴 클로라이드(2.99ml, 35.58mmol) 및 *N*-에틸프로필아민(4.95ml, 0.0424몰) 및 TEA(17.7ml, 0.127몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 미정제 물질을 황갈색-모래색 미세 분말(8.16g, 0.02626몰, 89.0% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0732] *N*-(2-(6-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-에틸프로판-1-아민(37)의 합성



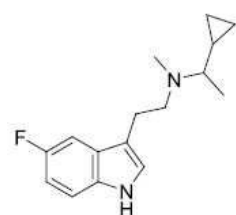
[0733]

[0734]

3구 500ml 둥근바닥 플라스크, 300ml 투입 깔때기, 교반 막대 및 응축기를 오븐에서 밤새 건조시키고, 시스템 전체에 걸쳐 아르곤 흐름을 유지하면서 뜨거운 공기의 흐름으로 외부를 추가적으로 건조시키고, 조립하였다. 건조된 것으로 간주되면, 둥근바닥 플라스크를 얼음조(0℃)에 넣고 냉각시켰다. 냉각되면, 70ml의 건조(3Å 분자체) 테트라하이드로퓨란(THF)을 둥근바닥 플라스크에 첨가하고, 약 0℃에 도달하도록 하였다. 리튬 알루미늄 하이드라이드(LiAlH₄)(2.95g, 0.0777몰)를 아르곤 분위기하에서 교반하면서 둥근바닥 플라스크에 첨가하였다. 한편, 100ml의 무수 THF를 오븐 건조된 Erlenmeyer 플라스크에 첨가하고, 얼음조(약 0℃)에 넣고, 냉각시켰다. 냉각되면, AlCl₃(3.55g, 0.02663몰)을 선회시키면서 조금씩 첨가하였다. 용액을 투입 깔때기로 옮기고, 약 12℃ 내지 17℃에서 30분에 걸쳐 교반되고 냉각된 LiAlH₄ 현탁액에 적가하였다. 추가적인 3×25ml의 THF를 투입 깔때기에 첨가하여 임의의 남은 물질을 세척하였다. 첨가가 완료되면, 100ml의 THF 중 2-(6-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드(8.05g, 0.0259몰)의 용액을 0℃에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 추가적인 20ml의 THF를 투입 깔때기에 첨가하여 임의의 남은 물질을 세척하고, 이를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 환류 가열하고, 환류에서 유지하고, 아르곤하에서 교반(테플론 코팅된 자석 교반 막대)하면서 3시간 15분 동안 증발시키면서 반응 동안 추가적인 무수 THF를 첨가하였다. 이 시점에서, 반응이 완료된 것으로 확인되었다(TLC 및 ASAP-MS에 의해 확인됨). 그런 다음, 반응물을 얼음조에 다시 넣고, 얼음을 첨가한 약 1:1 THF/H₂O를 조심스럽게 첨가하여 반응을 중지시켰다. 반응이 중지되면, 몇 ml의 염수 및 수성 KOH 용액을 첨가하여 염기성을 확보한 후, 100ml의 EtOAc를 첨가하였다. 무기 고체를 Whatman 용지(24cm 직경) 위에서 중력 여과에 의해 제거하였다. 그런 다음, 제거된 고체를 EtOAc로 광범위하게 세척하였다. 고체를 세척한 후, 모액을 취하고, 4×125ml의 0.2M 수성 HCl 용액으로 추출하였다. 그런 다음, 수성상을 KOH 펠릿으로 염기성 화하고, 3×100ml EtOAc로 추출하였다. 풀링된 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여 4.56g의 주황색 오일을 수득하였으며, 이는 냉각 시 백색 결정질 고체로 결정화되었다. 유리 염기를 EtOAc(1% TEA)에서 EtOAc(1% TEA) 중 10% EtOH의 구배 용리를 사용하는 고정상으로서 실리카 겔을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻은 백색 고체(2.52g, 0.00891몰, 34.4% 수율)(m.p. 92.4℃ 내지 93.6℃)로서 수득하였다. 염산염을 백색 분말(m.p. 231.0℃ 내지 232.6℃)로서 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 283.1367 (이론치 [M + H]⁺ C₁₅H₂₁FCIN₂⁺, m/z 283.1372, Δ = -1.8 ppm). [HCl] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.29 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.27-3.11 (m, 6H)*, 3.11-2.98 (m, 2H), 1.71 (sex, J = 9.7 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). *합체. [HCl] ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 151.51 (d, J = 234.6 Hz, 1C), 132.55 (s, 1C), 126.32 (s, 1C), 125.76 (d, J = 8.6 Hz, 1C), 113.27 (d, J = 21.4 Hz, 1C), 112.51 (s, 1C), 109.99 (d, J = 4.5 Hz, 1C), 104.73 (d, J = 23.0 Hz, 1C), 52.35 (s, 1C), 51.51 (s, 1C), 46.41 (s, 1C), 19.24 (s, 1C), 16.47 (s, 1C), 10.94 (s, 1C), 8.33 (s, 1C). [HCl] ¹⁹F NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -128.02 (s, 1F).

[0735]

실시예 38: 1-사이클로프로필-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸에탄-1-아민(38)



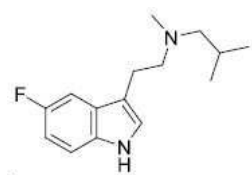
[0736]

[0737]

1-사이클로프로필-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸에탄-1-아민을 출발 물질로서 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.6g, 0.00279몰) 및 사이클로프로필 메틸 케톤(0.704g, 0.00837몰) 및 폼알데하이드의 37% 수성 용액(0.62mℓ, 0.00837몰)으로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색 고체(0.44g, 0.00169몰, 60.4% 수율)로서 수득하였다. 표제 화합물의 염산염을 백색의 둥근 진주 모양의 고체로서 수집하였다. 화합물(1)의 합성에 사용된 방법으로부터의 변형은 다음과 같다: 반응 혼합물을 환류 가열하여 2차 아민 중간체를 형성하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 새로운 NaBH₃CN(0.114g, 0.00181몰) 및 폼알데하이드를 첨가하고; 반응물을 염기로 직접 워크업하였다. 생성물을 고정상으로서 실리카 겔과 EtOAc(0.5% TEA)에서 EtOAc 중 35% EtOH(0.5% TEA)에 의한 구배 용리를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 261.1757 (이론치 $[M + H]^+$ C₁₅H₂₁FN₂⁺, m/z 261.1762, $\Delta = -1.9$ ppm). HCl m.p. 100.7℃ 내지 101.5℃. [유리염기] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)*, 7.22 (dd, $J = 9.8, 2.5$ Hz, 1H)*, 6.88 (td, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.81-0.70 (m, 1H), 0.49-0.41 (m, 1H), 0.41-0.32 (m, 1H), 0.27-0.17 (m, 1H), 0.06-(-0.04)(m, 1H). [유리염기] ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 156.56 (d, $J = 230.6$ Hz, 1C), 132.81 (s, 1C), 127.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1C), 124.62 (s, 1C), 113.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 1C), 112.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1C), 108.79 (d, $J = 26.1$ Hz, 1C), 102.88 (d, $J = 22.8$ Hz, 1C), 62.62 (s, 1C), 54.49 (s, 1C), 37.41 (s, 1C), 23.50 (s, 1C), 15.43 (s, 1C), 13.88 (s, 1C), 4.93 (s, 1C), 2.04 (s, 1C). ¹⁹F NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -125.37 (s, 1F).

[0738]

실시예 39: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*,2-다이메틸프로판-1-아민(39)



[0739]

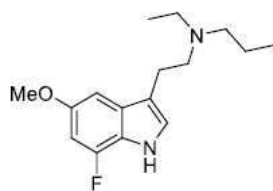
[0740]

N-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*,2-다이메틸프로판-1-아민을 출발 물질로서 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.6g, 0.00279몰) 및 아이소부티르알데하이드(0.604g, 0.00837몰) 및 폼알데하이드의 37% 수성 용액(623μℓ, 0.00837mmol)으로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 투명한 호박색 오일(0.23g, 0.00926몰, 33.0% 수율)로서 수득하였다. 미정제 생성물을 고정상으로서 실리카 겔을 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 50% 헥세인 및 50% EtOAc(0.5% TEA)로 용리시켰다. 표제 화합물의 염산염을 백색의 불투명한 빛나는 결정질 고체(m.p. 150.0℃ 내지 151.5℃)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 249.1757 (이론치 $[M + H]^+$ C₁₅H₂₂FN₂⁺, m/z 249.1762, $\Delta = -2.0$ ppm). [HCl] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.21 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 10.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.33-3.12 (m, 4H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). [HCl] ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 156.51 (d, $J = 231.1$ Hz, 1C), 132.67 (s, 1C), 126.76 (d, $J = 10.1$ Hz, 1C), 125.18 (s, 1C), 112.26 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 109.27 (d, $J = 4.9$ Hz, 1C), 109.07 (d, $J = 26.1$ Hz, 1C), 103.00 (d, $J = 23.2$ Hz, 1C), 61.53 (s, 1C), 55.92 (s, 1C), 39.52 (s, 1C), 23.47 (s, 1C), 20.42 (s, 1C), 20.19 (s, 1C), 19.25 (s, 1C). [HCl] ¹⁹F NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -124.90 (s, 1F).

[0741] 실시예 40: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필사이클로뷰탄아민 (40)

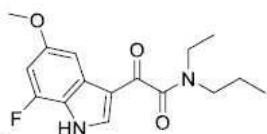
[0742]

[0743] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필사이클로뷰탄아민을 출발 물질로서 5-플루오로-트립타민 하이드로클로라이드(0.6g, 0.00279몰) 및 아세톤(0.205ml, 0.00558몰)으로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색 고체로 고체화된 무색 오일(110mg, 0.0004몰, 14.4% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 분말(m.p. 191.6°C 내지 193.0°C)로서 수집하였다. 방법 B로부터의 변형은 다음을 포함한다: 완전한 전환이 관찰되면 MeOH를 계속 첨가하면서 감압하에 용매의 제거를 수행하였고; 잔사를 무수 MeOH에 재용해시킨 후 아세트산(16μl), NaBH₃CN(0.114g, 0.00181몰) 및 사이클로뷰탄온(0.83ml, 0.01116몰)을 첨가하고, 환류로 반응을 시작하였다. 24시간 후, 새로운 NaBH₃CN(0.114g, 0.00181몰) 및 사이클로뷰탄온(0.42ml, 0.00558mmol)을 첨가하고, 44시간(총) 후 완전히 완료될 때까지 계속 환류시켰다. 그런 다음, 반응물을 실온으로 냉각시키고, H₂O로 희석하고, 염기성화하고, 본 명세서의 다른 곳에 기술된 바와 같이 추출하여 워크업하였다. 고정상으로서 실리카 겔과 EtOAc(0.5% TEA)에 의한 용리를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제를 수행하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 275.1912 (이론치 $[M + H]^+$ C₁₇H₂₄FN₂⁺, m/z 275.1918, Δ = -2.2 ppm). [HC1] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 6.93 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 3H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.66 (p, J = 10.0 Hz, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H)*, 2.30-2.14 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 3H). *d₆-DMSO와 함체. [HC1] ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 156.77 (d, J = 231.2 Hz, 1C), 132.86 (s, 1C), 126.87 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 125.56 (s, 1C), 112.53 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 109.96 (d, J = 4.9 Hz, 1C), 109.32 (d, J = 26.2 Hz, 1C), 102.90 (d, J = 23.1 Hz, 1C), 55.75 (s, 1C), 52.66 (s, 1C), 47.65 (s, 1C), 27.09 (s, 1C), 27.04 (s, 1C), 21.07 (s, 1C), 16.89 (s, 1C), 15.85 (s, 1C), 14.19 (s, 1C). [HC1] ¹⁹F NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -124.65 (s, 1F).

[0744] 실시예 41: *N*-에틸-*N*-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민 (41)

[0745]

[0746] *N*-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드의 합성



[0747]

[0748] *N*-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드를 5-메톡시-7-플루오로인돌(1g, 0.00605몰), 옥살릴 클로라이드(0.99g, 0.00787몰) 및 에틸 프로필 아민(0.92ml, 0.00787몰)을 사용하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1아민에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드를 황색 오일로서 수득하였으며, 이는 냉장고에서 냉각 시 결정화되었다(2.35g, 0.00767몰, 정량적).

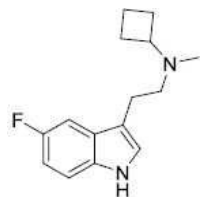
[0749] *N*-에틸-*N*-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민의 합성



[0750]

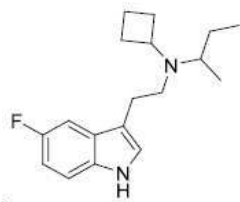
[0751] *N*-에틸-*N*-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민(41)을 *N*-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드(1.7g, 0.00555몰)를 사용하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 *N*-에틸-*N*-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민을 투명한 밝은 황색 오일(0.76g, 0.02273몰, 49.19% 수율)로서 수득하였다. HCl염을 백색 결정질 분말로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 279.1871 (이론치 $[M+H]^+$ $C_{16}H_{24}FN_2O^+$, m/z 279.1867, $\Delta = 1.4$ ppm). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 12.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 4H), 3.15-3.10 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 1.71 (sex, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). [HCl] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 153.24 (d, $J = 9.3$ Hz, 1C), 148.90 (d, $J = 243.2$ Hz, 1C), 130.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 1C), 125.10 (s, 1C), 119.13 (d, $J = 13.5$ Hz, 1C), 110.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1C), 97.15 (d, $J = 19.4$ Hz, 1C), 96.48 (d, $J = 3.1$ Hz, 1C), 55.91 (s, 1C), 52.46 (s, 1C), 51.40 (s, 1C), 46.52 (s, 1C), 19.44 (s, 1C), 16.53 (s, 1C), 10.98 (s, 1C), 8.38 (s, 1C). [HCl] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -131.29 (s, 1F).

[0752] 실시예 42: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸사이클로뷰탄아민(51)



[0753]

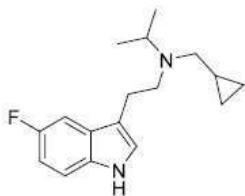
[0754] *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-메틸사이클로뷰탄아민을 출발 물질로서 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.5g, 0.00233몰), 사이클로뷰탄온(0.98g, 0.014몰) 및 물 중 37% 폼알데하이드(0.52mL, 0.00699몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 투명한 호박색 오일로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체(0.26g, 0.000920몰, 39.5% 수율)(m.p. 219.4°C 내지 219.7°C)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 247.1616 (이론치 $[M+H]^+$ $C_{15}H_{20}FN_2^+$, m/z 247.1605, $\Delta = 4.5$ ppm). [HCl] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.18 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H)*, 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)*, 6.93 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.71 (sex, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.23-2.99 (m, 4H), 2.69 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 2H). * = 합체. [HCl] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.75 (d, $J = 231.2$ Hz, 1C), 132.87 (s, 1C), 126.91 (d, $J = 10.1$ Hz, 1C), 125.42 (s, 1C), 112.50 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 109.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1C), 109.33 (d, $J = 26.2$ Hz, 1C), 103.01 (d, $J = 23.1$ Hz, 1C), 58.43 (s, 1C), 52.08 (s, 1C), 35.53 (s, 1C), 25.41 (s, 1C), 25.08 (s, 1C), 19.45 (s, 1C), 12.93 (s, 1C). [HCl] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -124.73 (s, 1F).

[0755] 실시예 43: *N*-(sec-부틸)-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로부탄아민(158)

[0756]

[0757]

N-(부탄-2-일)-*N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]사이클로부탄아민을 출발 물질로서 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.5g, 0.00233몰), 메틸 에틸 케톤(0.63ml, 0.00699몰) 및 사이클로부탄온(0.65g, 0.00932몰)으로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 투명한 무색 결정(0.66g, 0.00229몰, 98% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체로서 수집하였다. 사용된 조건은 화합물(1)에 대해 기술된 조건과 상이하며, 물질은 0.5% 트라이에틸아민과 헥세인 중 80% EtOAc에서 정제하였다. 또한, 사이클로부탄온을 첨가한 후, 반응물을 7.5시간 동안 환류로 유지하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 289.2061 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{18}H_{26}FN_2^+$, m/z 289.2075, $\Delta = -4.84$ ppm). [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J = 13.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H)* 2.82-2.59 (m, 4H)**, 2.59-2.51 (m, 1H)*/**, 2.04-1.75 (m, 4H), 1.63-1.51 (m, 2H)***, 1.51-1.36 (m, 1H)***, 1.31-1.15 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). * = H_2O 와 합체, ** = DMSO 용매 피크와 합체, *** = 합체. [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.58 (d, $J = 230.9$ Hz, 1C), 141.29 (s, 1C), 132.86 (s, 1C), 127.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1C), 124.74 (s, 1C), 112.27 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 108.83 (d, $J = 26.1$ Hz, 1C), 102.71 (d, $J = 22.8$ Hz, 1C), 55.35 (s, 2C), 47.24 (s, 1C), 29.57 (s, 1C), 29.01 (s, 1C), 26.95 (s, 1C), 14.98 (s, 1C), 14.67 (s, 2C), 11.71 (s, 1C). [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.28 (s, 1F).

[0758] 실시예 44: *N*-(사이클로프로필메틸)-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(159)

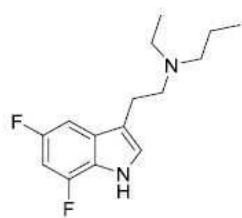
[0759]

[0760]

N-(사이클로프로필메틸)-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민을 출발 물질로서 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드(0.5g, 0.00233몰), 아세톤(0.41g, 0.00699몰) 및 사이클로프로페인카복스알데하이드(0.49g, 0.00699몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 투명한 호박색 오일(0.58g, 0.00211몰, 91% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체(m.p. 191.0°C 내지 192.5°C)로서 수집하였다. 사용된 조건은 화합물(1)에 대해 기술된 조건과 상이하며, 물질은 순수한 에틸 아세테이트 및 0.5% TEA가 포함된 EtOAc 중 0.5% TEA에서 5% EtOH로 시작하는 구배로 정제하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 275.1908 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{15}H_{21}F_2N_2^+$, m/z 275.1918, $\Delta = -3.6$ ppm) [HCl] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 10.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz, 1H)*, 7.36 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H)*, 6.93 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 2H)*, 3.23-3.17 (m, 2H)**, 3.15-2.98 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)***, 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)***, 1.26-1.18 (m, $J = 4.0$ Hz, 1H)***, 0.69-0.61 (m, 2H), 0.53-0.37 (m, 2H). * = 합체, ** = 합체, *** = 합체. [HCl] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.78 (d, $J = 231.3$ Hz, 1C), 132.89 (s, 1C), 127.00 (d, $J = 10.1$ Hz, 1C), 125.51 (s, 1C), 112.54 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 109.85 (d, $J = 4.7$ Hz, 1C), 109.35 (d, $J = 26.0$ Hz, 1C), 103.05 (d, $J = 23.1$ Hz, 1C), 53.57 (s, 1C), 53.46 (s, 1C), 49.13 (s, 1C), 20.39 (s, 1C), 16.02 (s,

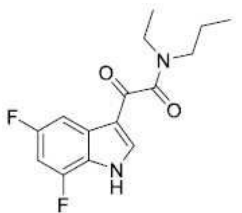
2C), 6.26 (s, 1C), 4.72 (s, 1C), 4.37 (s, 1C). [HC1] ¹⁹F NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -124.70 (s, 1F).

[0761] 실시예 45: *N*-(2-(5,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-에틸프로판-1-아민(72)



[0762]

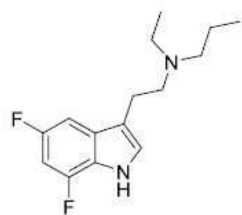
[0763] 2-(5,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드의 합성



[0764]

[0765] 2-(5,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드를 출발 물질로서 5,7-DiF-1*H*-인돌 (2.0g, 0.0131몰), 옥살릴 클로라이드(1.4ml, 0.017몰) 및 *N*-에틸프로필아민(1.4g, 0.017몰) 및 TEA(5.46ml, 0.0392몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 미정제 물질을 주황색 고체(4.37g, 0.0263몰, 정량적 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

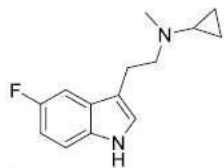
[0766] *N*-(2-(5,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-에틸프로판-1-아민(72)의 합성



[0767]

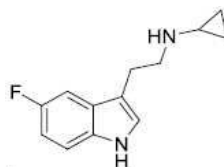
[0768] *N*-(2-(5,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-에틸프로판-1-아민을 출발 물질로서 2-(5,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드(2.0g, 0.00676몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 투명한 황색 오일로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체(0.77g, 0.00254몰, 37.6% 수율)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 267.1677 (이론치 [M + H]⁺ C₁₅H₂₁F₂N₂⁺, m/z 267.1667, Δ = 3.7 ppm). [HC1] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (atd, J = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 3.27-3.12 (m, 6H), 3.11-3.00 (m, 2H), 1.71 (sex, J = 7.8 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H). [HC1] ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 155.61 (dd, J = 233.7, 10.0 Hz, 1C), 148.23 (dd, J = 246.2, 14.6 Hz, 1C), 129.51 (dd, J = 11.2, 7.3 Hz, 1C), 126.45 (s, 1C), 120.75 (d, J = 13.3 Hz, 1C), 110.99 (s, 1C), 99.54 (dd, J = 3.7, 23.2 Hz, 1C), 96.32 (dd, J = 30.5, 20.8 Hz, 1C), 52.35 (s, 1C), 51.42 (s, 1C), 46.40 (s, 1C), 19.24 (s, 1C), 16.45 (s, 1C), 10.94 (s, 1C), 8.31 (s, 1C). [HC1] ¹⁹F NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -122.07 (d, J = 2.7 Hz, 1F), -129.43 (d, J = 1.4 Hz, 1F).

[0769] 실시예 46: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸사이클로프로판아민(160)



[0770]

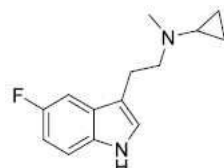
[0771] *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]사이클로프로판아민의 합성



[0772]

[0773] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로프로판아민을 5-*F*-브로모에틸인돌(3.18g, 13.14mmol) 및 사이클로프로필아민(3.64ml, 52.54mmol)로부터 출발하여 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필프로프-2-엔-1-아민(11)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 투명한 호박색 오일(2.32g, 0.0106몰, 81% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 219.1296 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{13}H_{16}FN_2^+$, m/z 219.1292, $\Delta = 1.8$ ppm).

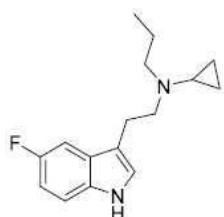
[0774] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸사이클로프로판아민(160)의 합성



[0775]

[0776] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸사이클로프로판아민을 *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]사이클로프로판아민(0.4g, 0.00183몰) 및 물 중 37% 폼알데하이드(0.38ml, 0.00549몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색 분말(0.38g, 0.00163몰, 89% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체(m.p. 218.8°C 내지 219.3°C)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 233.1455 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{14}H_{18}FN_2^+$, m/z 233.1449, $\Delta = 2.6$ ppm). $[HC1]$ ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 2H)*, 3.28-3.10 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 1H)**, 2.87 (s, 3H)**, 1.37-1.19 (m, 1H), 1.13-0.98 (m, 1H), 0.96-0.75 (m, 2H). * = 물과 합체, ** = 합체. $[HC1]$ ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.74 (d, $J = 231.3$ Hz, 1C), 132.88 (s, 1C), 126.92 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 125.33 (s, 1C), 112.51 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 109.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1C), 109.33 (d, $J = 26.2$ Hz, 1C), 103.03 (d, $J = 23.1$ Hz, 1C), 56.38 (s, 1C), 40.79 (s, 1C), 38.56 (s, 1C), 19.87 (s, 1C), 5.01 (s, 1C), 3.13 (s, 1C). $[HC1]$ ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -124.77 (s, 1F).

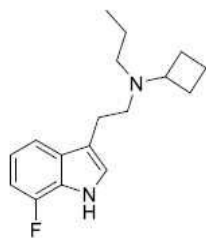
[0777] 실시예 47: *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-프로필사이클로프로판아민(161)



[0778]

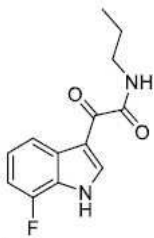
[0779] *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-프로필사이클로프로판아민을 *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]사이클로프로판아민(0.4g, 0.00183몰) 및 프로피온알데하이드(0.32g, 0.00549몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 무색 오일로서(0.30g, 0.00115몰, 63% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 261.1764 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{16}H_{22}FN_2^+$, m/z 261.1762, $\Delta = 0.8$ ppm). [HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H)*, 7.35 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H)*, 6.93 (td, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H)**, 3.26-3.14 (m, 4H), 2.94-2.85 (m, 1H), 1.91-1.1.71 (m, 2H), 1.26-1.05 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H). * = 합체, ** = H₂O와 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.76 (d, $J = 231.2$ Hz, 1C), 132.87 (s, 1C), 126.94 (d, $J = 10.0$ Hz, 1C), 125.40 (s, 1C), 112.52 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 109.66 (d, $J = 4.9$ Hz, 1C), 109.34 (d, $J = 26.2$ Hz, 1C), 102.97 (d, $J = 23.3$ Hz, 1C), 55.81 (s, 1C), 54.49 (s, 1C), 36.50 (s, 1C), 19.50 (s, 1C), 16.75 (s, 1C), 11.02 (s, 1C), 4.20 (s, 1C), 4.19 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -124.72 (s, 1F).

[0780] 실시예 48: *N*-(2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필사이클로뷰탄아민(162)



[0781]

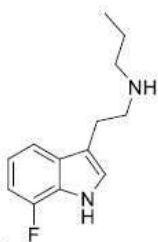
[0782] 2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드의 합성



[0783]

[0784] 2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드를 출발 물질로서 7-F-인돌(3.0g, 0.0222몰), 옥살릴 클로라이드(2.44ml, 0.0289몰), *N*-프로필아민(2.63ml, 0.032몰) 및 TEA(13.3ml, 0.0955몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 베이지색 미정제 물질(5.87g, 0.0236몰, 정량적 수율)을 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0785] *N*-(2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민의 합성

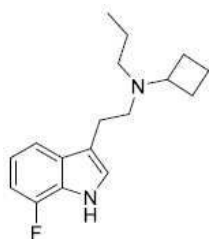


[0786]

[0787] *N*-(2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민을 출발 물질로서 2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드(5.85g, 0.0236몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물(1.7g, 0.00772몰, 32.7% 수율)을 수득하

였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 221.1457 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{13}H_{18}FN_2^+$, m/z 221.1449, $\Delta = 3.6$ ppm).

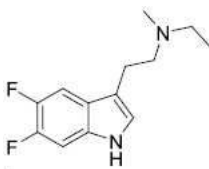
[0788] *N*-(2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필사이클로뷰탄아민(162)의 합성



[0789]

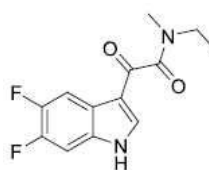
[0790] *N*-[2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-프로필사이클로뷰탄아민을 *N*-[2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]프로판-1-아민(0.4g, 0.00182몰) 및 사이클로뷰탄온(0.38g, 0.00545몰)으로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색-황색이 착색된 고체(0.38g, 0.000902몰, 76% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체(m.p. 231.7°C 내지 237.2°C)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 275.1931 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{17}H_{24}FN_2^+$, m/z 275.1918, $\Delta = 4.7$ ppm). $[HCl]$ ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.48 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H)*, 6.96-6.88 (m, 1H)*, 3.92-3.77 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 4H), 3.07-2.90 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 2H)**, 2.26-2.13 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). * = 합체, ** = DMSO 용매 피크와 합체. $[HCl]$ ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 149.27 (d, $J = 243.1$ Hz, 1C), 130.73 (d, $J = 5.9$ Hz, 1C), 124.64 (s, 1C), 123.95 (d, $J = 13.2$ Hz, 1C), 118.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 1C), 114.38 (d, $J = 3.1$ Hz, 1C), 110.53 (s, 1C), 106.06 (d, $J = 16.2$ Hz, 1C), 56.64 (s, 1C), 50.21 (s, 1C), 48.86 (s, 1C), 25.80 (s, 1C), 25.73 (s, 1C), 18.92 (s, 1C), 16.22 (s, 1C), 13.30 (s, 1C), 11.04 (s, 1C). $[HCl]$ ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -133.06 (s, 1F).

[0791] 실시예 49: 2-(5,6-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸에탄-1-아민(61)



[0792]

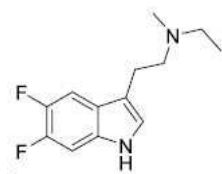
[0793] 2-(5,6-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸-2-옥소아세트아마이드의 합성



[0794]

[0795] 2-(5,6-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸-2-옥소아세트아마이드를 출발 물질로서 5,6-DiF-1*H*-인돌(2.0g, 0.0131몰), 옥살릴 클로라이드(1.34ml, 0.0157몰) 및 *N*-메틸에틸아민(1.11g, 0.0188몰) 및 TEA(8.75ml, 0.0628몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 미정제 물질을 분홍색 분말(2.92g, 0.0110몰, 83.7%수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

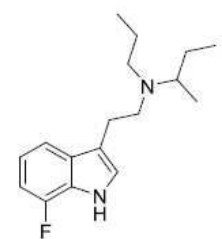
[0796] 2-(5,6-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸에탄-1-아민 (61)의 합성



[0797]

[0798] 2-(5,6-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸에탄-1-아민을 출발 물질로서 2-(5,6-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸-2-옥소아세트아마이드(2.9g, 0.0109몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색 결정질 고체(0.82g, 0.00344몰, 31.6% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체(m.p. 166.3℃ 내지 168.7℃)로서 수집하였다. [HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 10.71 (bs, 1H), 7.70 (atd, J = 14.6, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.3, 7.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.31-3.13 (m, 4H)*, 3.13-3.02 (m, 2H)*, 2.78 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). * = 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 146.61 (dd, J = 236.9, 15.8 Hz, 1C), 145.00 (dd, J = 234.1, 14.9 Hz, 1C), 131.18 (d, J = 10.8 Hz, 1C), 125.30 (s, 1C), 122.13 (d, J = 8.0 Hz, 1C), 109.76 (s, 1C), 105.12 (d, J = 18.9 Hz, 1C), 99.36 (d, J = 21.2 Hz, 1C), 54.33 (s, 1C), 49.82 (s, 1C), 38.10 (s, 1C), 19.63 (s, 1C), 8.78 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -145.14 (d, J = 22.5 Hz, 1F), -148.60 (d, J = 21.7 Hz, 1F).

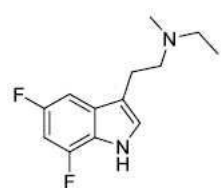
[0799] 실시예 50: *N*-[2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-프로필뷰탄-2-아민(163)



[0800]

[0801] *N*-[2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-프로필뷰탄-2-아민을 *N*-[2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]프로판-1-아민(0.4g, 0.00182몰) 및 메틸 에틸 케톤(0.79g, 0.0109몰)으로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물(0.43g, 0.00156몰, 86% 수율)을 수득하였다. 염산염을 회백색 고체(m.p. 136.5℃ 내지 137.1℃)로서 수집하였다. [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.28 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H)*, 6.90-6.83 (m, 1H)*, 2.83-2.57 (m, 4H)***, 2.57-2.51 (m, 1H)**/***, 2.46-2.29 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 3H), 1.26-1.14 (m, 1H), 0.90-0.78 (m, 9H). * = 합체, ** = 합체, *** = DMSO 용매 피크와 합체. [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 149.30 (d, J = 242.4 Hz, 1C), 131.44 (d, J = 6.1 Hz, 1C), 123.88 (d, J = 12.8 Hz, 1C), 123.78 (s, 1C), 118.40 (d, J = 6.3 Hz, 1C), 114.37 (d, J = 3.0 Hz, 1C), 114.12 (d, J = 1.6 Hz, 1C), 105.56 (d, J = 16.2 Hz, 1C), 56.37 (s, 1C), 51.55 (s, 1C), 50.65 (s, 1C), 26.58 (s, 1C), 25.39 (s, 1C), 21.97 (s, 1C), 13.82 (s, 1C), 11.83 (s, 1C), 11.62 (s, 1C). [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -133.38 (s, 1F).

[0802] 실시예 51: 2-(5,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸에탄-1-아민(69)



[0803]

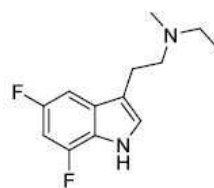
[0804] 2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸-2-옥소아세트아마이드의 합성



[0805]

[0806] 2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸-2-옥소아세트아마이드를 출발 물질로서 5,7-DiF-1H-인돌 (1.0g, 0.00653몰), 옥살릴 클로라이드(1.08g, 0.00849몰) 및 N-메틸에틸아민(0.56g, 0.0094몰) 및 TEA(3.81mℓ, 0.0281몰)로부터 출발하여 N-에틸-2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 미정제 물질을 분홍색 분말(1.61g, 0.00605몰, 93% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

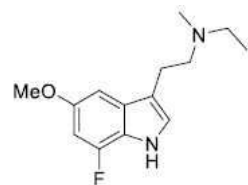
[0807] 2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민(69)의 합성



[0808]

[0809] 2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민을 출발 물질로서 2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸-2-옥소아세트아마이드(1.6g, 0.006몰)로부터 출발하여 N-에틸-2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 투명한 호박색 오일(1.32g, 0.00546몰, 92.3% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체 (m.p. 152.7℃ 내지 153.5℃)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 239.1355 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{13}H_{17}F_2N_2^+$, m/z 239.1354, $\Delta = 2.8$ ppm). $[HC1]$ ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 2H)*, 3.22-3.15 (m, 2H)*, 3.15-3.03 (m, 2H)*, (2.78 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). * = 합체. $[HC1]$ ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 155.61 (dd, $J = 233.8, 10.0$ Hz, 1C), 148.23 (dd, $J = 246.2, 14.7$ Hz, 1C), 129.50 (dd, $J = 11.3, 7.3$ Hz, 1C), 126.41 (s, 1C), 120.78 (d, $J = 13.1$ Hz, 1C), 110.94 (s, 1C), 99.58 (dd, $J = 23.2, 3.8$ Hz, 1C), 96.33 (dd, $J = 30.5, 20.9$ Hz, 1C), 54.19 (s, 1C), 49.82 (s, 1C), 38.12 (s, 1C), 19.56 (s, 1C), 8.76 (s, 1C). $[HC1]$ ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -122.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1F), -129.44 (d, $J = 2.7$ Hz, 1F).

[0810] 실시예 52: N-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민(88)



[0811]

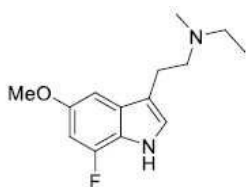
[0812] N-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N-메틸-2-옥소아세트아마이드의 합성



[0813]

[0814] *N*-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸-2-옥소아세트아마이드를 출발 물질로서 5-MeO-7-F-인돌 (1.0g, 0.00620몰), 옥살릴 클로라이드(0.94g, 0.00744몰) 및 *N*-메틸에틸아민(0.53g, 0.00893몰) 및 TEA(3.02g, 0.0298몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 미정제 물질을 황갈색 분말(1.40g, 0.00503몰, 80.9% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0815] *N*-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(88)의 합성



[0816]

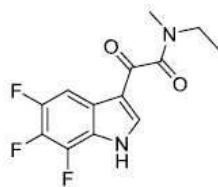
[0817] *N*-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민을 출발 물질로서 *N*-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸-2-옥소아세트아마이드(1.4g, 0.00503몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 투명한 보라색으로 착색된 오일(1.18g, 0.00471몰, 93.7% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체(m.p. 142.7°C 내지 143.2°C)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 251.1561 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{14}H_{20}FN_2O^+$, m/z 251.1554, $\Delta = 2.8$ ppm) [HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.29 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 12.7, 1.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 2H)*, 3.21-3.13(m, 2H)*, 3.13-3.02 (m, 2H)*, 2.78 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). * = 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 153.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1C), 148.85 (d, $J = 243.3$ Hz, 1C), 130.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1C), 124.97 (s, 1C), 119.11 (d, $J = 13.4$ Hz, 1C), 110.21 (s, 1C), 97.12 (d, $J = 19.4$ Hz, 1C), 96.55 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 55.90 (s, 1C), 54.19 (s, 1C), 49.78 (s, 1C), 38.14 (s, 1C), 19.70 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -131.36 (s, 1F).

[0818] 실시예 53: *N*-에틸-*N*-메틸-2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-아민(164)



[0819]

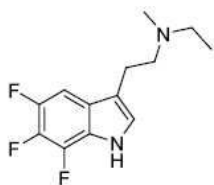
[0820] *N*-에틸-*N*-메틸-2-옥소-2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드의 합성



[0821]

[0822] *N*-에틸-*N*-메틸-2-옥소-2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드를 출발 물질로서 5,6,7-Tr iF-인돌 (1.0g, 0.00584몰), 옥살릴 클로라이드(0.96g, 0.00760몰) 및 *N*-메틸에틸아민(0.50g, 0.00842몰) 및 TEA(2.54g, 0.0251몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 미정제 물질을 황갈색 고체(1.22g, 0.00504몰, 86.2% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

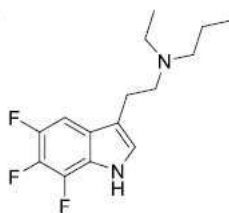
[0823] *N*-에틸-*N*-메틸-2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-아민(164)의 합성



[0824]

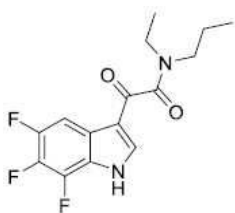
[0825] *N*-에틸-*N*-메틸-2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에탄-1-아민을 출발 물질로서 *N*-에틸-*N*-메틸-2-옥소-2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드(1.4g, 0.00503몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체(0.35g, 0.00162몰, 32.2% 수율)(m.p. 212.1°C 내지 212.5°C)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 257.1269 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{13}H_{16}F_3N_2^+$, m/z 257.1260, $\Delta = 3.5$ ppm). $[HCl]$ ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.62 (ddd, $J = 10.7, 6.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $[HCl]$ ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 145.16 (dd, $J = 235.7, 12.1$ Hz, 1C), 137.31 (ddd, $J = 247.9, 13.2, 4.7$ Hz, 1C), 135.17 (ddd, $J = 238.2, 18.8, 12.6$ Hz, 1C), 126.44 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 122.94 (dd, $J = 9.1, 6.3$ Hz, 1C), 120.45 (dd, $J = 9.5, 1.5$ Hz, 1C), 110.95 (d, $J = 4.9$ Hz, 1C), 100.46 (dd, $J = 19.1, 3.6$ Hz, 1C), 54.14 (s, 1C), 49.86 (s, 1C), 38.13 (s, 1C), 19.38 (s, 1C), 8.78 (s, 1C). $[HCl]$ ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -146.19 (dd, $J = 21.9, 10.9$ Hz, 1F), -155.18 (dd, $J = 20.4, 2.7$ Hz, 1F), -170.45 (td, $J = 21.8, 6.8$ Hz, 1F).

[0826] 실시예 54: *N*-에틸-*N*-[2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]프로판-1-아민(165)



[0827]

[0828] *N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필-2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드의 합성



[0829]

[0830] *N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필-2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드를 출발 물질로서 5,6,7-TriF-인돌(1.0g, 0.00584몰), 옥살릴 클로라이드(0.96g, 0.00760몰) 및 *N*-에틸프로필아민(0.89ml, 0.00760몰) 및 TEA(2.44ml, 0.0175몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 미정제 물질을 갈색 고체(2.96g, 0.00948몰, 정량적 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

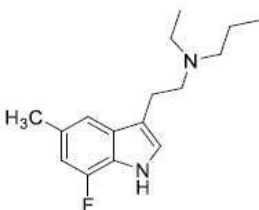
[0831] *N*-에틸-*N*-[2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]프로판-1-아민(165)의 합성



[0832]

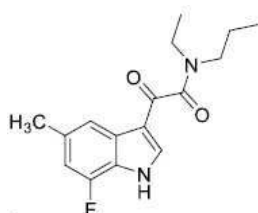
[0833] *N*-에틸-*N*-[2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]프로판-1-아민을 출발 물질로서 *N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필-2-(5,6,7-트라이플루오로-1*H*-인돌-3-일)아세트아마이드(2.96g, 0.00948몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 호박색 오일(1.25g, 0.00440, 46.4% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 고체(m.p. 188.0°C 내지 188.8°C)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 285.1586 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{15}H_{21}F_3N_2^+$, m/z 285.1573, $\Delta = 4.6$ ppm). $[HC1]$ ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 7.62 (ddd, $J = 10.8, 6.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.28-3.3.12 (m, 6H), 3.11-3.00 (m, 2H), 1.71 (sex, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $[HC1]$ ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 145.14 (dd, $J = 235.8, 11.9$ Hz, 1C), 137.28 (ddd, $J = 247.9, 13.0, 4.5$ Hz, 1C), 135.14 (ddd, $J = 238.4, 18.8, 12.2$ Hz, 1C), 126.44 (d, $J = 2.7$ Hz, 1C), 122.94 (dd, $J = 9.4, 5.9$ Hz, 1C), 120.39 (dd, $J = 9.9, 2.0$ Hz, 1C), 111.07 (d, $J = 2.5$ Hz, 1C), 100.42 (dd, $J = 19.2, 3.5$ Hz, 1C), 52.33 (s, 1C), 51.39 (s, 1C), 46.37 (s, 1C), 19.06 (s, 1C), 16.44 (s, 1C), 10.93 (s, 1C), 8.30 (s, 1C). $[HC1]$ ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -146.17 (d, $J = 21.7$ Hz, 1F), -155.19 (d, $J = 20.4$ Hz, 1F), -170.47 (t, $J = 21.1$ Hz, 1F).

[0834] 실시예 55: *N*-에틸-*N*-(2-(7-플루오로-5-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민(166)



[0835]

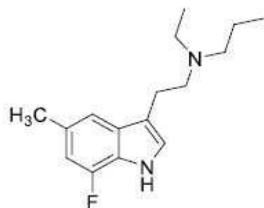
[0836] *N*-에틸-2-(7-플루오로-5-메틸-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드의 합성



[0837]

[0838] *N*-에틸-2-(7-플루오로-5-메틸-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드를 출발 물질로서 5-Me-7-F-인돌(1.0g, 0.00670몰), 옥살릴 클로라이드(0.74g, 0.00872몰) 및 *N*-에틸프로필아민(2.0ml, 0.0172몰) 및 TEA(4.00 ml, 0.0287몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 미정제 물질을 베이지색 고체(2.32g, 0.00799몰, 정량적 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0839] *N*-에틸-*N*-(2-(7-플루오로-5-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민(166)의 합성

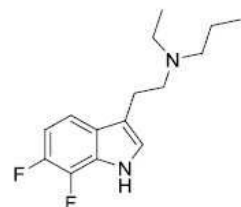


[0840]

[0841] *N*-에틸-*N*-[2-(7-플루오로-5-메틸-1*H*-인돌-3-일)에틸]프로판-1-아민을 출발 물질로서 *N*-에틸-2-(7-플루오로-5-메틸-1*H*-인돌-3-일)-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드(1.83g, 0.00629몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 수득하였다. 염산염을 회백색 결정질 고체(0.85g, 0.00284, 45.2% 수율)로서 수득하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 263.1919 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{16}H_{24}FN_2^+$, m/z 263.1918, $\Delta = 0.4$ ppm).

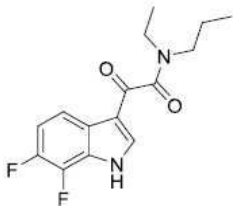
[HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.28-3.16 (m, 4H)*, 3.16-3.10 (m, 2H)*, 3.10-3.01 (m, 2H)*, 2.38 (s, 3H), 1.72 (sex, $J = 7$, Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). * = 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 148.82 (d, $J = 242.8$ Hz, 1C), 130.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 1C), 128.19 (d, $J = 5.7$ Hz, 1C), 124.52 (s, 1C), 122.18 (d, $J = 13.6$ Hz, 1C), 113.94 (d, $J = 2.8$ Hz, 1C), 110.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 1C), 107.53 (d, $J = 15.8$ Hz, 1C), 52.44 (s, 1C), 51.45 (s, 1C), 46.48 (s, 1C), 21.06 (s, 1C), 19.30 (s, 1C), 16.48 (s, 1C), 10.95 (s, 1C), 8.35 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -133.64 (s, 1F).

[0842] 실시예 56: *N*-(2-(6,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-에틸프로판-1-아민(82)



[0843]

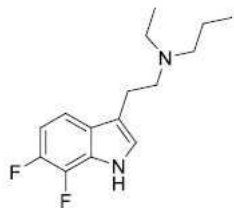
[0844] 2-(6,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드의 합성



[0845]

[0846] 2-(6,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드를 출발 물질로서 6,7-DiF-인돌(1.0g, 0.00653몰), 옥살릴 클로라이드(0.72ml, 0.00850몰) 및 *N*-에틸프로필아민(1.14g, 0.0131몰) 및 TEA(1.32g, 0.01306몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 미정제 물질을 베이지색 고체(1.22g, 0.00415몰, 63.55% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0847] *N*-(2-(6,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-에틸프로판-1-아민(82)의 합성

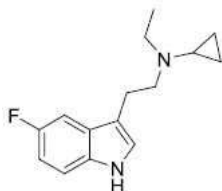


[0848]

[0849] *N*-[2-(6,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-에틸프로판-1-아민을 출발 물질로서 2-(6,7-다이플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-2-옥소-*N*-프로필아세트아마이드(1.22g, 0.00415몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 수득하였다. 염산염을 회백색 결정질 고체(0.17g, 0.000638, 15.4% 수율)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 267.1668 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{15}H_{21}F_2N_2^+$, m/z 267.1667, $\Delta = 0.4$ ppm).

[HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 3.30-3.12 (m, 6H)*, 3.12-2.99 (m, 2H)*, 1.72 (sex, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). * = 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 145.17 (dd, $J = 234.3, 9.2$ Hz, 1C), 136.84 (dd, $J = 245.2, 16.1$ Hz, 1C), 126.71 (d, $J = 4.6$ Hz, 1C), 125.22 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 124.59 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 114.15 (dd, $J = 8.4, 3.7$ Hz, 1C), 110.69 (s, 1C), 108.29 (d, $J = 20.1$ Hz, 1C), 52.39 (s, 1C), 51.37 (s, 1C), 46.44 (s, 1C), 19.11 (s, 1C), 16.44 (s, 1C), 10.94 (s, 1C), 8.31 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -150.00 (d, $J = 21.7$ Hz, 1F), -159.49 (d, $J = 21.8$ Hz, 1F).

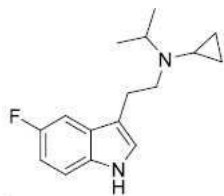
[0850] 실시예 57: *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로프로판아민(167)



[0851]

[0852] *N*-에틸-*N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]사이클로프로판아민을 *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]사이클로프로판아민(0.4g, 0.00183몰) 및 아세트알데하이드(0.48g, 0.0110몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 무색 오일(0.41g, 0.00166몰, 91% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 분말(m.p. 219.7°C 내지 220.1°C)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 247.1607 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{16}H_{22}FN_2^+$, m/z 247.1605, $\Delta = 0.8$ ppm). [HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 1H)*, 7.35 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H)*, 6.93 (td, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 4H)**, 3.26-3.11 (m, 2H)**, 2.94-2.83 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.29-1.20 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.96-0.84 (m, 2H). * = 합체, ** = H₂O 피크 및 다른 피크와 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.75 (d, $J = 231.2$ Hz, 1C), 132.87 (s, 1C), 126.94 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 125.38 (s, 1C), 112.51 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 109.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1C), 109.33 (d, $J = 26.0$ Hz, 1C), 102.96 (d, $J = 23.2$ Hz, 1C), 53.74 (s, 1C), 49.32 (s, 1C), 35.92 (s, 1C), 19.51 (s, 1C), 8.77 (s, 1C), 4.12 (s, 1C), 3.99 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -124.71 (s, 1F).

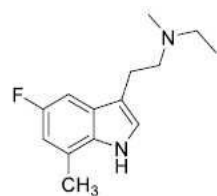
[0853] 실시예 58: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-아이소프로필사이클로프로판아민(168)



[0854]

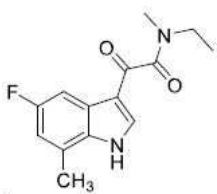
[0855] *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-(프로판-2-일)사이클로프로판아민을 *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]사이클로프로판아민(0.4g, 0.00183몰) 및 아세톤(8.0ml, 0.108몰)으로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 투명한 백색 결정으로서 수득하였다. 염산염을 백색 결정질 분말(0.42g, 0.00142몰, 77.6% 수율)(m.p. 196.4°C 내지 196.8°C)로서 수집하였다. (1)에 대한 변형은 MeOH를 사용하는 대신 아세톤을 용매 시스템으로 활용하였다는 것이다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 261.1774 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{16}H_{22}FN_2^+$, m/z 261.1762, $\Delta = 4.6$ ppm). $[HC1] \ ^1H$ NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)*, 7.36 (dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H)*, 6.93 (td, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.32-3.17 (m, 4H)**, 2.94-2.83 (m, 1H), 1.43-1.29 (m, 7H), 1.21-1.11 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 2H). * = 합체, ** = H_2O 피크와 합체. $[HC1] \ ^{13}C$ NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.76 (d, $J = 231.2$ Hz, 1C), 132.86 (s, 1C), 126.98 (d, $J = 9.8$ Hz, 1C), 125.43 (s, 1C), 112.50 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 109.83 (d, $J = 4.7$ Hz, 1C), 109.32 (d, $J = 26.2$ Hz, 1C), 102.94 (d, $J = 23.2$ Hz, 1C), 56.49 (s, 1C), 50.86 (s, 1C), 33.88 (s, 1C), 20.02 (s, 1C), 16.57 (s, 1C), 16.50 (s, 1C), 4.25 (s, 1C), 4.10 (s, 1C). $[HC1] \ ^{19}F$ NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -124.69 (s, 1F).

[0856] 실시예 59: *N*-에틸-2-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(169)



[0857]

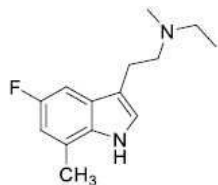
[0858] *N*-에틸-2-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸-2-옥소아세트아마이드의 합성



[0859]

[0860] *N*-에틸-2-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸-2-옥소아세트아마이드를 출발 물질로서 5-F-7-Me-인돌(0.95g, 0.00637몰), 옥살릴 클로라이드(0.97g, 0.00764몰) 및 *N*-메틸에틸아민(0.54g, 0.00917몰) 및 TEA(3.1g, 0.0306몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 미정제 물질을 주황색 고체(1.20g, 0.00457몰, 59.89% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

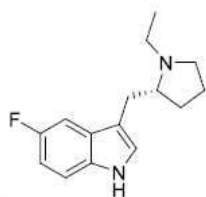
[0861] *N*-에틸-2-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(169)의 합성



[0862]

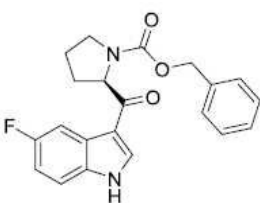
[0863] *N*-에틸-2-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민을 출발 물질로서 *N*-에틸-2-(5-플루오로-7-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸-2-옥소아세트아마이드(1.15g, 0.00438몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 투명한 호박색 오일(0.77g, 0.00329몰, 75.1% 수율)로서 수득하였다. 물질은 HCl염으로 전환 시 비정질 고체를 형성하고, 물질은 다시 전환되어 유리 염기로 유지되었다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 235.1612 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{14}H_{20}FN_2^+$, m/z 235.1605, $\Delta = 3.0$ ppm). [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 9.9, 2.2$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)*, 2.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H)*, 2.21 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). * = 합체. [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.60 (d, $J = 230.6$ Hz, 1C), 132.29 (s, 1C), 126.87 (d, $J = 10.2$ Hz, 1C), 124.10 (s, 1C), 122.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1C), 113.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 1C), 109.30 (d, $J = 25.8$ Hz, 1C), 100.24 (d, $J = 22.7$ Hz, 1C), 57.58 (s, 1C), 50.73 (s, 1C), 41.20 (s, 1C), 22.73 (s, 1C), 16.58 (d, $J = 1.1$ Hz, 1C), 12.23 (s, 1C). [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.57 (s, 1F).

[0864] 실시예 60: (*R*)-3-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1*H*-인돌(170)



[0865]

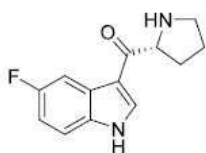
[0866] 벤질(2*R*)-2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트의 합성



[0867]

[0868] 벤질(2*R*)-2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트를 출발 물질로서 5-플루오로인돌(5.41g, 0.0400몰), *N*-벤질옥살카보닐-D-프롤린(5g, 0.0200몰), 옥살릴 클로라이드(3.8g, 0.0300몰) 및 1:3 THF/톨루엔 중 1.4M 메틸마그네슘 브로마이드(28.6ml, 0.0400몰)로부터 출발하여 (*S*)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1*H*-인돌에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색 고체(2.8g, 0.00764몰, 38.2% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

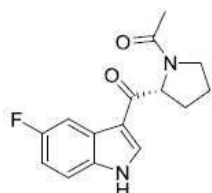
[0869] (5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)[(2*R*)-피롤리딘-2-일]메탄온의 합성



[0870]

[0871] 오븐 건조된 300ml 1구 둥근바닥 플라스크에 벤질(2R)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트(1g, 0.00273몰)를 첨가하고, 용액을 부드럽게 가열하여 60ml의 MeOH에 용해시켰다. 물질이 용해되면, 10% Pd-C(0.29g, 0.00273몰)를 반응물에 첨가한 다음, H₂ 풍선을 반응 용기를 통해 플러싱하였다. 풍선이 비워지면, 새로운 H₂ 풍선을 반응의 격막에 첨가하고, 4시간 동안 반응시켰다. 4시간 후, TLC 및 MS에 의해 반응이 완료된 것을 확인하였다. Pd-C를 여과하고, 모액을 셀라이트를 통해 500ml RBF로 직접 여과하였다. 이 여과액을 감압하에 제거하여 표제 화합물을 주황색 고체(0.60g, 0.00258몰, 94.5% 수율)로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

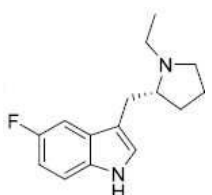
[0872] 1-[(2R)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-일]에탄-1-온의 합성



[0873]

[0874] 100ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 1-[(2R)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-일]에탄-1-온(0.4g, 0.00172몰)을 10ml의 다이클로로메테인에 첨가하였지만 용해되지 않았다. TEA(0.52g, 0.00516몰)를 반응물에 첨가한 다음, 둥근바닥 플라스크를 얼음조에 놓은 후 아세틸 클로라이드(0.16g, 0.00206몰)를 첨가하였다. 아세틸 클로라이드 첨가 시, 침전물이 용액에 들어갔으며 이를 1시간 동안 반응시켰다. 1시간 후, TLC 및 MS에 의해 반응이 완료된 것으로 나타났다. 물로 반응을 중지시키고 EtOAc로 3회(3 * 50ml) 추출하여 반응물을 위크업하였다. 추출이 완료되면, 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 주황색 고체(0.45g, 0.00164몰, 95.3% 수율)로서 수득하였다.

[0875] (R)-3-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌(170)의 합성



[0876]

[0877] (5-플루오로-3-[(2R)-피롤리딘-2-일]메틸)-1H-인돌을 출발 물질로서 1-[(2R)-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-일]에탄-1-온(0.45g, 0.00164몰)으로부터 출발하여 N-에틸-2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸렌-1-아민(7)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물(0.28g, 0.00114몰, 69.51% 수율)을 수득하였다. 유리염기를 호박색 오일로서 수집하였다. [유리 염기] ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H)*, 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H)*, 6.89 (td, J = 13.7, 2.3 Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H)**, 3.03-2.90 (m, 2H)**, 2.61-2.51 (m, 1H)***, 2.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H)****, 2.12-2.01 (m, 1H)****, 1.73-1.58 (m, 2H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H). * = 합체, ** = 합체, *** = DMSO 용매와 합체, **** = 합체. [유리 염기] ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ 156.59 (d, J = 230.6 Hz, 1C), 132.74 (s, 1C), 127.79 (d, J = 9.5 Hz, 1C), 125.13 (s, 1C), 112.42 (s, 1C), 112.15 (d, J = 9.9 Hz, 1C), 108.77 (d, J = 26.1 Hz, 1C), 102.96 (d, J = 22.8 Hz, 1C), 64.47 (s, 1C), 53.10 (s, 1C), 47.75 (s, 1C), 30.42 (s, 1C), 29.53 (s, 1C), 21.72 (s, 1C), 13.79 (s, 1C). [유리 염기] ¹⁹F NMR (377 MHz, d₆-DMSO) δ -125.40 (s, 1F).

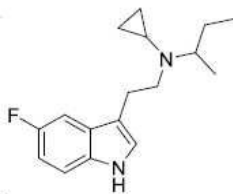
[0878] 실시예 61: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*,3-다이메틸뷰탄-2-아민(171)



[0879]

[0880] *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*,3-다이메틸뷰탄-2-아민을 5-플루오로트립타민 하이드로클로라이드 (0.5g, 0.00233몰), 3-메틸 뷰탄-2-온(1.2g, 0.0140몰)으로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.35g, 0.0133몰, 57% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 회백색 분말(m.p. 157.5℃ 내지 158.1℃)로서 수집하였다. 고분해능 대기 중 고체 분석 프로브 질량 분석법(HR-ASAP-MS): m/z 263.1923 (이론치 $[M + H]^+$ $C_{16}H_{24}FN_2^+$, m/z 263.1918, $\Delta = 1.9$ ppm). [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8$, 4.6 Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)*, 7.18 (dd, $J = 10.1$, 2.4 Hz, 1H)*, 6.87 (td, $J = 9.2$, 2.4 Hz, 1H), 2.83-2.58 (m, 3H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H)*, 2.19 (s, 3H)*, 1.62-1.48 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.83 (dd, $J = 9.7$, 6.6 Hz, 6H). * = 합체 [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.57 (d, $J = 230.9$ Hz, 1C), 132.89 (s, 1C), 127.53 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 124.74 (s, 1C), 113.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1C), 112.23 (d, $J = 9.7$ Hz, 1C), 108.72 (d, $J = 26.1$ Hz, 1C), 102.74 (d, $J = 22.8$ Hz, 1C), 63.97 (s, 1C), 54.17 (s, 1C), 36.85 (s, 1C), 31.22 (s, 1C), 23.85 (s, 1C), 20.82 (s, 1C), 20.00 (s, 1C), 9.37 (s, 1C). [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.51 (s, 1F).

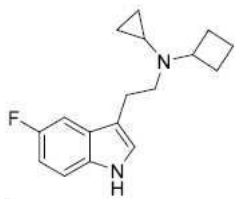
[0881] 실시예 62: *N*-(sec-뷰틸)-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로프로판아민(172)



[0882]

[0883] *N*-(뷰탄-2-일)-*N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]사이클로프로판아민을 *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]사이클로프로판아민(0.35g, 0.00160몰), 메틸 에틸 케톤(10ml, 0.112몰) 으로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 무색 오일(0.35g, 0.0128몰, 79.6% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 백색 고체로서 수집하였다. [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.8$, 4.6 Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 10.0$, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (td, $J = 9.2$, 2.5 Hz, 1H), 2.92-2.68 (m, 5H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.32-1.21 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.56-0.47 (m, 1H), 0.47-0.38 (m, 2H), 0.28-0.20 (m, 1H). [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.56 (d, $J = 230.7$ Hz, 1C), 132.85 (s, 1C), 127.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1C), 124.59 (s, 1C), 113.44 (d, $J = 4.6$ Hz, 1C), 112.23 (d, $J = 9.9$ Hz, 1C), 108.81 (d, $J = 26.0$ Hz, 1C), 102.66 (d, $J = 22.8$ Hz, 1C), 58.41 (s, 1C), 51.08 (s, 1C), 33.39 (s, 1C), 26.63 (s, 1C), 24.77 (s, 1C), 14.77 (s, 1C), 11.53 (s, 1C), 7.86 (s, 1C), 5.71 (s, 1C). [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.36 (s, 1F).

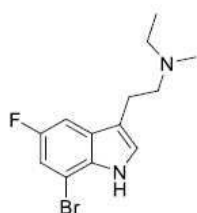
[0884] 실시예 63: *N*-사이클로프로필-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민(173)



[0885]

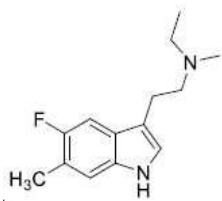
[0886] *N*-사이클로프로필-*N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]사이클로뷰탄아민을 *N*-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]사이클로프로판아민(0.35g, 0.00165몰), 사이클로뷰탄온(0.49ml, 0.00660몰)로부터 출발하여 *N*-에틸-*N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민(1)에 대해 위에서 기술한 바와 유사한 방식으로 합성하여 표제 화합물을 반-결정질 백색 고체(0.39g, 0.00143몰, 86.7% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 베이지색 결정질 고체(m.p. 211.7℃ 내지 212.3℃)로서 수집하였다. [HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.15 (s, 1H)*, 11.12 (s, 1H)*, 7.39 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H)**, 7.36 (dd, J = 7.9, 3.3 Hz, 1H)**, 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H)**, 6.95 (td, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 4H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H)***, 2.48-2.39 (m, 1H)*** 2.28-2.12 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.27-1.08 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H). * = 합체, ** = 합체, *** = DMSO 용매 피크와 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.76 (d, J = 231.2 Hz, 1C), 132.87 (s, 1C), 126.89 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 125.39 (s, 1C), 112.56 (d, J = 9.8 Hz, 1C), 109.77 (d, J = 4.7 Hz, 1C), 109.35 (d, J = 26.2 Hz, 1C), 102.84 (d, J = 23.2 Hz, 1C), 58.74 (s, 1C), 52.36 (s, 1C), 34.22 (s, 1C), 26.32 (s, 1C), 26.08 (s, 1C), 19.19 (s, 1C), 13.92 (s, 1C), 3.55 (s, 1C), 2.24 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -124.65 (s, 1F).

[0887] 실시예 64: 2-(7-브로모-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸에탄-1-아민(174)



[0888]

[0889] 2-(7-브로모-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸에탄-1-아민을 적절하게 치환된 인돌 및 적절하게 치환된 아민을 사용하여 (37)에 대해 위에 기술된 바와 같이 제조하여 치환된 글리옥실아마이드를 황색 고체(1.02g, 0.00311, 69.9% 수율)로서 수득하였다. 표제 화합물을 글리옥실아마이드의 환원으로부터 제조하여 표제 화합물을 약간 황색의 고체(0.72, 0.00241몰, 77.5% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 황색으로 착색된 결정질 고체(m.p 228.3℃ 내지 230.5℃)로서 수집하였다. [HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H)*, 3.21-3.01 (m, 4H)*, 2.78 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). * = 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.11 (d, J = 235.4 Hz, 1C), 131.61 (s, 1C), 127.82 (d, J = 10.3 Hz, 1C), 126.85 (s, 1C), 112.23 (d, J = 29.3 Hz, 1C), 111.24 (d, J = 5.1 Hz, 1C), 103.88 (d, J = 12.5 Hz, 1C), 103.17 (d, J = 23.3 Hz, 1C), 54.16 (s, 1C), 49.83 (s, 1C), 38.13 (s, 1C), 19.66 (s, 1C), 8.77 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -122.95 (s, 1F).

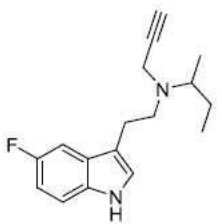
[0890] 실시예 65: *N*-에틸-2-(5-플루오로-6-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민(175)

[0891]

[0892]

N-에틸-2-(5-플루오로-6-메틸-1*H*-인돌-3-일)-*N*-메틸에탄-1-아민을 적절하게 치환된 인돌 및 적절하게 치환된 아민을 사용하여 (7)에 대해 위에 기술된 바와 같이 제조하여 글리옥실아마이드를 황색 고체(1.42g, 0.00541, 84.7% 수율)로서 수득하였다. 표제 화합물을 글리옥실아마이드의 환원으로부터 제조하여 표제 화합물을 약간 황색의 고체(0.97, 0.00414몰, 76.5% 수율)로서 수득하였다. 염산염을 황백색 고체로서 수집하였다. [HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.38 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.31-3.11 (m, 4H)*, 3.11-3.03 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.30 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H). * = 물과 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 155.76 (d, J = 231.7 Hz, 1C), 132.89 (s, 1C), 125.13 (d, J = 10.0 Hz, 1C), 124.30 (s, 1C), 118.12 (d, J = 21.4 Hz, 1C), 112.98 (d, J = 5.7 Hz, 1C), 109.23 (d, J = 4.7 Hz, 1C), 102.87 (d, J = 24.2 Hz, 1C), 54.41 (s, 1C), 49.87 (s, 1C), 38.20 (s, 1C), 19.79 (s, 1C), 15.02 (d, J = 4.1 Hz, 1C), 8.82 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -128.49 (s, 1F).

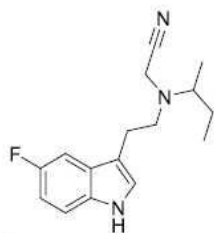
[0893]

실시예 66: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-(프로프-2-인-1-일)뷰탄-2-아민(176)

[0894]

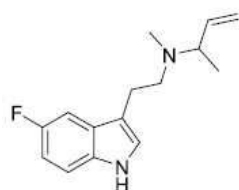
[0895]

N-[2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-(프로프-2-인-1-일)뷰탄-2-아민을 출발 물질로서 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민(0.5g, 0.00213몰), 9.2M 프로파르길 브로마이드 용액(1.16ml, 0.0107몰) 및 TEA(1.29g, 0.0128몰)로부터 출발하여 (11)에 대해 위에 기술된 바와 같이 제조하여 표제 화합물을 주황색 오일(0.22g, 0.000805몰, 37.8% 수율)로서 수득하였다. 이는 유리 염기로 유지되었다. [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H)*, 7.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H)*, 6.88 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 2H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 5H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H). * = 합체. [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.56 (d, J = 230.9 Hz, 1C), 132.82 (s, 1C), 127.48 (d, J = 9.6 Hz, 1C), 124.70 (s, 1C), 112.98 (d, J = 4.7 Hz, 1C), 112.16 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 108.80 (d, J = 26.0 Hz, 1C), 102.85 (d, J = 23.0 Hz, 1C), 81.96 (s, 1C), 74.36 (s, 1C), 57.70 (s, 1C), 49.44 (s, 1C), 38.64 (s, 1C), 26.65 (s, 1C), 24.06 (s, 1C), 15.02 (s, 1C), 11.00 (s, 1C). [유리염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.31 (s, 1F).

[0896] 실시예 67: 2-(sec-부틸(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)아미노)아세트나이트릴(177)

[0897]

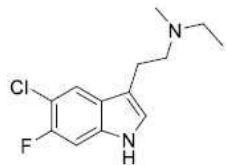
[0898] 2-(Sec-부틸(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)아미노)아세트나이트릴을 출발 물질로서 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)부탄-2-아민(0.76g, 0.00324몰) 브로모아세트나이트릴(1.94g, 0.0162몰) 및 TEA(1.97g, 0.0195몰)를 사용하여 (11)에 대해 기술된 바와 같이 제조하여 표제 화합물을 호박색 오일(0.37g, 0.00135몰, 41.7% 수율)로서 수득하였다. 이는 유리 염기로서 단리되었다. [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H)*, 2.78-2.70 (m, 2H)*, 2.70-2.62 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H). * = 합체. [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.61 (d, J = 230.9 Hz, 1C), 132.81 (s, 1C), 127.42 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 124.89 (s, 1C), 118.62 (s, 1C), 112.43 (d, J = 4.8 Hz, 1C), 112.21 (d, J = 9.8 Hz, 1C), 108.88 (d, J = 26.0 Hz, 1C), 102.90 (d, J = 22.9 Hz, 1C), 58.78 (s, 1C), 50.16 (s, 1C), 37.89 (s, 1C), 26.45 (s, 1C), 23.59 (s, 1C), 14.80 (s, 1C), 14.10 (s, 1C), 10.90 (s, 1C). [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.29 (s, 1F).

[0899] 실시예 68: *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸뷰트-3-엔-2-아민(178)

[0900]

[0901] *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-메틸뷰트-3-엔-2-아민을 출발 물질로서 *N*-(2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)뷰트-3-엔-2-아민(0.4g, 0.00172몰) 및 물 중 37% 폼알데하이드 용액 (w/v)(0.43ml, 0.00516몰)을 사용하여 (1)로부터 위에 기술된 바와 같이 제조하여 표제 화합물을 탁한 황색 고체(0.19g, 0.000771몰, 44.8% 수율)(m.p. 80.1°C 내지 81.1°C)로서 수득하였다. 이 물질은 유리 염기로 유지되었다. [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.86 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H)*, 7.21 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H)*, 6.88 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 5.81 (ddd, J = 17.3, 10.5, 6.8 Hz, 1H), 5.14-5.05 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H). * = 합체. [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.55 (d, J = 230.9 Hz, 1C), 140.57 (s, 1C), 132.80 (s, 1C), 127.48 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 124.64 (s, 1C), 115.02 (s, 1C), 113.13 (d, J = 4.6 Hz, 1C), 112.17 (d, J = 9.7 Hz, 1C), 108.81 (d, J = 26.0 Hz, 1C), 102.87 (d, J = 22.9 Hz, 1C), 60.39 (s, 1C), 54.21 (s, 1C), 37.39 (s, 1C), 23.30 (s, 1C), 15.83 (s, 1C). [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.36 (s, 1F).

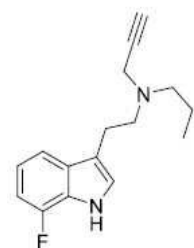
[0902] 실시예 69: 2-(5-클로로-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸에탄-1-아민(179)



[0903]

[0904] 2-(5-클로로-6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸에탄-1-아민을 적절하게 치환된 인돌 및 적절하게 치환된 아민을 사용하여 (37)로부터 위에 기재된 바와 같이 제조하여 적절하게 치환된 글리옥실아마이드를 베이지색 고체(1g, 0.00393몰, 70.1% 수율)로서 수득하였다. 글리옥실아마이드의 환원으로부터 표제 화합물을 오일로서 제조하였다. 염산염을 베이지색 고체(0.54, 0.00191몰, 48.6% 수율)로서 수득하였다. [HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.32-3.315 (m, 4H)*, 3.15-3.3.06 (m, 2H)*, 2.78 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H). * = 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 153.22 (d, J = 237.1 Hz, 1C), 134.40 (d, J = 11.4 Hz, 1C), 125.39 (d, J = 3.4 Hz, 1C), 124.01 (s, 1C), 119.26 (s, 1C), 111.02 (d, J = 19.9 Hz, 1C), 109.37 (s, 1C), 99.12 (d, J = 25.2 Hz, 1C), 54.36 (s, 1C), 49.84 (s, 1C), 38.13 (s, 1C), 19.51 (s, 1C), 8.80 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -124.29 (s, 1F).

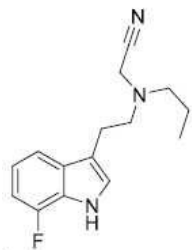
[0905] 실시예 70: *N*-(2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)-*N*-프로필프로프-2-인-1-아민(180)



[0906]

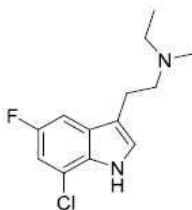
[0907] *N*-[2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]-*N*-프로필프로프-2-인-1-아민을 출발 물질로서 *N*-[2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]프로판-1-아민(0.33g, 0.00150몰), 9.2M 프로파르길 브로마이드 용액(0.81ml, 0.00749몰) 및 TEA(1.25ml, 0.00899몰)를 사용하여 (11)로부터 위에 기술된 바와 같이 제조하여 표제 화합물을 호박색 오일(0.46g, 0.00176몰, 정량적 수율)로서 수득하였다. 염산염을 베이지색 고체로서 수집하였다. [HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.64 (s, 1H)*, 11.51 (s, 1H)*, 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07-6.81 (m, 2H), 4.36-4.09 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.55-3.36 (m, 2H)**, 3.28-2.99 (m, 4H), 1.77 (sextet, J = 7.5 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H). * = 합체, * = H_2O 와 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 149.26 (d, J = 243.0 Hz, 1C), 130.75 (d, J = 6.0 Hz, 1C), 124.54 (s, 1C), 123.97 (d, J = 13.4 Hz, 1C), 118.91 (d, J = 6.2 Hz, 1C), 114.52 (d, J = 2.9 Hz, 1C), 110.22 (s, 1C), 106.08 (d, J = 16.0 Hz, 1C), 81.19 (s, 1C), 72.97 (s, 1C), 53.85 (s, 1C), 52.43 (s, 1C), 40.99 (s, 1C), 19.61 (s, 1C), 16.80 (s, 1C), 10.91 (s, 1C). [HC1]

[0908] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -133.06 (s, 1F).

[0909] 실시예 71: 2-((2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)(프로필)아미노)아세트나이트릴(181)

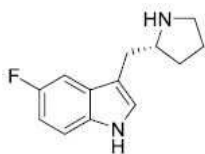
[0910]

[0911] 2-((2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸)(프로필)아미노)아세트나이트릴을 출발 물질로서 *N*-[2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-일)에틸]프로판-1-아민(0.33g, 0.00150몰), 브로모아세트나이트릴(0.52mL, 0.00749몰) 및 TEA(1.25mL, 0.00899몰)를 사용하여 (11)로부터 위에 기술된 바와 같이 제조하여 표제 화합물을 주황색 오일(0.45g, 0.00173몰, 정량적 수율)로서 수득하였다. 하이드로클로라이드를 베이지색 고체로서 수집하였다. [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.48 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.08-6.82 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.47-3.24 (m, 2H)*, 3.24-3.15 (m, 2H)*, 3.15-2.94 (m, 2H)*, 1.82-1.65 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H). * = 합체. [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 149.27 (d, J = 242.9 Hz, 1C), 130.80 (d, J = 6.0 Hz, 1C), 124.56 (s, 1C), 123.96 (d, J = 13.3 Hz, 1C), 118.89 (d, J = 6.1 Hz, 1C), 114.50 (d, J = 2.8 Hz, 1C), 113.58 (s, 1C), 110.42 (s, 1C), 106.06 (d, J = 16.0 Hz, 1C), 54.94 (s, 1C), 53.66 (s, 1C), 39.94 (s, 1C)*, 20.07 (s, 1C), 17.25 (s, 1C), 10.92 (s, 1C). * = DMSO 용매 피크와 합체. [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -133.11 (s, 1F).

[0912] 실시예 72: 2-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸에탄-1-아민(182)

[0913]

[0914] 2-(7-클로로-5-플루오로-1*H*-인돌-3-일)-*N*-에틸-*N*-메틸에탄-1-아민을 적절하게 치환된 인돌 및 적절하게 치환된 아민을 사용하여 (37)로부터 위에 기술된 바와 같이 제조하여 목적하는 글리옥실아마이드를 갈색 고체(1.13g, 0.00397몰, 70.9% 수율)로서 수득하였다. 글리옥실아마이드의 환원으로부터 표제 화합물을 오일(0.33g, 0.00130몰, 32.7% 수율)로서 제조하였다. 염산염을 베이지색 고체로서 수집하였다. [HC1] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.50 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 3.33-3.15 (m, 4H)*, 3.15-3.02 (m, 2H)*, 2.78 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). * = 합체. [HC1] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.02 (d, J = 234.4 Hz, 1C), 130.02 (s, 1C), 128.07 (d, J = 10.4 Hz, 1C), 126.76 (s, 1C), 115.96 (d, J = 13.2 Hz, 1C), 111.17 (d, J = 5.1 Hz, 1C), 109.44 (d, J = 29.5 Hz, 1C), 102.78 (d, J = 23.2 Hz, 1C), 54.17 (s, 1C), 49.82 (s, 1C), 38.12 (s, 1C), 19.60 (s, 1C), 8.77 (s, 1C). [HC1] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -122.95 (s, 1F).

[0915] 실시예 73: (*R*)-5-플루오로-3-(피롤리딘-2-일메틸)-1*H*-인돌(183)

[0916]

[0917] (*R*)-5-플루오로-3-(피롤리딘-2-일메틸)-1*H*-인돌을 적절하게 치환된 인돌을 사용하여 (60)으로부터 위에 기술된

바와 같이 제조하였다. 5-플루오로-1*H*-인돌-3-일[(2*R*)-피롤리딘-2-일]메탄온 (0.47g, 0.00202몰)을 출발 물질로서 사용하여 표제 화합물을 투명한 호박색 오일(0.17g, 0.000779몰, 38.6% 수율)로서 수득하였다. 이는 유리 염기로 유지되었다. [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H)*, 2.95-2.83 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 3H), 1.35-1.23 (m, 1H). * = H_2O 와 합체. [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.73 (d, J = 230.8 Hz, 1C), 132.93 (s, 1C), 127.60 (d, J = 9.8 Hz, 1C), 125.39 (s, 1C), 112.29 (d, J = 9.4 Hz, 1C), 112.06 (d, J = 4.2 Hz, 1C), 108.97 (d, J = 26.0 Hz, 1C), 103.10 (d, J = 23.1 Hz, 1C), 59.28 (s, 1C), 45.17 (s, 1C), 30.79 (s, 1C), 29.85 (s, 1C), 24.20 (s, 1C). [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.39 (s, 1F).

[0918] 실시예 74: (*R*)-5-플루오로-3-((1-프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1*H*-인돌(184)

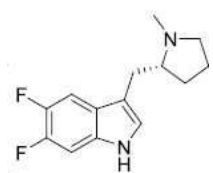


[0919]

[0920]

(5-플루오로-3-[[*(2R)*-1-프로필피롤리딘-2-일]메틸]-1*H*-인돌을 적절하게 치환된 인돌을 사용하여 (60)으로부터 위에 기술된 바와 같이 제조하였다. 1-[(*(2R)*-2-(5-플루오로-1*H*-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-일]프로판-1-온 (0.55g, 0.00191몰)을 출발 물질로서 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(0.18g, 0.000691몰, 36.2% 수율)로서 수득하였다. 이는 유리 염기로 유지되었다. [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H)*, 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H)*, 6.89 (td, J = 13.7, 2.3 Hz, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 2H)**, 2.18-2.01 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H). * = 합체, ** = DMSO 용매 피크와 합체. [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 156.62 (d, J = 230.7 Hz, 1C), 132.84 (d, J = 17.4 Hz, 1C), 127.84 (d, J = 9.6 Hz, 1C), 125.12 (s, 1C), 112.52 (d, J = 4.9 Hz, 1C), 112.16 (d, J = 9.8 Hz, 1C), 108.76 (d, J = 26.1 Hz, 1C), 102.95 (d, J = 22.8 Hz, 1C), 64.77 (s, 1C), 56.19 (s, 1C), 53.63 (s, 1C), 30.38 (s, 1C), 29.65 (s, 1C), 21.88 (s, 1C), 21.72 (s, 1C), 12.04 (s, 1C). [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -125.45 (s, 1F).

[0921] 실시예 75: (*R*)-5,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1*H*-인돌(185)



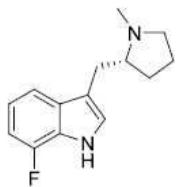
[0922]

[0923]

5,6-다이플루오로-3-[[*(2R)*-1-메틸피롤리딘-2-일]메틸]-1*H*-인돌을 적절하게 치환된 인돌을 사용하여 (27)로부터 위에 기술된 바와 같이 제조하였다. 벤질(*(2R)*-2-(5,6-다이플루오로-1*H*-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트 (1.14g, 0.00297몰)를 출발 물질로서 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(0.61g, 0.00244몰, 82.1% 수율)로서 수득하였다. 이 물질은 유리 염기로 유지되었다. [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 11.5, 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 11.3, 7.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H)*, 2.37-2.26 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H)**, 1.63-1.49 (m, 2H)**, 1.47-1.36 (m, 1H). * = DMSO 용매 피크와 합체, ** = 합체. [유리 염기] ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 146.37 (dd, J = 236.3, 15.7 Hz, 1C), 144.82 (dd, J = 233.6, 14.9 Hz, 1C), 130.95 (d, J = 10.5 Hz, 1C), 124.88 (d, J = 3.6 Hz, 1C), 122.96 (d, J = 7.6 Hz, 1C), 112.63 (d, J =

4.3 Hz, 1C), 104.93 (d, $J = 18.5$ Hz, 1C), 99.04 (d, $J = 21.1$ Hz, 1C), 66.05 (s, 1C), 56.90 (s, 1C), 40.46 (s, 1C), 30.73 (s, 1C), 28.99 (s, 1C), 21.58 (s, 1C). [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -145.88 (d, $J = 21.5$ Hz, 1F), -149.15 (d, $J = 21.8$ Hz, 1F).

[0924] 실시예 76: (*R*)-7-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1*H*-인돌(186)



[0925]

[0926]

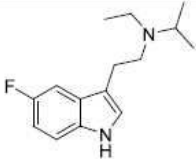
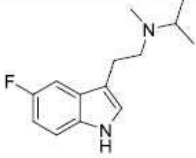
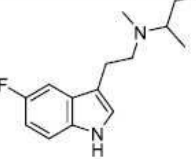
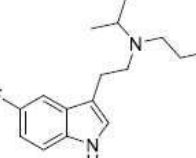
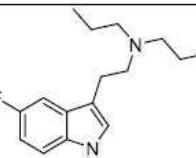
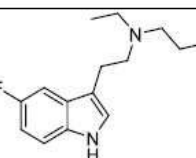
(*R*)-7-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1*H*-인돌을 적절하게 치환된 인돌을 사용하여 (27)로부터 위에 기술된 바와 같이 제조하였다. 벤질(2*R*)-2-(7-플루오로-1*H*-인돌-3-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트(2.0g, 0.00546몰)를 출발 물질로서 사용하여 표제 화합물을 약간 주황색 고체(0.82g, 0.00353몰, 64.65% 수율)로서 수득하였다. 이 물질은 유리 염기로 유지되었다. [유리 염기] ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.27 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H)*, 6.90-6.83 (m, 1H)*, 3.02 (dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H)**, 2.40-2.27 (m, 1H)***, 2.33 (s, 3H)***, 2.09 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 1H). * = 합체, ** = DMSO 용매 피크와 합체. ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ 149.26 (d, $J = 242.3$ Hz, 1C), 131.66 (d, $J = 5.9$ Hz, 1C), 124.08 (s, 1C), 123.80 (d, $J = 12.9$ Hz, 1C), 118.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 1C), 114.61 (d, $J = 3.1$ Hz, 1C), 113.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1C), 105.55 (d, $J = 16.1$ Hz, 1C), 66.09 (s, 1C), 56.94 (s, 1C), 40.47 (s, 1C), 30.80 (s, 1C), 29.24 (s, 1C), 21.56 (s, 1C). [유리 염기] ^{19}F NMR (377 MHz, d_6 -DMSO) δ -133.57 (s, 1F).

[0927]

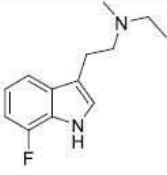
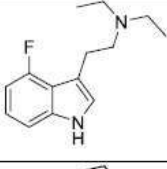
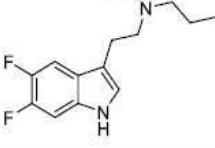
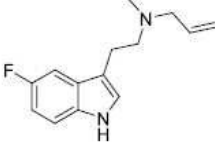
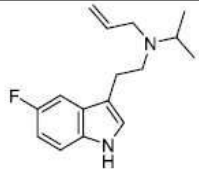
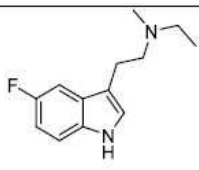
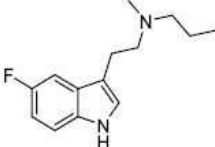
실시예 77: 선택된 본 발명의 화합물

표 1

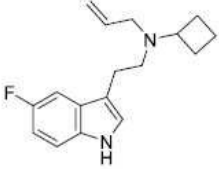
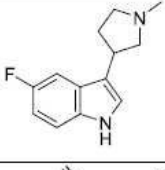
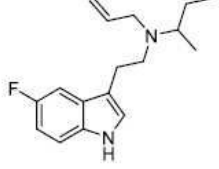
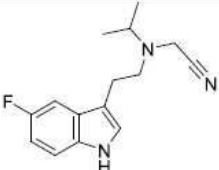
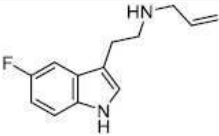
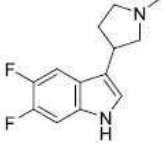
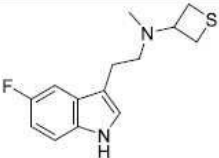
본 발명의 선택된 화합물

화합물	구조	이름
1		N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민
2		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민
3		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰탄-2-아민
4		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로판-1-아민
5		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민
6		N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민

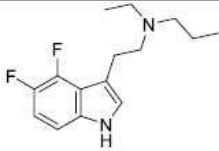
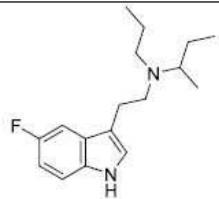
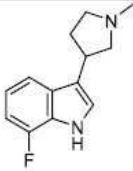
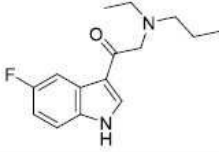
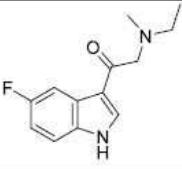
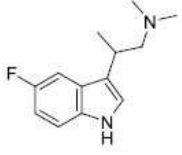
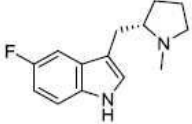
[0928]

7		N-에틸-2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민
8		N,N-다이에틸-2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민
9		N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민
10		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민
11		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로프-2-엔-1-아민
12		N-에틸-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민
13		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민

[0929]

14		N-알릴-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민
15		5-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌
16		N-알릴-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민
17		2-((2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)(아이소프로필)아미노)아세토나이트릴
18		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민
19		5,6-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌
20		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸티에탄-3-아민

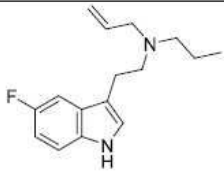
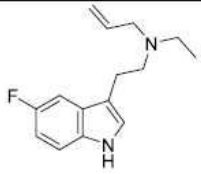
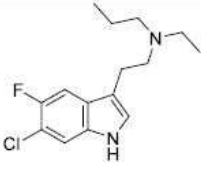
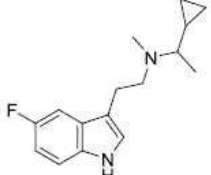
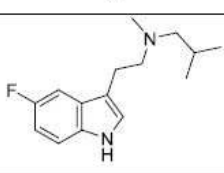
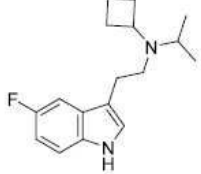
[0930]

21		N-(2-(4,5-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민
22		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필뷰탄-2-아민
23		7-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌
24		2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온
25		2-(에틸(메틸)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온
26		2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸프로판-1-아민
27		(S)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌

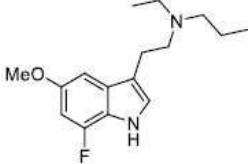
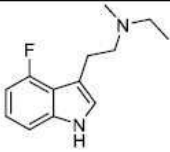
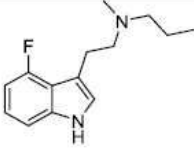
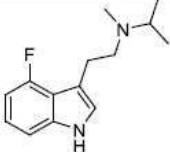
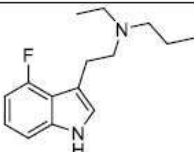
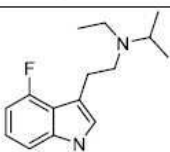
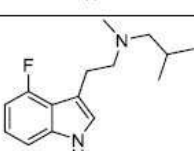
[0931]

28		(R)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
29		5-플루오로-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-인돌
30		N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민
31		N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민
32		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필뷰탄-2-아민
33		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로뷰탄아민
34		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로프-2-인-1-아민

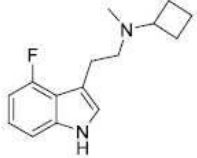
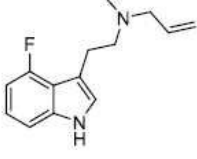
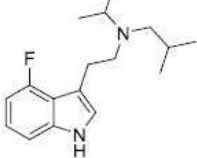
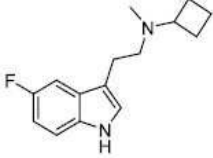
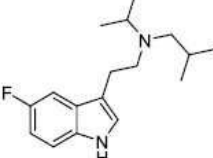
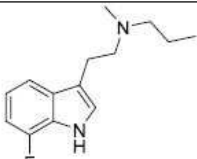
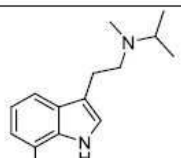
[0932]

35		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로프-2-엔-1-아민
36		N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민
37		N-(2-(6-클로로-5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민
38		1-사이클로프로필-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸에탄-1-아민
39		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민
40		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필사이클로뷰탄아민

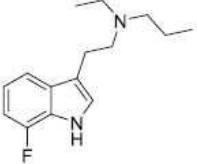
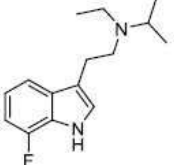
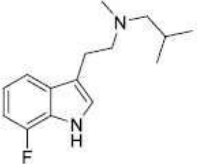
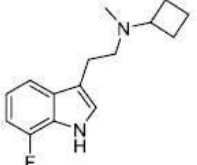
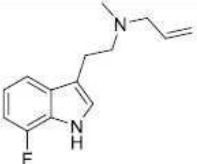
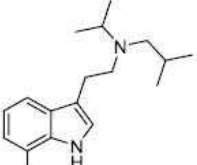
[0933]

41		N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민
42		N-에틸-N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민
43		N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민
44		N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민
45		N-에틸-N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민
46		N-에틸-N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민
47		N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민

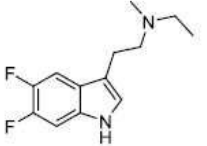
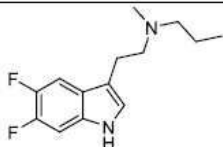
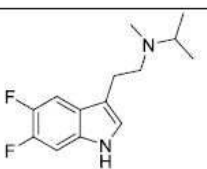
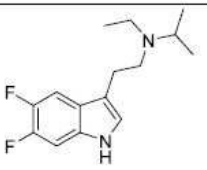
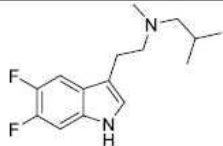
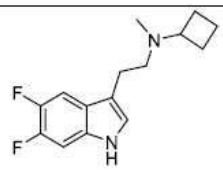
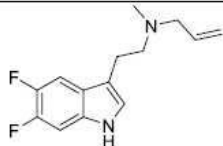
[0934]

48		N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민
49		N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민
50		N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민
51		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민
52		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민
53		N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민
54		N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민

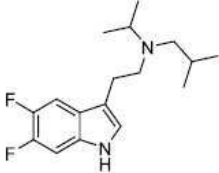
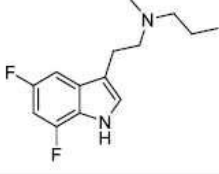
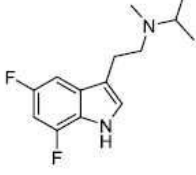
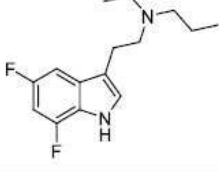
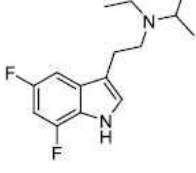
[0935]

55		N-에틸-N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민
56		N-에틸-N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민
57		N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민
58		N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민
59		N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민
60		N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민

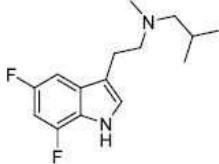
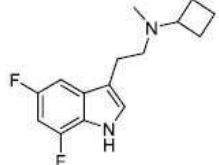
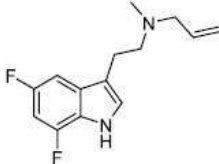
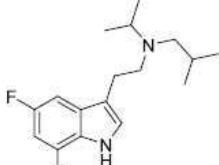
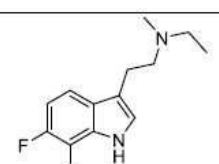
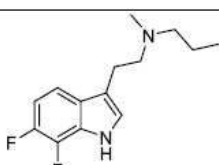
[0936]

61		2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민
62		N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민
63		N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민
64		N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-2-아민
65		N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민
66		N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민
67		N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민

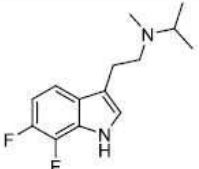
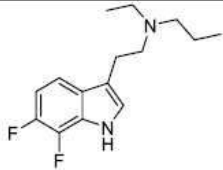
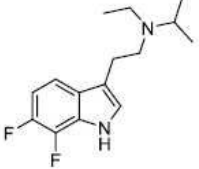
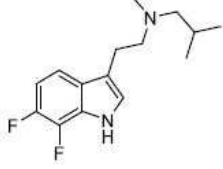
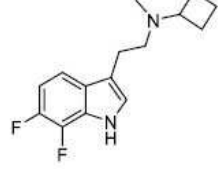
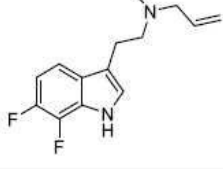
[0937]

68		N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민
69		2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N- 메틸에탄-1-아민
70		N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-메틸프로판-1-아민
71		N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-메틸프로판-2-아민
72		N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-에틸프로판-1-아민
73		N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-에틸프로판-2-아민

[0938]

74		N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N,2-다이메틸프로판-1-아민
75		N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-메틸사이클로뷰탄아민
76		N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-메틸프로프-2-엔-1-아민
78		N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민
79		2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N- 메틸에탄-1-아민
80		N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-메틸프로판-1-아민

[0939]

81		N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-메틸프로판-2-아민
82		N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-에틸프로판-1-아민
83		N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-에틸프로판-2-아민
84		N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N,2-다이메틸프로판-1-아민
85		N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-메틸사이클로뷰탄아민
86		N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-메틸프로프-2-엔-1-아민

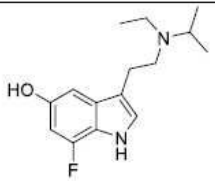
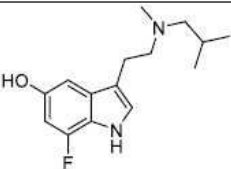
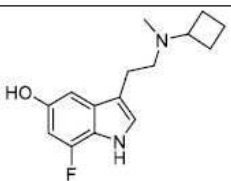
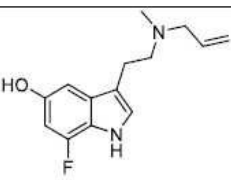
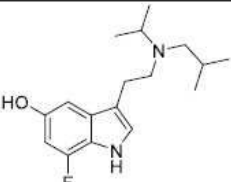
[0940]

87		N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민
88		N-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3- 일)-N-메틸에탄-1-아민
89		N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3- 일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민
90		N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3- 일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민
91		N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌- 3-일)에틸)프로판-2-아민
92		N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3- 일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민

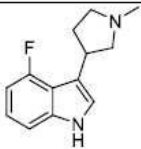
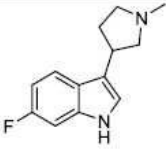
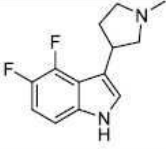
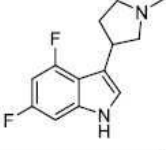
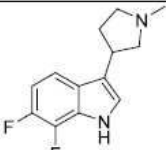
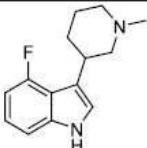
[0941]

93		N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민
94		N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민
95		N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민
96		3-(2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올
97		7-플루오로-3-(2-(메틸(프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올
98		7-플루오로-3-(2-(아이소프로필(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올

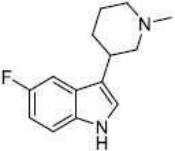
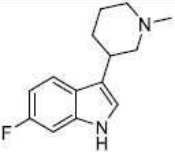
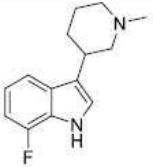
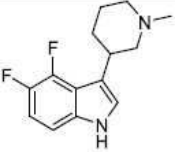
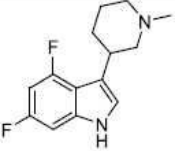
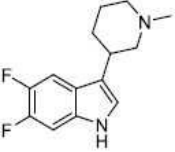
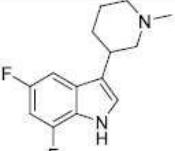
[0942]

99		3-(2-(에틸(프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올
100		3-(2-(에틸(아이소프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올
101		7-플루오로-3-(2-(아이소뷰틸(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올
102		3-(2-(사이클로뷰틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올
103		3-(2-(알릴(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올
104		7-플루오로-3-(2-(아이소뷰틸(아이소프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올

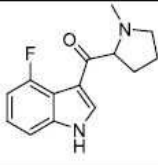
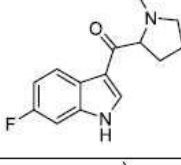
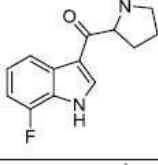
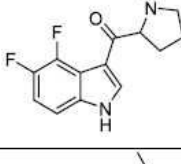
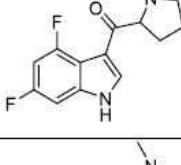
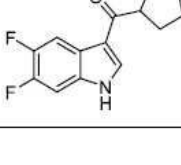
[0943]

105		4-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌
106		6-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌
107		4,5-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌
108		4,6-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌
109		5,7-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌
110		6,7-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌
111		4-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌

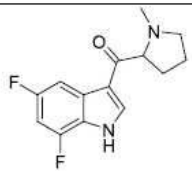
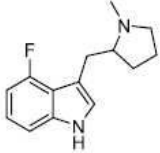
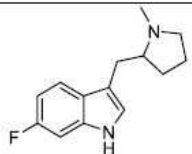
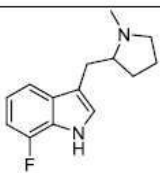
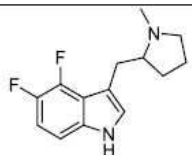
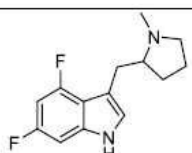
[0944]

112		5-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌
113		6-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌
114		7-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌
115		4,5-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌
116		4,6-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌
117		5,6-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌
118		5,7-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌

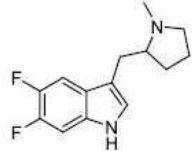
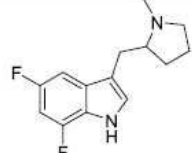
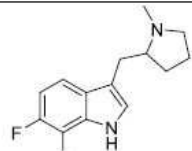
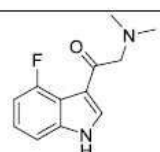
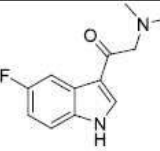
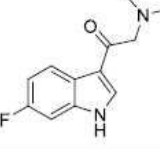
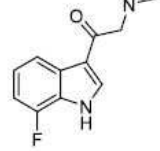
[0945]

119		6,7-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌
120		4-플루오로-3-(메틸프롤릴)-1H-인돌
121		6-플루오로-3-(메틸프롤릴)-1H-인돌
122		7-플루오로-3-(메틸프롤릴)-1H-인돌
123		4,5-다이플루오로-3-(메틸프롤릴)-1H-인돌
124		4,6-다이플루오로-3-(메틸프롤릴)-1H-인돌
125		5,6-다이플루오로-3-(메틸프롤릴)-1H-인돌

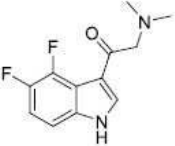
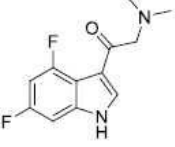
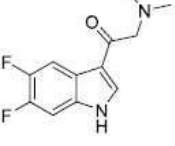
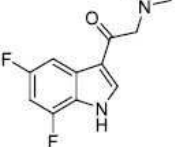
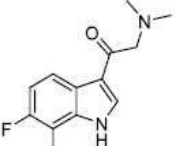
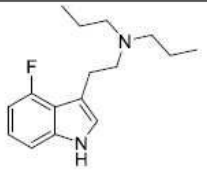
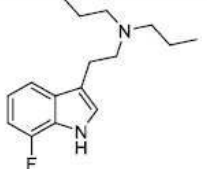
[0946]

126		5,7-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌
127		6,7-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌
128		4-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
129		6-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
130		7-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
131		4,5-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
132		4,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌

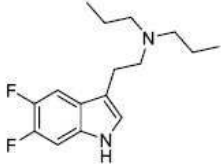
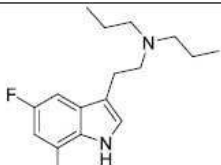
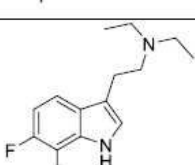
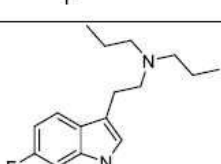
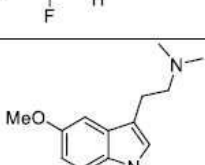
[0947]

133		5,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
134		5,7-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
135		6,7-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
136		2-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온
137		2-(다이메틸아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온
138		2-(다이메틸아미노)-1-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온
139		2-(다이메틸아미노)-1-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온

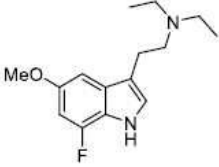
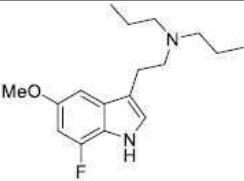
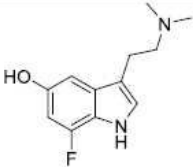
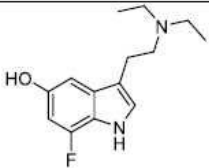
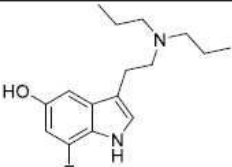
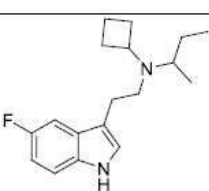
[0948]

140		1-(4,5-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온
141		1-(4,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온
142		1-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온
143		1-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온
144		1-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온
145		N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민
146		N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민

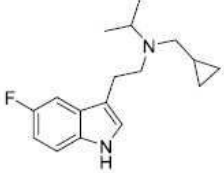
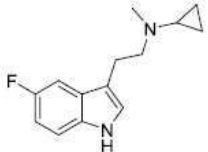
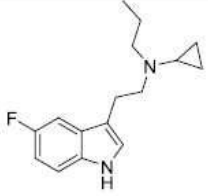
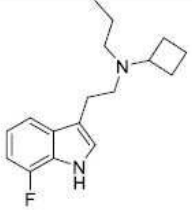
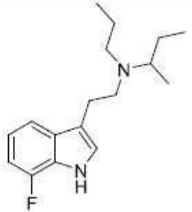
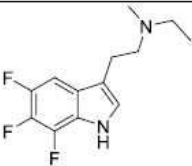
[0949]

147		N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-프로필프로판-1-아민
148		2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N- 다이에틸에탄-1-아민
149		N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-프로필프로판-1-아민
150		2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N- 다이에틸에탄-1-아민
151		N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)- N-프로필프로판-1-아민
152		2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N- 다이에틸에탄-1-아민

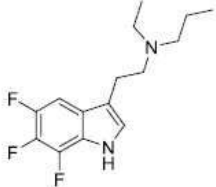
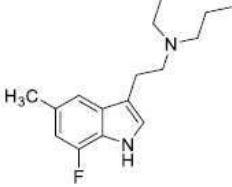
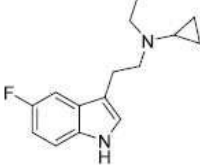
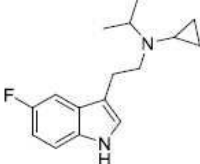
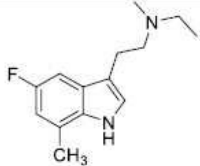
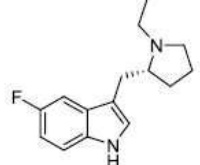
[0950]

153		N,N-다이에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민
154		N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민
155		3-(2-(다이메틸아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올
156		3-(2-(다이에틸아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올
157		3-(2-(다이프로필아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올
158		N-(sec-뷰틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민

[0951]

159		N-(사이클로프로필메틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민
160		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로프로판아민
161		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로프로판아민
162		N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로뷰탄아민
163		N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필뷰탄-2-아민
164		N-에틸-N-메틸-2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민

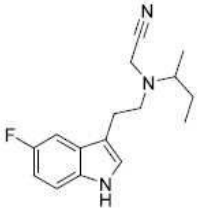
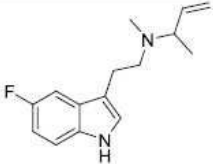
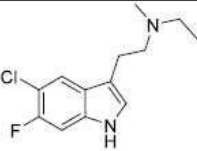
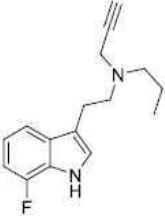
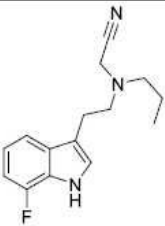
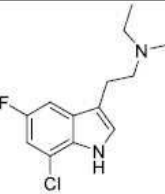
[0952]

165		N-에틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민
166		N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민
167		N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로프로판아민
168		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필사이클로프로판아민
169		N-에틸-2-(5-플루오로-7-메틸-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민
170		(R)-3-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌

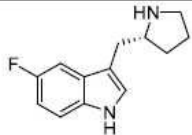
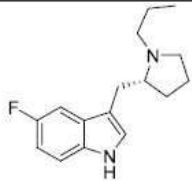
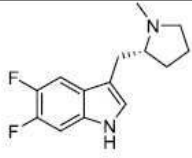
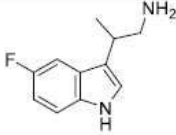
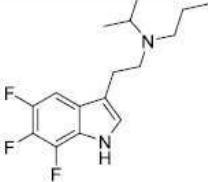
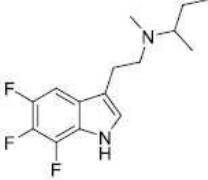
[0953]

171		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,3-다이메틸부탄-2-아민
172		N-(sec-뷰틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로프로판아민
173		N-사이클로프로필-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민
174		2-(7-브로모-5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민
175		N-에틸-2-(5-플루오로-6-메틸-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민
176		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-(프로프-2-인-1-일)부탄-2-아민

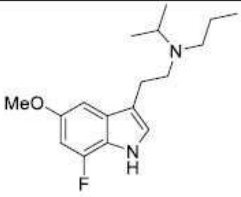
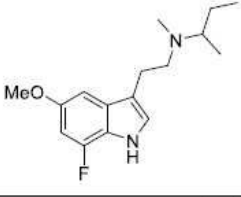
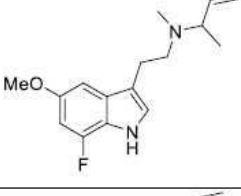
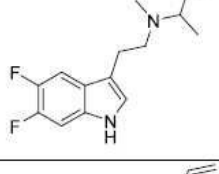
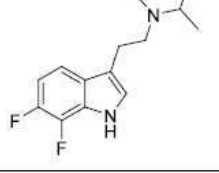
[0954]

177		2-(sec-뷰틸(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)아세트나이트릴
178		N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민
179		2-(5-클로로-6-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민
180		N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로프-2-인-1-아민
181		2-((2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)(프로필)아미노)아세트나이트릴
182		2-(7-클로로-5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민

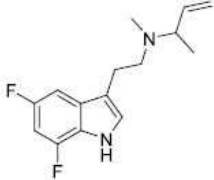
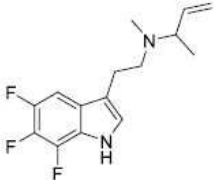
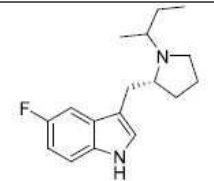
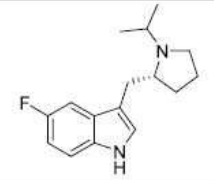
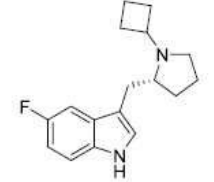
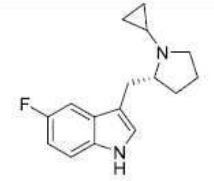
[0955]

183		(R)-5-플루오로-3-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-인돌
184		(R)-5-플루오로-3-((1-프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
185		(R)-5,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
186		(R)-7-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
187		2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-1-아민
188		N-아이소프로필-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민
189		N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민

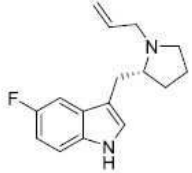
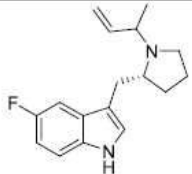
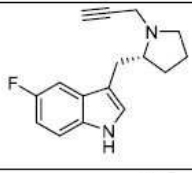
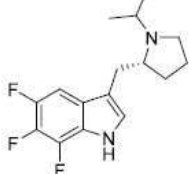
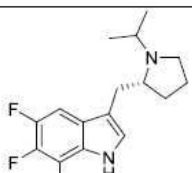
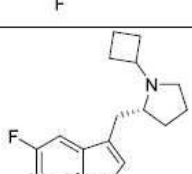
[0956]

190		N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민
191		N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로판-1-아민
192		N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰탄-2-아민
193		N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민
194		N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민
195		N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민

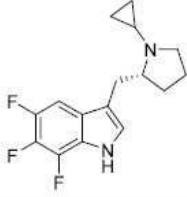
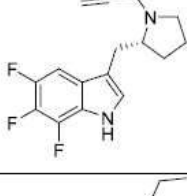
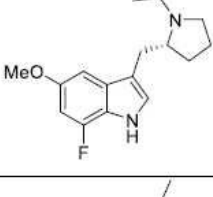
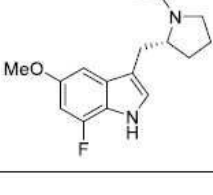
[0957]

196		N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민
197		N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰트-3-엔-2-아민
198		3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌
199		(R)-5-플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
200		(R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌
201		(R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌

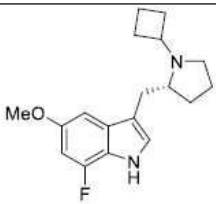
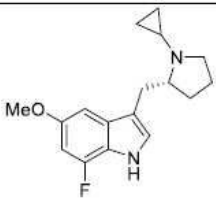
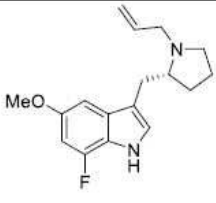
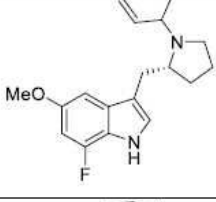
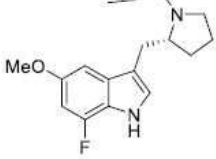
[0958]

202		(R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌
203		3-(((2R)-1-(부트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌
204		(R)-5-플루오로-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
205		3-(((2R)-1-(sec-부틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌
206		(R)-5,6,7-트라이플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
207		(R)-3-((1-사이클로부틸피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌

[0959]

208		(R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌
209		(R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌
210		3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌
211		(R)-5,6,7-트라이플루오로-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌
212		3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌
213		(R)-7-플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5-메톡시-1H-인돌

[0960]

214		(R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌
215		(R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌
216		(R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌
217		3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌
218		(R)-7-플루오로-5-메톡시-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌

[0961]

[0962]

실시예 78: 분자 도킹 연구

[0963]

UCSD Autodock 4.2.6을 사용한 견고한 도킹을 사용하였다. 사용된 수용체는 6WGT(Kim *et al.* 2020)였다. Discovery Studio Visualizer를 사용하여 수용체 및 리간드 구조를 준비하였다. AutodockTools 1.5.6을 사용하여 도킹을 수행하였다. 수용체 제조에는 리간드 제거, 극성 수소 원자 추가, 비극성 수소 원자 병합 및 Gasteiger 전하 추가를 포함시켰다. 격자는 오소스테릭 LSD 결합 부위에 집중되었다. 검색 매개변수로는 유전적 알고리즘을 사용하였고, 출력은 Lamarckian 유전적 알고리즘을 사용하였다. 도킹 결과(화합물당 상위 10개의 포즈)는 에너지별로 순위를 매기고, (pdf 파일로서) 내보낸 다음, PyMol에서 개별적으로 확인하였다.

[0964]

본 명세서의 다른 곳에 기술된 바와 같이 도킹 연구를 수행하였고, 화합물 **51**의 5-HT_{2A} 수용체에 대한 결합을 보여주는 도 4에 예시된 바와 같이 5-HT_{2A} 수용체(6WGT)에 대한 표적 플루오린화 트립타민의 수많은 예의 유리한 결합을 입증하였다. 화합물 **51**은 오소스테릭 5-HT_{2A} 결합 부위의 여러 주요 잔기와 긴밀한 분자간 상호작용을 보여준다. 내인성 리간드 5-하이드록시트립타민(5-HT 또는 세로토닌)에 대해서도 도킹을 수행하였다. 화합물 **51**은 세로토닌과 유사한 결합 방식을 보여주며, 이는 플루오린 원자가 트립타민 스캐폴드의 활성을 조절하는 능력의 기초가 되는 바람직한 상호작용을 부여함을 시사한다.

[0965]

주요 상호작용은 생리학적 조건하에서 우세할 것으로 예상되는 양성자화된 화합물 **51**의 암모늄 이온과 고도로 보존된 Asp155^{3,32} 사이의 이온성 상호작용을 포함한다. 파이-겹침(Pi-stacking) 상호작용이 화합물 **6**의 5-플루오로-인돌 고리와 및 TM6 잔기 Phe339^{6,51}, Phe340^{6,52} 및 Trp336^{6,48} 사이에서 관찰되었다. 플루오린화는 인돌의 전자를 변경하여 정전기 상호작용의 강도 및 배향에 차이를 가져온다.

[0966]

화합물 **51**과 Asn343^{6,55} 사이의 예측된 수소 결합 상호작용도 관찰되었다. Asn343^{6,55}는 세로토닌의 하이드록실(5-HT)과의 수소 결합에 관여하는 것으로 생각된다. 따라서, 이론에 얽매이지 않고, **52**와 Asn343^{6,55} 사이의 예측된

수소 결합 상호작용은 5-플루오로-치환기가 5-메톡시-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT) 및 5-하이드록시-다이메틸트립타민(5-OH-DMT)을 포함하여 보고된 많은 트립타민 유도체에서 흔히 발견되는 하이드록시 또는 메톡시 치환기와 비슷한 수소 결합 억셉터 역할을 할 수 있음을 시사한다. 이러한 예상치 못한 발견은 6-F-트립타민 및 플루오린화된-실로신 유사체에 대한 활성의 손실에 대한 이전의 보고와 대조적으로 5-플루오로-인돌 시리즈에서 관찰된 높은 효능 및 효능작용에 대한 기초를 제공한다.

[0967] Ile152^{3.29}, Trp151^{3.28}, Phe339^{6.51} 및 Tyr370^{7.43}과 N-알킬 치환기와 관련된 긴밀한 상호작용도 관측되었으며, 이는 결합 친화도 및 기능적 활성화에 대한 이러한 치환기의 중요성을 시사한다. N-알킬 치환기는 또한 중요한 토글 스위치(toggle switch) Trp336^{6.48}에 매우 근접해 있다. 많은 경우에 관찰된 기능적 선택성은 오쏘스테릭 부위의 TM3, TM5, TM6 및 TM7의 이러한 잔기 사이의 차등적 상호작용에 기인할 수 있다는 것이 본 명세서에서 제안된다. 따라서, 5-플루오로트립타민 스캐폴드의 비대칭적 N,N-다이알킬 치환은 5-HT_{2A} 수용체뿐만 아니라 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} 및 5-HT_{1A}를 포함하지만 이에 제한되지 않는 유사한 수용체의 결합 친화도 및 기능적 활성을 조절하는 동시에 약동학적 및 물리화학적 특징(예를 들어, 흡수, 분포, 대사 및 배설)을 최적화하는 한 가지 접근법을 나타낸다.

[0968] 추가적으로, 화합물 6과 Val235^{5.39} 및 Leu229^{ECL2} 사이의 긴밀한 접촉이 관찰되었으며, 이는 반테르발스 상호작용(즉, 소수성 상호작용)을 시사한다. Leu229^{ECL2}는 5-HT₂ 수용체에서 원형적(prototypical) 환각 유발성 LSD의 높은 결합 친화도와 연관되어 있다. 그러나, 이러한 상호작용은 이전에 다른 트립타민에 대해 보고된 바 없으며, 본 발명의 화합물에 고유할 수 있다.

[0969] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 -6 kcal/몰 내지 -7 kcal/몰의 결합 에너지 점수를 제공하였으며, 이는 내인성 효능제 5-HT 및 공지된 생물학적으로 활성인 트립타민 유도체(예를 들어, 5-MeO-DMT)와 일치하며, 이는 유리한 결합 상호작용을 시사한다.

[0970] 유사한 결합 방식 및 점수가 이치환된 5-플루오로 함유 화합물 61 및 164에서도 관찰되었다. 이는 비환각성 5-HT_{2A} 효능제 6-F-DET에 대해 예측된 결합 방식과 대조적이었다. 6-F-DET의 경우, Asn343^{6.55}와의 긴밀한 접촉이 유지되어 5-플루오로트립타민, 5-MeO-트립타민 및 5-HT에 비해 오쏘스테릭 포켓에서 인돌 고리가 더 높게 이동하여 Ser242에 대한 인돌 NH 수소 결합이 손실된다. 이러한 차이는 부분적으로 6-플루오로-치환된 트립타민 화합물의 약리학의 주요 차이점의 기초가 될 수 있다. 흥미롭게도, 화합물 61 및 164는 Asn343^{6.55}와 5-위치의 플루오린 원자 사이의 접촉을 유지하면서 5-플루오로-트립타민 화합물 및 5-HT와 일치하는 결합 방식을 보여주었다. 이는 6-플루오로-치환이 5-위치에 플루오린 치환기가 존재하는 한 HTR 활성 및 강력한 5-HT_{2A} 효능작용과 관련하여 허용된다는 예상치 못한 발견과 일치한다.

[0971] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 플루오린화 트립타민 유도체는 수소-결합, π -겹침 및 반테르발스 상호작용을 포함하는 비제한적인 예인 5-HT_{2A} 수용체와의 유리한 상호작용을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 유리한 상호작용은 플루오린 치환(예를 들어, σ -수용, π -공여, 수소 결합 수용)으로 인해 화합물의 변형된 전자 특성의 결과이다. 소정의 실시형태에서, 유리한 상호작용은 N,N-다이알킬 치환 패턴의 결과이다. 소정의 실시형태에서, 유리한 상호작용은 플루오린 치환 및 N,N-다이알킬 치환 패턴 모두의 상승적 특징의 결과이다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 임의의 위치에 있는 치환기는 본 발명의 화합물의 유리한 특성에 기여할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 흡수, 대사 안정성, 생체이용률, 용해도 및 반감기를 포함하는 비제한적인 예인 바람직한 약동학적 및 약력학적 특성을 갖는다.

[0972] **실시예 79: 5-HT_{2A} 수용체 결합 연구**

[0973] 10% FBS, 4mM GlutaMAX, 0.4 mg/ml 게네티신, 1% 페니실린-스트렙토마이신으로 강화된 DMEM/F12 배지에서 성장시킨 ValiScreen 세로토닌 5-HT_{2A}(인간) 세포주(제품 번호: ES-313-C)를 5-HT_{2A} 막 분획을 제조하는 데 사용하였다. 세포를 150mm 배양 접시에서 성장시키고, 5 내지 15 계대 사이의 70% 내지 90% 컨플루언시 상태에서 수거하였다. 세포를 분리하고, 실온에서 2mM EDTA를 포함하는 1mM HEPES 완충액(pH 7.4)으로 용해시키고, 휴대용 균질 화기로 균질화하였다. 그런 다음, 용해물을 원심분리하였다(4℃에서 30,000×G로 30분). 생성된 펠릿을 저장 완충액(20mM HEPES, 10mM MgCl₂, 0.1mM EDTA, pH 7.4, 실온)에 재현탁시키고, 현탁액을 동결시키고, 사용할 때까지 -80℃에서 보관하였다. 표준으로 소혈청 알부민(Sigma, 미국 소재)과 함께 쿠마시 단백질 검정 시약(Sigma,

미국 소재)을 사용하여 Bradford 방법을 통해 단백질 농도를 결정하였다. 분취량을 실험 직전에 10mM HEPES에 재현탁시켰다.

[0974]

10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 단백질, 1nM (+)-[3H]-케탄세린(Perkin Elmer NET1233, 다양한 농도의 비표지된 경쟁자 또는 비특이적 결합을 위한 10 μM 케탄세린)을 포함하는 10mM HEPES 완충액(실온에서 pH 7.4)의 현탁액은 96 웰 플레이트에서 총 부피가 500 μl 이다. 그런 다음, 플레이트를 기계적 로커에서 혼합하면서 37°C에서 2시간 동안 암실에서 인큐베이션하였다. 각 플레이트에는 양성 대조군으로서 케탄세린에 대한 용량 반응 곡선도 포함되어 있다. 인큐베이션 후, 막 분획을 미리 침지된 Unifilter-96 GF/C P 마이크로플레이트(Perkin Elmer) 위에서 Unifilter-96 세포 수확기(Perkin Elmer)를 사용하여 진공 여과에 의해 수집하고, 필터를 실온의 10mM HEPES 완충액(실온에서 pH 7.4)(3 $\times$ 1ml)으로 세척하였다. 여과 플레이트를 폼 후드에서 밤새 건조시키고, 6-검출기 섬광 계수기(Perkin Elmer)를 갖춘 Micro베타2 플레이트 판독기를 사용하여 MicroScint-0(Perkin Elmer)로 액체 섬광 계수를 통해 55% 효율로 포획된 삼중수소를 측정하였다. IC₅₀ 값 추정치는 특이적 결합 퍼센트에 대해 플로팅된 로그-농도와 함께 비선형 회귀(단일 부위 피팅)를 사용하여 GraphPad Prism 9.3.1에서 결정하였다. 대조군 실험에서 [³H]-케탄세린에 대한 특이적 결합 퍼센트는 약 92%였다. K_i 값은 Cheng 및 Prusoff의 방정식을 사용하여 계산하였다. 케탄세린에 대한 K_d(7.79nM)는 상동 결합 실험을 통해 결정하였다. 실험은 2회 반복하여 수행하였다. 화합물당 N = 1 내지 3.

표 2

수용체 결합 데이터

화합물	5-HT _{2A} pK _i ± SEM	화합물	5-HT _{2A} pK _i ± SEM
5-F-DMT ^a	6.65	39	6.12
5-F-DET ^b	6.12	40	6.06 ± 0.05
1	5.95 ± 0.07	41	6.15 ± 0.34
2	6.36 ± 0.003	51	6.80 ± 0.02
3	6.23 ± 0.30	69	6.90 ± 0.002
4	6.02 ± 0.07	72	6.30 ± 0.06
5	6.20	82	6.52
6	6.06 ± 0.13	88	6.71 ± 0.31
7	6.02	158	6.08 ± 0.15
8	6.09	160	7.41 ± 0.33
9	6.15 ± 0.21	161	6.50
10	6.51 ± 0.25	162	5.91
12	6.66 ± 0.12	163	5.65 ± 0.004
13	6.72 ± 0.12	164	6.90 ± 0.13
14	6.09	165	6.69
15	6.98	166	5.96 ± 0.25
16	5.78	168	6.18
17	5.41	169	6.05
19	6.92	172	6.47
21	6.15	173	6.58
22	5.97 ± 0.02	174	6.42
23	6.43	175	5.96
27	5.57	176	5.89
28	7.19 ± 0.03	177	5.71
29	6.30	178	6.25
30	5.70 ± 0.39	179	6.93
31	6.26 ± 0.32	180	5.75
32	5.86 ± 0.16	181	5.75
33	6.25 ± 0.003	182	6.62
34	5.78	184	6.60
35	6.38 ± 0.29	185	6.90
36	6.13 ± 0.08	186	6.47
37	6.04 ± 0.05	187	5.41

^a5-플루오로-다이메틸트립타민; ^b5-플루오로-다이에틸트립타민

[0975]

[0976]

실시예 80: 세로토닌 수용체 기능적 검정

[0977]

전체가 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Kroeze *et al. Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2015, 22:362-369]에 기술된 바와 같이 검정을 수행하였다. 간략하게는, 5-HT_{2A/2B/2C} 및 5-HT_{1A} 수용체의 인간 아이소형에 대한 기능적 검정 스크리닝을 동일한 화합물 희석 및 384-웰 형식 고속 대량 검정 플랫폼을 사용하여 동시에 수행하였다. pcDNA 벡터 수용체 작제물은 약간의 수정을 거쳐 Presto-Tango GPCR 라이브러리에서 생성하였다.

[0978]

본 개시내용의 화합물을 완충액(HBSS, 0.1% 소혈청 알부민 및 0.01% 아스코르브산이 보충된 20mM HEPES(pH 7.4))에 연속 희석하고, FLIPRTETRA(Molecular Devices)를 사용하여 384-웰 검정 플레이트에 분배하였다. 5-HT를 각 플레이트에 양성 대조군으로서 포함시켰다. 5-HT₂ 하위유형(5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} 및 5-HT_{2C}) Gq-매개성 칼슘 플럭스 기능을 측정하기 위해, HEK Flp-In 293 T-Rex 안정적인 세포주(Invitrogen)를 Fluo-4 염료와 함께 1시간 동안 로딩하고, 목적하는 농도의 화합물로 자극시키고, 기준선(0초 내지 10초) 및 약물-유도 효과(120초)에 대해 관독하였다. 그런 다음, 25°C에서 기저 형광에 대한 피크 배수(Peak fold-over-basal fluorescence)를

FLIPRETETRA를 사용하여 계산하였다. 5-HT_{1A}의 경우, Gi/o-매개성 cAMP 저해는 25℃에서 15분의 약물 인큐베이션을 사용하여 Microbeta Trilux(Perkin Elmer)에서 발광성을 검출하는 cAMP를 자극하기 위해 0.2 μM 아이소프로테레놀과 함께 HEKT 세포에서 분할-루시퍼레이스 GloSensor 검정을 사용하여 측정하였다. 데이터를 플로팅하고, GraphPad Prism에서 "로그(효능제) 대 반응"을 사용하여 비선형 회귀를 수행하여 EC₅₀(nM) 및 E_{max}(5-HT %) 매개변수 추정치를 얻었다(표 3).

표 3

5-HT_{2A}(Ca²⁺), 5-HT_{2B}(Ca²⁺), 5-HT_{2C}(Ca²⁺) 및 5-HT_{1A}(cAMP 저해)에서 화합물의 기능적 활성

화합물	5-HT _{2A} -Ca ²⁺ 플릭스		5-HT _{2B} -Ca ²⁺ 플릭스		5-HT _{2C} -Ca ²⁺ 플릭스		5-HT _{1A} -cAMP	
	pEC ₅₀	E _{max} (5-HT %)	pEC ₅₀	E _{max} (5-HT %)	pEC ₅₀	E _{max} (5-HT %)	pEC ₅₀	E _{max} (5-HT %)
5-HT	9.84	99.84	9.60	100.10	10.15	99.70	9.34	99.90
5-F-DMT	8.70 ± 0.03	96.6 ± 1.0	8.70 ± 0.11	61.1 ± 2.0	8.8 ± 0.06	100.3 ± 1.8	6.69 ± 0.08	94.2 ± 3.4
5-F-DET	8.71 ± 0.03	103.6 ± 0.8	8.69 ± 0.04	92.3 ± 1.0	8.45 ± 0.06	109.6 ± 2.3	6.84 ± 0.05	92.8 ± 1.8
1	8.87 ± 0.03	102.6 ± 0.8	8.88 ± 0.02	100.0 ± 0.6	8.18 ± 0.07	107.6 ± 2.3	6.23 ± 0.06	86.4 ± 2.6
2	8.71 ± 0.03	95.1 ± 0.8	8.48 ± 0.08	68.6 ± 1.7	7.66 ± 0.07	64.6 ± 1.7	5.74 ± 0.09	93.2 ± 4.7
3	8.43 ± 0.03	94.8 ± 0.8	8.04 ± 0.11	37.5 ± 1.5	7.31 ± 0.04	56.0 ± 0.9	5.41 ± 0.1	83.3 ± 5.7
4	9.33 ± 0.04	99.5 ± 1.1	9.12 ± 0.02	105.60 ± 0.7	8.04 ± 0.08	74.6 ± 2.0	6.48 ± 0.07	80.5 ± 2.5
5	9.14 ± 0.03	106.7 ± 0.8	9.12 ± 0.02	104.1 ± 0.7	8.47 ± 0.09	109.3 ± 3.1	7.13 ± 0.05	87.5 ± 1.6
6	9.11 ± 0.03	103.5 ± 0.8	8.96 ± 0.02	101.2 ± 0.7	8.75 ± 0.07	111.7 ± 2.5	7.31 ± 0.05	90.5 ± 1.8
9	8.99 ± 0.06	105.7 ± 1.9	8.77 ± 0.07	96.6 ± 2.0	7.72 ± 0.08	100.7 ± 3.0	6.64 ± 0.07	89.1 ± 2.9
10	9.32 ± 0.08	100.3 ± 2.2	9.02 ± 0.10	73.8 ± 2.3	8.52 ± 0.08	97.4 ± 2.6	7.05 ± 0.07	97.8 ± 2.7
11	9.21 ± 0.07	105.4 ± 2.1	9.10 ± 0.06	98.8 ± 1.6	7.69 ± 0.08	101.5 ± 2.8	6.82 ± 0.04	95.5 ± 1.7
12	8.76 ± 0.04	101.8 ± 1.1	8.64 ± 0.08	65.8 ± 1.6	8.80 ± 0.07	117.2 ± 2.5	7.12 ± 0.05	91.1 ± 1.7
13	8.80 ± 0.03	103.0 ± 1.1	8.58 ± 0.05	77.0 ± 1.2	8.82 ± 0.11	115.0 ± 4.0	6.61 ± 0.06	85.8 ± 2.5
16	9.06 ± 0.06	103.4 ± 1.8	8.68 ± 0.06	97.4 ± 1.7	7.31 ± 0.10	84.3 ± 3.4	6.78 ± 0.05	94.2 ± 2.2
19	8.41 ± 0.21	53.3 ± 3.6	8.82 ± 0.22	32.2 ± 2.2	8.44 ± 0.10	70.5 ± 2.3	5.53 ± 0.05	113.3 ± 4.0
20	7.54 ± 0.14	61.8 ± 3.2	8.62 ± 0.20	17.3 ± 1.1	6.33 ± 0.11	55.0 ± 2.8	6.10 ± 0.05	93.1 ± 2.5
22	9.05 ± 0.05	105.4 ± 1.6	9.09 ± 0.06	98.9 ± 1.6	7.30 ± 0.07	97.5 ± 2.6	6.49 ± 0.04	102.90 ± 1.9
23	8.07 ± 0.12	41.8 ± 1.6	8.36 ± 0.13	19.7 ± 0.8	7.68 ± 0.12	26.6 ± 1.1	7.65 ± 0.05	99.2 ± 1.7
24	5.85 ± 0.05	81.0 ± 2.4	IA	IA	IA	IA	9.31 ± 0.24	20.5 ± 1.4
26	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
27	7.23 ± 0.17	34.4 ± 2.3	7.85 ± 0.11	35.3 ± 1.3	7.25 ± 0.10	18.5 ± 0.7	6.25 ± 0.08	88.2 ± 3.6
28	8.63 ± 0.09	91.1 ± 2.5	9.14 ± 0.04	90.8 ± 1.1	8.76 ± 0.03	92.8 ± 0.9	7.14 ± 0.04	101.20 ± 1.7
29	IA	IA	IA	IA	7.31 ± 0.08	28.5 ± 0.8	6.07 ± 0.10	64.0 ± 3.5
30	8.61 ± 0.06	93.2 ± 1.7	8.46 ± 0.08	83.8 ± 2.1	6.83 ± 0.09	72.2 ± 2.9	6.33 ± 0.06	104.0 ± 3.1

[0979]

31	8.69 ± 0.06	104.5 ± 1.8	8.60 ± 0.05	96.5 ± 1.4	7.24 ± 0.05	98.0 ± 1.9	7.65 ± 0.05	100.7 ± 1.8
32	8.95 ± 0.05	106.8 ± 1.7	9.02 ± 0.06	108.0 ± 1.8	7.19 ± 0.07	101.5 ± 2.7	5.90 ± 0.06	88.5 ± 2.8
33	9.31 ± 0.06	107.0 ± 1.9	9.23 ± 0.07	115.6 ± 2.2	7.72 ± 0.05	105.4 ± 1.8	7.84 ± 0.04	100.7 ± 1.3
33	9.31 ± 0.06	107.0 ± 1.9	9.23 ± 0.07	115.6 ± 2.2	7.72 ± 0.05	105.4 ± 1.8	7.84 ± 0.04	100.7 ± 1.3
36	8.92 ± 0.06	104.8 ± 2.0	8.76 ± 0.06	104.5 ± 2.0	7.77 ± 0.05	101.5 ± 1.9	7.25 ± 0.04	98.4 ± 1.5
40	9.05 ± 0.07	102.5 ± 2.0	8.96 ± 0.05	106.7 ± 1.5	6.95 ± 0.05	94.9 ± 2.0	7.18 ± 0.04	102.1 ± 1.7
82	7.98 ± 0.02	90.4 ± 0.7	7.18 ± 0.02	86.3 ± 0.8	6.71 ± 0.04	89.6 ± 1.7	ND	ND
88	8.71 ± 0.03	90.6 ± 0.8	8.25 ± 0.06	37.5 ± 0.7	7.69 ± 0.05	86.8 ± 1.4	ND	ND
164	8.19 ± 0.04	76.1 ± 1.1	8.21 ± 0.08	33.2 ± 0.9	7.73 ± 0.04	89.3 ± 1.3	ND	ND
165	8.34 ± 0.02	103.0 ± 0.8	8.13 ± 0.02	102.4 ± 0.8	7.41 ± 0.04	102.8 ± 1.7	ND	ND
166	7.74 ± 0.02	98.1 ± 0.7	7.48 ± 0.02	95.9 ± 0.7	6.70 ± 0.04	94.6 ± 1.7	ND	ND
172	8.40 ± 0.02	94.0 ± 0.6	8.19 ± 0.03	93.5 ± 0.8	6.82 ± 0.05	82.3 ± 1.7	ND	ND
173	8.14 ± 0.02	87.4 ± 0.7	7.75 ± 0.03	82.8 ± 0.8	6.52 ± 0.03	80.4 ± 1.2	ND	ND
174	7.73 ± 0.11	38.2 ± 1.4	IA	IA	7.88 ± 0.08	39.9 ± 1.1	ND	ND
175	8.17 ± 0.17	48.6 ± 2.8	IA	IA	6.99 ± 0.09	51.2 ± 2.0	ND	ND
176	7.39 ± 0.03	97.8 ± 1.1	7.54 ± 0.77	103.0 ± 0.6	6.72 ± 0.04	99.6 ± 1.5	ND	ND
178	8.27 ± 0.04	84.7 ± 1.2	8.26 ± 0.51	27.7 ± 0.5	7.80 ± 0.05	87.4 ± 1.5	ND	ND
179	7.97 ± 0.03	79.3 ± 0.7	7.97 ± 0.61	67.8 ± 0.6	7.64 ± 0.03	95.5 ± 1.0	ND	ND
180	7.10 ± 0.05	80.7 ± 1.6	7.42 ± 1.58	92.7 ± 1.2	6.20 ± 0.07	56.5 ± 2.1	ND	ND
181	7.23 ± 0.06	68.7 ± 1.7	6.53 ± 1.40	36.8 ± 0.7	IA	IA	ND	ND
187	7.44 ± 0.07	90.7 ± 2.5	8.90 ± 0.05	89.0 ± 1.4	7.73 ± 0.03	93.6 ± 0.9	6.03 ± 0.06	88.5 ± 2.8

IA (불활성); ND (결정되지 않음); N=1-3.

[0980]

[0981]

실시예 81: 머리 흔들기 반응(HTR) 연구

[0982]

수컷 C57BL/6J 마우스(6주령 내지 8주령)는 Jackson Laboratories(메인주 바 하버 소재)로부터 구입하였고, 실험실 동물의 관리 및 치료에 대한 모든 연방 및 주 요구 사항을 충족하는 AAALAC-승인 동물 시설인 샌디에고 소재 캘리포니아 대학교의 사육장에 수용하였다. 모든 동물 실험은 NIH 가이드라인에 따라 수행하였으며, UCSD 기관 동물 관리 및 사용 위원회의 승인을 받았다. 마우스는 역광 주기(조명이 1900시에 켜지고, 0700시에 꺼짐)로 온도 조절이 가능한 방에서 케이지당 최대 4마리를 수용하였다. 동물을 행동 테스트 동안에 제외하고는 동물에게 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있는 기회를 제공하였다.

[0983]

테스트는 1000시에서 1800시 사이에 수행하였다. 문헌[Halberstadt *et al.* *Psychopharmacology*, 2013, 227(4):727-739]에 기술된 바와 같이 머리-장착형 자석 및 자력계 코일을 사용하여 머리 움직임을 기록하였다. 머리 장착형 자석의 경우, 마우스를 마취시키고, 두피를 절개하고, 치과용 시멘트를 사용하여 네오디뮴 자석을 두개골의 등쪽면에 부착하였다. 2-주간의 회복 기간 후, 행동 실험을 조명이 밝은 방에서 수행하였다. 임의의 이월 효과(carryover effect)를 피하기 위해 세션 사이에 적어도 7일을 두었다. 테스트 물질(즉, 다이메틸트립타민(DMT), 다이메틸트립타민(DET), 실로시빈, 6-플루오로-다이메틸트립타민(6-F-DET), 화합물 3 내지 4, 6, 9, 12 내지 13, 22, 33, 41, 69, 88, 166 및 178)을 5 ml/kg의 부피로 복강내로(IP) 투여하였다. 마우스를 비히클(식염수) 또는 6가지 용량의 테스트 화합물로 처리한 다음, 자력계 코일로 둘러싸인 유리 실린더에 넣고 30분 동안 테스트하였다. 코일 전압을 여과하고(1kHz 저역통과), 디지털화하고(20kHz 샘플링 속도), LabChart v 7.3.2가 포함된 Powerlab/8SP(ADInstruments, 콜로라도주 콜로라도 스프링스 소재)를 사용하여 디스크에 저장하였다.

[0984]

머리 털기에 대한 전체 30분 기록을 검사하였다. 인공 지능을 기반으로 확립된 절차를 사용하여 기록에서 머리 털기를 확인하였다(*Scientific Reports*, 2020, 10(1):1-12). 일원 분산 분석(ANOVA)에 이어 Dunnett의 다중 비교 검정을 사용하여 개별 그룹과 비히클 간의 사후 쌍별 비교(post hoc pairwise comparison)를 사용하여 HTR 수를 분석하였다. 0.05의 α -수준을 초과하면 유의성이 입증되었다. 비선형 회귀(Prism 9.0.2, GraphPad 소프트웨어

웨어, 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용하여 중간 유효 용량(ED_{50} 값) 및 95% 신뢰 구간(95% CI)을 계산하였다(표 4 및 도 1 내지 도 3).

[0985] 본 명세서에 기재된 연구의 결과는 본 개시내용의 화합물이 비슷한 조건(예를 들어, DMT, DET, 실로시빈 및 6-F-DET)하에서 실행된 공지된 5HT_{2A} 효능제의 보고된 값과 비교하여 비슷하고/하거나 감소된 ED_{50} 을 갖는 마우스에서 HTR을 유도한다는 것을 나타낸다(표 4)(Halberstadt *et al.* Neuropharmacology 2020, 167:107933). HTR은 인간에서의 고전적인 환각제 유발 환각 활성 대한 예측 타당성뿐만 아니라 이러한 효과를 유도하는 효능을 가지고 있다. 5-HT_{2A} 효능제인 6-F-DET는 인간에게서 환각 효과가 부족하며 HTR 연구에서도 유사하게 불활성 상태였다.

[0986] 각 개별 화합물의 ED_{50} 플롯에 도시된 바와 같이, 기준선에 비해 HTR 수의 상당한 증가가 불활성 화합물 6-F-DET와 비교하여 각 화합물 4 및 9 각각의 투여에서 관찰되었다(도 1 내지 도 3). 화합물 8(4-F-DET)은 대조군(즉, 비히클)과 비교하여 HTR 유도에도 불활성이었다. 화합물 8 및 6-F-DET를 사용한 HTR의 부족은 설치류 및 인간에서 환각 활성이 감소되거나 또는 약화되는 공지된 환각제의 플루오린화 유도체에 관한 문헌과 일치한다.

[0987] HTR의 지속 시간은 또한 DMT, 실로신, 5-메톡시- α -메틸트립타민(5-MeO-AMT) 및 α -메틸트립타민(AMT)을 포함하여 인간에서 작용의 지속 시간이 알려진 여러 환각성 트립타민에 대해 상승 군(arm) 및 하강 군의 용량을 사용하여 평가하였다. 본 개시내용의 화합물은 전형적으로 C57BL/6J 마우스에서 단기간 작용하는 DMT(즉, 약 10분)보다 길지만 실로신(즉, 약 35분)보다 짧거나 또는 비슷하고, 장기간 작용하는 화합물인 5-MeO-AMT 및 AMT보다 실질적으로 더 짧은 기준선 초과의 HTR 지속 시간을 가졌다. 화합물 88에 대한 시간 경과 그룹이 제공된다(도 5).

표 4

정성적 머리 흔들기 반응(HTR) 효능 데이터

화합물	ED_{50} mg/kg (95% CI)	ED_{50} μ mol/kg (95% CI)
DMT	1.54 (1.08-2.19)	5.05 (3.55-7.19)
DET	2.28 (1.57-3.30)	6.85 (4.72-9.93)
실로시빈	0.38	1.40
6-F-DET	- ^a	- ^a
3	1.79 (0.93-2.88)	6.28 (3.28-10.11)
4	0.65 (0.27-1.25)	2.18 (0.91-4.18)
8	- ^a	- ^a
9	0.91 (0.53-1.54)	3.00 (1.77-5.09)
13	1.13 (0.72-1.77)	4.81 (3.06-7.56)
22	3.88 (2.92-5.17)	12.41 (9.32-16.51)
33	0.79 (0.51-1.08)	2.55 (1.65-3.47)
41	1.12 (0.85-1.47)	3.56 (2.71-4.67)
69	1.32 (0.96-2.10)	4.81 (3.48-7.62)
88	0.56 (0.29-1.10)	1.95 (1-3.81)
166	1.96 (1.19-3.22)	6.56 (3.98-10.78)
178	0.87 (0.55-1.29)	3.53 (2.23-5.24)

^a ED_{50} 은 회귀 모델을 사용하여 추정될 수 없다.

[0988]

[0989] 실시예 82: 약동학적 연구

[0990] 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 화합물 3 및/또는 4)을 인간 간세포(표 5) 및/또는 수컷 Sprague Dawley 마우스에서 하나 이상의 약동학적 분석을 적용하였다(표 6).

[0991] 테스트 화합물의 대사 안정성을 37°C에서 최대 1시간 동안 동결보존된 간세포의 존재하에 각 화합물의 소멸을 모니터링하여 평가하였다. 단백질을 침전 및 원심분리 후, 샘플을 UPLC-MS-MS로 분석하였다. 테스트 화합물 스톱 용액(10mM)을 1:100(2 μ l 10mM DMSO 스톱 + 198 μ l 50:50 아세트나이트릴:물)으로 희석하여 100 μ M 작업 용액을 얻었다. 테스트 화합물을 완충액에 첨가한 후, 테스트 화합물을 간세포에 첨가하여 인큐베이션을 시작하기 전에 샘플을 37°C에서 5분 동안 인큐베이션하였다(이들은 사전 인큐베이션 기간 동안 37°C에서 유지되었음). 분취량을 0분, 5분, 10분, 20분, 40분 및 60분에 샘플링하고, 얼음처럼 차가운 아세트나이트릴에 첨가하여 반응을 중단시키고, 단백질을 침전시켰다. 모든 샘플을 혼합하고, 원심분리하고, 상청액을 Phenomenex Luna Omega 1.6 μ

M, C18 100 Å, 50×2.1mm 칼럼을 사용하여 UPLC-MS-MS로 분석하였다. 최종 인큐베이션 조건은 다음과 같았다: 간세포 0.5×10⁶개의 생존 세포/ml, 테스트 화합물 1 μM(n=1), 0.01% 미만의 아세트나이트릴 농도(v/v) 및 0.01% 미만의 DMSO 농도(v/v). 고유 제거율(C_{int}) 및 반감기(T_{1/2}) 값을 모 고갈 곡선의 기울기로부터 결정하였다. 대사 제거율이 알려진 양성 대조군 화합물을 포함시켰다(딜티아젠펜, 날록손).

[0992]

본 명세서에 기재된 생체내 안정성 연구를 위해, 1 mg/kg의 약물을 3마리의 수컷 Sprague Dawley 래트(투약 시 약 300g)에게 정맥내 주입(즉, 용량 부피 2ml/kg, 비히클 5% DMSO:95% 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린(물 중 20% w/v))에 의해 투여하였다. 혈액 샘플(약 240 μl)을 다양한 시점(5분, 15분, 30분, 60분, 120분, 240분, 480분 및 1,440분)에서 정맥천자를 통해 K2EDTA-코팅된 튜브에 수집하였다. 샘플을 10,000rpm(9,600×G)으로 2분 동안 회전시켰다. 그런 다음, 100 μl의 생성된 혈장을 수집하고, 위에 기술된 바와 같이 HPLC로 분석할 때까지 -80℃에서 보관하였다.

[0993]

결과는 화합물 3 및 화합물 4가 빠른 제거율 및 짧은 작용 기간과 일치하여 인간 간세포에 의해 빠르게 대사됨을 나타낸다(표 5). 시험관내 T_{1/2}는 짧은 T_{1/2} 대조군 화합물인 날록손보다 단지 약간 더 컸으며, 생체내에서 수 시간의 더 긴 T_{1/2}를 갖는 딜티아젠펜보다 실질적으로 더 짧았다. 그런 다음, 정맥내 투여된 화합물 3의 생체내 동역학 연구를 래트에서 수행하였으며, CL 제거율= 29.5 ml/분/kg 및 1.09시간의 짧은 제거 T_{1/2}를 보여주었다(표 6).

표 5

참조 화합물 딜티아젠펜 및 날록손과 비교한 화합물 3 및 4에 대한
인간 간세포 동역학 데이터

화합물	고유 제거율(μL/분/10 ⁶ 세포)	T _{1/2} (분)
딜티아젠펜	32	44
날록손	138	10
3	132	11
4	109	13

농도는 화합물 투여 후 다양한 시점에서 UHPLC-MS-MS에 의해 결정되었다.

[0994]

표 6

정맥내 투여된 화합물 3에 대한 수컷 Sprague Dawley 래트의 동역학 데이터

매개변수	평균	CV%
반감기(h)	1.09	48.6%
CL (mL/분/kg)	29.5	28.5
V _{ss} (L/kg)	0.999	40.3
V _z (L/kg)	3.04	69.4
C ₀ (ng/mL)	2490	23.2
AUC _{0-∞} (ng/mL·h)	594	29.2
AUC _{0-t} (ng/mL·h)	597	29.0
C ₀ 에 대한 AUC 외삽 %	27.7	9.45
Inf에 대한 AUC 외삽 %	0.570	56.0

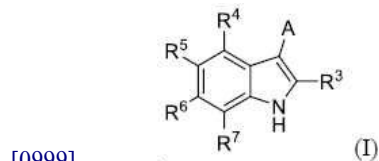
정맥내로 투여된 화합물 3(1mg/kg); 비히클: 5% DMSO, 95% 2-하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPBCD)(물 중 20% w/v); 혈장 농도는 UHPLC-MS-MS에 의해 여러 시점에서 정량화되었다. N=3.

[0995]

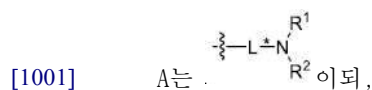
[0996] 열거된 실시형태

[0997] 다음의 예시적인 실시형태가 제공되며, 번호는 중요성의 수준을 지정하는 것으로 해석되어서는 안 된다:

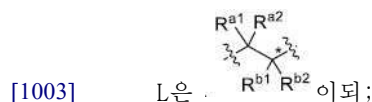
[0998] 실시형태 1은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체를 제공한다:



[1000] 식 중,



[1002] *는 L과 N(R¹)(R²) 사이의 결합을 나타내고;



[1004] R^{a1} 및 R^{a2}는 각각 독립적으로 H, 할로젠, C₁-C₆ 알콕시 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

[1005] 또는 R^{a1}과 R^{a2}는 결합하여 카보닐(C=O)을 형성할 수 있고;

[1006] R^{b1} 및 R^{b2}는 각각 독립적으로 H 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1007] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₈ 알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₈ 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알켄일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되,

[1008] R¹과 R²는 동일하지 않고, 그리고

[1009] R¹ 및 R² 중 하나는 R^{a1}, R^{a2}, R^{b1} 및 R^{b2} 중 하나와 결합하여 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 헤테로사이클릴을 형성할 수 있되,

[1010] 단, R¹ 및 R² 중 하나가 R^{b1} 또는 R^{b2}와 결합하여 5원 고리를 형성하고 R⁵가 F이면, R⁴, R⁶ 및 R⁷ 중 적어도 하나는 H가 아니거나, 또는 R¹ 및 R² 중 하나가 R^{b1} 또는 R^{b2}와 결합하여 입체중심을 형성하면, 화합물은 하나의 입체이성질체로 본질적으로 이루어지고;

[1011] R³은 H, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁-C₈ 알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알켄일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₈ 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1012] R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A, N(R^A)(R^B), SR^A, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되,

[1013] R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷ 중 적어도 하나는 F이고;

- [1014] 각각의 R^A 는 독립적으로 H, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알킬일, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(=O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)₂, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴), $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))₂, $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))(OH), $-P(=O)(OH)$ ₂, $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2O(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2NH(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1015] 각각의 R^B 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_2-C_6 알켄일, 벤질, 나프틸, C_2-C_9 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1016] 동위이성질체는 R^1 또는 R^2 에 F^{18} 을 포함하지 않고; 그리고
- [1017] 화학식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되지 않는다:
- [1018] N-에틸-N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [1019] N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [1020] N-에틸-N-(2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [1021] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [1022] N-에틸-2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [1023] N-에틸-2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [1024] N-에틸-2-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [1025] N-에틸-2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [1026] (R)-4-플루오로-3-((1-(메틸-d3)피롤리딘-2-일)메틸-d2)-1H-인돌;
- [1027] (R)-4-플루오로-3-((1-(메틸-d3)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1028] (R)-4-플루오로-3-(피롤리딘-2-일메틸-d2)-1H-인돌; 및
- [1029] (S)-4-플루오로-3-((1-(메틸-d3)피롤리딘-2-일)메틸-d2)-1H-인돌.
- [1030] 실시형태 2는 실시형태 1의 화합물을 제공하되, R^1 은 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, R^2 은 선택적으로 치환된 분지형 C_3-C_8 알킬 및 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1031] 실시형태 3은 실시형태 1 또는 2의 화합물을 제공하되, R^1 은 메틸, 알릴 및 *n*-프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1032] 실시형태 4는 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^2 은 선택적으로 치환된 분지형 C_3-C_8 알킬이다.
- [1033] 실시형태 5는 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^2 은 아이소-프로필, *sec*-뷰틸, 아이소-뷰틸, 1,2-다이메틸프로필, 메틸알릴 및 2-메틸알릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1034] 실시형태 6은 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^2 은 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬이다.
- [1035] 실시형태 7은 실시형태 1 내지 3 및 6 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^2 은 사이클로프로필 및 사이클로뷰틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1036] 실시형태 8은 실시형태 1의 화합물을 제공하되, R^1 및 R^2 은 각각 독립적으로 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1,2-다이메

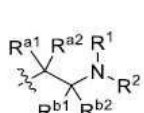
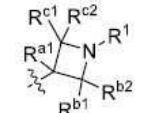
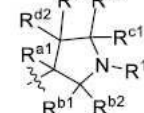
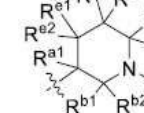
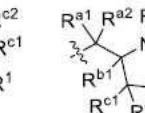
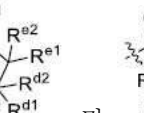
틸프로필, 아이소-프로필, *sec*-뷰틸, 아이소-뷰틸, *n*-뷰틸, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 메틸사이클로프로필, 사이클로프로필에틸, 2-사이클로프로필에트-2-일, 사이클로뷰틸, 2-티에탄일, 3-티에탄일, 알릴, 메틸알릴, 2-메틸알릴, 3-메틸알릴, 프로파르길, 사이아노메틸, 2-하이드록시에틸 및 2-메톡시에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [1037] 실시형태 9는 실시형태 1 내지 8 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^3 은 H이다.
- [1038] 실시형태 10은 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^4 는 F이고, R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 H이다.
- [1039] 실시형태 11 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^5 는 F이고, R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이다.
- [1040] 실시형태 12는 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^7 은 F이고, R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 H이다.
- [1041] 실시형태 13은 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^4 및 R^5 는 각각 F이고, R^6 및 R^7 은 각각 H이다.
- [1042] 실시형태 14는 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^4 및 R^6 은 각각 F이고, R^5 및 R^7 은 각각 H이다.
- [1043] 실시형태 15는 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^4 및 R^7 은 각각 F이고, R^5 및 R^6 은 각각 H이다.
- [1044] 실시형태 16은 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^5 및 R^6 은 각각 F이고, R^4 및 R^7 은 각각 H이다.
- [1045] 실시형태 17은 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^5 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 및 R^6 은 각각 H이다.
- [1046] 실시형태 18은 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^6 은 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 및 R^5 는 각각 H이다.
- [1047] 실시형태 19는 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^5 는 OMe이고, R^7 은 F이고, R^4 및 R^6 은 각각 H이다.
- [1048] 실시형태 20은 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 는 H이다.
- [1049] 실시형태 21 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^5 는 OR^A , $N(R^A)(R^B)$ 및 SR^A 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1050] 실시형태 22는 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^5 는 H, F, Cl, OMe, OH 및 Me로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1051] 실시형태 23은 실시형태 22의 화합물을 제공하되, R^5 는 OMe이다.
- [1052] 실시형태 24는 실시형태 22의 화합물을 제공하되, R^5 는 F이다.
- [1053] 실시형태 25는 실시형태 1 내지 9 및 21 내지 24 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^6 은 H, F, Me, Cl로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1054] 실시형태 26은 실시형태 1 내지 9 및 21 내지 25 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^7 은 H, F, Cl, Br 및 Me로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1055] 실시형태 27은 실시형태 1 내지 9 및 21 내지 26 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^4 및 R^6 은 각각 H이다.

[1056] 실시형태 28은 실시형태 1 내지 27 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, L은 ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1057] 실시형태 29는 실시형태 28의 화합물을 제공하되, L은  이다.

[1058] 실시형태 30은 실시형태 1 내지 27 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, A는

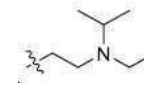
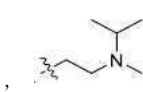
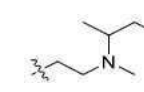
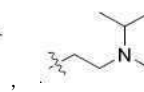
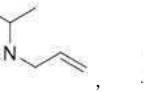
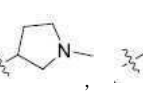
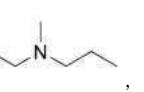
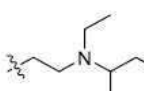
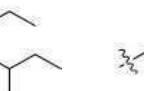
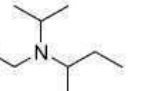
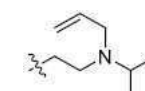
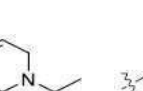
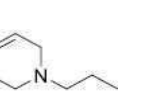
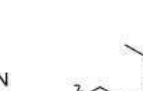
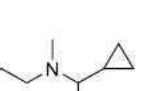
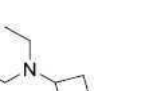
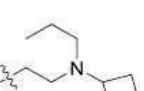
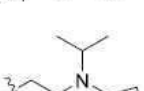
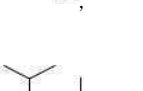
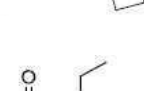
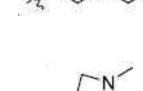
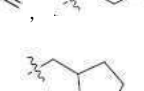
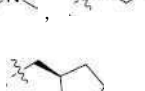
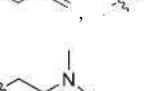
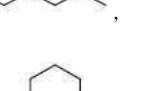
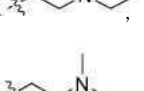
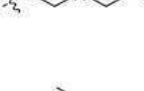
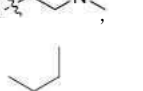
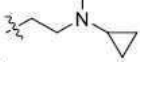
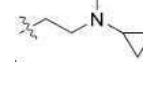
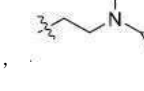
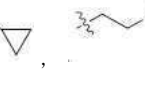
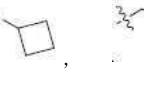
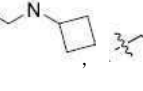
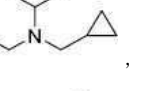
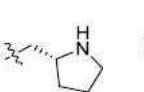
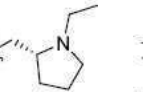
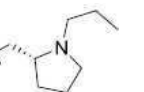
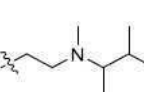
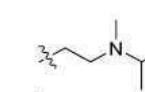
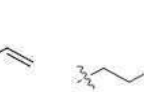
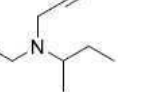
[1059] , , , ,  및  로 이루어진 군 으로부터 선택되고,

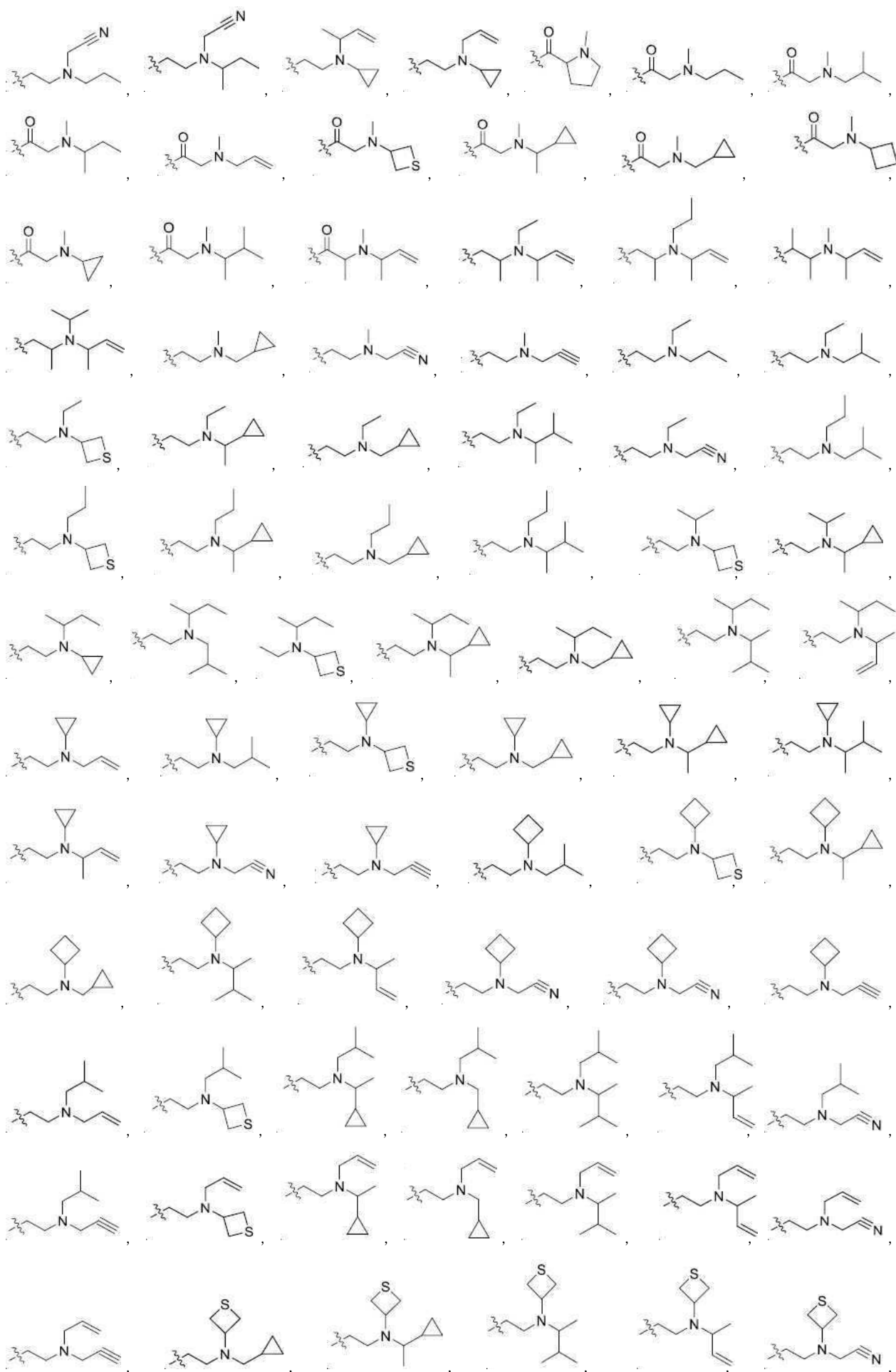
[1060] 식 중,

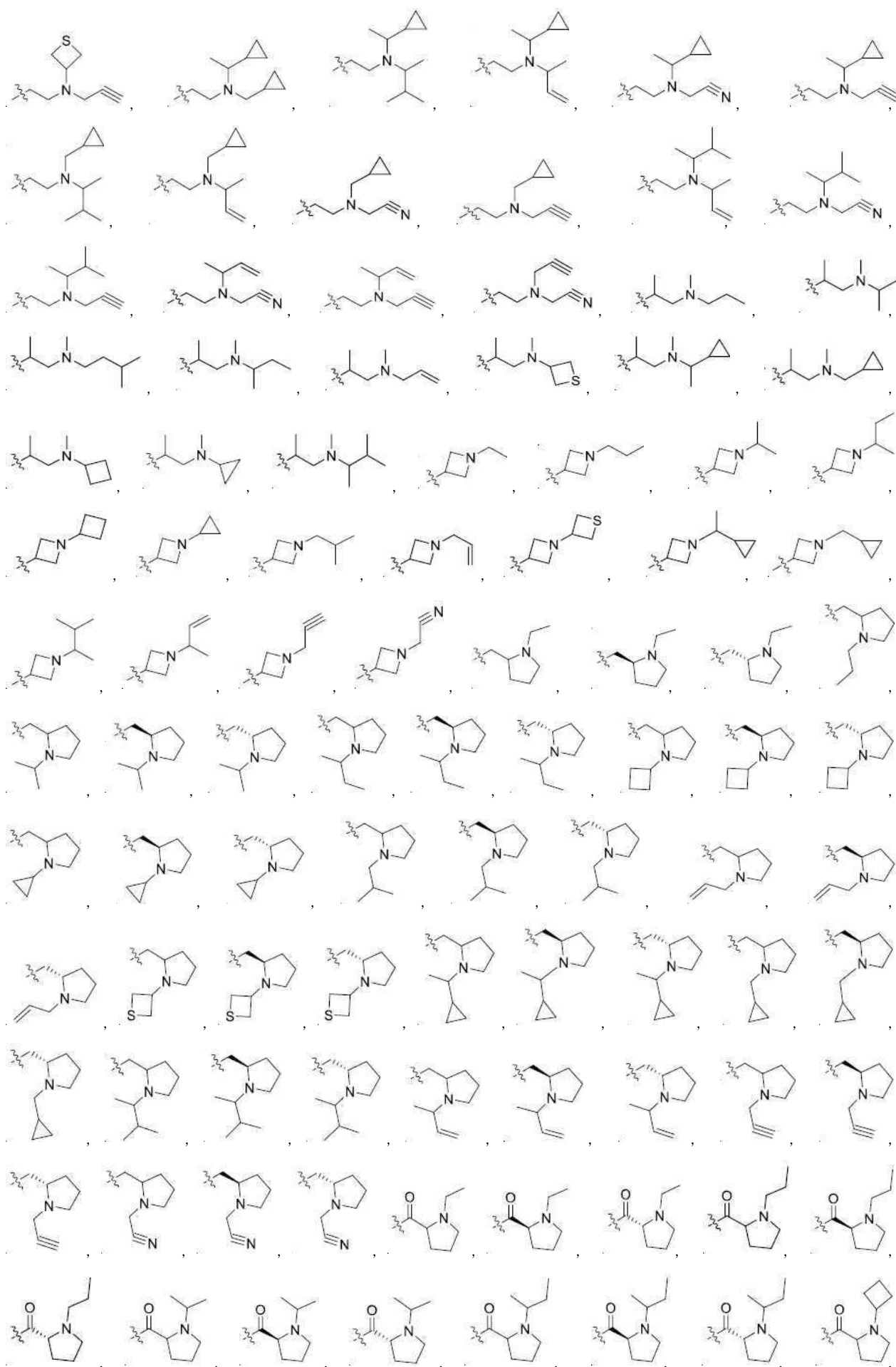
[1061] R^{c1} , R^{c2} , R^{d1} , R^{d2} , R^{e1} 및 R^{e2} 는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 H, C_1 - C_3 알킬 및 C_1 - C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

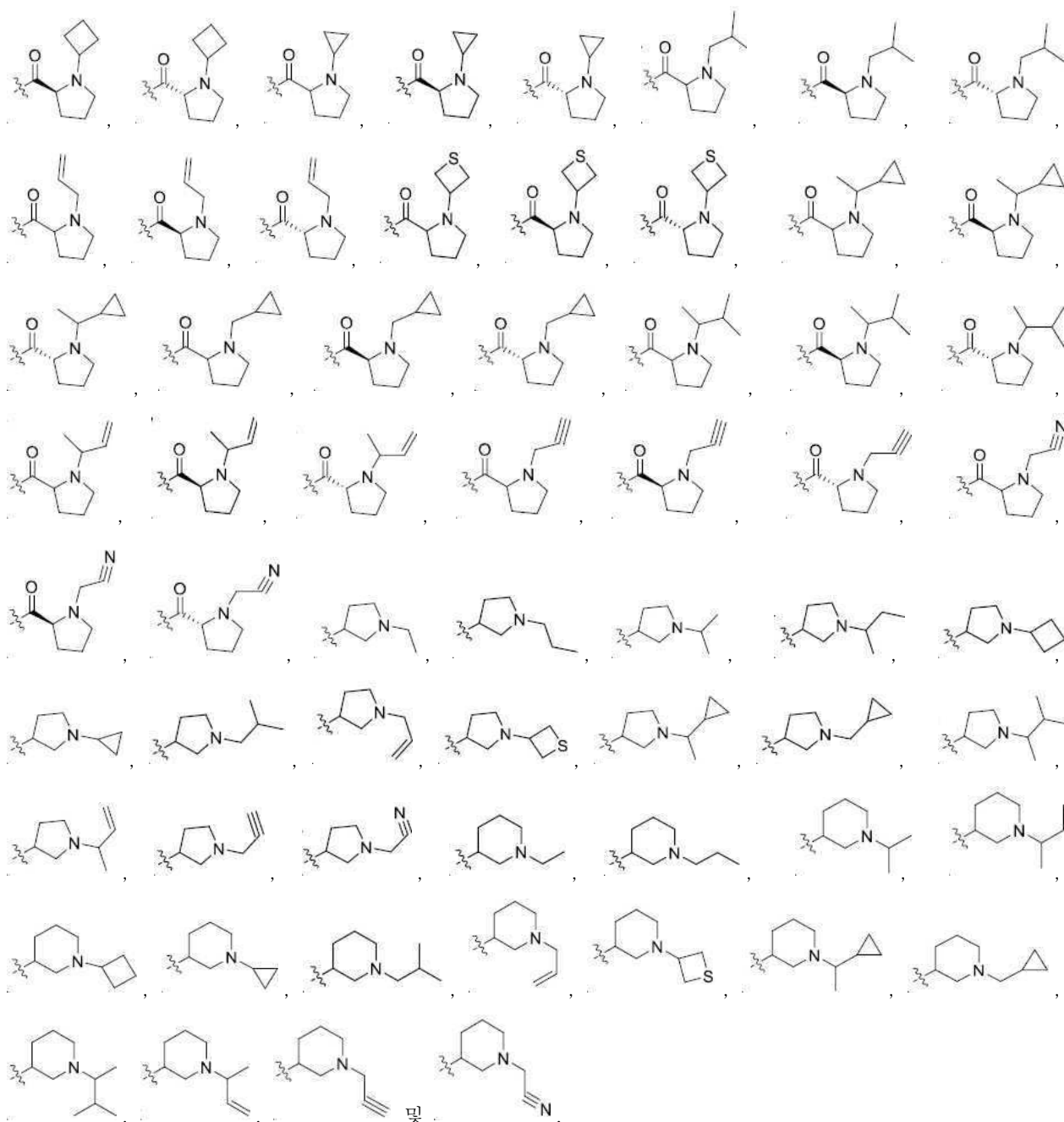
[1062] 실시형태 31은 실시형태 1 내지 27 및 30 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^{a1} , R^{a2} , R^{b1} , R^{b2} , R^{c1} , R^{c2} , R^{d1} , R^{d2} , R^{e1} , R^{e2} , R^{f1} 및 R^{f2} 는 각각 존재하는 경우, H이다.

[1063] 실시형태 32는 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, A는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택 된다:

[1064] , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 







[1065] 실시형태 33은 실시형태 1 내지 32 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[1066] N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;

[1067] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;

[1068] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰탄-2-아민;

[1069] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로판-1-아민;

[1070] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;

[1071] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;

[1072] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로프-2-엔-1-아민;

[1073] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;

[1074] N-알릴-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;

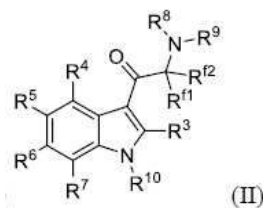
- [1075] N-알릴-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민;
- [1076] 2-((2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)(아이소프로필)아미노)아세토나이트릴;
- [1077] 5,6-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1078] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸티에탄-3-아민;
- [1079] N-(2-(4,5-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
- [1080] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필뷰탄-2-아민;
- [1081] 7-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1082] 2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
- [1083] 2-(에틸(메틸)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
- [1084] (S)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1085] (R)-5-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1086] 5-플루오로-3-(1-메틸아제티딘-3-일)-1H-인돌;
- [1087] N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민;
- [1088] N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;
- [1089] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필뷰탄-2-아민;
- [1090] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로뷰탄아민;
- [1091] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로프-2-인-1-아민;
- [1092] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로프-2-엔-1-아민;
- [1093] N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민;
- [1094] N-(2-(6-클로로-5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
- [1095] 1-사이클로프로필-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸에탄-1-아민;
- [1096] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [1097] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필사이클로뷰탄아민;
- [1098] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [1099] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [1100] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [1101] N-에틸-N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
- [1102] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [1103] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [1104] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [1105] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [1106] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [1107] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [1108] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [1109] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [1110] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;

- [1111] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [1112] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [1113] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [1114] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [1115] 2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [1116] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [1117] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [1118] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-2-아민;
- [1119] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [1120] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [1121] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [1122] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [1123] 2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [1124] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [1125] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [1126] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
- [1127] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-2-아민;
- [1128] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [1129] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [1130] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [1131] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [1132] 2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [1133] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [1134] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [1135] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-1-아민;
- [1136] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-에틸프로판-2-아민;
- [1137] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [1138] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [1139] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [1140] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [1141] N-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [1142] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [1143] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [1144] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
- [1145] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [1146] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;

- [1147] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [1148] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [1149] 3-(2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [1150] 7-플루오로-3-(2-(메틸(프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [1151] 7-플루오로-3-(2-(아이소프로필(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [1152] 3-(2-(에틸(프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [1153] 3-(2-(에틸(아이소프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [1154] 7-플루오로-3-(2-(아이소부틸(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [1155] 3-(2-(사이클로부틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [1156] 3-(2-(알릴(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [1157] 7-플루오로-3-(2-(아이소부틸(아이소프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [1158] 4-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1159] 6-플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1160] 4,5-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1161] 4,6-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1162] 5,7-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1163] 6,7-다이플루오로-3-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1164] 4-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1165] 5-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1166] 6-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1167] 7-플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1168] 4,5-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1169] 4,6-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1170] 5,6-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1171] 5,7-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1172] 6,7-다이플루오로-3-(1-메틸피페리딘-3-일)-1H-인돌;
- [1173] 4-플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [1174] 6-플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [1175] 7-플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [1176] 4,5-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [1177] 4,6-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [1178] 5,6-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [1179] 5,7-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [1180] 6,7-다이플루오로-3-(메틸피롤릴)-1H-인돌;
- [1181] 4-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1182] 6-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;

- [1183] 7-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1184] 4,5-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1185] 4,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1186] 5,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1187] 5,7-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1188] 6,7-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1189] N-(sec-부틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;
- [1190] N-(사이클로프로필메틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
- [1191] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로프로판아민;
- [1192] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로프로판아민;
- [1193] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필사이클로뷰탄아민;
- [1194] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필뷰탄-2-아민;
- [1195] N-에틸-N-메틸-2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민;
- [1196] N-에틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [1197] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [1198] N-에틸-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로프로판아민;
- [1199] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필사이클로프로판아민;
- [1200] N-에틸-2-(5-플루오로-7-메틸-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [1201] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N,3-다이메틸뷰탄-2-아민;
- [1202] N-(sec-부틸)-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로프로판아민;
- [1203] N-사이클로프로필-N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;
- [1204] 2-(7-브로모-5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [1205] N-에틸-2-(5-플루오로-6-메틸-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [1206] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-(프로프-2-인-1-일)뷰탄-2-아민;
- [1207] 2-(sec-부틸(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)아세트나이트릴;
- [1208] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
- [1209] 2-(5-클로로-6-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [1210] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로프-2-인-1-아민;
- [1211] 2-((2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)(프로필)아미노)아세트나이트릴;
- [1212] 2-(7-클로로-5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N-에틸-N-메틸에탄-1-아민;
- [1213] (R)-3-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [1214] (R)-5-플루오로-3-(피롤리딘-2-일메틸)-1H-인돌;
- [1215] (R)-5-플루오로-3-((1-프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1216] (R)-5,6-다이플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1217] (R)-7-플루오로-3-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1218] 2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;

- [1219] N-아이소프로필-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;
- [1220] N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰탄-2-아민;
- [1221] N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)사이클로뷰탄아민;
- [1222] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필프로판-1-아민;
- [1223] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰탄-2-아민;
- [1224] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
- [1225] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
- [1226] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
- [1227] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸뷰트-3-엔-2-아민;
- [1228] N-메틸-N-(2-(5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)뷰트-3-엔-2-아민;
- [1229] 3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [1230] (R)-5-플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1231] (R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [1232] (R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [1233] (R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [1234] 3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-5-플루오로-1H-인돌;
- [1235] (R)-5-플루오로-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1236] 3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
- [1237] (R)-5,6,7-트라이플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1238] (R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
- [1239] (R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
- [1240] (R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
- [1241] 3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-5,6,7-트라이플루오로-1H-인돌;
- [1242] (R)-5,6,7-트라이플루오로-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌;
- [1243] 3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [1244] (R)-7-플루오로-3-((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5-메톡시-1H-인돌;
- [1245] (R)-3-((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [1246] (R)-3-((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [1247] (R)-3-((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [1248] 3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌; 및
- [1249] (R)-7-플루오로-5-메톡시-3-((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌.
- [1250] 실시형태 34는 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체를 제공한다:



[1251]

[1252]

[1253]

[1254]

[1255]

[1256]

[1257]

[1258]

[1259]

[1260]

[1261]

[1262]

[1263]

[1264]

[1265]

[1266]

식 중,

R^3 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, SR^A , 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중 적어도 하나는 F이고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{f1} 및 R^{f2} 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^A 는 독립적으로 H, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알킨일, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(=O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴), $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬)) $_2$, $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))(OH), $-P(=O)(OH)_2$, $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2O(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2NH(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

각각의 R^B 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_2-C_6 알켄일, 벤질, 나프틸, C_2-C_9 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

실시형태 35는 실시형태 34의 화합물을 제공하되, R^3 은 H이다.

실시형태 36은 실시형태 34 또는 35의 화합물을 제공하되, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸 및 *n*-프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다.

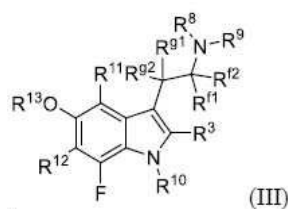
실시형태 37은 실시형태 34 내지 36 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^{10} 은 H이다.

실시형태 38은 실시형태 34 내지 37 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^{f1} 및 R^{f2} 는 H이다.

실시형태 39는 실시형태 34 내지 38 중 어느 하나의 화합물을 제공하되,

(a) R^4 는 F이고, R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 H이거나;

- [1267] (b) R^5 는 F이고, R^4 , R^6 및 R^7 은 각각 H이거나;
- [1268] (c) R^6 은 F이고, R^4 , R^5 및 R^7 은 각각 H이거나;
- [1269] (d) R^7 은 F이고, R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 H이거나;
- [1270] (e) R^4 및 R^5 는 각각 F이고, R^6 및 R^7 은 각각 H이거나;
- [1271] (f) R^4 및 R^6 은 각각 F이고, R^5 및 R^7 은 각각 H이거나;
- [1272] (g) R^4 및 R^7 은 각각 F이고, R^5 및 R^6 은 각각 H이거나;
- [1273] (h) R^5 및 R^6 은 각각 F이고, R^4 및 R^7 은 각각 H이거나;
- [1274] (i) R^5 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 및 R^6 은 각각 H이거나; 또는
- [1275] (j) R^6 및 R^7 은 각각 F이고, R^4 및 R^5 는 각각 H이다.
- [1276] 실시형태 40은 실시형태 34 내지 39 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [1277] 2-(에틸(프로필)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
- [1278] 2-(에틸(메틸)아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
- [1279] 2-(다이메틸아미노)-1-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
- [1280] 2-(다이메틸아미노)-1-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
- [1281] 2-(다이메틸아미노)-1-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
- [1282] 2-(다이메틸아미노)-1-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-온;
- [1283] 1-(4,5-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온;
- [1284] 1-(4,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온;
- [1285] 1-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온;
- [1286] 1-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온; 및
- [1287] 1-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-2-(다이메틸아미노)에탄-1-온.
- [1288] 실시형태 41은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염, 프로드러그, 용매화물, 동위이성질체 또는 입체이성질체를 제공한다:



- [1289] 식 중,
- [1290] 식 중,
- [1291] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_8 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1292] R^{10} 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택

택되고;

[1293] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OR^A , $N(R^A)(R^B)$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1294] R^{13} 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 할로알킬, 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1295] R^{f1} 및 R^{f2} 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1296] R^{g1} 및 R^{g2} 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1297] 각각의 R^A 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알켄일, C_1-C_6 할로알킬, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(=O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)₂, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴), $-C(=O)O(C_1-C_6$ 알킬), $-C(=O)O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))₂, $-P(=O)(O(C_1-C_6$ 알킬))(OH), $-P(=O)(OH)$ ₂, $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2O(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2O(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2NH(C_1-C_6$ 알킬), $-S(=O)_2NH(C_6-C_{10}$ 아릴), $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_1-C_6 알킬) 및 $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[1298] 각각의 R^B 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_2-C_6 알켄일, 벤질, 나프틸, C_2-C_9 헤테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1299] 실시형태 42는 실시형태 41의 화합물을 제공하되, R^3 은 H이다.

[1300] 실시형태 43은 실시형태 41 또는 42의 화합물을 제공하되, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소-프로필, *sec*-부틸, 아이소-부틸, *n*-부틸, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 메틸사이클로프로필, 사이클로프로필에틸, 사이클로부틸, 알릴, 메틸알릴, 2-메틸알릴, 3-메틸알릴, 알릴메틸, 프로파르길, 사이아노메틸, 2-하이드록시에틸 및 2-메톡시에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1301] 실시형태 44는 실시형태 41 내지 43 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^{10} 은 H이다.

[1302] 실시형태 45는 실시형태 41 내지 44 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^{11} 및 R^{12} 는 각각 H이다.

[1303] 실시형태 46은 실시형태 41 내지 45 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^{13} 은 H 또는 메틸이다.

[1304] 실시형태 47은 실시형태 41 내지 46 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, R^{f1} , R^{f2} , R^{g1} 및 R^{g2} 는 각각 H이다.

[1305] 실시형태 48은 실시형태 41 내지 47 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[1306] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-1-아민;

[1307] 2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄-1-아민;

[1308] N,N-다이에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민;

[1309] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;

[1310] 3-(2-(다이메틸아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;

[1311] 3-(2-(다이메틸아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;

- [1312] 3-(2-(다이프로필아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [1313] N-에틸-2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N-메틸에탄-1-아민;
- [1314] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-1-아민;
- [1315] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로판-2-아민;
- [1316] N-에틸-N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)프로판-2-아민;
- [1317] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N,2-다이메틸프로판-1-아민;
- [1318] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸사이클로뷰탄아민;
- [1319] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-메틸프로프-2-엔-1-아민;
- [1320] N-(2-(7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌-3-일)에틸)-N-아이소프로필-2-메틸프로판-1-아민;
- [1321] 3-(2-(에틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [1322] 7-플루오로-3-(2-(메틸(프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [1323] 7-플루오로-3-(2-(아이소프로필(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [1324] 3-(2-(에틸(프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [1325] 3-(2-(에틸(아이소프로필)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [1326] 7-플루오로-3-(2-(아이소뷰틸(메틸)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [1327] 3-(2-(사이클로뷰틸(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [1328] 3-(2-(알릴(메틸)아미노)에틸)-7-플루오로-1H-인돌-5-올;
- [1329] 7-플루오로-3-(2-(아이소뷰틸(아이소프로필)아미노)에틸)-1H-인돌-5-올;
- [1330] 3-(((2R)-1-(sec-뷰틸)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [1331] (R)-7-플루오로-3-(((1-아이소프로필피롤리딘-2-일)메틸)-5-메톡시-1H-인돌;
- [1332] (R)-3-(((1-사이클로뷰틸피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [1333] (R)-3-(((1-사이클로프로필피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [1334] (R)-3-(((1-알릴피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌;
- [1335] 3-(((2R)-1-(뷰트-3-엔-2-일)피롤리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-5-메톡시-1H-인돌; 및
- [1336] (R)-7-플루오로-5-메톡시-3-(((1-(프로프-2-인-1-일)피롤리딘-2-일)메틸)-1H-인돌.
- [1337] 실시형태 49는 실시형태 1 내지 48 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, 할로, 사이아노, OR^A , 선택적으로 치환된 벤질, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로아릴, $C(=O)OR^A$, $OC(=O)OR^A$, $OC(=O)R^A$, SR^A , $S(=O)R^A$, $S(=O)_2R^A$, $S(=O)_2N(R^A)(R^B)$, $N(R^A)S(=O)_2R^A$, $N(R^A)C(=O)R^A$, $C(=O)N(R^A)(R^B)$ 및 $N(R^A)(R^B)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [1338] 실시형태 50은 실시형태 1 내지 49 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, 각각의 벤질, 페닐 및 헤테로아릴은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, 할로, 사이아노, OR^A , $C(=O)OR^A$, $OC(=O)OR^A$, $OC(=O)R^A$, SR^A , $S(=O)R^A$, $S(=O)_2R^A$, $S(=O)_2N(R^A)(R^B)$, $N(R^A)S(=O)_2R^A$, $N(R^A)C(=O)R^A$, $C(=O)N(R^A)(R^B)$ 및 $N(R^A)(R^B)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [1339] 실시형태 51은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

- [1340] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)프로프-2-엔-1-아민;
- [1341] 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸프로판-1-아민;
- [1342] N-(2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
- [1343] N,N-다이에틸-2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민;
- [1344] N-(2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
- [1345] N-(2-(7-플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
- [1346] N-(2-(5,6-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
- [1347] 2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이에틸에탄-1-아민;
- [1348] N-(2-(5,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민;
- [1349] 2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-다이에틸에탄-1-아민;
- [1350] N-(2-(6,7-다이플루오로-1H-인돌-3-일)에틸)-N-프로필프로판-1-아민; 및
- [1351] 2-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)프로판-1-아민.
- [1352] 실시형태 52는 실시형태 1 내지 51 중 어느 하나의 적어도 하나의 화합물 및 억제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 억제학적 조성물을 제공한다.
- [1353] 실시형태 53은 정신 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 정신 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 개선하는 방법을 제공하되, 방법은 치료학적 유효량의 실시형태 1 내지 51 중 임의의 적어도 하나의 화합물, 화합물 1 내지 218 중 임의의 적어도 하나의 화합물 또는 실시형태 52의 억제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [1354] 실시형태 54는 실시형태 53의 방법을 제공하되, 상기 정신 질환 또는 장애는 우울 장애, 불안 장애 및 섭식 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1355] 실시형태 55는 실시형태 53 또는 54의 방법을 제공하되, 정신 질환 또는 장애는 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 치료 저항성 우울증, 주요 우울 장애(MDD), 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 순환기 분 장애, 반사회적 인격 장애, 통증, 수면-각성 장애, 파괴적 기분 조절 장애, 지속성 우울 장애(기분저하), 월경전 불쾌 장애, 물질/약물-유도성 우울 장애, 산후 우울증, 또 다른 의학적 병태로 인한 우울 장애, 분리 불안 장애, 특정 공포증, 사회 불안 장애, 공황 장애, 공황 발작, 광장공포증, 범불안 장애, 물질-약물 유도성 불안 장애, 또 다른 의학적 병태로 인한 불안 장애, 신체 증상 장애, 질병 불안 장애, 강박 장애(OCD), 강박 및 관련 장애(OCRD), 또 다른 의학적 병태로 인한 OCD, 물질-관련 장애, 알코올-관련 장애, 대마-관련 장애, 환각제-관련 장애, 흡입제-관련 장애, 코카인-관련 장애, 오피오이드-관련 장애, 진정제-, 최면제- 및/또는 항불안제-관련 장애, 흥분제-관련 장애, 담배-관련 장애, 비물질-관련 장애(도박 및/또는 게임 장애), 신경성 거식증, 신경성 폭식증 및 폭식 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1356] 실시형태 56은 실시형태 53 내지 55 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, 상기 대상체에는 정신 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 개선하는 데 유용한 적어도 하나의 추가적인 작용제가 추가로 투여된다.
- [1357] 실시형태 57은 실시형태 56의 방법을 제공하되, 적어도 하나의 추가적인 작용제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 삼중 재흡수 저해제, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제, 삼환계 항우울제, 사환계 항우울제, 도파민 재흡수 저해제, 기분 안정제, 항경련제, 항정신병제, 항불안제, 벤조다이아제핀, 모노아민 방출제, 도파민 수용체 효능제, 칸나비노이드, 트립탄, 항편두통제, 진통제, 항염증제, 면역 조절제, 5-HT_{1A} 수용체 길항제, 5-HT₂ 수용체 길항제, 5-HT₃ 수용체 길항제, 모노아민 옥시테이스 저해제 및 노르아드레날린성 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1358] 실시형태 58은 실시형태 56 또는 57의 방법을 제공하되, 상기 대상체는 상기 적어도 하나의 화합물과 상기 적어도 하나의 추가적인 작용제가 공동 투여된다.
- [1359] 실시형태 59는 실시형태 56 내지 58 중 어느 하나의 방법을 제공하되, 상기 적어도 하나의 화합물과 상기 적어도 하나의 추가적인 작용제는 공동 제형화된다.

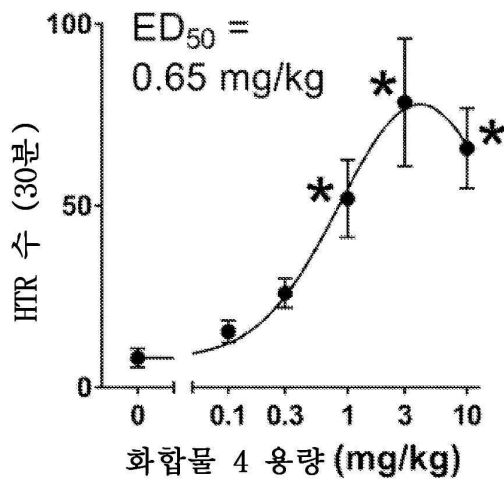
[1360] 실시형태 60은 실시형태 56 내지 59 중 어느 하나의 화합물을 제공하되, 상기 대상체는 포유동물이다.

[1361] 실시형태 61은 실시형태 60의 방법을 제공하되, 상기 포유동물은 인간이다.

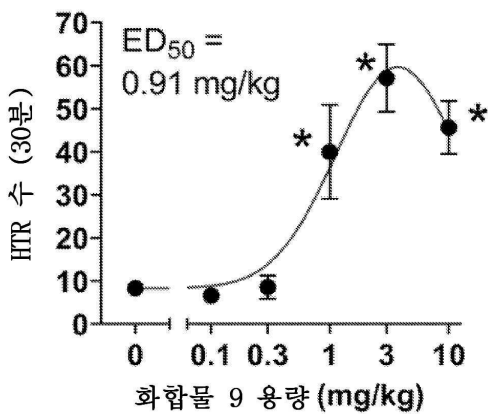
[1362] 본 명세서에 사용된 용어 및 표현은 제한이 아닌 설명의 용어로 사용되었으며, 이러한 용어 및 표현을 사용함에 있어서 도시되고 설명된 특징의 임의의 증가물 또는 이의 일부를 배제하려는 의도는 없으며, 본 출원의 실시형태의 범위 내에서 다양한 수정이 가능하다는 것이 인식된다. 따라서, 본 출원이 특정 실시형태 및 선택적인 특징을 기술하고 있지만, 본 명세서에 개시된 구성, 방법 및 개념의 수정 및 변형은 당업자에 의해 이루어질 수 있으며, 이러한 수정 및 변형은 본 출원의 실시형태의 범위 내에 있는 것으로 간주된다.

도면

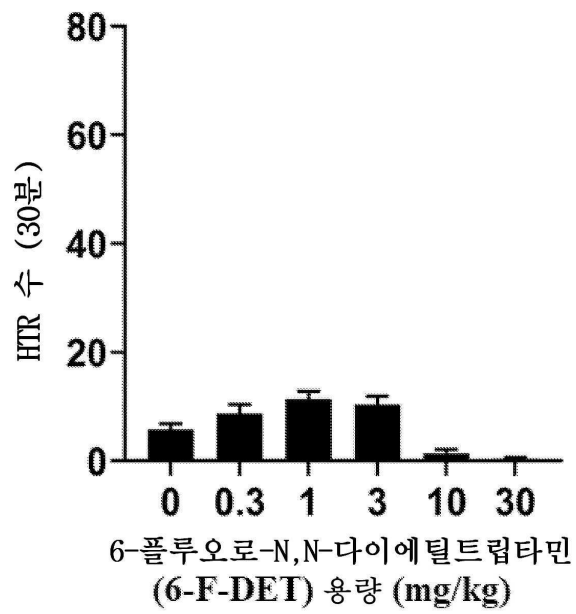
도면1



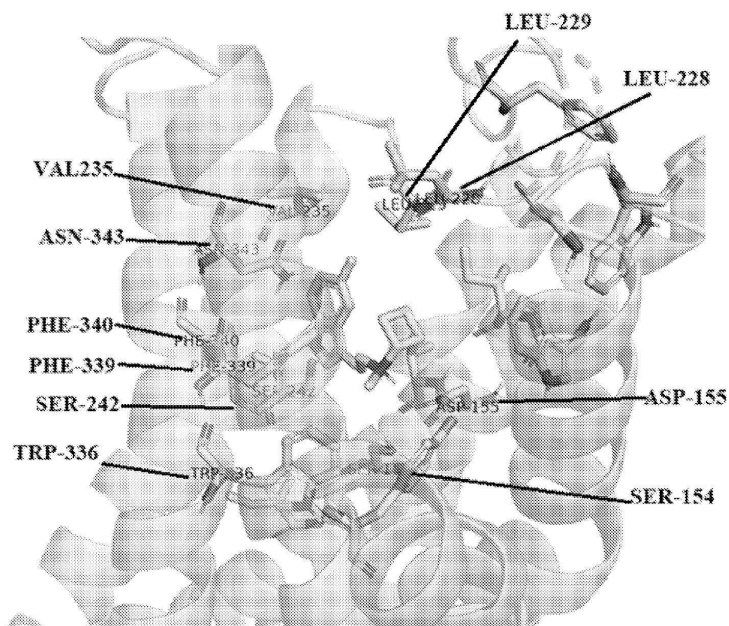
도면2



도면3



도면4



도면5

