

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024년 4월 18일 (18.04.2024)



(10) 국제공개번호
WO 2024/080780 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 405/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *C07D 401/06* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2023/015723

(22) 국제출원일: 2023년 10월 12일 (12.10.2023)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2022-0130925 2022년 10월 12일 (12.10.2022) KR

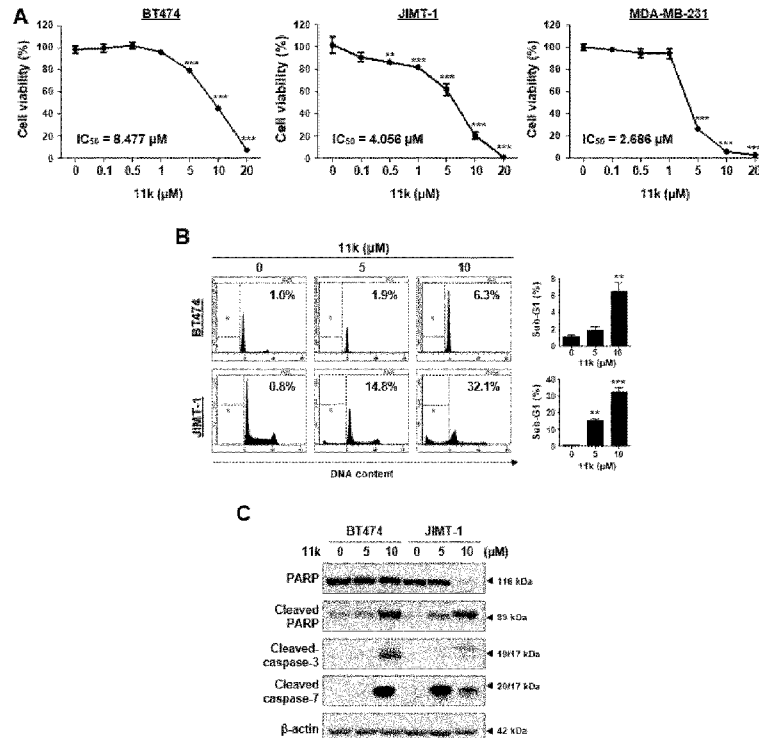
(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION)
[KR/KR]; 02841 서울특별시 성북구 안암로 145, Seoul

(KR). 서울대학교산학협력단 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) [KR/KR]; 08826 서울특별시 관악구 관악로 1, Seoul (KR).

(72) 발명자: 서재홍 (SEO, Jae Hong); 13803 경기도 과천시 관문로 166, 1018동 303호, Gyeonggi-do (KR). 김지영 (KIM, Ji Young); 08226 서울특별시 구로구 경인로 43길 49, 104동 3006호, Seoul (KR). 김윤재 (KIM, Yoon Jae); 10887 경기도 과천시 숲속노을로 153, 611동 803호, Gyeonggi-do (KR). 박민수 (PARK, Minsu); 08298 서울특별시 구로구 가마산로27길 60, 1동 902호, Seoul (KR). 서주연 (SEO, Juyeon); 08234 서울특별시 구로구 경인로35길 131-11, 501호, Seoul (KR). 고동미 (KO, Dongmi); 08302 서울특별시 구로구 구로중앙로18길 17, 1003호, Seoul (KR). 김성재 (KIM, Seongjae); 08307 서울특별시 구로구 가마산로20다길 22-1, 402호, Seoul (KR). 박소은 (PARK, Soeun); 08301 서울특별시 구로구 가마산로23길 23, 505호, Seoul (KR). 이지우 (LEE, Jee-woo); 08826 서울특별시 관악구 관악로 1, 143동 507호,

(54) Title: NOVEL INDAZOLE DERIVATIVE OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF, AND USE THEREOF

(54) 발명의 명칭: 신규 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도



(57) Abstract: The present invention relates to an indazole derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a composition for preventing, treating, or ameliorating cancer, comprising, as an active ingredient, the derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The indazole derivative of the present invention is designed to provide strong binding to the C-terminal domain of Hsp90, and does not affect the composite structure of Hsp90 and HSF-1, thus not inducing the activation of HSF-1 or the expression of Hsp genes, thereby effectively promoting apoptosis of cancer cells. Thus, the indazole derivative of the present invention can be used in the prevention, treatment, or amelioration of cancer.

[다음 쪽 계속]

Seoul (KR). 안지혜 (ANN, Ji Hyae); 08826 서울특별시 관악구 관악로 1, 143동 518호, Seoul (KR). 홍반하이 (HOANG, Van-Hai); 08826 서울특별시 관악구 관악로 1, 143동 502호, Seoul (KR). 라민탄 (LA, Minh Thanh); 08826 서울특별시 관악구 관악로 1, 143동 502호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 무한 (MUHANN PATENT & LAW FIRM); 06144 서울특별시 강남구 언주로 560, 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 인다졸(indazole) 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 상기 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방, 치료, 또는 개선용 조성물 등에 관한 것으로서, 본 발명의 인다졸 유도체는 Hsp90 의 C-terminal domain 과 강력한 결합을 부여하도록 설계된 것으로 Hsp90 과 HSF-1 의 복합체 구조에 영향을 미치지 않으므로 HSF-1 의 활성화나 Hsp 유전자들의 발현을 유도하지 않아 효과적으로 암세포의 사멸을 촉진하므로, 암의 예방, 치료, 또는 개선에 활용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 신규 인다졸 유도체 또는 이 의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 신규 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조 방법, 이를 유효성분으로 포함하는 암 예방, 치료, 또는 개선용 조성물 등에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 국내외에서 유방암은 1990년대 이후로 계속 증가되어 2000년대에서는 모든 여성의 암중 1, 2위로 높은 발병률과 사망률을 나타내고 있다. HER2 양성 유방암은 암세포 막에 존재하는 막 단백질 수용체인 HER2(human epidermal growth factor receptor 2)가 과발현된 암으로 전체 유방암 환자의 20~30%에서 나타나고, HER2 음성인 환자보다 예후가 좋지 않아 생존율이 현저히 떨어지며, 일반적으로 상용되는 세포독성 항암제에 대한 반응성이 매우 낮다.
- [3] HER2 양성 유방암 표적치료제로는 단일클론항체 트라스투주맵(trastuzumab, 상품명: ®과 퍼투주맵(상품명: ®및 T-DM1(상품명: ®등이 개발되었으나 고가의 가격으로 환자에게 상당한 경제적 부담을 안겨준다. 특히, 트라스투주맵은 HER2 양성 유방암 환자에 1차 치료제(First-line treatment)로 주로 사용되고 있으나, 초기치료에서 약 40~50%의 환자가 1차 내성을 나타내며, 초기반응이 좋은 환자에서도 90% 정도는 1년 내에 2차 내성을 나타낸다. 이러한 내성은 재발 및 전이의 주요한 원인이 되며 환자의 생존율 감소에 결정적 역할을 하게 된다.
- [4]
- [5] 한편, 삼중음성유방암(triple-negative breast cancer; ER-, PR-, HER2-) 환자는 전체 유방암 환자의 10~15 %를 차지하고, 호르몬 수용체(ER (estrogen receptor), PR(progesterone receptor)) 및 HER2 단백질이 결여되어 있어, 호르몬 치료법이나 HER2 표적치료제의 혜택을 받지 못한다. 현재 삼중음성유방암의 표준치료는 일반적인 세포독성항암제(Taxene계 또는 Anthracycline계)에 전적으로 의존하고 있는 실정이다. 확립된 표적 치료제가 없기 때문에 다른 아형은 유방암에 비해 치료 전략이 다양하지 못하다. 더욱 심각한 것은 수술이나 항암치료 후, 대부분의 환자에서 2~3년 이내에 재발이 나타나고, 폐, 간, 뇌 및 뼈 등의 타 기관으로 전이가 쉽게 유발되어 환자의 생존율 감소에 영향을 미친다.
- [6] 3기(stage-III)로 진단받은 환자의 5년 이내 생존율(5-years overall survival)은 55 % 이하이며, 이미 암전이가 진행된 환자(advanced stage)는 5년 이내 생존율이 30 % 이하로 매우 낮다. 이들 환자의 대부분은 궁극적으로 수년 내에 모두 사망에 이르게 되는 매우 심각한 질병이다.

[7]

- [8] Hsp90 억제제는 신생혈관형성 관련 질병의 잠재적 화학 치료제로서, 특히 HER2의 경우 Hsp90의 주요 client protein 중 하나로 Hsp90에 의해 키나아제 (kinase) 활성이 직접적으로 조절된다. 따라서 Hsp90의 억제는 궁극적으로 내성의 주요 원인이 되는 p95HER2의 활성화 및 HER2/HER3 dimerization을 직접적으로 억제할 수 있으므로 Hsp90 억제제는 HER2의 상위 표적치료제가 될 수 있으므로, 약물 내성 극복약물로서 가치가 높다.
- [9] 하지만 현재까지 임상시험 중인 Hsp90 저해제는 대부분 N-terminal HSP90을 저해하는 것으로 약리활성부족, 독성, 및 Heat shock response 유도 등 심각한 부작용으로 대부분 임상에 실패하거나 중단되었다.

[10]

- [11] 이에, 본 발명자들은 신규한 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 Hsp90 C-terminal에 강력한 결합력을 부여하여 Hsp90의 활성을 억제하고 암 세포의 성장 및 증식을 억제하며, 효과적인 세포 사멸을 유도한다는 점을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

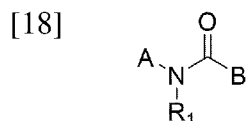
기술적 과제

- [12] 본 발명의 목적은 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
- [13] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방, 치료, 또는 개선용 조성물을 제공하는 것이다.
- [14] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [15] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

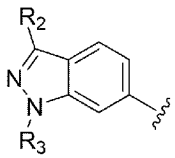
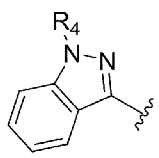
과제 해결 수단

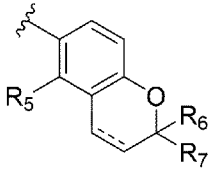
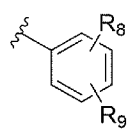
- [16] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 인다졸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[17] [화학식 1]

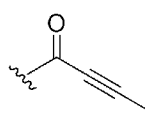
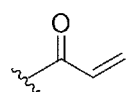


- [19] 상기 화학식 1에서,

[20] A는  또는  이고;

[21] B는  또는  이고;

[22] R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기
고;

[23] R_3 및 R_4 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기
고, 상기 알킬기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 알콕시기, C_5 - C_{10} 의 헤
테로시클로알킬기, 또는 C_5 - C_{10} 의 헤테로아릴기로 치환된 것이고(여기서 상기 알
콕시기는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 알콕시기로 치환된 것이고, 상기 헤테로시클로
알킬기는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기,  또는  로 치

환된 것임);

[24] R_5 는 할로젠기 또는 C_1 - C_6 의 알콕시기이고;

[25] R_6 및 R_7 은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기고;

[26] R_8 은 $NR_{10}C(O)R_{11}$, OR_{12} , C_5 - C_{10} 의 헤테로아릴기, 또는 테트라히드로피라닐아민
기이고;

[27] R_9 는 수소, C_1 - C_6 의 알콕시기, 또는 C_5 - C_{10} 의 헤테로시클로알킬기이고(여기서
상기 헤테로시클로알킬기는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기로 치환된 것
임);

[28] R_{10} 및 R_{11} 은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기 또는 C_5 - C_{10}
의 아릴기이고(여기서 상기 알킬기는 비치환이거나 메틸피페라지닐기로 치환
된 것임);

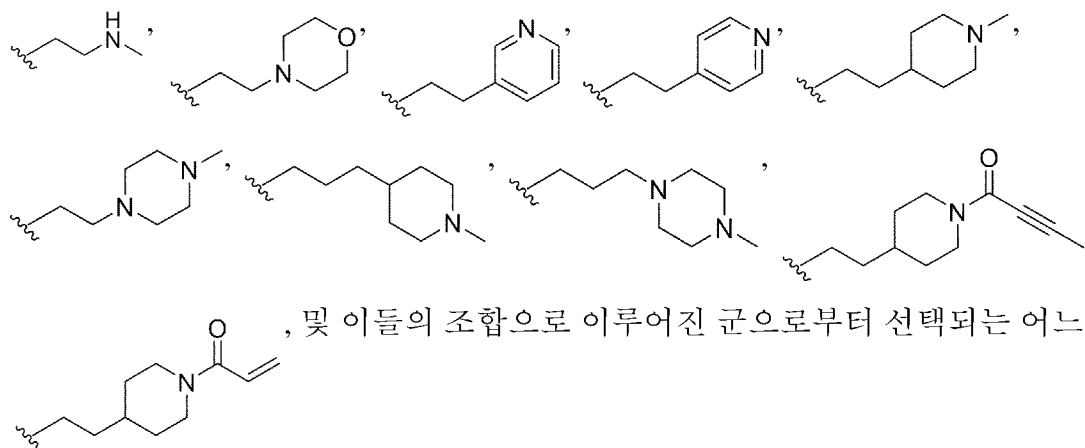
[29] R_{12} 는 C_5 - C_{10} 의 아릴기 또는 C_5 - C_{10} 의 벤질기이고(이 때, 상기 벤질기는 비치환이
거나 할로젠기로 치환된 것임);

[30] "—"는 단일결합 또는 이중결합일 수 있다.

[31] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 헤테로시클로알킬기는 모르폴리노기
(morpholino), 피페리디닐기(piperidinyl), 피페라지닐기(piperazinyl), 피롤리디
닐기(pyrrolidinyl) 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 헤테로아릴기
는 피리디닐기(pyridinyl), 피리미디닐기(pyrimidinyl), 피라지닐기(pyrazinyl),
퓨릴기(furyl), 티오펜닐기(thiophenyl), 옥사졸릴기(oxazolyl), 벤즈이미다졸기

(benzimidazolyl), 인돌기(indolyl) 등일 수 있으며, 바람직하게는 피리디닐기일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [32] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 R₃ 및 R₄는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소, 메틸기, O-, O-, OCH₂CH₂O-,



하나일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [33] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1]로 표시되는 인다졸 유도체는 하기 화학식들로 표시되는 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

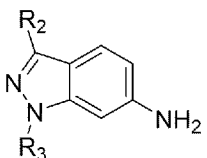
- [34] (1) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-1, 6a);
- [35] (2) N-(1,3-dimethyl-1*H*-indazol-6-yl)-5-methoxy-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-2, 6b);
- [36] (3) 5-Methoxy-N-(1-(2-methoxyethyl)-3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-3, 6c);
- [37] (4) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(3-methyl-1-(2-morpholinoethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-4, 6d);
- [38] (5) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(3-methyl-1-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-5, 6e);
- [39] (6) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(3-methyl-1-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-6, 6f);
- [40] (7) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-7, 11k);
- [41] (8) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-N-(3-methyl-1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-8, 11l);
- [42] (9) 5-methoxy-2,2-dimethyl-N-(3-methyl-1-(3-(1-methylpiperidin-4-yl)propyl)-1*H*-isoindol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-9, 11m);

- [43] (10) 5-methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(3-methyl-1-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-10, 11n);
- [44] (11) *N*-(1-(2-(1-(but-2-ynoyl)piperidin-4-yl)ethyl)-3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-5-methoxy-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-11, 11o);
- [45] (12) *N*-(1-(2-(1-acryloylpiperidin-4-yl)ethyl)-3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-5-methoxy-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-12, 11p);
- [46] (13) 5-methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-13, 12k);
- [47] (14) *N*-(1*H*-indazol-3-yl)-5-methoxy-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-14, 18a);
- [48] (15) 5-Methoxy-*N*,2,2-trimethyl-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-3-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-15, 18b);
- [49] (16) 5-Methoxy-*N*-(1-(2-methoxyethyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-16, 18c);
- [50] (17) 5-Methoxy-*N*-(1-(3-methoxypropyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-17, 18d);
- [51] (18) 5-Methoxy-*N*-(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-18, 18e);
- [52] (19) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(1-(2-(methylamino)ethyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-19, 19l);
- [53] (20) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-20, 18g);
- [54] (21) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-21, 18h);
- [55] (22) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(1-(2-morpholinoethyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-22, 18i);
- [56] (23) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(1-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-23, 18j);
- [57] (24) 5-Methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(1-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-24, 18k);
- [58] (25) 5-Methoxy-*N*-(1-(2-methoxyethyl)-1*H*-indazol-3-yl)-*N*,2,2-trimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-25, 20c);
- [59] (26) 5-methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)chroman-6-carboxamide(화학식 1-26, 34);
- [60] (27) 5-ethoxy-2,2-dimethyl-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-27, 35);
- [61] (28) 2,2-diethyl-5-methoxy-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-28, 36);

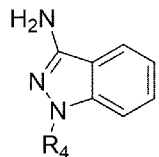
- [62] (29) 5-fluoro-2,2-dimethyl-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-29, 37);
- [63] (30) 5-chloro-2,2-dimethyl-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(화학식 1-30, 38);
- [64] (31) *N*-methyl-*N*-(4-((3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)carbamoyl)phenyl)benzamide(화학식 1-31, 42a);
- [65] (32) *N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-4-(*N*-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)benzamide(화학식 1-32, 42b);
- [66] (33) *N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)benzamide(화학식 1-33, 46);
- [67] (34) *N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-3-(pyridin-4-yl)benzamide(화학식 1-34, 50a);
- [68] (35) *N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-3-(pyridin-3-yl)benzamide(화학식 1-35, 50b);
- [69] (36) *N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-4-(pyridin-4-yl)benzamide(화학식 1-36, 50c);
- [70] (37) *N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-4-(pyridin-3-yl)benzamide(화학식 1-37, 50d);
- [71] (38) 2-methoxy-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-3-(pyridin-4-yl)benzamide(화학식 1-38, 50e);
- [72] (39) 2-methoxy-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-3-(pyridin-3-yl)benzamide(화학식 1-39, 50f);
- [73] (40) 2-methoxy-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-4-(pyridin-4-yl)benzamide(화학식 1-40, 50g);
- [74] (41) 2-methoxy-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-4-(pyridin-3-yl)benzamide(화학식 1-41, 50h);
- [75] (42) *N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-4-phenoxybenzamide(화학식 1-42, 57a);
- [76] (43) 4-(benzyloxy)-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)benzamide(화학식 1-43, 57b);
- [77] (44) 4-((4-fluorobenzyl)oxy)-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)benzamide(화학식 1-44, 57c);
- [78] (45) 4-((3-fluorobenzyl)oxy)-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)benzamide(화학식 1-45, 57d);
- [79] (46) 4-((4-chlorobenzyl)oxy)-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)benzamide(화학식 1-46, 57e);

- [80] (47) 4-((3-chlorobenzyl)oxy)-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)benzamide(화학식 1-47, 57f);
- [81] (48) 2-methoxy-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-4-phenoxybenzamide(화학식 1-48, 57g);
- [82] (49) 4-(benzyloxy)-2-methoxy-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)benzamide(화학식 1-49, 57h);
- [83] (50) 4-((3-fluorobenzyl)oxy)-2-methoxy-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)benzamide(화학식 1-50, 57i);
- [84] (51) 4-((4-fluorobenzyl)oxy)-2-methoxy-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)benzamide(화학식 1-51, 57j);
- [85] (52) 4-((3-Chlorobenzyl)oxy)-2-methoxy-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)benzamide(화학식 1-52, 57k); 및
- [86] (53) 4-((4-Chlorobenzyl)oxy)-2-methoxy-*N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)benzamide(1-53, 57l).
- [87] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 인다졸 유도체의 약학적으로 허용가능한 염은 염산염, 브롬산염, 황산염, 인산염, 질산염, 구연산염, 초산염, 젖산염, 주석산염, 말레산염, 글루콘산염, 숙신산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 푸마르산염, 글루타르산염, 아디프산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 파라톨루엔술폰산염, 캄퍼술폰산염, 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 칼슘염, 마그네슘염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [88]
- [89] 또한, 본 발명은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [90] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 인다졸 유도체는 Hsp90 억제제로서 암 세포의 성장 및 증식을 저해하고, 세포사멸(apoptosis)을 유도하는 것일 수 있다.
- [91] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 암은 피부암, 유방암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌종양, 결장암, 직장암, 대장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 외음부암, 신장암, 혈액암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 후두암, 두경부암, 갑상선암, 간암, 방광암, 골육종, 림프종, 백혈병, 홍선암, 요도암, 기관지암, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있고, 바람직하게는 유방암, 더욱 바람직하게는 HER2 양성 유방암 또는 삼중음성유방암일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [92] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 약학적 조성물은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 및 방부제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 부가 성분을 추가로 포함하는 것일 수 있으나, 부가 성분의 종류가 이에 제한되는 것은 아니다.

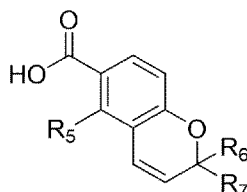
- [93] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 약학적 조성물은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 항암제를 추가로 포함하는 것일 수 있다
- [94] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 항암제는 파클리탁셀(parclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin), 소라페닙(sorafenib), 베무라페닙(Vemurafenib), 이리노테칸(irinotecan), 시스플라틴(cisplatin), 알파라딘(alpharadin), 미톡산트론(mitoxantrone), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 빈블라스틴(vinblastine), 카보플라틴(carboplatin), 액티노마이신-D(actinomycin-D), 에토포사이드(etoposide), 테니포사이드(teniposide), 비산트렌(bisantrene), 호모해링토닌(homoharringtonine), 글리벡(Gleevec; STI-571), 5-플로오로우라실(5-fluorouracil), 부설판(busulfan), 클로람부실(chlorambucil), 멜팔란(melphalan), 니트로겐 머스타드(nitrogen mustard), 니트로소우레아(nitrosourea), 및 이들의 조합 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [95] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 약학적 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐제, 및 주사제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 제형을 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [96]
- [97] 또한, 본 발명은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [98] 또한, 본 발명은 암 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [99]
- [100] 또한, 본 발명은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 화장품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 암 예방 또는 개선용 화장료 조성물을 제공한다.
- [101] 또한, 본 발명은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 암 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [102] 또한, 본 발명은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 사료학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 암 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다.
- [103]
- [104] 또한, 본 발명은 하기 [화학식 2] 또는 [화학식 3]으로 표시되는 화합물과 [화학식 4] 또는 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 반응시키는 단계;를 포함하는 [화학식 1]로 표시되는 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다.
- [105] [화학식 1]
- [106]
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{A}-\text{N}-\text{C}-\text{B} \\ | \\ \text{R}_1 \end{array} ;$$
- [107] [화학식 2]

[108]  ;

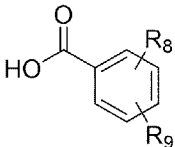
[109] [화학식 3]

[110]  ;

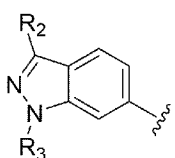
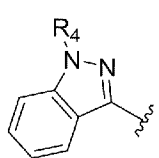
[111] [화학식 4]

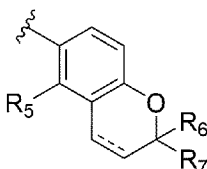
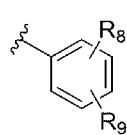
[112]  ;

[113] [화학식 5]

[114] 

[115] 상기 화학식 1에서,

[116] A는  또는  이고;

[117] B는  또는  이고;

[118] R₁은 수소 또는 C₁-C₆의 사슬형 알킬기;

[119] 상기 화학식 1 및 화학식 2에서,

[120] R₂는 수소 또는 C₁-C₆의 사슬형 알킬기;

[121] R₃은 수소 또는 C₁-C₆의 사슬형 알킬기, 상기 알킬기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C₁-C₆의 알콕시기, C₅-C₁₀의 헤테로시클로알킬기, 또는 C₅-C₁₀의 헤테로아릴기로 치환된 것이고(여기서 상기 알콕시기는 비치환이거나 C₁-C₆의 알콕시

기로 치환된 것이고, 상기 헤테로시클로알킬기는 비치환이거나 C₁-C₆의 사슬형 알킬기,



로 치환된 것임);

[122] 상기 화학식 1 및 화학식 3에서,

[123] R₄는 수소 또는 C₁-C₆의 사슬형 알킬기고,

[124] 상기 알킬기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C₁-C₆의 알콕시기, C₅-C₁₀의 헤테로시클로알킬기, 또는 C₅-C₁₀의 헤테로아릴기로 치환된 것이고(여기서 상기 알콕시기는 비치환이거나 C₁-C₆의 알콕시기로 치환된 것이고, 상기 헤테로시클로알킬기는 비치환이거나 C₁-C₆의 사슬형 알킬기,



로 치환

된 것임);

[125] 상기 화학식 1 및 화학식 4에서,

[126] R₅는 할로젠기 또는 C₁-C₆의 알콕시기이고;

[127] R₆ 및 R₇은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C₁-C₆의 사슬형 알킬기고;

[128] 상기 화학식 1 및 화학식 5에서,

[129] R₈은 NR₁₀C(O)R₁₁, OR₁₂, C₅-C₁₀의 헤테로아릴기, 또는 테트라히드로피라닐아민기이고;

[130] R₉는 수소, C₁-C₆의 알콕시기, 또는 C₅-C₁₀의 헤테로시클로알킬기이고(여기서 상기 헤테로시클로알킬기는 비치환이거나 C₁-C₆의 사슬형 알킬기로 치환된 것임);

[131] R₁₀ 및 R₁₁은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C₁-C₆의 사슬형 알킬기 또는 C₅-C₁₀의 아릴기이고(여기서 상기 알킬기는 비치환이거나 메틸피페라지닐기로 치환된 것임);

[132] R₁₂는 C₅-C₁₀의 아릴기 또는 C₅-C₁₀의 벤질기(이 때, 상기 벤질기는 비치환이거나 할로젠기로 치환된 것임)일 수 있다.

[133] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 화학식들로 표시되는 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[134] (1) 3-Methyl-1*H*-indazol-6-amine(화학식 2-1, 5a);

[135] (2) 1,3-Dimethyl-1*H*-indazol-6-amine (화학식 2-2, 5b);

[136] (3) 1-(2-Methoxyethyl)-3-methyl-1*H*-indazol-6-amine(화학식 2-3, 5c);

[137] (4) 3-Methyl-1-(2-morpholinoethyl)-1*H*-indazol-6-amine(화학식 2-4, 5d);

[138] (5) 3-Methyl-1-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-amine(화학식 2-5, 5e);

[139] (6) 3-Methyl-1-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-amine(화학식 2-6, 5f);

- [140] (7) 3-Methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-amine(화학식 2-7, 9k);
- [141] (8) 3-Methyl-1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-amine(화학식 2-8, 9l);
- [142] (9) 3-methyl-1-(3-(1-methylpiperidin-4-yl)propyl)-1*H*-indazol-6-amine(화학식 2-9, 9m);
- [143] (10) 3-methyl-1-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)-1*H*-indazol-6-amine(화학식 2-10, 9n); 및
- [144] (11) 1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-amine(화학식 2-11, 10k).
- [145] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 화학식들로 표시되는 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [146] (1) 1-Methyl-1*H*-indazol-3-amine(화학식 3-1, 17b);
- [147] (2) 1-(2-Methoxyethyl)-1*H*-indazol-3-amine(화학식 3-2, 17c);
- [148] (3) 1-(3-Methoxypropyl)-1*H*-indazol-3-amine(화학식 3-3, 17d);
- [149] (4) 1-(2-(2-Methoxyethoxy)ethyl)-1*H*-indazol-3-amine(화학식 3-4, 17e);
- [150] (5) 1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-3-amine(화학식 3-5, 17g);
- [151] (6) 1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-1*H*-indazol-3-amine(화학식 3-6, 17h);
- [152] (7) 1-(2-Morpholinoethyl)-1*H*-indazol-3-amine(화학식 3-7, 17i);
- [153] (8) 1-(2-(Pyridin-3-yl)ethyl)-1*H*-indazol-3-amine(화학식 3-8, 17j); 및
- [154] (9) 1-(2-(Pyridin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-3-amine(화학식 3-9, 17k).
- [155] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 화학식들로 표시되는 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [156] (1) 5-methoxy-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxylic acid(화학식 4-1, 29);
- [157] (2) 5-ethoxy-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxylic acid(화학식 4-2, 30);
- [158] (3) 2,2-diethyl-5-methoxy-2*H*-chromene-6-carboxylic acid(화학식 4-3, 31);
- [159] (4) 5-fluoro-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxylic acid(화학식 4-4, 32); 및
- [160] (5) 5-chloro-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxylic acid(화학식 4-5, 33).
- [161] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 5]로 표시되는 화합물은 하기 화학식들로 표시되는 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [162] (1) 4-(*N*-methylbenzamido)benzoic acid(화학식 5-1, 41a);
- [163] (2) 4-(*N*-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)benzoic acid(화학식 5-2, 41b);
- [164] (3) 3-(pyridin-4-yl)benzoic acid(화학식 5-3, 49a);
- [165] (4) 3-(pyridin-3-yl)benzoic acid(화학식 5-4, 49b);
- [166] (5) 4-(pyridin-4-yl)benzoic acid(화학식 5-5, 49c);

- [167] (6) 4-(pyridin-3-yl)benzoic acid (화학식 5-6, 49d);
- [168] (7) 2-methoxy-3-(pyridin-4-yl)benzoic acid(화학식 5-7, 49e);
- [169] (8) 2-methoxy-3-(pyridin-3-yl)benzoic acid(화학식 5-8, 49f);
- [170] (9) 2-methoxy-4-(pyridin-4-yl)benzoic acid(화학식 5-9, 49g);
- [171] (10) 2-methoxy-4-(pyridin-3-yl)benzoic acid(화학식 5-10, 49h);
- [172] (11) 4-phenoxybenzoic acid(화학식 5-11, 56a);
- [173] (12) 4-(benzyloxy)benzoic acid(화학식 5-12, 56b);
- [174] (13) 4-((4-fluorobenzyl)oxy)benzoic acid(화학식 5-13, 56c);
- [175] (14) 4-((3-fluorobenzyl)oxy)benzoic acid(화학식 5-14, 56d);
- [176] (15) 4-((4-chlorobenzyl)oxy)benzoic acid(화학식 5-15, 56e);
- [177] (16) 4-((3-chlorobenzyl)oxy)benzoic acid(화학식 5-16, 56f);
- [178] (17) 2-methoxy-4-phenoxybenzoic acid(화학식 5-17, 56g);
- [179] (18) 4-(benzyloxy)-2-methoxybenzoic acid(화학식 5-11, 56h);
- [180] (19) 4-((3-fluorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzoic acid(화학식 5-11, 56i);
- [181] (20) 4-((4-fluorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzoic acid(화학식 5-11, 56j);
- [182] (21) 4-((3-Chlorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzoic acid(화학식 5-11, 56k); 및
- [183] (22) 4-((4-Chlorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzoic acid(화학식 5-11, 56l).
- [184] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 2] 또는 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 상기 [화학식 4] 또는 [화학식 5]으로 표시되는 화합물, 히드록시벤조트리아졸(hydroxybenzotriazole, HOBt), 트리에틸아민(triethylamine, Et₃N), 및 EDC·HCl의 혼합물에 첨가함으로써 반응시키는 것일 수 있다. 이 때, 용매는 디클로로메탄(DCM)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [185] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 반응 이후 유기 화합물을 추출하고, 세척한 후, 건조하고, 진공에서 농축하는 단계를 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [186] 본 발명은 인다졸(indazole) 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 상기 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방, 치료, 또는 개선용 조성물 등에 관한 것으로서, 본 발명의 인다졸 유도체는 Hsp90과 HSF-1의 복합체 구조에 영향을 미치지 않으므로 HSF-1의 활성화나 Hsp 유전자들의 발현을 유도하지 않아 효과적으로 암세포의 사멸을 촉진하므로, 암의 예방, 치료, 또는 개선에 활용될 수 있다.
- [187] 본 발명의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

- [188] 도 1은 JIMT-1 및 MDA-MB-231 세포주에서 화학식 1-1 내지 화학식 1-13에 해당하는 본 발명의 인다졸 유도체를 처리한 후 세포생존율을 나타낸 것이다.

- [189] 도 2는 JIMT-1 및 MDA-MB-231 세포주에서 화학식 1-14 내지 화학식 1-25에 해당하는 본 발명의 인다졸 유도체를 처리한 후 세포생존율을 나타낸 것이다.
- [190] 도 3은 JIMT-1 및 MDA-MB-231 세포주에서 화학식 1-26 내지 화학식 1-41에 해당하는 본 발명의 인다졸 유도체를 처리한 후 세포생존율을 나타낸 것이다.
- [191] 도 4는 JIMT-1 및 MDA-MB-231 세포주에서 화학식 1-42 내지 화학식 1-53에 해당하는 본 발명의 인다졸 유도체를 처리한 후 세포생존율을 나타낸 것이다.
- [192] 도 5는 유방암 세포주에서 화합물 18c(화학식 1-16)의 항암 효과를 나타낸 것으로서, 도 5의 a는 BT474, JIMT-1, MDA-MB-231에서 농도의존적 세포생존율 감소를 확인한 것이고, 도 5의 b는 유세포 측정을 통해 암세포의 사멸 정도를 확인한 것이고, 도 5의 c는 세포사멸 관련 단백질의 발현을 웨스턴 블롯팅으로 확인한 것이다.
- [193] 도 6은 유방암 세포주에서 화합물 11k(화학식 1-7)의 항암 효과를 나타낸 것으로서, 도 6의 a는 BT474, JIMT-1, MDA-MB-231에서 농도의존적 세포생존율 감소를 확인한 것이고, 도 6의 b는 유세포 측정을 통해 암세포의 사멸 정도를 확인한 것이고, 도 6의 c는 세포사멸 관련 단백질의 발현을 웨스턴 블롯팅으로 확인한 것이다.
- [194] 도 7은 JIMT-1 및 MDA-MB-231 세포주에서 화합물 11m(화학식 1-9), 화합물 11n(화학식 1-10), 화합물 12k(화학식 1-13)의 농도의존적 세포생존율 감소를 확인한 것이다.
- [195] 도 8은 유방암 세포주에서 화합물 38(화학식 1-30)의 항암 효과를 나타낸 것으로서, 도 8의 a는 MDA-MB-231, 도 8의 b는 BT549, 도 8의 c는 4T1에서 농도의존적 세포생존율 감소를 확인한 것이고, 도 8의 d는 세포형태 변화를 확인한 것이고, 도 8의 e는 세포사멸을 확인한 것이다.
- [196] 도 9는 도 9의 a는 화합물 18c(화학식 1-16), 도 9의 b는 화합물 11k(화학식 1-7)의 Hsp90 clients의 발현을 측정된 결과를 나타낸 것이다.
- [197] 도 10은 화합물 18c(화학식 1-16)의 생체 내 항암 효과를 나타낸 것으로서, 도 10의 a는 화합물 18c 처리 시 종양의 부피 변화, 도 10의 b는 화합물 18c 처리 시 종양의 무게 및 크기 변화, 도 10의 c는 화합물 18c 처리 시 체중 변화, 도 10의 c는 화합물 18c 처리 시 타 기관(간, 신장, 및 폐)의 조직학적 형태 변화를 조사한 결과, 도 10의 e는 화합물 18c 처리 시 간 및 신장 기능 이상 여부를 조사한 결과를 나타낸 것이다.
- [198] 도 11은 화합물 11k(화학식 1-7)의 생체 내 항암 효과를 나타낸 것으로서, 도 11의 a는 화합물 11k 처리 시 종양의 부피 변화, 도 11의 b는 화합물 11k 처리 시 종양의 무게 및 크기 변화, 도 11의 c는 화합물 11k 처리 시 체중 변화, 도 11의 d는 화합물 18c 처리 시 타 기관(간, 신장, 및 폐)의 조직학적 형태 변화를 조사한 결과, 도 11의 e는 화합물 18c 처리 시 간 및 신장 기능 이상 여부를 조사한 결과를 나타낸 것이다.

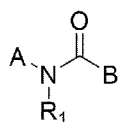
- [199] 도 12는 백혈병 세포주(HL-60), 간암 세포주(HepG2), 대장암 세포주(HCT116), 전립선암 세포주(Du145), 난소암 세포주(SKOV3), 비소세포성폐암 세포주(NCI-H1299 및 A549)에 화합물 11k(화학식 1-7)를 처리한 후 세포생존율을 나타낸 것이다.
- [200] 도 13은 화합물 11k(화학식 1-7)과 파클리탁셀의 병용 처리 농도에 따른 조합 지수(combination index, CI)를 나타낸 것이다.
- [201] 도 14는 화합물 11k(화학식 1-7)과 파클리탁셀 병용 투여 시 생체 내 항암 효과를 나타낸 것으로서, 도 14의 a는 병용 투여 시 종양의 부피 변화, 도 14의 b는 병용 투여 시 종양의 무게 변화, 도 14의 c는 병용 투여 시 종양의 크기 변화, 도 14의 d는 병용 투여 시 체중 변화, 도 14의 e는 병용 투여 시 간 독성과 신장 독성 평가를 나타낸 것이다.
- [202] 도 15는 BT474 세포주에서 본원발명의 인다졸 유도체와 선행발명(KR 10-2304532)의 벤조파이란 유도체를 처리한 후 세포생존율을 나타낸 것이다.
- [203] 도 16은 JIMT-1 세포주에서 본원발명의 인다졸 유도체와 선행발명(KR 10-2304532)의 벤조파이란 유도체를 처리한 후 세포생존율을 나타낸 것이다.
- [204] 도 17은 MDA-MB-231 세포주에서 본원발명의 인다졸 유도체와 선행발명(KR 10-2304532)의 벤조파이란 유도체를 처리한 후 세포생존율을 나타낸 것이다.

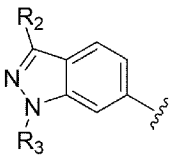
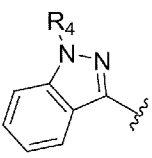
발명의 실시를 위한 최선의 형태

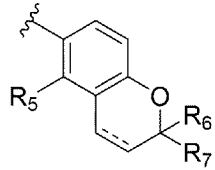
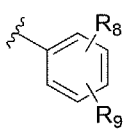
- [205] 본 발명자들은 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 대해 예의 연구한 결과, 상기 유도체의 항암 활성을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- [206] 보다 구체적으로, 상기 인다졸 유도체가 Hsp90을 억제함으로써 암 세포 성장과 증식을 저해하고 세포사멸을 유도하며 세포 독성을 나타낸다는 점, 특히 종양 성장을 특이적으로 저해하고 정상 기관에는 영향을 미치지 않는다는 점을 확인하였다.
- [207] 상기 결과로부터, 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 인다졸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

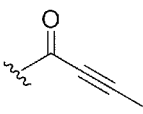
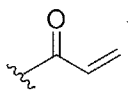
[208] [화학식 1]

[209]



[210] 상기 화학식 1에서, A는  또는  이고; B

는  또는  이고; R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이하며, 각

각 수소 또는 C₁-C₆의 사슬형 알킬기; R₃ 및 R₄는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 C₁-C₆의 사슬형 알킬기, 상기 알킬기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C₁-C₆의 알콕시기, C₅-C₁₀의 헤테로시클로알킬기, 또는 C₅-C₁₀의 헤테로아릴기로 치환된 것이고(여기서 상기 알콕시기는 비치환이거나 C₁-C₆의 알콕시기로 치환된 것이고, 상기 헤테로시클로알킬기는 비치환이거나 C₁-C₆의 사슬형 알킬기, 또는  또는  로 치환된 것임); R₅는 할로젠기 또는 C₁-C₆의 알콕

시기이고; R₆ 및 R₇은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C₁-C₆의 사슬형 알킬기; R₈은 NR₁₀C(O)R₁₁, OR₁₂, C₅-C₁₀의 헤테로아릴기, 또는 테트라히드로피라닐아민기이고; R₉는 수소, C₁-C₆의 알콕시기, 또는 C₅-C₁₀의 헤테로시클로알킬기이고(여기서 상기 헤테로시클로알킬기는 비치환이거나 C₁-C₆의 사슬형 알킬기로 치환된 것임); R₁₀ 및 R₁₁은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C₁-C₆의 사슬형 알킬기 또는 C₅-C₁₀의 아릴기이고(여기서 상기 알킬기는 비치환이거나 메틸피페라지닐기로 치환된 것임); R₁₂는 C₅-C₁₀의 아릴기 또는 C₅-C₁₀의 벤질기이고(이 때, 상기 벤질기는 비치환이거나 할로젠기로 치환된 것임); “—”는 단일결합 또는 이중결합일 수 있다.

[211]

[212] 본 발명에서, 용어 “치환”은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바꾸어 놓는 반응이다.

[213] 본 발명에서, 용어 “사슬형 알킬기”는 특정된 수의 탄소 원자를 가지며 적어도 하나의 원자가를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다. 이러한 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2-부틸, 3-부틸, 펜틸, n-헥실 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[214] 본 발명에서, 용어 “시클로알킬기”는 고리형 알킬기라고도 하며, 모든 고리 구성원이 탄소인 하나 이상의 포화 고리를 갖는 1가 기를 지칭한다. 이러한 시클로알킬기의 예로는 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

- [215] 본 발명에서, 용어 "헤테로시클로알킬기"는 통상적으로 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님) 시클로탄화수소(Cyclohydrocarbon)를 지칭하고, 이는 선택적으로 비치환, 단일 치환 또는 다중 치환된 것일 수 있으며, 이의 구조에서 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로 원자로부터 선택된다.
- [216] 본 발명에서, 용어 "아릴기"는 단일링(예를 들면 페닐) 또는 복수의 축합링(예를 들면 나프틸)을 갖는 탄소원자수 6 내지 20의 불포화 방향족 고리화합물을 의미한다. 이러한 아릴의 예로는 페닐, 나프틸 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [217] 본 발명에서, 용어 "헤테로아릴기"는 고리를 구성하는 원자 중 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로원자를 갖는 단일고리 또는 복수의 축합고리를 가리킨다.
- [218] 본 발명에서, 용어 "알콕시기"는 알킬기에 산소원자가 결합하여 구성된 원자단 $C_nH_{2n+1}O-$ 를 의미하는 것으로, 이러한 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 프톡시 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [219] 본 발명에서, 용어 "할로젠기"는 주기율표의 17족에 속하는 원소들로, 플루오린 (F), 클로라이드 (Cl), 브로민 (Br), 또는 아이오딘 (I) 등일 수 있다.
- [220] 본 발명에서, 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않은 화합물의 제형을 의미한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 화합물을 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 술폰산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 카프릭산, 이소부탄산, 말론산, 석신산, 프탈산, 클루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기 카본산과 반응시켜 얻어질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 염기와 반응시켜, 암모늄염, 나트륨 또는 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘 염 등의 알칼리 토금속염 등의 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스 (히드록시메틸) 메틸아민 등의 유기염기들의 염 및 아르기닌, 리신 등의 아미노산 염을 형성함으로써 얻어질 수도 있다.
- [221] 또한, 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.
- [222]
- [223] 또한, 본 발명은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공할 수 있다.
- [224] 본 발명에서 용어, "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 암의 발생, 확산 또는 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

- [225] 본 발명에서 용어, "약학적 조성물"은 상기 질환의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [226] 본 발명에서, "유효성분으로 포함"은 원하는 생물학적 효과를 실현하는데 필요하거나 또는 충분한 양으로 해당 성분이 포함되는 것을 의미한다 실제 적용에 있어서 유효 성분으로 포함되는 양의 결정은 대상 질병을 치료하기 위한 양으로서, 다른 독성을 야기하지 않는 사항을 고려해서 결정될 수 있으며, 예를 들어 치료되는 질병 또는 병태, 투여되는 조성물의 형태, 피험체의 크기, 또는 질병 또는 병태의 심각도 등과 같은 다양한 인자에 따라서 변화될 수 있다 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 기술을 지닌 기술자라면 과도한 실험을 동반하지 않고 개별적 조성물의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다.
- [227] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은, 각각의 제형에 따라 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 포함할 수 있다.
- [228] 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로오스 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 하나 이상의 혼합물일 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 더 포함할 수도 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수도 있다. 더 나아가, 당분야의 적절한 방법으로, 또는 Remington's Pharmaceutical Science (Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수도 있다.
- [229] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 약학적으로 유효한 양으로 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학 적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강 상태, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [230]
- [231] 또한, 본 발명은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 또는 치료 방법을 제공할 수 있다.
- [232] 본 발명에서 용어, "개체"는 상기 질환의 예방, 치료, 및/또는 진단이 필요한 가축, 인간 등의 포유류라면 제한되지 아니하나, 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [233] 본 발명의 용어 "투여"란, 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 약학적 조성물은 개체에 투여를 위한 다양한

형태로 제형화 될 수 있으며, 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 주사용 제형은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, 각 성분을 식염수 또는 완충액에 용해시켜 주사용으로 제형화 될 수 있다. 또한, 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 섭취형 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 서스펜션, 시럽 및 웨이퍼 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제 (예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신)와 활탁제 (예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 포함할 수 있다. 상기 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 포함할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제, 흡수제, 착색제, 향미제 및/또는 감미제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다.

- [234] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 방부제, 수화제, 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제와 같은 보조제와 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 포함할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화 될 수 있다.
- [235] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있으며, 활성 성분의 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 환자의 중증도 등의 여러 인자에 따라 적절히 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 목적하는 효과를 상승시킬 수 있는 공지의 화합물과도 병행하여 투여할 수 있다.
- [236] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로로는 경구적으로 또는 정맥 내, 피하, 비강 내 또는 복강 내 등과 같은 비경구적으로 사람과 동물에게 투여될 수 있다. 경구 투여는 설하 적용도 포함한다. 비경구적 투여는 피하주사, 근육 내 주사 및 정맥 주사와 같은 주사법 및 점적법을 포함한다.
- [237] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 본 발명에 따른 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)이 장기간 투여되는 분할 치료 방법(fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있으나, 통상적으로 성인을 기준으로 1회 투여시 100 μ g 내지 3,000 mg 유효용량으로 하루에 수차례 반복 투여될 수 있으나, 해당 함량으로 제한되는 것은 아니며, 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 농도는 약의 투여 경로 및 치료 횟수뿐 만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설을 등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정될 수 있다.
- [238] 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지는 않으며, 본 발명의 약학적 조성

물은 유효성분으로서 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 이외에 공지된 약제를 추가로 포함할 수 있고, 이들 질환의 치료를 위해 공지된 다른 치료와 병용될 수 있다. 비제한적인 예로 공지된 항암제와 병용 투여될 수 있으며, 상기 항암제는 파클리탁셀(parclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin), 소라페닙(sorafenib), 베무라페닙(Vemurafenib), 이리노테칸(irinotecan), 시스플라틴(cisplatin), 알파라딘(alpharadin), 미톡산트론(mitoxantrone), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 빈블라스틴(vinblastine), 카보플라틴(carboplatin), 액티노마이신-D(actinomycin-D), 에토포사이드(etoposide), 테니포사이드(teniposide), 비산트렌(bisantrene), 호모해링토닌(homoharringtonine), 글리벡(Gleevec; STI-571), 5-플로오로우라실(5-fluorouracil), 부설판(busulfan), 클로람부실(chlorambucil), 멜팔란(melphalan), 니트로젠 머스타드(nitrogen mustard), 니트로소우레아(nitrosourea) 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[239]

[240] 또한, 본 발명은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 화장품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 개선용 화장료 조성물을 제공한다.

[241] 본 발명에서, 용어 "개선"은 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키거나, 질환이 호전되어 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[242] 상기 화장료 조성물은 예를 들어, 상기 인다졸 유도체 또는 이의 화장품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하며, 피부학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 기초 화장품 조성물(화장수, 크림, 에센스, 클렌징 폼 및 클렌징 워터와 같은 세안제, 팩, 바디오일), 색조 화장품 조성물(파운데이션, 립스틱, 마스크라, 메이크업 베이스), 두발 제품 조성물(샴푸, 린스, 헤어컨디셔너, 헤어젤) 및 비누 등의 형태로 제조될 수 있다.

[243] 상기 부형제로는 예를 들어, 피부 연화제, 피부 침투 증강제, 착색제, 방향제, 유화제, 농화제 및 용매를 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는, 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 나트륨 클로라이드, 무수 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[244]

[245] 또한, 본 발명은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[246] 상기 식품 조성물은 예를 들어, 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하며, 상기 인다졸 유도체를 식품 조성물의 첨가물로 사용하는 경우, 이를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15 중량% 이하, 바

람직하게는 10 중량% 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효 성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용할 수 있다. 즉, 유효 성분의 혼합량은 예방, 건강 또는 치료 등의 각 사용 목적에 따라 적합하게 결정할 수 있다.

[247] 상기 식품 조성물의 제형은 산제, 과립제, 환, 정제, 캡슐제의 형태뿐만 아니라 일반 식품 또는 음료의 형태 어느 것이나 가능하다.

[248] 본 발명의 식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 구체적으로, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소, 조미제, 및 향미제를 포함할 수 있으며, 상기 탄수화물의 예는 포도당, 과당, 말토스, 수크로스, 올리고당, 덱스트린, 사이클로덱스트린, 자일리톨, 소르비톨, 에리트룰, 사카린, 또는 합성 향미제가 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[249]

[250] 또한, 본 발명은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 사료학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 개선용 사료 조성물을 제공한다.

[251] 상기 사료 조성물은 예를 들어, 상기 인다졸 유도체 또는 이의 사료학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하며, 본 발명에서, 용어 “사료”는 가축이 섭취하고, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미한다. 상기 사료는 사료 첨가제 또는 보조 사료를 포함할 수 있다.

[252] 상기 사료의 종류로는 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있다. 상기 사료의 비제한적인 예로는, 곡물류, 근과류, 식품 가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류 또는 곡물 부산물류 등과 같은 식물성 사료; 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질류, 동물성 플랑크톤류 또는 음식물 등과 같은 동물성 사료를 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

[253]

[254] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, “포함하다” 또는 “가지다” 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[255] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에

의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[256] 실시예의 구성 요소를 설명하는 데 있어서, 제1, 제2, A, B, (a), (b) 등의 용어를 사용할 수 있다. 이러한 용어는 그 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하기 위한 것일 뿐, 그 용어에 의해 해당 구성 요소의 본질이나 차례 또는 순서 등이 한정되지 않는다. 어떤 구성 요소가 다른 구성요소에 "연결", "결합" 또는 "접속"된다고 기재된 경우, 그 구성 요소는 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되거나 접속될 수 있지만, 각 구성 요소 사이에 또 다른 구성 요소가 "연결", "결합" 또는 "접속"될 수도 있다고 이해되어야 할 것이다.

[257]

[258] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리범위가 이러한 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[259] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[260]

[261] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

발명의 실시를 위한 형태

[262] 실시예 1. 일반적인 제조방법

[263] 실시예 1.1. 인다졸의 N-알킬화반응(절차 A)

[264] **방법 I:** DMF 중 6-니트로인다졸(1.0 당량), Cs_2CO_3 (1.5 당량)의 혼합물에 알킬 할라이드(1.1 당량)를 첨가하고, 실온에서 60°C까지 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가한 후, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 수집하고, 물로 3회 세척하고, MgSO_4 로 건조하고,

진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[265] **방법 II**: 0°C에서 무수 THF 중 6-니트로인다졸(1.0 당량), Ph_3P (1.1 당량) 및 2-치환 에탄올(1.1 당량)의 혼합물에 DIAP(diisopropyl azodicarboxylate, 1.1 당량)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 혼합물을 교반하였다. 반응 완료 후, 진공에서(*in vacuo*) 농축하여 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[266] **방법 III**: 0°C에서 DMF 중 3-메틸-6-니트로인다졸(1.0 당량) 및 Cs_2CO_3 (1.5 당량)의 혼합물에 1,3-디브로모에탄 또는 1,3-디브로모프로판(1.2 당량)을 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 반응 혼합물을 교반하고, 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조하고 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[267]

[268] 실시예 1.2. 수소화반응(절차 B)

[269] MeOH-THF 또는 MeOH의 공동-용액 중 출발 물질(1.0 당량)의 용액에 10% Pd/C를 첨가하고, 탈기하고, 수소 기체로 재충전하였다. 혼합물을 실온에서 2-4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 2회 세척하였다. 여과물을 진공에서(*in vacuo*) 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[270]

[271] 실시예 1.3. 아미드 커플링반응(절차 C)

[272] **방법 I**: 실온에서 DCM 중 카복실산(1.1 당량), HOBt(1.5 당량), 트리에틸아민(2.0 당량) 및 EDC·HCl(1.5 당량) 용액에 15시간 동안 RNH_2 (1.0 당량)을 첨가하였다. 반응 완료 후, 유기 화합물을 EtOAc로 추출하고 물로 여러 번 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[273] **방법 II**: 2M NaOH (aq)에 THF 중 RNH_2 또는 $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ (1.0 당량)을 첨가하고, 실온에서 교반한 다음, 아실 클로라이드(1.2 당량)을 한 방울씩 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 혼합물을 1M HCl(aq)로 산성화하였다. 유기 화합물을 EtOAc로 추출하고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[274] **방법 III**: DCM 중 카복실산(1.0 당량)과 촉매량의 DMF의 혼합물에 SOCl_2 (0.5 mL)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 제거하고, 반응 혼합물을 DCM에 용해하고, 0°C에서 amine(1.0 당량) 및 Et_3N (2.0 당

량)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 조 혼합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[275]

[276] 실시예 1.4. Boc 탈보호화(절차 D)

[277] 0°C에서 DCM 중 Boc-보호된 화합물의 용액에 TFA(20.0 당량)를 한 방울씩 첨가하고, 실온에서 2-4시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[278]

[279] 실시예 1.5. 환원적 아미노화반응(절차 E)

[280] 방법 I: MeOH 중 1차 아릴아민(1.0 당량), 케톤 또는 알데히드(1.0 당량)의 혼합물에 아세트산(5.0 당량)을 첨가한 다음, NaBH₃CN(3.0 당량)을 첨가하고, 40°C에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 NaHCO₃(aq)로 염기성화한 다음, DCM으로 추출하였다. 유기층을 진공에서(*in vacuo*) 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[281] 방법 II: DCM(2 mL) 중 아민(1.0 당량) 및 테트라하이드로-4H-피란-4-온(5.0 당량)의 용액에 TFA(0.1 mL)을 첨가한 다음, NaBH(OAc)₃(5.0 당량)을 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10% K₂CO₃(aq)로 중화하고, DCM으로 추출하고, 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하고, 분취 층 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[282]

[283] 실시예 1.6. 피페리딘 유도체의 제조(절차 F)

[284] 방법 I: DCM 중 EDC·HCl(1.5 당량), 테트랄산(2.0 당량), Et₃N(2.0 당량) 및 HOBt(1.5 당량)의 혼합물에 2-(피페리딘-4-일)에틸 치환된 중간체(1.0 당량)를 첨가하였다. 15시간 동안 교반 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[285] 방법 II: DCM 중 2-(피페리딘-4-일)에틸 치환된 중간체(1.0 당량)의 혼합물에 Et₃N(2.0 당량)을 첨가한 다음, 0°C에서 아크릴로일 클로라이드(2.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[286]

[287] 실시예 1.7. 피페라진 유도체의 제조(절차 G)

[288] 아세토니트릴 중 2-브로모에틸 또는 2-브로모프로필 인다졸에 N-메틸피페라진(3.0 당량)을 첨가하고, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 2회 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하

였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[289]

[290] 실시예 1.8. 페놀의 O-알킬화반응(절차 H)

[291] 방법 I: 40°C에서 DMF(4 mL) 중 ROH(1.0 당량), RX(1.5 당량), 및 K₂CO₃(2.0 당량)의 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc로 추출하고, 물로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[292] 방법 II: EtOH 중 ROH(1.0 당량) 및 20% NaOH(aq, 10 당량)의 용액에 알킬할라이드(2.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 환류 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 1M HCl(aq)로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[293] 방법 III: 실온에서 DMF(2 mL) 중 ROH(1.0 당량) 용액에 K₂CO₃(2.0 당량), KI(2.0 당량), CuI(0.05 당량) 및 RX(1.1 당량)를 15시간 동안 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고 물로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[294]

[295] 실시예 1.9. 2,2-디알킬-2H-크로멘의 제조(절차 I)

[296] 방법 I (분자내 고리화): o-자일렌(2 mL) 중 출발 물질 용액을 180°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc로 추출하고, 물로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[297] 방법 II (분자간 고리화): 에탄올 중 페놀 유도체(1.0 당량) 용액에 3-메틸-2-부테날(2.0 당량), 무수 염화칼슘(1.0 당량) 및 트리에틸아민(2.0 당량)을 첨가하고, 2시간 동안 환류시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 희석하고, EtOAc로 추출하고, MgSO₄로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[298]

[299] 실시예 1.10. 피닉 산화반응(절차 J)

[300] 0°C에서 아세토니트릴 중 알데히드(1.0 당량), 30% H₂O₂(1.0 당량) 및 NaH₂PO₄(0.2 당량)의 혼합물에 NaClO₂(1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 키텁하고, EtOAc로 추출하고, MgSO₄로

건조하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[301]

[302] 실시예 1.11. 가수분해반응(절차 K)

[303] EtOH(4 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 니트릴 유도체(1.0 당량)의 용액에 NaOH(10.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 (밀봉된 튜브에) 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl(aq)로 산성화하고, EtOAc로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[304]

[305] 실시예 1.12. 스즈키 커플링반응(절차 L)

[306] 90°C 또는 110°C에서 EtOH: H₂O(1:1) 또는 BuOH: H₂O(1:1) 중 보론산(1.0 당량), RBr(1.0 당량), K₂CO₃(3.0 당량) 및 Pd(PPh₃)₄(0.05 당량)의 혼합물을 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조 혼합물을 물에 용해하고, 셀라이트 통해 여과하였다. 여과물을 포름산을 이용하여 pH 3으로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[307]

[308] 실시예 1.13. 벤질 탈보호화(절차 M)

[309] DCM 중 RBn의 용액에 1-클로로에틸 클로로포르메이트(1.0 당량)을 첨가하고, 1시간 동안 환류하였다. NaHCO₃(aq)를 첨가하여 반응을 완료하고, DCM으로 추출하고, MgSO₄로 건조하고, 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[310]

[311] 실시예 1.14. 프탈이미드 탈보호화(절차 N)

[312] EtOH 중 RPhth(1.0 당량)의 용액에 히드라진 수화물(5.0 당량)에 첨가하고, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 고체 잔류물을 여과하고, 여과물을 진공에서(*in vacuo*) 농축하였다. 잔류물은 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[313]

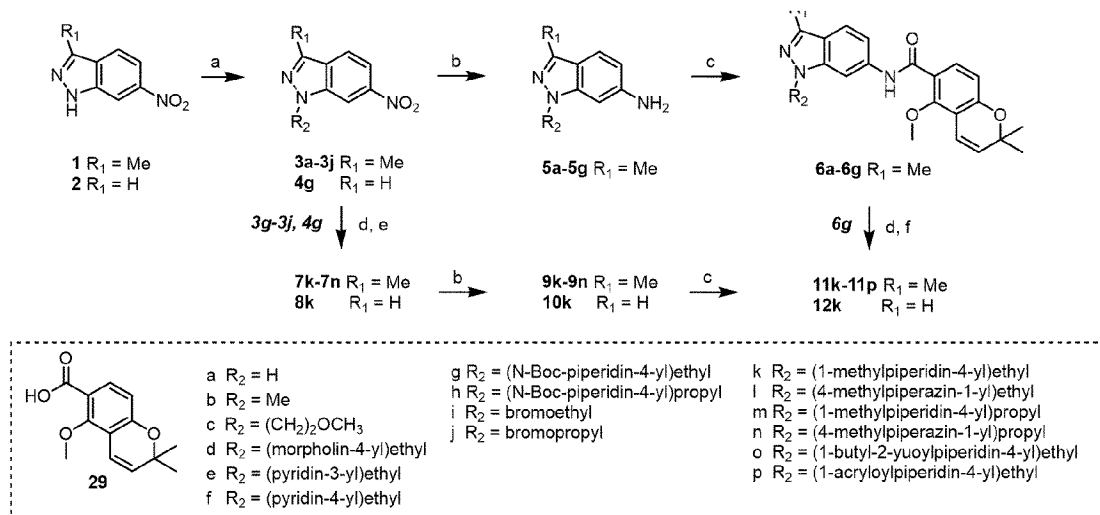
[314] 실시예 2. 6-아미노인다졸 유도체의 제조

[315] 6-아미노인다졸 유도체의 제조방법을 하기 반응식 1에 나타내었다. 이 때, (a) [방법 A] RX, Cs₂CO₃, DMF, 실온, 15시간; [방법 B] ROH, DEAD, Ph₃P, THF, 실온, 15시간; (b) H₂, 10% Pd/C, THF-MeOH, 실온, 2시간; (c) **29**, EDC·HCl, HOBT, Et₃N, DCM, 실온, 15시간; (d) TFA, DCM, 실온, 3시간; (e) **7k**, **8k** 및 **7m**의 경우, [방법 A] (i) (HCHO)_n, ZnCl₂, MC, (ii) NaBH₄; **7l**, **7n**의 경우, [방법 B] 1-메틸피페라진, K₂CO₃, CH₃CN, 70°C, 3시간; (f) **11o**의 경우, [방법 A] RCl, Et₃N, MC, 0°C에서 실온으

로, 3시간; **11p**의 경우, [방법 B] RCOOH, EDC·HCl, HOBt, Et₃N, MC, 실온, 15시간.

[316] [반응식 1]

[317]



[318]

[319] 실시예 2.1. 5-메톡시-2,2-디메틸-*N*-(3-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-1, 6a)의 제조

[320] 실시예 2.1.1. 3-Methyl-1*H*-indazol-6-amine(5a)의 제조

[321] 절차 B를 이용하여 화합물 1로부터 수율 98%로 붉은 고체의 화합물 5a를 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 8.55 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.40 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.55, 1.65 Hz, 1H), 3.36 (brs, 2H), 2.39 (s, 3H).

[322] 실시예 2.1.2. 5-methoxy-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carbaldehyde(24)의 제조

[323] 절차 I-방법 II 및 절차 A-방법 I을 이용하여 화합물 21로부터 아이오도메탄을 이용하여 수율 60%로 연노랑 오일의 화합물 24를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

[324] 실시예 2.1.3. 5-methoxy-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxylic acid(29)의 제조

[325] 절차 J을 이용하여 화합물 24로부터 수율 69%로 흰색 고체의 화합물 29를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.61 (br s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

[326] 실시예 2.1.4. 5-Methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(3-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(6a)의 제조

[327] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 5a 및 화합물 29로부터 수율 81%로 흰색 고체의 화합물 6a를 제조하였다. mp 244-245°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

9.95 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.65$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.70$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.46 (s, 6H). ESI-MS $[M+H]^+$ 364.

[328]

[329] 실시예 2.2. *N*-(1,3-디메틸-1*H*-인다졸-6-일)-5-메톡시-2,2-디메틸-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-2, 6b)의 제조

[330] 실시예 2.2.1. 1,3-Dimethyl-6-nitro-1*H*-indazole(3b)의 제조

[331] 절차 A-방법 I을 이용하여 화합물 1 및 아이도에탄으로부터 수율 62%로 노랑 고체의 화합물 3b를 제조하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.58 (dd, $J = 1.83$, 0.75 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 9.15$, 2.01 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 9.15$, 0.57 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

[332] 실시예 2.2.2. 1,3-Dimethyl-1*H*-indazol-6-amine(5b)의 제조

[333] 절차 B를 이용하여 화합물 3b로부터 수율 92%로 불그스름한 고체의 화합물 5b를 제조하였다. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 5.52-6.50 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (brs. 2H), 2.46 (s, 3H).

[334] 실시예 2.2.3. *N*-(1,3-dimethyl-1*H*-indazol-6-yl)-5-methoxy-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(6b)의 제조

[335] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 5b 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 87%로 흰색 고체의 화합물 6b를 제조하였다. mp 166-167°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 1.28$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.56$, 1.68 Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.68$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.46 (s, 6H). ESI-MS $[M+H]^+$ 378.

[336]

[337] 실시예 2.3. 5-메톡시-*N*-(1-(2-메톡시에틸)-3-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-2,2-디메틸-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-3, 6c)의 제조

[338] 실시예 2.3.1. 1-(2-Methoxyethyl)-3-methyl-6-nitro-1*H*-indazole(3c)의 제조

[339] 절차 A-방법 I을 이용하여 화합물 1 및 2-bromoethyl methyl ether로부터 수율 42%로 노랑 고체의 화합물 3c를 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

[340] 실시예 2.3.2. 1-(2-Methoxyethyl)-3-methyl-1*H*-indazol-6-amine(5c)의 제조

[341] 절차 B를 이용하여 상기 화합물 3c로부터 수율 95%로 불그스름한 고체의 화합물 5c를 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54-6.50 (m, 2H), 4.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.82 (brs. 2H), 3.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

- [342] 실시예 2.3.3. 5-Methoxy- *N* -(1-(2-methoxyethyl)-3-methyl-1 *H* -indazol-6-yl)-2,2-dimethyl-2 *H* -chromene-6-carboxamide(6c)의 제조
- [343] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 5c 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 73%로 흰색 고체의 화합물 6c를 제조하였다. mp 113-114°C ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). ESI-MS [M+H]⁺ 422.
- [344]
- [345] 실시예 2.4. 5-메톡시-2,2-디메틸- *N* -(3-메틸-1-(2-모폴리노에틸)-1 *H* -인다졸-6-일)-2 *H* -크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-4, 6d)의 제조
- [346] 실시예 2.4.1. 4-(2-(3-Methyl-6-nitro-1 *H* -indazol-1-yl)ethyl)morpholine(3d)의 제조
- [347] 절차 A-방법 II를 이용하여 화합물 1 및 4-(2-hydroxyethyl)morpholine로부터 수율 61%로 노랑 고체의 화합물 3d를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.64 (br, 4H), 2.84 (t-like, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.50 (br, 4H).
- [348] 실시예 2.4.2. 3-Methyl-1-(2-morpholinoethyl)-1 *H* -indazol-6-amine(5d)의 제조
- [349] 절차 B를 이용하여 상기 화합물 3d로부터 수율 91%로 갈색 고체의 화합물 5d를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 4.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (brs, 1H), 3.72 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.85 (br, 2H), 2.55 (br, 4H), 2.46 (s, 3H).
- [350] 실시예 2.4.3. 5-Methoxy-2,2-dimethyl- *N* -(3-methyl-1-(2-morpholinoethyl)-1 *H* -indazol-6-yl)-2 *H* -chromene-6-carboxamide(6d)의 제조
- [351] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 5d 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 88%로 흰색 고체의 화합물 6d를 제조하였다. mp 89-90°C ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53-2.51 (m, 6H), 1.45 (s, 6H). ESI-MS [M+H]⁺ 477.
- [352]
- [353] 실시예 2.5. 5-메톡시-2,2-디메틸- *N* -(3-메틸-1-(2-(피리딘-3-일)에틸)-1 *H* -인다졸-6-일)-2 *H* -크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-5, 6e)의 제조
- [354] 실시예 2.5.1. 3-Methyl-6-nitro-1-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-1 *H* -indazole(3e)의 제조

- [355] 절차 A-방법 II를 이용하여 화합물 **1** 및 2-(pyridine-3-yl)ethanol로부터 수율 73%로 노랑 고체의 화합물 **3e**를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.55-7.43 (1H, mix), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).
- [356]
- [357] 실시예 2.5.2. 3-Methyl-1-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-amine(**5e**)의 제조
- [358] 절차 B를 이용하여 상기 화합물 **3e**로부터 수율 92%로 갈색 고체의 화합물 **5e**를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (brs, 2H), 3.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).
- [359] 실시예 2.5.3. 5-Methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(3-methyl-1-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(**6e**)의 제조
- [360] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 **5e** 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 **29**로부터 수율 80%로 흰색 고체의 화합물 **6e**를 제조하였다. mp 119-120°C ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.48 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). ESI-MS [M+H]⁺ 469.
- [361]
- [362] 실시예 2.6. 5-메톡시-2,2-디메틸-*N*-(3-메틸-1-(2-(피리딘-4-일)에틸)-1*H*-인다졸-6-일)-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-6, **6f**)의 제조
- [363] 실시예 2.6.1. 3-Methyl-6-nitro-1-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazole(**3f**)의 제조
- [364] 절차 A-방법 II를 이용하여 화합물 **1** 및 2-(pyridine-4-yl)ethanol로부터 수율 67%로 노랑 고체의 화합물 **3f**를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.44 (dd, *J* = 4.8, 1.6Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).
- [365] 실시예 2.6.2. 3-Methyl-1-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-amine(**5f**)의 제조
- [366] 절차 B를 이용하여 상기 화합물 **3f**로부터 수율 90%로 붉은 고체의 화합물 **5f**를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.45 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.50 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H).

- [367] 실시예 2.6.3. 5-Methoxy-2,2-dimethyl- *N* -(3-methyl-1-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-6-yl)-2 *H* -chromene-6-carboxamide(6f)의 제조
- [368] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 5f 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 89%로 흰색 고체의 화합물 6f를 제조하였다. mp 150-151°C ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). ESI-MS [M+H]⁺ 469.
- [369]
- [370] 실시예 2.7. 5-메톡시-2,2-디메틸-*N*-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1*H*-인다졸-6-일)-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-7, 11k)의 제조
- [371] 실시예 2.7.1. *tert* -butyl 4-(2-(3-methyl-6-nitro-1 *H* -indazol-1-yl)ethyl) piperidine-1-carboxylate(3g)의 제조
- [372] 절차 A-방법 I을 이용하여 화합물 1 및 *tert*-butyl 4-(2-bromoethyl)piperidine-1-carboxylate으로부터 수율 63%로 노랑 고체의 화합물 3g을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (dd, *J* = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.73 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.01 (qd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 2H).
- [373] 실시예 2.7.2. 3-Methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-6-nitro-1 *H* -indazole(7k)의 제조
- [374] 절차 D 및 절차 E-방법 I을 이용하여 상기 화합물 3g로부터 수율 84%로 노랑 고체의 화합물 7k를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.89-1.84 (m, 4H), 1.73 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.35 (qd, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 2H), 1.29-1.21 (m, 1H).
- [375] 실시예 2.7.3. 3-Methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-6-amine(9k)의 제조
- [376] 절차 B를 이용하여 상기 화합물 7k로부터 수율 98%로 갈색 고체의 화합물 9k를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.79 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.88-1.70 (m, 6H), 1.36-1.20 (m, 3H).
- [377] 실시예 2.7.4. 5-Methoxy-2,2-dimethyl- *N* -(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-6-yl)-2 *H* -chromene-6-carboxamide(11k)의 제조
- [378] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 9k 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 83%로 흰색 고체의 화합물 11k를 제조하였다. mp 103-104°C ¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.90 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.98 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.86 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.46-1.32 (m, 3H). ESI-MS [M+H]⁺ 491.

[379]

[380] 실시예 2.8. 5-메톡시-2,2-디메틸-*N*-(3-메틸-1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1*H*-인다졸-6-일)-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-8, 11l)의 제조

[381] 실시예 2.8.1. 1-(2-bromoethyl)-3-methyl-6-nitro-1*H*-indazole(3i)의 제조

[382] 절차 A-방법 III을 이용하여 화합물 1 및 1,2-dibromoethane로부터 수율 49%로 무색 오일의 화합물 3i를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).

[383] 실시예 2.8.2. 3-Methyl-1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-6-nitro-1*H*-indazole(7l)의 제조

[384] 절차 G를 이용하여 상기 화합물 3i로부터 수율 97%로 노르스름한 고체의 화합물 7l을 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (brs, 4H), 2.40 (brs, 4H), 2.25 (s, 3H).

[385] 실시예 2.8.3. 3-Methyl-1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-amine(9l)의 제조

[386] 절차 B를 이용하여 상기 화합물 7l로부터 수율 94%로 갈색 고체의 화합물 9l을 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52-6.48 (m, 2H), 4.29 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (br, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (br, 4H), 2.27 (s, 3H).

[387] 실시예 2.8.4. 5-Methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(3-methyl-1-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(11l)의 제조

[388] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 9l 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 78%로 흰색 고체의 화합물 11l을 제조하였다. mp 90-91°C ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (br, 8H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.46 (s, 6H). ESI-MS [M+H]⁺ 490.

[389]

[390] 실시예 2.9. 5-메톡시-2,2-디메틸-*N*-(3-메틸-1-(3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로필)-1*H*-이소인돌-6-일)-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-9, 11m)의 제조

- [391] 실시예 2.9.1. *tert*-butyl 4-(3-(3-methyl-6-nitro-1 *H*-indazol-1-yl)propyl)piperidine-1-carboxylate(3h)의 제조
- [392] 절차 A-방법 I을 이용하여 화합물 1 및 *tert*-butyl 4-(3-bromopropyl)piperidine-1-carboxylate로부터 수율 67%로 노랑 고체의 화합물 3h를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 5H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.63 - 1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.10 - 0.98 (m, 2H).
- [393] 실시예 2.9.2. 3-methyl-1-(3-(1-methylpiperidin-4-yl)propyl)-6-nitro-1 *H*-indazole(7m)의 제조
- [394] 절차 D 및 절차 E-방법 I을 이용하여 상기 화합물 3h로부터 수율 84%로 노랑 고체의 화합물 7m을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.48 (dd, *J* = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.24 - 1.09 (m, 5H).
- [395] 실시예 2.9.3. 3-methyl-1-(3-(1-methylpiperidin-4-yl)propyl)-1 *H*-indazol-6-amine(9m)의 제조
- [396] 절차 B를 이용하여 상기 화합물 7m으로부터 수율 91%로 연빨강 고체의 화합물 9m을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (dt, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 4H), 1.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.17 - 0.96 (m, 5H).
- [397] 실시예 2.9.4. 5-methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(3-methyl-1-(3-(1-methylpiperidin-4-yl)propyl)-1 *H*-isoindol-6-yl)-2 *H*-chromene-6-carboxamide(11m)의 제조
- [398] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 9m 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 89%로 흰색 고체의 화합물 11m을 제조하였다. mp 62-63°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.91 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.42 - 1.25 (m, 5H). FAB-MS [M+H]⁺ 503.
- [399]
- [400] 실시예 2.10. 5-메톡시-2,2-디메틸-*N*-(3-메틸-1-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)-1 *H*-인다졸-6-일)-2 *H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-10, 11n)의 제조
- [401] 실시예 2.10.1. 1-(3-bromopropyl)-3-methyl-6-nitro-1 *H*-indazole(3j)의 제조
- [402] 절차 A-방법 III을 이용하여 화합물 1 및 1,3-dibromopropane로부터 수율 45%로 무색 오일의 화합물 3j를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J* = 1.6

Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H).

[403] 실시예 2.10.2. 3-methyl-1-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)-6-nitro-1 *H* -indazole(7n)의 제조

[404] 절차 G를 이용하여 상기 화합물 3j로부터 수율 91%로 무색 오일의 화합물 7n을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.70 - 2.25 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.08 (p, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[405] 실시예 2.10.3. 3-methyl-1-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)-1 *H* -indazol-6-amine(9n)의 제조

[406] 절차 B를 이용하여 상기 화합물 7n으로부터 수율 96%로 연빨강 고체의 화합물 9n을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.45 - 2.12 (m, 11H), 2.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.82 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H).

[407] 실시예 2.10.4. 5-methoxy-2,2-dimethyl- *N* -(3-methyl-1-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)-1 *H* -indazol-6-yl)- 2*H* -chromene-6-carboxamide(11n)의 제조

[408] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 9n 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 57%로 흰색 고체의 화합물 11n을 제조하였다. mp 88-89°C ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.50 - 2.02 (m, 8H), 2.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.89 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.38 (s, 6H). FAB-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504.

[409]

[410] 실시예 2.11. *N* -(1-(2-(1-(부트-2-이노일)피페리딘-4-일)에틸)-3-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-5-메톡시-2,2-디메틸- 2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-11, 11o)의 제조

[411] 실시예 2.11.1. *tert* -butyl 4-(2-(6-amino-3-methyl-1 *H* -indazol-1-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylate(5g)의 제조

[412] 절차 B를 이용하여 실시예 2.7.1.에 따라 제조한 3g로부터 수율 99%로 흰색 고체의 화합물 5g를 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 10H), 1.20 - 1.09 (m, 2H).

- [413] 실시예 2.11.2. *tert*-butyl 4-(2-(6-(5-methoxy-2,2-dimethyl-2 *H*-chromene-6-carboxamido)-3-methyl-1 *H*-indazol-1-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylate(**6g**)의 제조
- [414] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 **5g**로부터 수율 53%로 흰색 고체의 화합물 **6g**를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.88 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.43 (s, 10H), 1.22 - 1.12 (m, 2H).
- [415] 실시예 2.11.3. *N*-(1-(2-(1-(but-2-ynoyl)piperidin-4-yl)ethyl)-3-methyl-1 *H*-indazol-6-yl)-5-methoxy-2,2-dimethyl-2 *H*-chromene-6-carboxamide(**11o**)의 제조
- [416] 절차 D 및 절차 F-방법 I를 이용하여 상기 화합물 **6g**로부터 수율 26%로 흰색 고체의 화합물 **11o**를 제조하였다. mp 71-72°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.94 - 1.71 (m, 4H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.24 - 1.10 (m, 2H). FAB-MS [M+H]⁺ 541.
- [417]
- [418] 실시예 2.12. *N*-(1-(2-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)에틸)-3-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-5-메톡시-2,2-디메틸-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-12, **11p**)의 제조
- [419] 절차 D 및 절차 F-방법 II을 이용하여 실시예 2.11.2.에 따라 제조한 **6g**로부터 수율 65%로 흰색 고체의 화합물 **11p**를 제조하였다. mp 69-70°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.52 (m, 2H), 6.23 (dd, *J* = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.58 - 1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.23 - 1.15 (m, 2H). FAB-MS [M+H]⁺ 529.
- [420]
- [421] 실시예 2.13. 5-메톡시-2,2-디메틸-*N*-(1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1*H*-인다졸-6-일)-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-13, **12k**).
- [422] 실시예 2.13.1. *tert*-butyl 4-(2-(6-nitro-1 *H*-indazol-1-yl)ethyl)piperidine-1-carboxylate(**4g**)의 제조
- [423] 절차 A-방법 I을 이용하여 화합물 **2** 및 *tert*-butyl 4-(2-bromoethyl)piperidine-1-carboxylate로부터 수율 47%로 노랑 고체의 화합물 **4g**를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.83

(dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 1.91 (q, $J = 7.0, 6.6$ Hz, 2H), 1.47 - 1.41 (m, 10H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.27 - 1.12 (m, 2H).

[424] 실시예 2.13.2. 1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-6-nitro-1*H*-indazole(8k)의 제조

[425] 절차 D 및 절차 E-방법 I을 이용하여 상기 화합물 4g로부터 수율 58%로 노랑 고체의 화합물 8k를 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 - 8.35 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.9, 0.7$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.03 - 2.85 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.94 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 1H).

[426] 실시예 2.13.3. 1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-amine(10k)의 제조

[427] 절차 B를 이용하여 상기 화합물 8k로부터 수율 92%로 연빨강 고체의 화합물 10k를 제조하였다. ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.51 (dt, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.83 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 1H).

[428] 실시예 2.13.4. 5-methoxy-2,2-dimethyl-*N*-(1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(12k)의 제조

[429] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 10k 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 52%로 흰색 고체의 화합물 12k를 제조하였다. mp 78-79°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.86 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 1H). FAB-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 475$.

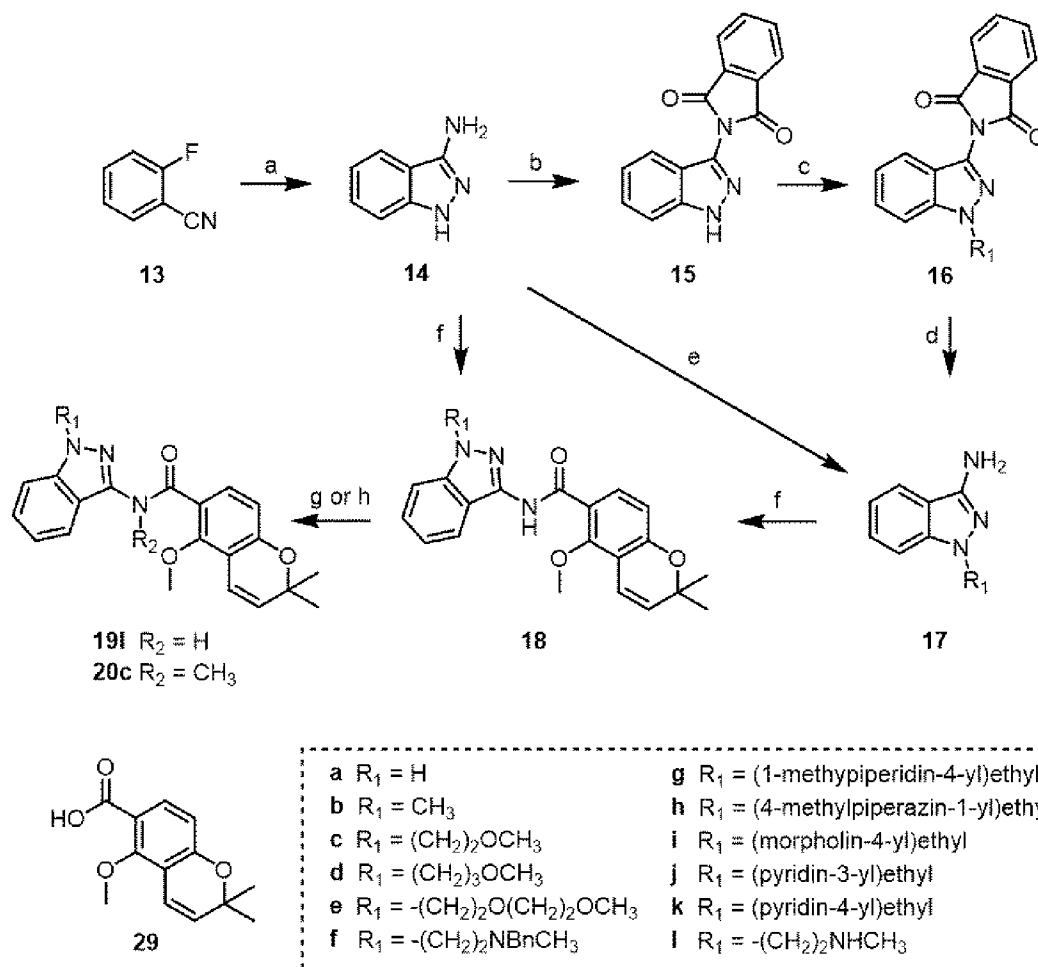
[430]

[431] 실시예 3. 3-아미노인다졸 유도체의 제조

[432] 3-아미노인다졸 유도체의 제조방법을 하기 반응식 2에 나타내었다. 이 때, (a) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, *t*-BuOH, 환류, 18시간; (b) phthalic anhydride, 1,4-dioxane, 환류, 15시간; (c) Alkyl halide, Cs_2CO_3 , DMF, 60°C 4시간; (d) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, 실온, 15시간; (e) 17k의 경우, 4-vinylpyridine, K_3PO_4 , H_2O , microwave 180°C 20분. (f) i) 29, $(\text{COCl})_2$, DMF, THF, 실온, 2시간, ii) amine, TEA, DCM, 실온, 1시간 또는 -20°C 4시간; (g) ACE-Cl, DCM, -5°C 2시간; (h) NaH, THF, CH_3I , 0°C에서 실온으로, 4시간.

[433] [반응식 2]

[434]



[435] 실시예 3.1. *N*-(1*H*-인다졸-3-일)-5-메톡시-2,2-디메틸-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-14, 18a)의 제조

[436] 실시예 3.1.1. 1*H*-indazol-3-amine(14)의 제조

[437] *t*-BuOH 중 2-플루오로아닐린(1.0 당량) 및 히드라진 일수화물(1.05 당량)의 혼합물을 밤새 가열하여 환류하였다. 반응 완료 후, 저압에서 *t*-BuOH를 제거하였다. 잔류물에 물을 첨가하고, 여과하고, 물로 세척하였다. 여과물을 수집하고, 에틸 아테세티드로 2회 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 농축하였다. 고체를 합하고 다음 단계를 위해 보관하였다(86%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, *J* = 7.04 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 6.98 (ddd, *J* = 7.92, 5.84, 1.88 Hz, 1H).

[438] 실시예 3.1.2. 2-(1*H*-indazol-3-yl)isoindoline-1,3-dione(15)의 제조

[439] 1,4-디옥산 중 상기 화합물 14의 용액에 화학량론적 양의 프탈이미드를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 가열 환류시켰다. 그 다음, 혼합물을 진공 하에 증발시키고, 잔류 고체를 수집하고, 헥산으로 세척하고, 건조하여 회백색 고체를 수득하였다(수율 89%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05-7.99 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H).

- [440] 실시예 3.1.3. *N*-(1*H*-indazol-3-yl)-5-methoxy-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(**18a**)의 제조
- [441] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 **15** 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 **29**로부터 수율 86%로 흰색 고체의 화합물 **18a**를 제조하였다. mp 222-223°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.31 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.72 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.44 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.64 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.68 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). ESI-MS [M+H]⁺ 350.
- [442]
- [443] 실시예 3.2. 5-메톡시-*N*,2,2-트리메틸-*N*-(1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-15, **18b**)의 제조
- [444] 실시예 3.2.1. 2-(1-Methyl-1*H*-indazol-3-yl)isoindoline-1,3-dione(**16b**)의 제조
- [445] 절차 A-방법 I을 이용하여 실시예 3.1.2.에 따라 제조한 **15** 및 아이오도메탄으로부터 수율 51%로 흰색 고체의 화합물 **16b**를 제조하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.98 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44-7.43 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.13 (s, 3H).
- [446] 실시예 3.2.2. 1-Methyl-1*H*-indazol-3-amine(**17b**)의 제조
- [447] 절차 N을 이용하여 상기 화합물 **16b**로부터 수율 87%로 갈색 고체의 화합물 **17b**를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.07 (brs, 2H), 3.91 (s, 3H).
- [448] 실시예 3.2.3. 5-Methoxy-*N*,2,2-trimethyl-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-3-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(**18b**)의 제조
- [449] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 **17b** 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 **29**로부터 수율 92%로 흰색 고체의 화합물 **18b**를 제조하였다. mp 103-104°C ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.10 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.65 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.85 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.55 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.35 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.70 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 10.05 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.46 (s, 6H). ESI-MS [M+H]⁺ 364.
- [450]
- [451] 실시예 3.3. 5-메톡시-*N*-(1-(2-메톡시에틸)-1*H*-인다졸-3-일)-2,2-디메틸-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-16, **18c**)의 제조
- [452] 실시예 3.3.1. 2-(1-(2-Methoxyethyl)-1*H*-indazol-3-yl)isoindoline-1,3-dione(**16c**)의 제조
- [453] 절차 A-방법 I을 이용하여 실시예 3.1.2.에 따라 제조한 **15** 및 2-bromoethyl methyl ether로부터 수율 67%로 흰색 고체의 화합물 **16c**를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 9.2, 0.8 Hz,

2H), 7.42 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H).

[454] 실시예 3.3.2. 1-(2-Methoxyethyl)-1*H*-indazol-3-amine(17c)의 제조

[455] 절차 N을 이용하여 상기 화합물 16c로부터 수율 75%로 갈색 고체의 화합물 17c를 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.51 (dt, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.00 (ddd, $J = 8.0, 6.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.03 (brs, 2H), 3.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H).

[456] 실시예 3.3.3. 5-Methoxy-*N*-(1-(2-methoxyethyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(18c)의 제조

[457] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 17c 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 76%로 흰색 고체의 화합물 18c를 제조하였다. mp 92-93°C ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.07 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.12 (ddd, $J = 8.4, 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.50 (s, 6H). ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.

[458]

[459] 실시예 3.4. 5-메톡시-*N*-(1-(3-메톡시프로필)-1*H*-인다졸-3-일)-2,2-디메틸-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-17, 18d)의 제조

[460] 실시예 3.4.1. 2-(1-(3-Methoxypropyl)-1*H*-indazol-3-yl)isoindoline-1,3-dione(16d)의 제조

[461] 절차 A-방법 I을 이용하여 실시예 3.1.2.에 따라 제조한 15 및 3-bromopropyl methyl ether로부터 수율 42%로 흰색 고체의 화합물 16d를 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.99 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.21 (quintet, $J = 6.0$ Hz, 2H).

[462] 실시예 3.4.2. 1-(3-Methoxypropyl)-1*H*-indazol-3-amine(17d)의 제조

[463] 절차 N을 이용하여 상기 화합물 16d로부터 수율 71%로부터 갈색 고체의 화합물 17d를 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.10 (brs, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.05 (quintet, $J = 6.0$ Hz, 2H).

[464] 실시예 3.4.3. 5-Methoxy-*N*-(1-(3-methoxypropyl)-1*H*-indazol-3-yl)-2,2-dimethyl-2*H*-chromene-6-carboxamide(18d)의 제조

[465] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 17d 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 65%로 흰색 고체의 화합물 18d를 제조하였다. mp 95-97°C ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),

- 7.37-7.36 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.14 (quintet, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.47 (s, 6H). ESI-MS $[M+H]^+$ 422.
- [466]
- [467] 실시예 3.5. 5-메톡시-N-(1-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-인다졸-3-일)-2,2-디메틸-2H-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-18, 18e)의 제조
- [468] 실시예 3.5.1. 2-(1-(2-(2-Methoxyethoxy)ethyl)-1 H -indazol-3-yl)isoindoline-1,3-dione(16e)의 제조
- [469] 절차 A-방법 I을 이용하여 실시예 3.1.2.에 따라 제조한 15 및 1-bromo-2-(2-methoxyethoxy)ethane로부터 수율 34%로 흰색 고체의 화합물 16e를 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.97 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.55- 3.52 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).
- [470] 실시예 3.5.2. 1-(2-(2-Methoxyethoxy)ethyl)-1 H -indazol-3-amine(17e)의 제조
- [471] 절차 N을 이용하여 상기 화합물 16e로부터 수율 67%로 갈색 고체의 화합물 17e를 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.49 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.01-7.92 (m, 1H), 4.33 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).
- [472] 실시예 3.5.3. 5-Methoxy- N -(1-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-1 H -indazol-3-yl)-2,2-dimethyl-2 H -chromene-6-carboxamide(18e)의 제조
- [473] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 17e 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 64%로 흰색 고체의 화합물 18e를 제조하였다. mp 104-105°C ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.47 (s, 6H). ESI-MS $[M+H]^+$ 452.
- [474]
- [475] 실시예 3.6. 5-메톡시-2,2-디메틸-N-(1-(2-(메틸아미노)에틸)-1H-인다졸-3-일)-2H-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-19, 19l)의 제조
- [476] 절차 M을 이용하여 화합물 18f로부터 수율 56%로 흰색 고체의 화합물 19l을 제조하였다. mp 92-93°C ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.08 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.46 (s, 6H). ESI-MS $[M+H]^+$ 407.

[477]

[478] 실시예 3.7. 5-메톡시-2,2-디메틸-N-(1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-3-일)-2H-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-20, 18g).

[479]

절차 C-방법 I을 이용하여 화합물 17g 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 흰색 고체의 화합물 18g를 제조하였다. mp 97-98°C ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.91-1.82 (m., 4H), 1.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.42-1.26 (m, 3H). ESI-MS [M+H]⁺ 475.

[480]

[481] 실시예 3.8. 5-메톡시-2,2-디메틸-N-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1H-인다졸-3-일)-2H-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-21, 18h).

[482]

절차 C-방법 I을 이용하여 화합물 17h 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 흰색 고체의 화합물 18h를 제조하였다. mp 102-103°C ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 10Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.58-2.42 (brm, 8H), 2.28 (s, 3H), 1.46 (s, 6H). ESI-MS [M+H]⁺ 476.

[483]

[484] 실시예 3.9. 5-메톡시-2,2-디메틸-N-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-인다졸-3-일)-2H-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-22, 18i)의 제조

[485]

실시예 3.9.1. 2-(1-(2-Morpholinoethyl)-1 *H* -indazol-3-yl)isoindoline-1,3-dione(16i)의 제조

[486]

절차 A-방법 I을 이용하여 실시예 3.1.2.에 따라 제조한 15 및 4-(2-bromoethyl)morpholine로부터 수율 61%로 흰색 고체의 화합물 16i를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.95 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (br, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.61 (br, 2H), 3.71 (br, 4H), 2.98 (br, 2H), 2.56 (br, 4H).

[487]

실시예 3.9.2. 1-(2-Morpholinoethyl)-1 *H* -indazol-3-amine(17i)의 제조

[488]

절차 N을 이용하여 상기 화합물 16i로부터 수율 71%로 갈색 고체의 화합물 17i를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d-like, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (br, 2H), 4.04 (br, 2H), 3.70 (br, 4H), 2.85 (br, 2H), 2.55 (br, 4H).

[489]

실시예 3.9.3. 5-Methoxy-2,2-dimethyl- *N* -(1-(2-morpholinoethyl)-1 *H* -indazol-3-yl)-2 *H* -chromene-6-carboxamide(18i)의 제조

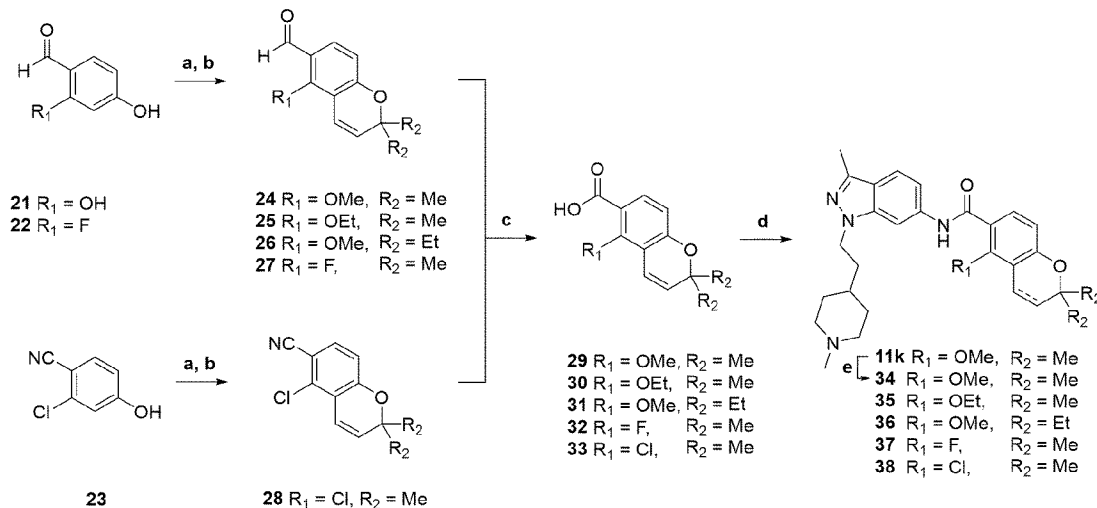
- [490] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 **17i** 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 **29**로부터 수율 85%로 흰색 고체의 화합물 **18i**를 제조하였다. mp 84-85°C ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.09 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 1.46 (s, 6H). ESI-MS [M + H]⁺ 463.
- [491]
- [492] 실시예 3.10. 5-메톡시-2,2-디메틸-N-(1-(2-(피리딘-3-일)에틸)-1H-인다졸-3-일)-2H-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-23, **18j**)의 제조
- [493] 실시예 3.10.1. 2-(1-(2-(Pyridin-3-yl)ethyl)-1 H -indazol-3-yl)isoindoline-1,3-dione(**16j**)의 제조
- [494] 절차 A-방법 I을 이용하여 실시예 3.1.2.에 따라 제조한 **15** 및 2-(pyridin-3-yl)ethyl 4-methylbenzenesulfonate로부터 수율 67%로 회백색 고체의 화합물 **16j**를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 3., 6 Hz, 1H), 8.03=7.99 (m, 2H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).
- [495] 실시예 3.10.2. 1-(2-(Pyridin-3-yl)ethyl)-1 H -indazol-3-amine(**17j**)의 제조
- [496] 절차 N을 이용하여 상기 화합물 **16j**로부터 수율 87%로 갈색 고체의 화합물 **17j**를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41-8.38 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dt, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 4.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.08 (brs, 2H), 3.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).
- [497] 실시예 3.10.3. 5-Methoxy-2,2-dimethyl- N -(1-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-1 H -indazol-3-yl)-2 H -chromene-6-carboxamide(**18j**)의 제조
- [498] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 **17j** 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 **29**로부터 수율 89%로 흰색 고체의 화합물 **18j**를 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.12 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dt-like, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H). ESI-MS [M + H]⁺ 455.
- [499]
- [500] 실시예 3.11. 5-메톡시-2,2-디메틸-N-(1-(2-(피리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-3-일)-2H-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-24, **18k**)의 제조
- [501] 실시예 3.11.1. 1-(2-(Pyridin-4-yl)ethyl)-1 H -indazol-3-amine(**17k**)의 제조

- [502] 물 중 3-아미노인다졸(1.0 당량), 인산칼륨(2.0 당량), 4-비닐피리딘(1.5 당량) 및 TBAB(20 mol%)의 혼합물을 자기 교반 막대가 있는 유리 마이크로웨이브 바이알에 넣었다. 상기 바이알을 전자레인지에서 180°C, 20분동안 처리하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/n-헥산(1/2)을 용리액으로 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 수율 56%로 회백색 고체를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41 (br, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.08-6.95 (m, 3H), 4.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).
- [503] 실시예 3.11.2. 5-Methoxy-2,2-dimethyl- *N* -(1-(2-(pyridin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-3-yl)-2 *H* -chromene-6-carboxamide(18k)의 제조
- [504] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 17k 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 수율 93%로 흰색 고체의 화합물 18k를 제조하였다. mp 68-69°C ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.11 (s, 1H), 8.46 (br, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 4H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H). ESI-MS [M+H]⁺ 455.
- [505]
- [506] 실시예 3.12. 5-메톡시-*N*-(1-(2-메톡시에틸)-1*H*-인다졸-3-일)-*N*,2,2-트리메틸-2*H*-크로멘-6-카복사미드(화학식 1-25, 20c)의 제조
- [507] 절차 C-방법 I을 이용하여 실시예 3.3.2.에 따라 제조한 17c 및 실시예 2.1.3.에 따라 제조한 29로부터 화합물 18c를 수득하였다. 0°C, 질소 가스 존재 하에서 무수 THF 중 화합물 18c의 용액에 NaH(1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 아이오도메탄(3.0 당량)을 한 번에 첨가하였다. 얼음욕조를 제거한 후, 혼합물을 실온에서 추가적으로 4시간 동안 교반하였다. 다음으로, 반응물을 물로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO₄로 건조하고, 농축하고, 에틸 아세테이트/헥산(1/1)을 용리제로 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 20c(흰색 고체, 수율 94%)를 수득하였다. mp 78-79°C ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). ESI-MS [M+H]⁺ 422.
- [508]
- [509] 실시예 4. 2-크로멘-6-카복실산 유도체의 제조
- [510] 2-크로멘-6-카복실산 유도체의 제조방법을 하기 반응식 3에 나타내었다. 이 때, (a) [방법 A] 3-methyl-2-butenal, CaCl₂, Et₃N, EtOH, 환류, 2시간; [방법 B] (i) R₂C(OH)CCH, *conc.* HCl, CuCl, Cu, CaCl₂, 0°C 1시간, (ii) CuI, K₂CO₃, KI, DMF, 실온,

15시간 (iii) *o*-xylene, 180°C 1시간; (b) **24**, **25**의 경우, RI, K₂CO₃, DMF, 40°C 3시간; (c) **29-32**의 경우, [방법 A] 27% H₂O₂(aq), NaClO₂, NaH₂PO₄, CH₃CN, 0°C 2시간, **33**의 경우, [방법 B] NaOH, EtOH, H₂O, 120°C 2시간; (d) **9k**, EDC.HCl, HOBT, Et₃N, MC, 실온, 15시간; (e) H₂, 10% Pd/C, MeOH, 실온, 3시간.

[511] [반응식 3]

[512]



[513]

[514] 실시예 4.1. 5-메톡시-2,2-디메틸-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)크로만-6-카르복사미드(화학식 1-26, 34)의 제조

[515] 절차 B를 이용하여 실시예 2.7.4.에 따라 제조한 **11k**로부터 수율 99%로 흰색 고체의 화합물 **34**를 제조하였다. mp 74-75°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 6H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.34 - 1.30 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 491.

[516]

[517] 실시예 4.2. 5-에톡시-2,2-디메틸-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-2H-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-27, 35)의 제조

[518] 실시예 4.2.1. 5-ethoxy-2,2-dimethyl-2H-chromene-6-carbaldehyde(**25**)의 제조

[519] 절차 I-방법 II 및 절차 A-방법 I을 이용하여 화합물 **21**로부터 아이오도메탄을 이용하여 수율 63%로 연노랑 오일의 화합물 **25**를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 10.0, 0.8 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[520] 실시예 4.2.2. 5-ethoxy-2,2-dimethyl-2H-chromene-6-carboxylic acid(**30**)의 제조

- [521] 절차 J를 이용하여 상기 화합물 **25**로부터 수율 55%로 흰색 고체의 화합물 **30**을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.46 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.58 - 6.52 (m, 2H), 5.78 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.87 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).
- [522] 실시예 **4.2.3. 5-ethoxy-2,2-dimethyl- *N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(35)**의 제조
- [523] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 **30** 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 **9k**로부터 수율 30%로 흰색 고체의 화합물 **35**를 제조하였다. mp 72-73°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.87 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 5H), 1.46 (s, 6H), 1.39 - 1.31 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 503.
- [524]
- [525] 실시예 **4.3. 2,2-디에틸-5-메톡시-*N*-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1*H*-인다졸-6-일)-2*H*-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-28, 36)**의 제조
- [526] 실시예 **4.3.1. 2,2-diethyl-5-methoxy-2*H*-chromene-6-carbaldehyde(26)**의 제조
- [527] 절차 H-방법 III, 절차 I-방법 I, 절차 A-방법 A를 이용하여 3-chloro-3-ethylpent-1-yne 및 화합물 **21**로부터 수율 41%로 무색 오일의 화합물 **26**을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.14 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.86 - 1.57 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H).
- [528] 실시예 **4.3.2. 2,2-diethyl-5-methoxy-2*H*-chromene-6-carboxylic acid(31)**의 제조
- [529] 절차 J를 이용하여 상기 화합물 **26**로부터 수율 67%로 흰색 고체의 화합물 **31**을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 10.2, 0.8 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.85 - 1.60 (m, 4H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H).
- [530] 실시예 **4.3.3. 2,2-diethyl-5-methoxy- *N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(36)**의 제조
- [531] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 **31** 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 **9k**로부터 수율 53%로 흰색 고체의 화합물 **36**을 제조하였다. mp 66-67°C ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.94 -

2.80 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 - 2.01 (m, 2H), 1.77 - 1.55 (m, 8H), 1.29 - 1.18 (m, 3H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). FAB-MS $[M+H]^+$ 517.

[532]

[533] 실시예 4.4. 5-플루오로-2,2-디메틸-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-2H-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-29, 37)의 제조

[534] 실시예 4.4.1. 5-fluoro-2,2-dimethyl-2 *H* -chromene-6-carbaldehyde(27)의 제조

[535] 절차 H-방법 III, 절차 I-방법 I을 이용하여 3-chloro-3-methylbut-1-yne 및 화합물 22로부터 수율 21%로 무색 오일의 화합물 27을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.16 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.6, 7.9$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 10.1, 0.8$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.47 (s, 6H).

[536] 실시예 4.4.2. 5-fluoro-2,2-dimethyl-2 *H* -chromene-6-carboxylic acid(32)의 제조

[537] 절차 J를 이용하여 상기 화합물 27로부터 수율 84%로 흰색 고체의 화합물 32를 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.57 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.37 (s, 6H).

[538] 실시예 4.4.3. 5-fluoro-2,2-dimethyl- *N* -(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-6-yl)-2 *H* -chromene-6-carboxamide(37)의 제조

[539] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 32 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 40%로 흰색 고체의 화합물 37을 제조하였다. mp 69-70°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.26 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.30 - 1.20 (m, 3H). FAB-MS $[M+H]^+$ 477.

[540]

[541] 실시예 4.5. 5-클로로-2,2-디메틸-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-2H-크로멘-6-카르복사미드(화학식 1-30, 38).

[542] 실시예 4.5.1. 5-chloro-2,2-dimethyl-2 *H* -chromene-6-carbonitrile(28)의 제조

[543] 절차 H-방법 III, 절차 I-방법 I을 이용하여 3-chloro-3-methylbut-1-yne 및 화합물 23로부터 수율 50%로 흰색 고체의 화합물 28을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.45 (s, 6H).

[544] 실시예 4.5.2. 5-chloro-2,2-dimethyl-2 *H* -chromene-6-carboxylic acid(33)의 제조

[545] 절차 K를 이용하여 상기 화합물 28로부터 수율 87%로 흰색 고체의 화합물 33을 제조하였다. procedure K, white solid, yield 87%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.03 (br s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.37 (s, 6H).

[546] 실시예 4.5.3. 5-chloro-2,2-dimethyl- *N*-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromene-6-carboxamide(38)의 제조

[547] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 33 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 35%로 흰색 고체의 화합물 38을 제조하였다. mp 146-147°C ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 6H), 1.39 (s, 6H), 1.17 - 1.10 (m, 3H). FAB-MS [*M*+*H*]⁺ 493.

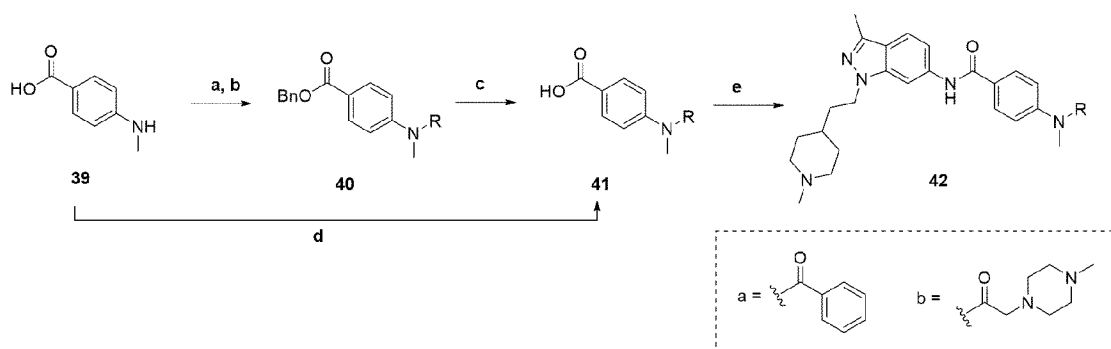
[548]

[549] 실시예 5. 4-메틸아미노 벤즈아미드 유도체의 제조

[550] 4-메틸아미노 벤즈아미드 유도체의 제조방법을 하기 반응식 4에 나타내었다. 이 때, (a) BnBr, K₂CO₃, DMF, 실온, 18시간; (b) RCl, Et₃N, MC, 실온, 3시간; (c) H₂, Pd/C, MeOH, 실온, 3시간; (d) BzCl, NaOH, THF, H₂O, 실온, 2시간; (e) 9k, EDC·HCl, HOBt, Et₃N, MC, 실온, 15시간.

[551] [반응식 4]

[552]



[553]

[554] 실시예 5.1. *N*-메틸-*N*-(4-((3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1*H*-인다졸-6-일)카르바모일)페닐)벤즈아미드(화학식 1-31, 42a)의 제조

[555] 실시예 5.1.1. 4-(*N*-methylbenzamido)benzoic acid(41a)의 제조

[556] 절차 C-방법 II을 이용하여 화합물 39 및 벤조일 클로라이드로부터 수율 36%로 흰색 고체의 화합물 41a를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H).

[557] 실시예 5.1.2. *N*-methyl-*N*-(4-((3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1*H*-indazol-6-yl)carbamoyl)phenyl)benzamide(42a)의 제조

[558] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 41a 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 33%로 흰색 고체의 화합물 42a를 제조하였다. mp 201-202°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

7.32 - 7.24 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.92 (dd, $J = 8.6$, 1.7 Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 4H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 3H). FAB-MS $[M+H]^+$ 510.

[559]

[560] 실시예 5.2. N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-4-(N-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일))아세트아미도)벤즈아미드(화학식 1-32, 42b).

[561] 실시예 5.2.1. Benzyl 4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)benzoate(40b)의 제조

[562] 절차 H-방법 I을 이용하여 화합물 39 및 벤질 브로마이드로부터 클로로 아세틸 클로라이드로 아실화한 다음, MC 중 Et_3N 존재 하에 1-메틸피페라진으로 치환하여 수율 62%로 흰색 고체의 화합물 40b를 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 5H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.70 - 2.37 (m, 8H), 2.32 (s, 3H).

[563] 실시예 5.2.2. 4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)benzoic acid (41b)의 제조

[564] 절차 B를 이용하여 상기 화합물 40b로부터 수율 97%로 연노랑 고체의 화합물 41b를 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 4H), 2.74 - 2.43 (m, 7H).

[565] 실시예 5.2.3. N-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1H-indazol-6-yl)-4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)benzamide(42b)의 제조

[566] 절차 C-방법 III을 이용하여 상기 화합물 41b 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 18%로 흰색 고체의 화합물 42b를 제조하였다. mp 52-53°C 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.7$, 1.6 Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.10 (m, 8H), 2.06 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 4H), 1.66 - 1.62 (m, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 3H). FAB-MS $[M+H]^+$ 546.

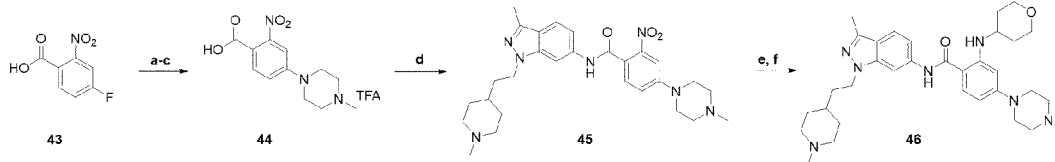
[567]

[568] 실시예 6. 2,4-이치환 벤즈아미드 유도체의 제조

[569] 2,4-이치환 벤즈아미드 유도체의 제조방법을 하기 반응식 5에 나타내었다. 이 때, (a) Boc_2O , DMAP, $t-BuOH$, MC, 실온, 20시간; (b) 1-methylpiperidine, 실온, 12시간; (c) TFA, MC, 실온, 3시간; (d) (i) $SOCl_2$, MC, DMF, 실온, 2시간; (ii) 9k, Et_3N , MC, 실온, 1시간; (e) H_2 , 10% Pd/C, MeOH, 실온, 3시간; (f) Tetrahydro-4H-pyran-4-one, $NaBH(OAc)_3$, TFA, MC, 실온, 18시간.

[570] [반응식 5]

[571]



[572]

[573] 실시예 6.1. N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)벤즈아미드(화합식 1-33, 46)의 제조

[574] 실시예 6.1.1. *tert*-butyl 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzoate(44)의 제조

[575] 화합물 43(1.0 당량)을 *t*-BuOH(2 mL) 및 MC(2 mL)의 혼합물에 용해하였다. 이어서, (Boc)₂O(2.0 당량) 및 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine(0.3 당량)을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 증발 건조시키고, 잔류물을 EA로 희석하고, 1M HCl 및 물로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 증발 건조하였다. 잔류물에 1-메틸피페라진(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이후 용액에 물(20 mL)을 첨가하고, 혼합물은 계속 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 40°C에서 건조하여 노랑색 고체를 수득하고, 이를 MC(2 mL) 중 TFA(2 mL)로 탈보호하여 수율 68%로 노랑색 고체의 화합물 44를 제조하였다(TFA 염). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.09 (m, 8H), 2.94 (s, 3H).

[576] 실시예 6.1.2. N-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1H-indazol-6-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitrobenzamide(45)의 제조

[577] 절차 C-방법 III을 이용하여 상기 화합물 44 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 52%로 노랑색 고체의 화합물 45를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.10 (m, 8H), 2.06 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 4H), 1.66 - 1.62 (m, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 3H).

[578] 실시예 6.1.3. N-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1H-indazol-6-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamide(46)의 제조

[579] 절차 B 및 절차 E-방법 II을 이용하여 상기 화합물 45로부터 수율 34%로 흰색 고체의 화합물 46을 제조하였다. mp 123-124°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.99 (dt, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 3H), 3.29 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.55 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H),

2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.84 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 1H). FAB-MS $[M+H]^+$ 574.

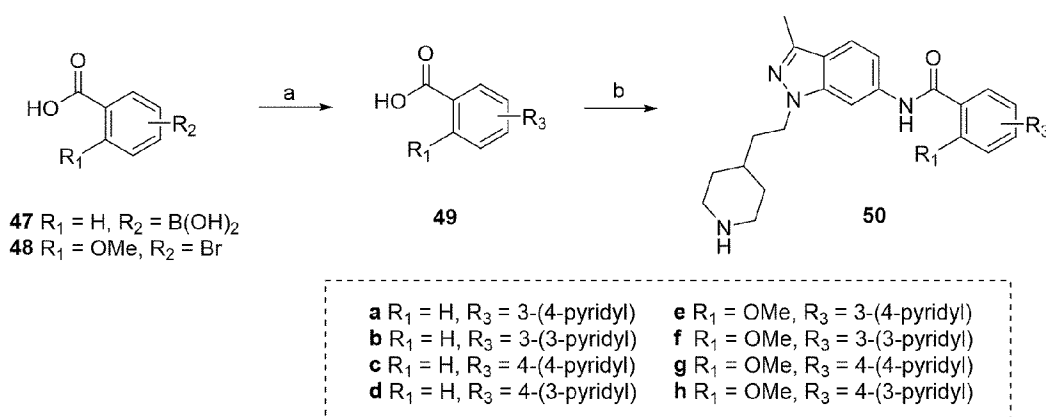
[580]

[581] 실시예 7. 피리딜 벤즈아미드 유도체의 제조

[582] 피리딜 벤즈아미드 유도체의 제조방법을 하기 반응식 6에 나타내었다. 이 때, (a) [방법 A] *m*- or *p*-Bromopyridine, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 , EtOH, H_2O , $90^\circ C$ 18시간, [방법 B] *m*- or *p*-Pyridinylboronic acid, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 , *n*-BuOH, H_2O , $110^\circ C$ 18시간; (b) **9k**, EDC·HCl, HOBT, Et_3N , MC, 실온, 15시간.

[583] [반응식 6]

[584]



[585]

[586] 실시예 7.1. N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-3-(피리딘-4-일)벤즈아미드(화학식 1-34, 50a)의 제조

[587] 실시예 7.1.1. 3-(pyridin-4-yl)benzoic acid(49a)의 제조

[588] 절차 L을 이용하여 3-carboxyphenylboronic acid 및 4-bromopyridine로부터 EtOH를 처리하여 수율 73%로 흰색 고체의 화합물 **49a**를 제조하였다. 1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (dd, $J = 4.6$, 1.6 Hz, 2H), 8.25 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 4.6$, 1.7 Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H).

[589] 실시예 7.1.2. N-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1H-indazol-6-yl)-3-(pyridin-4-yl)benzamide(50a)의 제조

[590] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 **49a** 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 **9k**로부터 수율 41%로 흰색 고체의 화합물 **50a**를 제조하였다. mp $57-58^\circ C$ 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 - 8.58 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 8.6$, 1.7 Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.32 - 1.27 (m, 1H). FAB-MS $[M+H]^+$ 454.

[591]

[592] 실시예 7.2. **N**-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-3-(피리딘-3-일)벤즈아미드(화학식 1-35, 50b)의 제조

[593] 실시예 7.2.1. 3-(pyridin-3-yl)benzoic acid(49b)의 제조

[594] 절차 L을 이용하여 3-carboxyphenylboronic acid 및 3-bromopyridine로부터 용매 H₂O에서 EtOH를 처리하여 수율 67%로 흰색 고체의 화합물 49b를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.17 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H).

[595] 실시예 7.2.2. **N**-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1H-indazol-6-yl)-3-(pyridin-3-yl)benzamide(50b)의 제조

[596] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 49b 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 60%로 흰색 고체의 화합물 50b를 제조하였다. mp 56-57°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.95 - 1.79 (m, 4H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 3H). FAB-MS [M+H]⁺ 454.

[597]

[598] 실시예 7.3. **N**-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-4-(피리딘-4-일)벤즈아미드(화학식 1-36, 50c)의 제조

[599] 실시예 7.3.1. 4-(pyridin-4-yl)benzoic acid(49c)의 제조

[600] 절차 L을 이용하여 4-carboxyphenylboronic acid 및 4-bromopyridine로부터 용매 H₂O에서 EtOH를 처리하여 수율 83%로 흰색 고체의 화합물 49c를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 2H).

[601] 실시예 7.3.2. **N**-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1H-indazol-6-yl)-4-(pyridin-4-yl)benzamide(50c)의 제조

[602] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 49c 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 41%로 흰색 고체의 화합물 50c를 제조하였다. mp 156-157°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 8.23 - 8.20 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 454.

[603]

- [604] 실시예 7.4. N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-4-(피리딘-3-일)벤즈아미드(화학식 1-37, 50d)의 제조
- [605] 실시예 7.4.1. 4-(pyridin-3-yl)benzoic acid(49d)의 제조
- [606] 절차 L을 이용하여 4-carboxyphenylboronic acid 및 3-bromopyridine로부터 용매 H₂O에서 EtOH를 처리하여 수율 44%로 흰색 고체의 화합물 49d를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H).
- [607] 실시예 7.4.2. N-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1H-indazol-6-yl)-4-(pyridin-3-yl)benzamide(50d)의 제조
- [608] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 49d 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 35%로 흰색 고체의 화합물 50d를 제조하였다. mp 71-72°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 454.
- [609]
- [610] 실시예 7.5. 2-메톡시-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-3-(피리딘-4-일)벤즈아미드(화학식 1-38, 50e)의 제조
- [611] 실시예 7.5.1. 2-methoxy-3-(pyridin-4-yl)benzoic acid(49e)의 제조
- [612] 절차 L을 이용하여 3-bromo-2-methoxybenzoic acid 및 4-pyridinylboronic acid로부터 용매 H₂O에서 BuOH를 처리하여 수율 55%로 흰색 고체의 화합물 49e를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 - 8.49 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H).
- [613] 실시예 7.5.2. 2-methoxy-N-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1H-indazol-6-yl)-3-(pyridin-4-yl)benzamide(50e)의 제조
- [614] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 49e 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 14%로 흰색 고체의 화합물 50e를 제조하였다. mp 147-148°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (s, 1H), 8.94 - 8.54 (m, 2H), 8.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 4H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.03 - 2.86 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.88 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 484.
- [615]

- [616] 실시예 7.6. 2-메톡시-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-3-(피리딘-3-일)벤즈아미드(화학식 1-39, 50f)의 제조
- [617] 실시예 7.6.1. 2-methoxy-3-(pyridin-3-yl)benzoic acid(49f)의 제조
- [618] 절차 L을 이용하여 3-bromo-2-methoxybenzoic acid 및 3-pyridinylboronic acid로부터 용매 H₂O에서 BtOH를 처리하여 수율 36%로 흰색 고체의 화합물 49f를 제조하였다. ¹H NMR (401 MHz, MeOD) δ 8.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 3.50 (s, 3H).
- [619] 실시예 7.6.2. 2-methoxy- *N* -(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-6-yl)-3-(pyridin-3-yl)benzamide(50f)의 제조
- [620] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 49f 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 56%로 흰색 고체의 화합물 50f를 제조하였다. mp 105-106°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (s, 1H), 9.01 - 8.77 (m, 1H), 8.77 - 8.55 (m, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.88 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 2H), 1.38 - 1.27 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 484.
- [621]
- [622] 실시예 7.7. 2-메톡시-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-4-(피리딘-4-일)벤즈아미드(화학식 1-40, 50g)의 제조
- [623] 실시예 7.7.1. 2-methoxy-4-(pyridin-4-yl)benzoic acid (49g)의 제조
- [624] 절차 L을 이용하여 4-bromo-2-methoxybenzoic acid 및 4-pyridinylboronic acid로부터 용매 H₂O에서 EtOH를 처리하여 수율 74%로 흰색 고체의 화합물 49g를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).
- [625] 실시예 7.7.2. 2-methoxy- *N* -(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-6-yl)-4-(pyridin-4-yl)benzamide(50g)의 제조
- [626] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 49g 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 42%로 흰색 고체의 50g를 제조하였다. mp 138-139°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.86 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 3H). FAB-MS [M+H]⁺ 484.

[627]

[628] 실시예 7.8. 2-메톡시-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-4-(피리딘-3-일)벤즈아미드(화학식 1-41, 50h)의 제조

[629] 실시예 7.8.1. 2-methoxy-4-(pyridin-3-yl)benzoic acid(49h)의 제조

[630] 절차 L을 이용하여 4-bromo-2-methoxybenzoic acid 및 3-pyridinylboronic acid로부터 용매 H₂O에서 EtOH를 처리하여 수율 57%로 흰색 고체의 화합물 49h를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

[631] 실시예 7.8.2. 2-methoxy-N-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1H-indazol-6-yl)-4-(pyridin-3-yl)benzamide(50h)의 제조

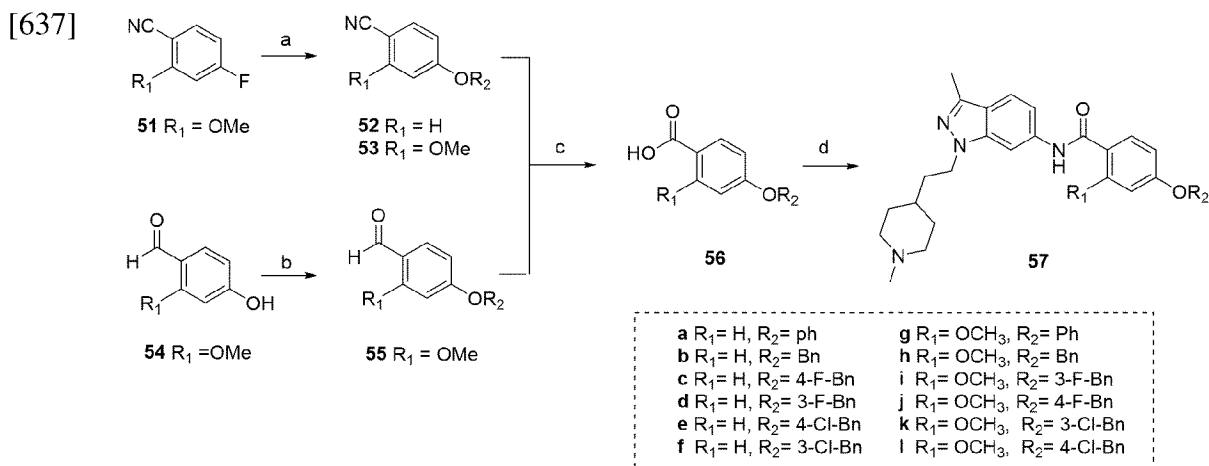
[632] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 49h 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 39%로 흰색 고체의 화합물 50h를 제조하였다. mp 149-150°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (s, 1H), 8.96 - 8.78 (m, 1H), 8.73 - 8.60 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.87 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 484.

[633]

[634] 실시예 8. 페녹시, 벤질옥시 벤즈아미드 유도체의 제조

[635] 페녹시, 벤질옥시 유도체의 제조방법을 하기 반응식 7에 나타내었다. 이 때, (a) phenol, K₂CO₃, DMF, 140°C 6시간; (b) R₂Br, K₂CO₃, DMF, 40°C 3시간; (c) [방법 A] NaOH, EtOH, H₂O, 120°C 3시간, [방법 B] NaCl·O₂, NaH₂PO₄, 27% H₂O₂ in H₂O, ACN, 0°C에서 실온으로, 2시간; (d) 9k, EDC·HCl, HOBT, Et₃N, MC, 실온, 15시간.

[636] [반응식 7]



[638]

- [639] 실시예 8.1. N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-4-페녹시벤즈아미드(화학식 1-42, 57a)의 제조
- [640] 절차 C-방법 I을 이용하여 화합물 56a 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 67%로 흰색 고체의 화합물 57a를 제조하였다. mp 136-137°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.20 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 4H), 6.90 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 4H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 3H). FAB-MS [M+H]⁺ 469.
- [641]
- [642] 실시예 8.2. 4-(벤질옥시)-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)벤즈아미드(화학식 1-43, 57b)의 제조
- [643] 절차 C-방법 I을 이용하여 화합물 56b 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 73%로 흰색 고체의 화합물 57b를 제조하였다. mp 150-151°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.89 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 483.
- [644]
- [645] 실시예 8.3. 4-((4-플루오로벤질)옥시)-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)벤즈아미드(화학식 1-44, 57c)의 제조
- [646] 절차 C-방법 I을 이용하여 화합물 56c 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 27%로 흰색 고체의 화합물 57c를 제조하였다. mp 149-150°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.19 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 4H), 6.90 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 4H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 3H). FAB-MS [M+H]⁺ 501.
- [647]
- [648] 실시예 8.4. 4-((3-fluorobenzyl)oxy)-N-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1H-indazol-6-yl)benzamide(화학식 1-45, 57d)의 제조
- [649] 절차 C-방법 I을 이용하여 화합물 56d 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 38%로 흰색 고체의 화합물 57d를 제조하였다. mp 144-145°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 7.9, 7.9, 5.7 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 7.5, 1.1, 1.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.13

(s, 2H), 4.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 4H), 1.76 - 1.73 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 3H). FAB-MS $[M+H]^+$ 501.

[650]

[651] 실시예 8.5. 4-((4-클로로벤질)옥시)-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)벤즈아미드(화학식 1-46, 57e)의 제조

[652] 절차 C-방법 I을 이용하여 화합물 56e 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 24%로 흰색 고체의 화합물 57e를 제조하였다. mp 148-149°C 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 3H). FAB-MS $[M+H]^+$ 517.

[653]

[654] 실시예 8.6. 4-((3-클로로벤질)옥시)-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)벤즈아미드(화학식 1-47, 57f)의 제조

[655] 절차 C-방법 I을 이용하여 화합물 56f 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 53%로 흰색 고체의 화합물 57f를 제조하였다. mp 136-137°C 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 4H), 1.77 - 1.72 (m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 3H). FAB-MS $[M+H]^+$ 517.

[656]

[657] 실시예 8.7. 2-메톡시-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)-4-페녹시벤즈아미드(화학식 1-48, 57g)의 제조

[658] 실시예 8.7.1. 2-methoxy-4-phenoxybenzonitrile(53)의 제조

[659] DMF(4 mL) 중 화합물 51(1.0 당량), 페놀(1.5 당량) 및 K_2CO_3 (2.0 당량)의 혼합물을 140°C에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 퀀칭하고, EA로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하였다. 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA = 10:1)로 정제하여 수율 95%로 흰색 고체의 화합물 53을 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

[660] 실시예 8.7.2. 2-methoxy-4-phenoxybenzoic acid(56g)의 제조

[661] 절차 K를 이용하여 상기 화합물 53으로부터 수율 88%로 흰색 고체의 화합물 56g를 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.49 (br s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.7$

Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

[662] 실시예 8.7.3. 2-methoxy- *N* -(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-6-yl)-4-phenoxybenzamide(57g)의 제조

[663] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 56g 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 57%로 흰색 고체의 화합물 57g를 제조하였다. mp 84-85°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 7.4$ Hz, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 2H), 6.82 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 4H), 1.79 - 1.75 (m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 3H). FAB-MS [M+H]⁺ 499.

[664]

[665] 실시예 8.8. 4-(벤질옥시)-2-메톡시-*N*-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1*H*-인다졸-6-일)벤즈아미드(화학식 1-49, 57h)의 제조

[666] 실시예 8.8.1. 4-(benzyloxy)-2-methoxybenzaldehyde(55h)의 제조

[667] 절차 H-방법 I을 이용하여 화합물 54 및 벤질 브로마이드로부터 수율 85%로 흰색 고체의 화합물 55h를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.28 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 5H), 6.61 (ddd, $J = 8.7, 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

[668] 실시예 8.8.2. 4-(benzyloxy)-2-methoxybenzoic acid(56h)의 제조

[669] 절차 J를 이용하여 상기 화합물 55h로부터 수율 70%로 흰색 고체의 화합물 56h를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.50 (br s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 5H), 6.71 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

[670] 실시예 8.8.3. 4-(benzyloxy)-2-methoxy- *N* -(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-6-yl)benzamide(57h)의 제조

[671] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 56h 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 66%로 흰색 고체의 화합물 57h를 제조하였다. mp 123-124°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 5H), 6.81 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.87 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 513.

[672]

- [673] 실시예 8.9. 4-((3-플루오로벤질)옥시)-2-메톡시-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)벤즈아미드(화학식 1-50, 57i)의 제조
- [674] 실시예 8.9.1. 4-((3-fluorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzaldehyde(55i)의 제조
- [675] 절차 H-방법 I을 이용하여 화합물 54 및 3-fluorobenzyl bromide로부터 수율 82%로 흰색 고체의 화합물 55i를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ 10.14 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (ddd, *J* = 8.7, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).
- [676] 실시예 8.9.2. 4-((3-fluorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzoic acid(56i)의 제조
- [677] 절차 J를 이용하여 상기 화합물 55i로부터 수율 90%로 흰색 고체의 화합물 56i를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.46 (br s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (dt, *J* = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).
- [678] 실시예 8.9.3. 4-((3-fluorobenzyl)oxy)-2-methoxy- *N* -(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-6-yl)benzamide(57i)의 제조
- [679] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 56i 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 49%로 흰색 고체의 화합물 57i를 제조하였다. mp 145-146°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (ddt, *J* = 8.7, 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.87 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 531.
- [680]
- [681] 실시예 8.10. 4-((4-플루오로벤질)옥시)-2-메톡시-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)벤즈아미드(화학식 1-51, 57j)의 제조
- [682] 실시예 8.10.1. 4-((4-fluorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzaldehyde(55j)의 제조
- [683] 절차 H-방법 I을 이용하여 화합물 54 및 4-fluorobenzyl bromide로부터 수율 75%로 흰색 고체의 화합물 55j를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.28 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 5.3 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).
- [684] 실시예 8.10.2. 4-((4-fluorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzoic acid(56j)의 제조
- [685] 절차 J로부터 화합물 55j로부터 수율 90%로 흰색 고체의 화합물 56j를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.46 (br s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40

(dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.02 (s, 3H).

[686] 실시예 8.10.3. 4-((4-fluorobenzyl)oxy)-2-methoxy- *N* -(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-6-yl)benzamide(57j)의 제조

[687] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 56j 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 41%로 흰색 고체의 화합물 57j를 제조하였다. mp 126-127°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.10 - 2.92 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 4H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 531.

[688]

[689] 실시예 8.11. 4-((3-클로로벤질)옥시)-2-메톡시-*N*-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1*H*-인다졸-6-일)벤즈아미드(화학식 1-52, 57k)의 제조

[690] 실시예 8.11.1. 4-((3-Chlorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzaldehyde(55k)의 제조

[691] 절차 H-방법 I을 이용하여 화합물 54 및 3-chlorobenzyl bromide로부터 수율 88%로 흰색 고체의 화합물 55k를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.29 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 6.59 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[692] 실시예 8.11.2. 4-((3-Chlorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzoic acid(56k)의 제조

[693] 절차 J를 이용하여 상기 화합물 55k로부터 수율 94%로 흰색 고체의 화합물 56k를 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.44 (br s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 6.69 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).

[694] 실시예 8.11.3. 4-((3-Chlorobenzyl)oxy)-2-methoxy- *N* -(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1 *H* -indazol-6-yl)benzamide(57k)의 제조

[695] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 56k 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 62%로 흰색 고체의 화합물 57k를 제조하였다. mp 152-153°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 6.81 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.10 - 2.94 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 4H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 547.

[696]

- [697] 실시예 8.12. 4-((4-클로로벤질)옥시)-2-메톡시-N-(3-메틸-1-(2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸)-1H-인다졸-6-일)벤즈아미드(화학식 1-53, 57I)의 제조
- [698] 실시예 8.12.1. 4-((4-Chlorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzaldehyde(55I)의 제조
- [699] 절차 H-방법 I을 이용하여 화합물 54 및 4-chlorobenzyl bromide로부터 수율 90%로 흰색 고체의 화합물 55I을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.28 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 4H), 6.58 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).
- [700] 실시예 8.12.2. 4-((4-Chlorobenzyl)oxy)-2-methoxybenzoic acid(56I)의 제조
- [701] 절차 J를 이용하여 상기 화합물 55I로부터 수율 90%로 흰색 고체의 화합물 56I을 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.45 (br s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 6.69 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.02 (s, 3H).
- [702] 실시예 8.12.3. 4-((4-Chlorobenzyl)oxy)-2-methoxy-N-(3-methyl-1-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethyl)-1H-indazol-6-yl)benzamide(57I)의 제조
- [703] 절차 C-방법 I을 이용하여 상기 화합물 56k 및 실시예 2.7.3.에 따라 제조한 9k로부터 수율 55%로 흰색 고체의 화합물 57I을 제조하였다. mp 134-135°C ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 4H), 6.81 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.21 - 2.96 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 - 2.11 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 4H), 1.71 - 1.52 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 1H). FAB-MS [M+H]⁺ 547.
- [704]
- [705] 실험예 1. 유방암 세포에서 세포생존율 스크리닝
- [706] HER2 양성 유방암(HER2 positive breast cancer, HER2+ BC) 세포주인 JIMT-1(cell seeding numbers: 1.0(JIMT) x 10⁴ cells/wells (confluency ≤ 30%))와 삼중음성유방암(triple-negative breast cancer, TNBC) 세포주인 MDA-MB-231(cell seeding numbers: 1.0(M231) x 10⁴ cells/wells (confluency ≤ 30%))를 실험에 사용하였다.
- [707] 상기 세포주들을 각각 10% fetal bovine serum(FBS), streptomycin-penicillin(100 U/ml) 및 Fungizone(0.625 μg/ml)을 함유하는 Culbecco's modified Eagle's medium(DMEM) 또는 Minimum essential medium Eagle(MEM)에서 5% CO₂, 37°C 환경으로 배양하였다.
- [708]
- [709] 상기 JIMT-1 세포주와 MDA-MB-231 세포주에서 본 발명의 인다졸 유도체(화학식 1-1 내지 화학식 1-53)를 각각 10 μM의 농도로 72시간 동안 처리한 후, MTS assay 기법으로 세포생존율을 측정하였다. 이 때, 대조군은 본 발명의 인다졸 유도체 무처리군(0 μM)으로서 DMSO를 처리하였다.

- [710] 구체적으로, 96 well plate에 24시간 동안 세포를 부착시킨 후, 상기 인다졸 유도체를 72시간 동안 처리하여 MTS로 4시간 동안 발색한 뒤, Spectramax Plus384 microplate analyzer를 이용하여 490 nm 흡광도에서 측정하고, 그 결과를 도 1 내지 도 4에 나타내었다. 이 때, 대조군과 실험군 간의 유의성을 unpaired Students t-test로 검증 (* $p < 0.01$; DMSO control vs indazole series)하였다.
- [711] 그 결과, JIMT-1 세포주와 MDA-MB-231 세포주에서 상기 인다졸 유도체 대부분이 대조군에 비해 세포생존율을 저해하는 것을 확인하였다(도 1 내지 도 4).
- [712]
- [713] 실험예 2. 시험관 내(in vitro) 항암효능 평가
- [714] 실험예 2.1. 농도별 세포생존율 확인
- [715] HER2 양성 유방암 세포주로서 트라스투주맙(trastuzumab) 민감성인 BT474(cell seeding numbers: $2.0(\text{JIMT}) \times 10^4$ cells/wells (confluency $\leq 30\%$))와 트라스투주맙에 내성을 가지는 JIMT-1(cell seeding numbers: $1.0(\text{JIMT}) \times 10^4$ cells/wells (confluency $\leq 30\%$)), 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231(cell seeding numbers: $1.0(\text{M231}) \times 10^4$ cells/wells (confluency $\leq 30\%$))을 사용하였다.
- [716] 상기 BT474, JIMT-1, 및 MDA-MB-231 세포주에 화합물 18c(화학식 1-16), 및 화합물 11k(화학식 1-7)을 각각 0(DMSO), 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20 μM 의 농도로 72시간 동안 처리한 후, 실험예 1.에서 상술한 바와 같이 MTS assay 기법으로 세포생존율을 측정하였다. 이 때, 세포생존율 실험은 독립적으로 3번 수행하였으며, 유의성은 One-Way Anova, Bonferroni post-hoc test (* $p < 0.01$; DMSO control vs 화합물 18c or 화합물 11k)로 검증하였다.
- [717] 그 결과, 세 가지 유방암 세포주에서 모두 농도의존적으로 세포생존율을 유의하게 감소함을 확인하였다. 구체적으로, 화합물 18c의 IC_{50} 값은 각각 4.976 μM (BT474), 4.602 μM (JIMT-1), 6.838 μM (MDA-MB-231)이고(도 5의 a), 화합물 11k의 IC_{50} 값은 각각 8.477 μM (BT474), 4.056 μM (JIMT-1), 2.686 μM (MDA-MB-231)로 매우 낮은 수치를 나타내었다(도 6의 a).
- [718]
- [719] 또한, 상기 JIMT-1, 및 MDA-MB-231 세포주에 화합물 11m(화학식 1-9), 화합물 11n(화학식 1-10), 및 화합물 12k(화학식 1-13)을 각각 0(DMSO), 0.1, 1, 5, 10, 20 μM 의 농도로 72시간 동안 처리한 후, 세포생존율을 측정하였다.
- [720] 그 결과, 상기 세 화합물 모두 농도의존적으로 세포생존율이 감소하였다. 구체적으로, 화합물 11m의 IC_{50} 값은 각각 2.104(JIMT-1), 1.50(MDA-MB-231)이고, 화합물 11n의 IC_{50} 값은 각각 3.276 μM (JIMT-1), 3.65 μM (MDA-MB-231)이고, 화합물 12k의 IC_{50} 값은 각각 5.559 μM (JIMT-1), 2.05 μM (MDA-MB-231)로 매우 낮은 수치를 나타내었다(도 7).
- [721]

[722] 한편, 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231와 BT549, 및 마우스 유방암 세포주인 4T1에 화합물 38(화학식 1-30)을 0(DMSO), 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 μM 의 농도로 72시간 동안 처리한 후, 세포생존율을 측정하였다.

[723] 그 결과, 화합물 18c(화학식 1-16), 및 화합물 11k(화학식 1-7)와 마찬가지로 농도의존적으로 세포생존율이 감소하였으며, IC_{50} 값 역시 각각 3.67 μM (MDA-MB-231), 4.84 μM (BT549), 1.21 μM (4T1)으로 매우 낮은 수치를 나타내었다(도 8의 a 내지 도 8의 c).

[724]

[725] 실험예 2.2. 세포주기 중지 및 세포사멸 확인

[726] 본 발명의 인다졸 유도체에 의한 암세포의 사멸정도를 유세포 측정기(Flow cytometry)를 이용한 DNA 함량분석을 통하여 측정하였다. 화합물 18c(화학식 1-16) 및 화합물 11k(화학식 1-7)을 각각 0(DMSO), 5, 10 μM 의 농도로 72시간 동안 처리한 후, 상기 세포들을 수확하고, 24시간 동안 0.5% Tween-20을 포함하는 95% 에탄올로 고정하여, 30분 동안 propidium iodide(PI, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)과 RNase(50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)으로 염색하였다. 이후, 유세포 측정기로 암세포의 사멸정도를 분석하였다.

[727] 일반적으로 세포주기(cell cycle)는 세포내 DNA의 함량에 따라 G1(세포성장기)-S(세포복제기)-G2/M(세포분열기)로 나뉘어지며, 세포사멸이 유도되면 DNA의 절편현상(DNA fragmentation)을 동반하여, 각 세포내의 DNA의 함량이 G1기보다 현저히 적어진다. 이러한 세포사멸의 결과는 Sub-G1 부위로써 세포주기상에 나타나게 되며 본 발명의 인다졸 유도체에 의한 Sub-G1의 비율을 수치로 표기하여 도 5의 b 및 6b에 나타내었다.

[728] 그 결과, 상기 화합물 18c(화학식 1-16) 및 화합물 11k(화학식 1-7)가 BT474 및 JIMT-1 유방암 세포주에서 세포사멸(Sub-G1 population)을 유의하게 유도하며, G2/M phase 세포 주기를 정체시킨다는 점을 확인하였다.

[729]

[730] 한편, 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231 세포주와 BT549 세포주에 화합물 38(화학식 1-30)을 처리한 후 Annexin V/PI staining하여 세포사멸의 유형을 확인한 결과, 암세포의 초기 및 후기 세포사멸사(early and late apoptosis)를 유도한다는 점을 확인하였다(도 8의 e).

[731]

[732] 실험예 2.3. 세포사멸에 관여하는 단백질의 발현 확인

[733] 화합물 18c(화학식 1-16) 및 화합물 11k(화학식 1-7)에 의한 세포사멸 기작을 조사하기 위해, 세포사멸 관련 인자 caspase family member의 활성화를 웨스턴 블롯팅(Western Blotting)을 통해 확인하였다.

[734] 웨스턴 블롯팅 수행을 위하여, 대조군(DMSO), 화합물 18c 및 화합물 11k을 각각 10 μM 의 농도로 72시간 동안 처리한 후, BT-474 및 JIMT-1 세포주들을 포스파타제(phosphatase)와 단백질 분해효소 억제제(protease inhibitor)를 포

합하는 용해 완충액(lysis buffer; 30 mM NaCl, 0.5% Triton X-100, 50 mM Tris-HCl; pH 7.4)에서 용해시켜 상층액에 존재하는 단백질을 수확하였다. 이 때, Bradford protein assay kit을 이용하여 단백질의 농도를 측정하였으며, 각 실험군에서 단백질 30 µg을 균등하게 취하여 SDS-Polyacrylamide gel(8~15%)에서 전기영동하여 nitrocellulose membrane에 전기적으로 전위시켰다. 상기 멤브레인은 5% bovine serum albumin (BSA)에 희석된 일차 항체 [pro PARP(1:1000), cleaved PARP(1:2000), cleaved caspase-3(1:1000), cleaved caspase-7(1:1000), β를 가지고 4°C에서 24시간 동안 반응한 후, 2차 항체인 horseradish peroxidase(HRP)-conjugated rabbit IgG(1:3000)에 2시간 상온에서 반응시켰다. 상기 단백질들의 신호강도(Signal intensity)는 Enhanced Chemiluminescence Kit와 x-ray film으로 발색하여 확인하였다.

[735] 도 5의 c 및 도 6의 c에 도시한 바와 같이, BT474 및 JIMT-1 세포주에서 cleaved caspase-3 및 cleaved caspase-7의 양을 웨스턴 블롯팅으로 확인한 결과, 대조군과 비교하여 화합물 18c 및 화합물 11k 처리군에서 현저히 단백질의 양이 증가함을 확인하였다. DNA 회복 인자인 PARP(Poly (ADP-ribose) polymerase)의 경우 caspase-3의 기질이며, cleaved-PARP(89 kDa)가 증가한 것으로 보아, 화합물 18c 및 화합물 11k 처리에 의해 유도된 caspase-3의 활성화에 의해 분절화되었음을 알 수 있다. 이는 본 발명의 인다졸 유도체들이 유도하는 세포사멸이 caspase 활성화와 관련되어 있음을 증명한다.

[736]

[737] 실험예 2.4. 세포형태 변화 확인

[738] MDA-MB-231 및 BT549 세포주에 화합물 38(화학식 1-30)을 0(DMSO), 5, 10 µM의 농도로 72시간 동안 처리한 후, 약물의 의한 세포 독성 여부를 위상차 현미경을 이용하여 세포 형태 변화를 관찰하고, phase contrast microscopy로 x200 배율에서 촬영하여 도 8의 d에 나타내었다.

[739] 화합물 38(화학식 1-30) 처리 시, MDA-MB-231 및 BT549 세포주 모두 세포질이 수축하는 형태 변화가 나타났으며, 세포 독성으로 인하여 대부분의 세포가 부유한 상태로 관찰되었다(도 8의 d).

[740]

[741] 실험예 2.5. Hsp90 clients의 발현 조사

[742] BT474 및 JIMT-1 세포주에서 Hsp90 억제제인 화합물 18c(화학식 1-16), 및 화합물 11k(화학식 1-7)이 Hsp90의 대표적 client인 HER2, HER3의 발현 및 활성화(phosphorylation)을 하향 조절할 수 있는지 웨스턴 블롯팅으로 조사하였다. 또한, Hsp90 clients로 세포 생존에 주요한 인자들인 Akt, MEK, ERK, Bcl-2, Cyclin D1 및 Survivin의 발현을 조사하였다. 웨스턴 블롯팅 수행 방법은 상기 실험예 2.3.과 같다.

[743] 상기 웨스턴 블롯팅에 사용된 일차 항체는 [HER2(1:5000), phospho-HER2(Tyr1221/1222, 1:1000), HER3(1:2000), phospho-HER3(Tyr1289, 1:2000),

Akt(1:2000), MEK(1:2000), ERK(1:2000), phospho-ERK(Thr202/Tyr204, 1:2000), Bcl-2(1:2000), Cyclin D1(1:3000), Survivin(1:1000)]로 5% bovine serum albumin (BSA)에 희석하여 사용하였다.

[744] 화합물 18c 및 화합물 11k를 각각 10 μ M의 농도로 72시간 동안 처리하였을 때, BT474 및 JIMT-1 세포주들의 HER2, HER3의 발현이 감소됨을 확인하였으며, 활성화형인 phospho-HER2, phospho-HER3의 발현 또한 현저히 감소하였다. 또한, 두 화합물 모두 세포증식 인자인 Akt, MEK, ERK, Bcl-2, Cyclin D1, 및 Survivin의 발현을 억제시킴을 확인하였다(도 9).

[745]

[746] 실험예 3. 생체 내(in vivo) 항암효능 평가

[747] 실험예 3.1. 종양 성장 확인

[748] JIMT-1 유방암 세포주를 이식한 동물모델(xenograft mouse model)을 이용하여 생체 내 환경에서 다음과 같이 실험을 수행하였다.

[749] 구체적으로 6주령 마우스(Balb/c nude mice)를 구매하여 사료 및 음수를 자유롭게 급여할 수 있는 환경에서 사육하면서 7일 이상 순화한 후 종양 세포를 이식하였다. 종양 세포는 JIMT-1 유방암 세포를 개체별로 3×10^6 cells/mL로 유선조직에 피하투여하고, 종양의 크기가 50~100 mm³에 이르렀을 때 본 발명의 인다졸 유도체를 복강 투여하고 종양성장 측정을 실시하였다. 실험군의 경우, 화합물 18c(화학식 1-16)을 30 mg/kg 처리하거나, 화합물 11k(화학식 1-7)을 20 mg/kg 처리하였으며, 투여 후부터 종료일까지 3~4일 간격으로 종양의 부피, 종양의 무게, 체중 등을 측정하였다.

[750] 그 결과, 대조군에 비해 상기 화합물 18c 및 화합물 11k 처리군에서 종양의 부피(도 10의 a 및 도 11의 a)와 무게(도 10의 b 및 도 11의 b)가 통계적으로 유의한 수준에서 크게 감소하였다. 특히, 육안으로 확인했을 때, 대조군의 경우 종양 크기가 지속적으로 증가하였으나, 본 발명의 인다졸 유도체 처리군의 경우 절반 이상 크기가 감소함을 확인하였다. 이 때, 체중은 그대로 유지한 것으로 보아 약물 투여에 의한 심각한 독성 영향이 없이 종양 성장만을 특이적으로 억제함을 알 수 있다(도 10의 c 및 도 11의 c).

[751]

[752] 실험예 3.2. 독성 확인

[753] 본 발명의 인다졸 유도체 처리 시 정상 기관에 영향을 주는지 확인하기 위해 독성 분석을 수행하였다.

[754] 먼저, 상기 마우스 모델을 희생시킨 후 간, 신장, 폐 조직을 4% 파라포름알데히드에서 24시간 동안 고정시키고, PBS 완충액에서 세척한 다음 파라핀에 포배하였다. 조직 샘플을 절편하여 H&E(hematoxylin & eosin)로 염색하였다.

[755] 또한, 마우스 모델에서 혈액을 채취하여 간 독성을 예측할 수 있는 AST(Aspartate aminotransferase) 및 ALT(alanine aminotransferase) 단백질의 수치

를 확인하였으며, 신장 독성과 관련하여 BUN assay(Blood Urea Nitrogen)를 수행하였다.

[756] 그 결과, 간, 신장, 폐 조직에 대하여 대조군과 유사한 수준으로 기능 이상이 없음을 확인하였다(도 10의 d, 도 10의 e, 도 11의 d 및 도 11의 e). 이는 본 발명의 인다졸 유도체가 정상 세포가 아닌 종양에만 영향을 미친다는 점을 시사한다.

[757]

[758] 실험예 4. 타 암세포주에 대한 항암활성 확인

[759] 유방암 세포주 외에 백혈병 세포주인 HL-60, 간암 세포주인 HepG2, 대장암 세포주인 HCT116, 전립선암 세포주인 Du145, 난소암 세포주인 SKOV3, 비소세포성폐암 세포주인 NCI-H1299 및 A549 세포주에 화합물 11k(화학식 1-7)을 각각 0(DMSO), 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 μM 의 농도로 각각 72시간 동안 처리한 후, 실험예 1.에서 상술한 바와 같이 MTS assay 기법으로 세포생존율을 측정하였다. 이 때, 대조군과 실험군 간의 유의성을 unpaired Students t-test로 검증(* $p < 0.01$; DMSO control vs 화합물 11k)하였다.

[760] 그 결과, 본 발명의 인다졸 유도체는 유방암은 물론, 타 암세포주에서도 우수한 세포생존율 저해 효과가 있음을 확인하였다(도 12).

[761]

[762] 실험예 5. 파클리탁셀과 병용 투여

[763] 실험예 5.1. 시험관 내(in vitro) 상승효과 확인

[764] HER2 양성 유방암 세포주로서 트라스트주맙(trastuzumab) 민감성인 BT474(cell seeding numbers: 2.4×10^4 cells/wells (confluency $\geq 50\%$))와 트라스트주맙에 내성을 가지는 JIMT-1(cell seeding numbers: 1.0×10^4 cells/wells (confluency $\geq 30\%$))을 실험에 사용하였다.

[765] 상기 BT474 및 JIMT-1 세포주에 화합물 11k(화학식 1-7)과 대표적인 항암제인 파클리탁셀을 병용 투여하였다. 이 때, 화합물 11k은 0(DMSO), 2, 5 μM 의 농도로, 파클리탁셀은 0(DMSO), 0.01, 0.05, 0.1 μM 의 농도로 72시간 동안 처리한 후, 세포생존율을 측정하였다. 또한, 병용 처리시 상승작용(synergistic effect)을 화합물 11k과 파클리탁셀의 병용 처리 농도에 따른 조합 지수(combination index, CI)를 이용하여 계산하였다.

[766] 그 결과, 화합물 11k과 파클리탁셀을 병용 처리한 경우 세포생존율이 더욱 감소했으며, 특히 JIMT-1 세포주에서는 매우 강한 상승작용이 확인되었다(도 13).

[767]

[768] 실험예 5.2. 생체 내(in vivo) 상승효과 확인

[769] 실험예 3.에서 상술한 바와 같이 JIMT-1 유방암 세포주를 이식한 동물모델(xenograft mouse model)을 준비하고, 화합물 11k 및 파클리탁셀을 각각 단독 처리한 경우와 화합물 11k과 파클리탁셀을 병용 처리한 경우의 종양의 부피, 종양의 무게, 체중 등을 측정하였다.

[770] 그 결과, 대조군은 물론, 화합물 11k 또는 파클리탁셀 단독 처리군에 비해 화합물 11k 및 파클리탁셀 병용 처리군에서 종양의 부피(도 14의 a)와 무게(도 14의 b)가 통계적으로 유의한 수준에서 크게 감소하였다. 또한, 종양의 크기 역시 매우 감소함을 확인하였다(도 14의 c). 구체적으로는 약물투여 후 40일째 측정된 각 그룹의 종양 부피는 대조군이 1246.91 mm^3 , 화합물 11k 및 파클리탁셀 단독 처리군이 각각 786.392 및 813.356 mm^3 이었으며, 화합물 11k과 파클리탁셀을 병용 처리군은 451.915 mm^3 로 우수한 동반상승 효능을 나타내었다. 종양 적출 후 측정된 종양무게에서도 마찬가지로, 대조군 761.667 mg , 화합물 11k 단독 처리군 500 mg , 파클리탁셀 단독 처리군 488.333 mg , 및 화합물 11k과 파클리탁셀 병용 처리군 298.333 mg 이었다. 이 때, 화합물 11k 단독 처리군, 파클리탁셀 단독 처리군, 화합물 11k 및 파클리탁셀 병용 처리군 모두 체중은 그대로 유지하였다(도 14의 d).

[771]

[772] 한편, 마우스 모델에서 혈액을 채취하여 AST 및 ALT 수치를 측정하고, BUN assay를 수행한 결과, 화합물 11k 단독 처리군, 파클리탁셀 단독 처리군, 화합물 11k 및 파클리탁셀 병용 처리군 모두 대조군과 유사한 수준을 나타내었다(도 14의 e).

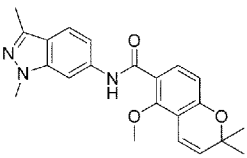
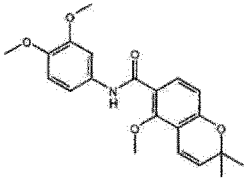
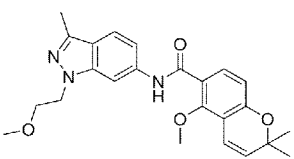
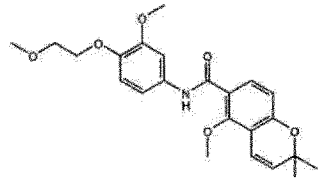
[773] 이는 본 발명의 인다졸 유도체를 대표적인 항암제인 파클리탁셀과 병용 투여한 경우 정상 세포가 아닌 종양에만 영향을 미쳐 종양 성장을 특이적으로 저해한다는 점을 의미한다.

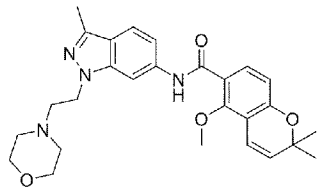
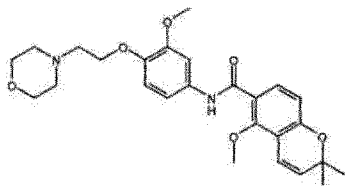
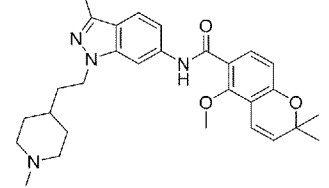
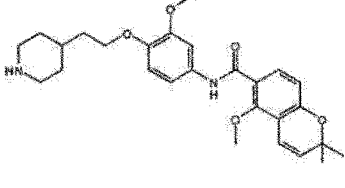
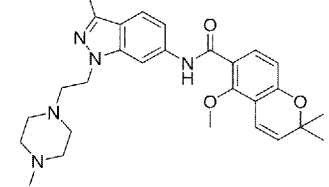
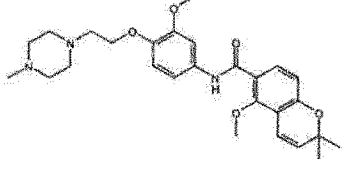
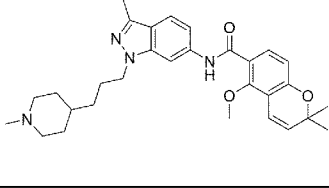
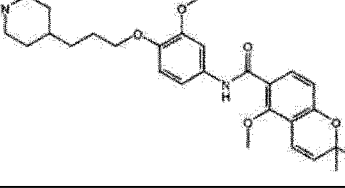
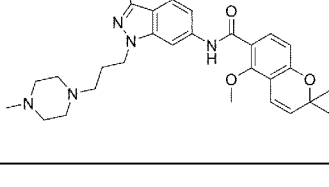
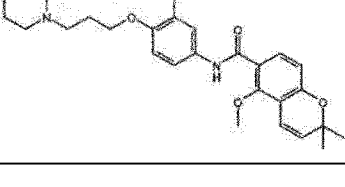
[774]

[775] 실험예 6. 선행발명(KR 10-2304532)과의 비교

[776] BT474, JIMT-1 및 MDA-MB-231 세포주에서 선행발명(KR 10-2304532)의 벤조파이란 유도체와 본 발명의 인다졸 유도체의 세포생존율을 비교하였다(표 1). 이 때, 상기 벤조파이란 유도체와 인다졸 유도체를 각각 $10 \mu\text{M}$ 의 농도로 72시간 동안 처리한 후, 세포생존율을 측정하였다.

[777] [표1]

본원발명	화합물	선행발명	화합물
화합물 6b (화학식 1-2)		NCT-88 (화학식 2)	
화합물 6c (화학식 1-3)		NCT-368 (화학식 3)	

화합물 6d (화학식 1-4)		NCT-2 1(화학 식 14)	
화합물 11k(화학식 1-7)		NCT-44 (화학 식 18)	
화합물 11l (화학식 1-8)		NCT-2 5(화학 식 16)	
화합물 11m (화학식 1-9)		NCT-394 (화학 식 23)	
화합물 1 1n (화학 식 1-10)		NCT-36 4(화학 식 21)	

[778]

[779] 그 결과, 유사한 치환기를 가진 경우에도 본 발명의 인다졸 유도체가 더 우수한 세포생존율 저해 효과를 나타내었다(도 15 내지 17).

[780]

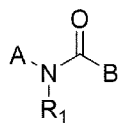
[781] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[782] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

청구범위

[청구항 1] 하기 [화학식 1]로 표시되는 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



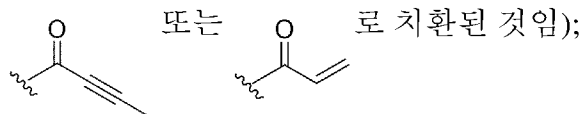
상기 화학식 1에서,

A는 또는 이고;

B는 또는 이고;

R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 C₁-C₆의 사슬형 알킬기이고;

R₃ 및 R₄는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 C₁-C₆의 사슬형 알킬기이고, 상기 알킬기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C₁-C₆의 알콕시기, C₅-C₁₀의 헤테로시클로알킬기, 또는 C₅-C₁₀의 헤테로아릴기로 치환된 것이고(여기서 상기 알콕시기는 비치환이거나 C₁-C₆의 알콕시기로 치환된 것이고, 상기 헤테로시클로알킬기는 비치환이거나 C₁-C₆의 사슬형 알킬기,



R₅는 할로젠기 또는 C₁-C₆의 알콕시기이고;

R₆ 및 R₇은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C₁-C₆의 사슬형 알킬기이고;

R₈은 NR₁₀C(O)R₁₁, OR₁₂, C₅-C₁₀의 헤테로아릴기, 또는 테트라히드로피라닐아민기이고;

R₉는 수소, C₁-C₆의 알콕시기, 또는 C₅-C₁₀의 헤테로시클로알킬기이고(여기서 상기 헤테로시클로알킬기는 비치환이거나 C₁-C₆의 사슬형 알킬기로 치환된 것임);

R₁₀ 및 R₁₁은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C₁-C₆의 사슬형 알킬기 또는 C₅-C₁₀의 아릴기이고(여기서 상기 알킬기는 비치환이거나 메틸피페라지닐기로 치환된 것임);

R_{12} 는 C_5 - C_{10} 의 아릴기 또는 C_5 - C_{10} 의 벤질기이고(이 때, 상기 벤질기는 비치환이거나 할로겐기로 치환된 것임);

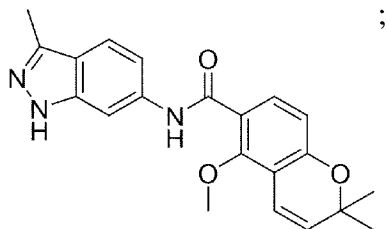
$\equiv$ 는 단일결합 또는 이중결합임.

[청구항 2]

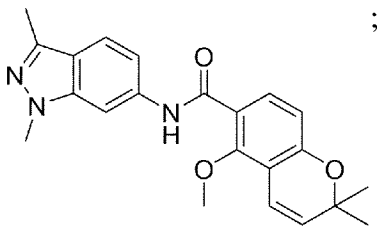
제1항에 있어서,

상기 [화학식 1]로 표시되는 인다졸 유도체는 하기 화학식들로 표시되는 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

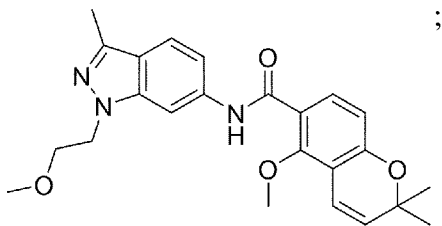
[화학식 1-1]



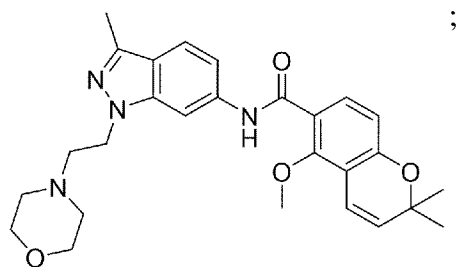
[화학식 1-2]



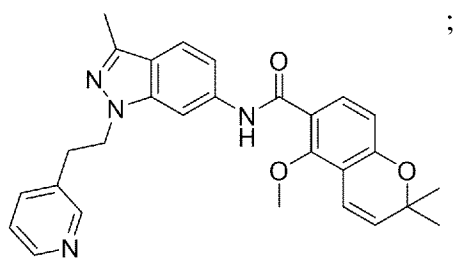
[화학식 1-3]



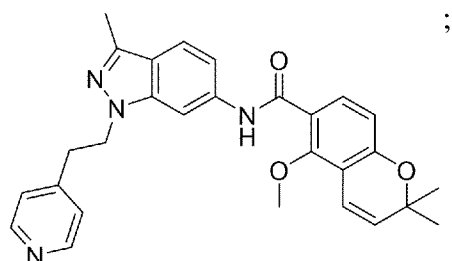
[화학식 1-4]



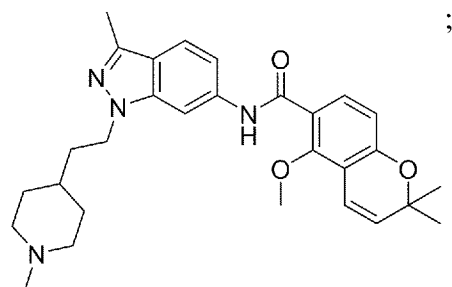
[화학식 1-5]



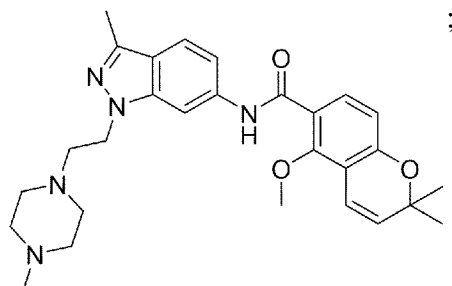
[화학식 1-6]



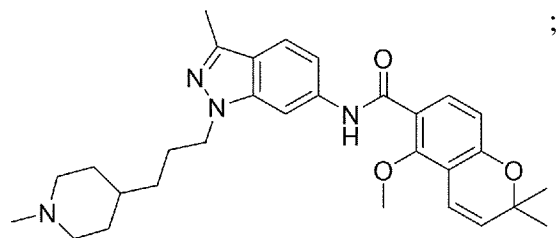
[화학식 1-7]



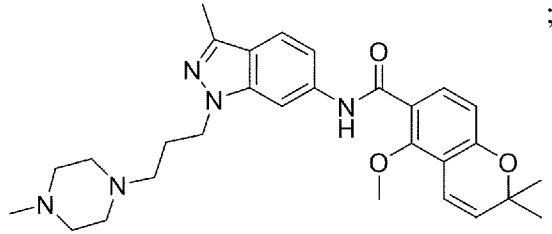
[화학식 1-8]



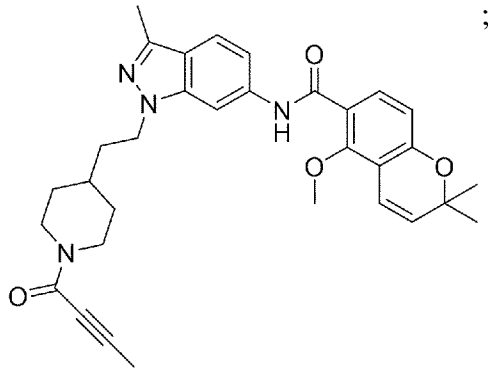
[화학식 1-9]



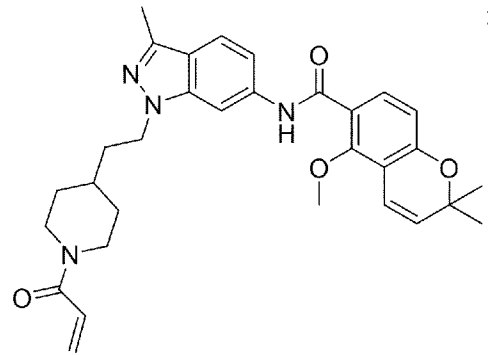
[화학식 1-10]



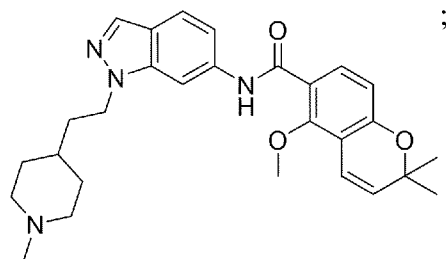
[화학식 1-11]



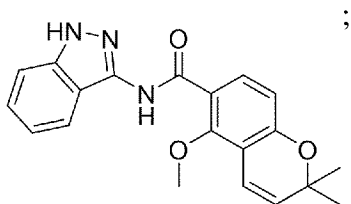
[화학식 1-12]



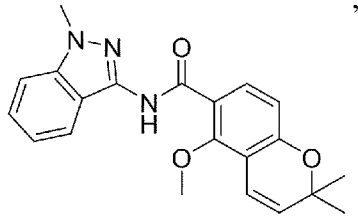
[화학식 1-13]



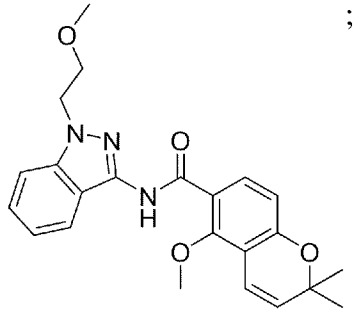
[화학식 1-14]



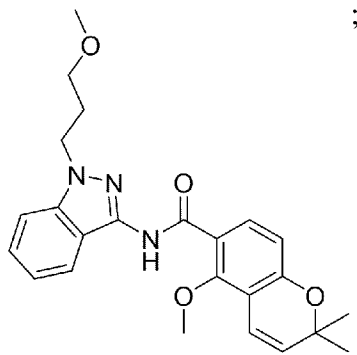
[화학식 1-15]



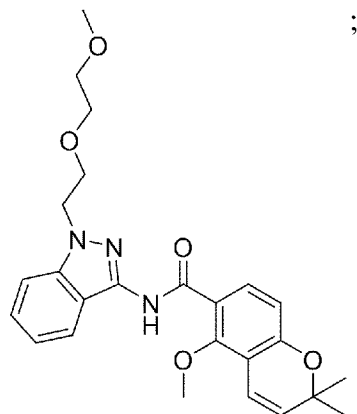
[화학식 1-16]



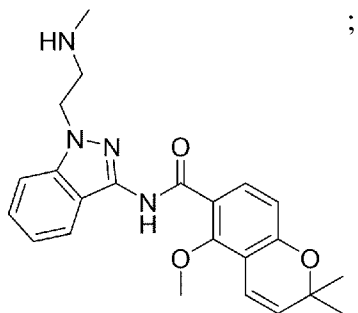
[화학식 1-17]



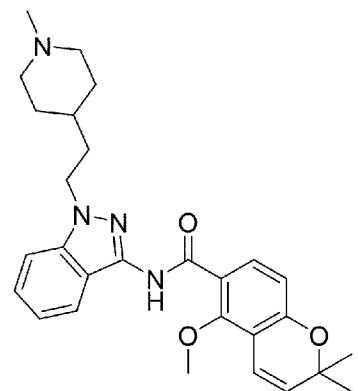
[화학식 1-18]



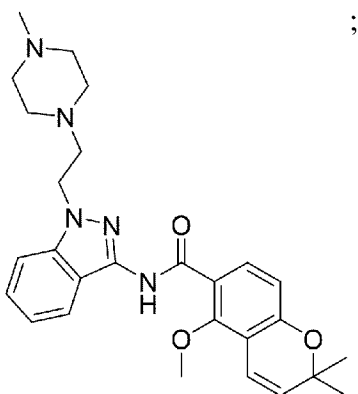
[화학식 1-19]



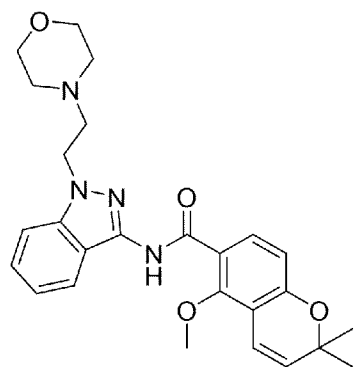
[화합식 1-20]



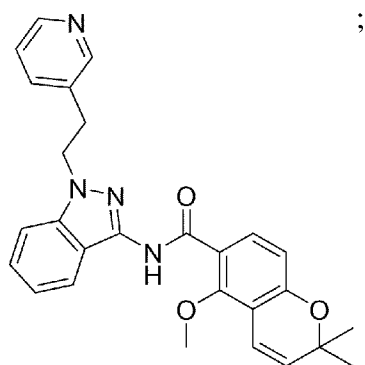
[화합식 1-21]



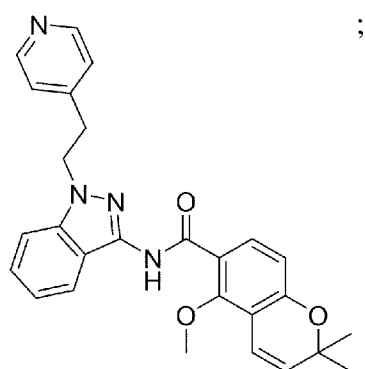
[화합식 1-22]



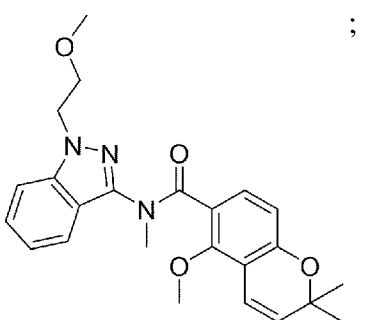
[화합식 1-23]



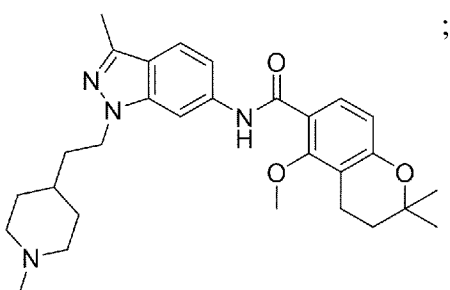
[화학식 1-24]



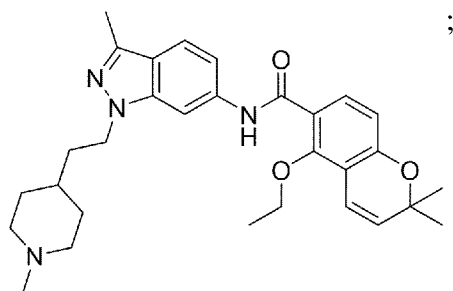
[화학식 1-25]



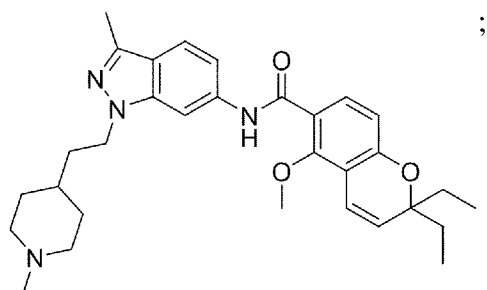
[화학식 1-26]



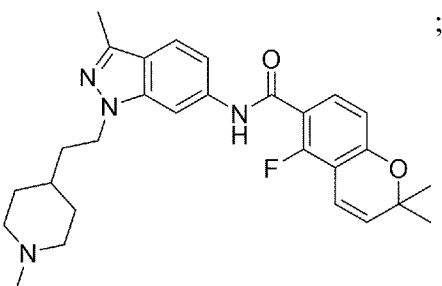
[화학식 1-27]



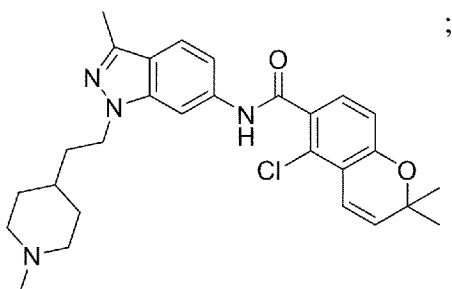
[화학식 1-28]



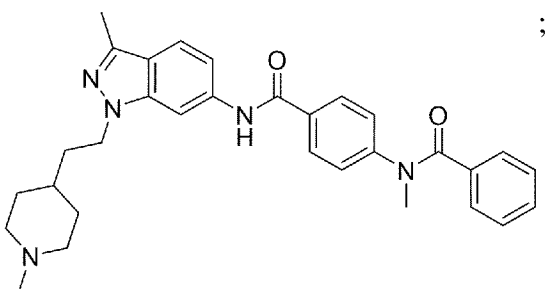
[화학식 1-29]



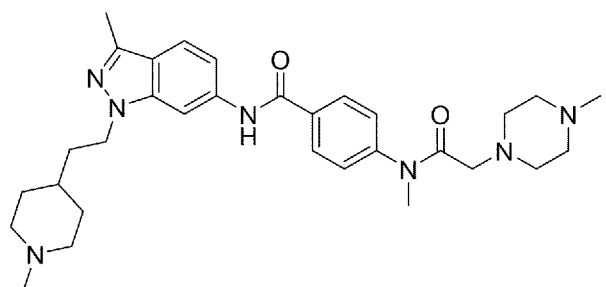
[화학식 1-30]



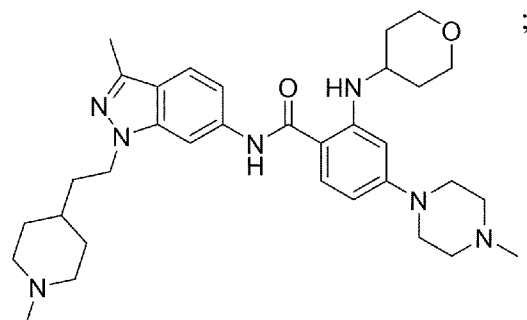
[화학식 1-31]



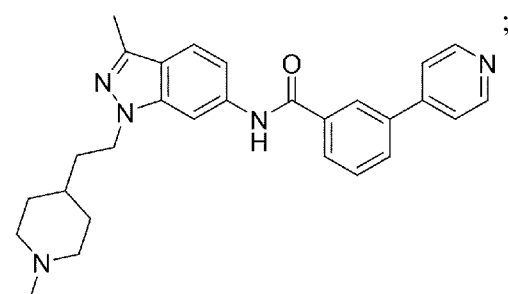
[화학식 1-32]



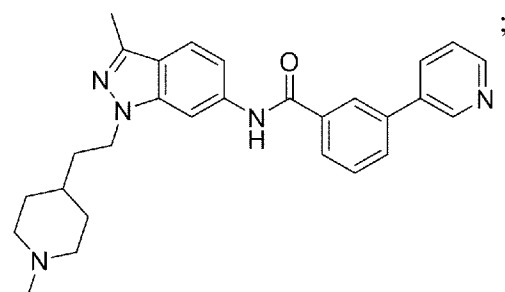
[화학식 1-33]



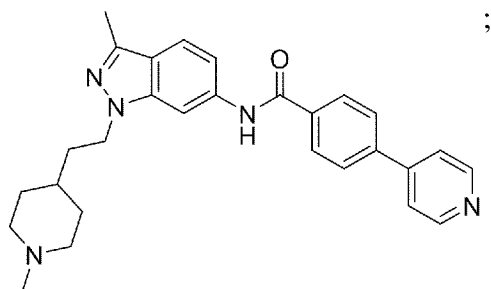
[화학식 1-34]



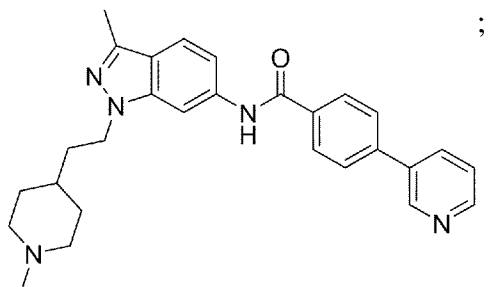
[화학식 1-35]



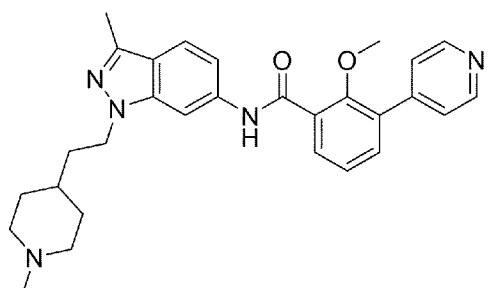
[화학식 1-36]



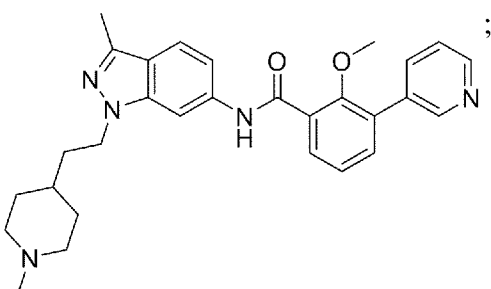
[화학식 1-37]



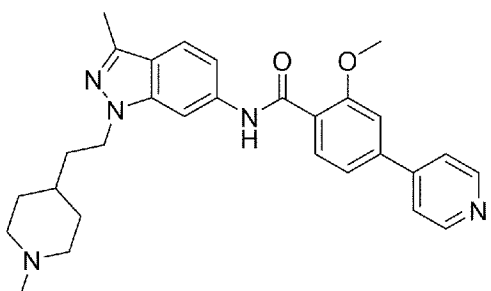
[화학식 1-38]



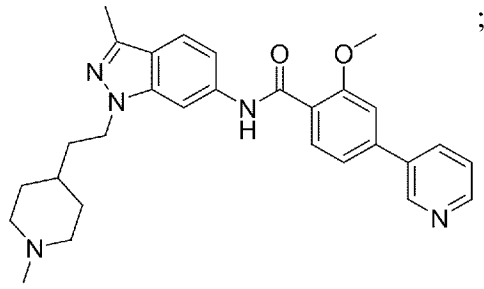
[화학식 1-39]



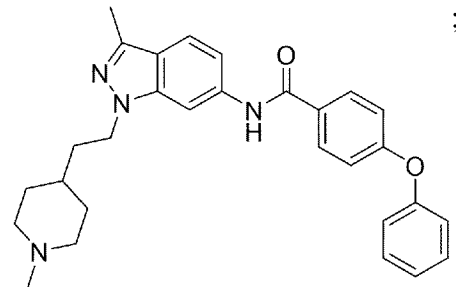
[화학식 1-40]



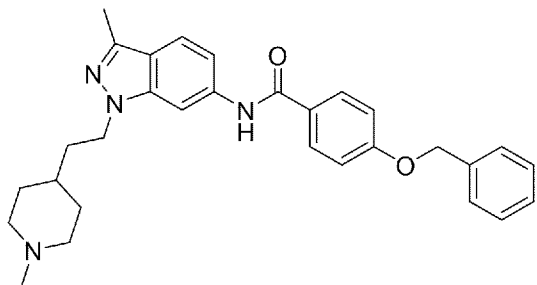
[화학식 1-41]



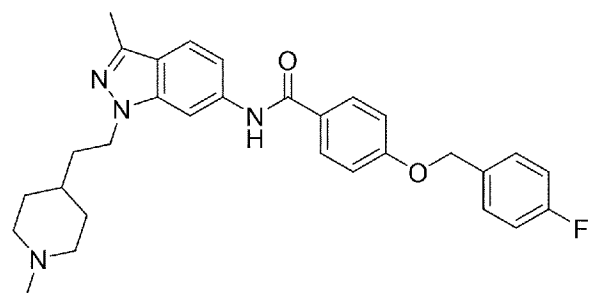
[화학식 1-42]



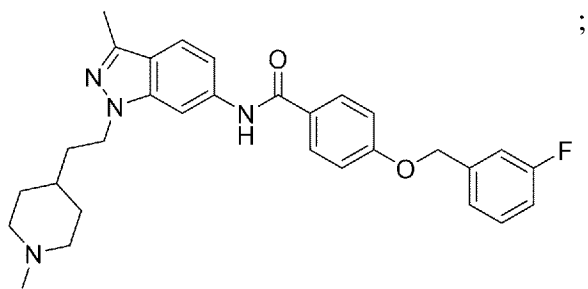
[화학식 1-43]



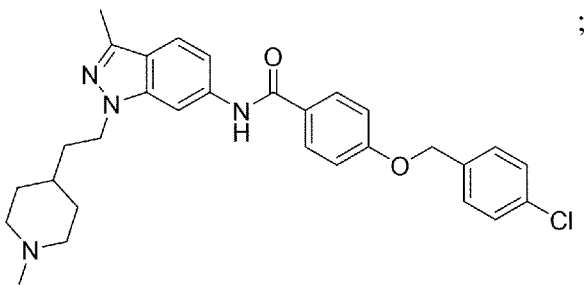
[화학식 1-44]



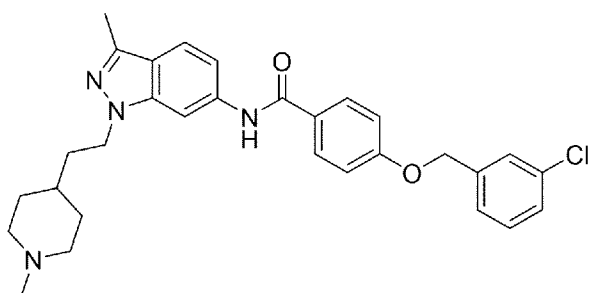
[화학식 1-45]



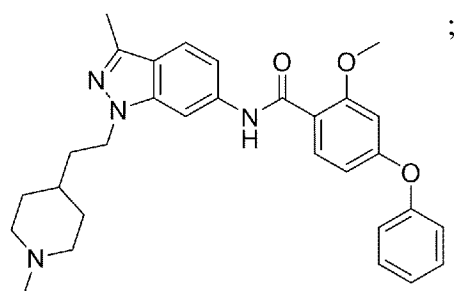
[화학식 1-46]



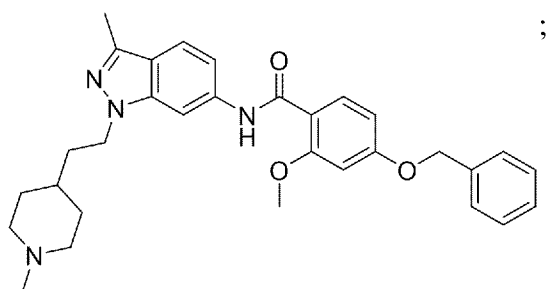
[화학식 1-47]



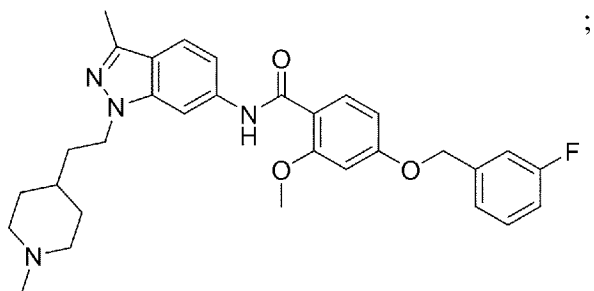
[화학식 1-48]



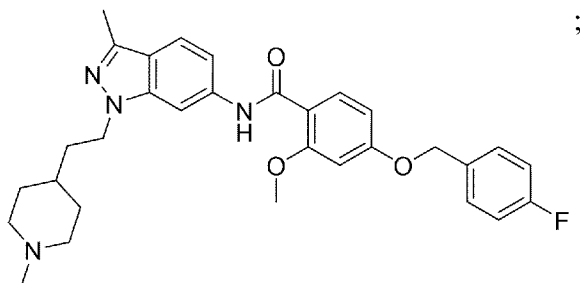
[화학식 1-49]



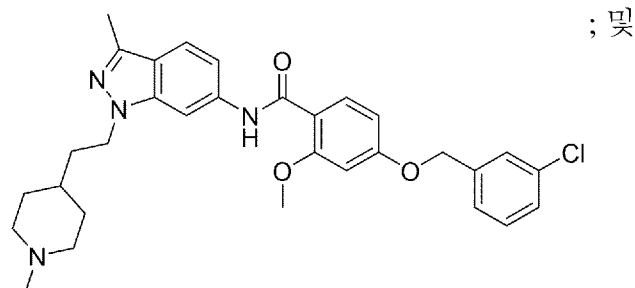
[화학식 1-50]



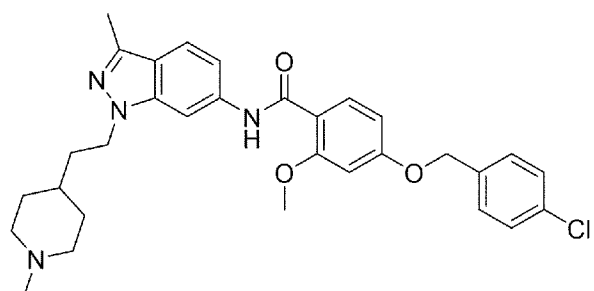
[화학식 1-51]



[화학식 1-52]

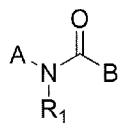


[화학식 1-53]

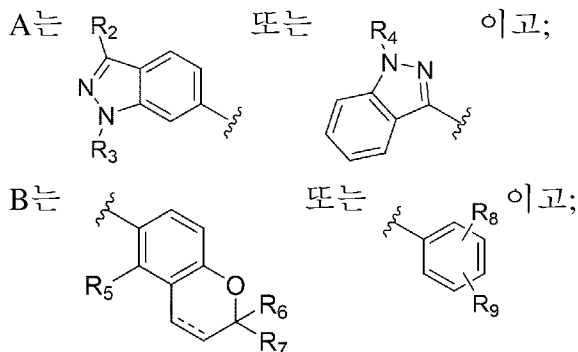


[청구항 3] 하기 [화학식 1]로 표시되는 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식 1]

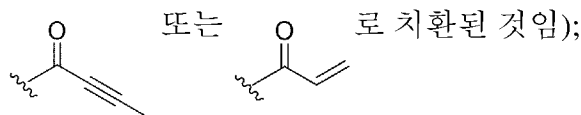


상기 화학식 1에서,



R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기이고;

R_3 및 R_4 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소 또는 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기이고, 상기 알킬기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 알콕시기, C_5 - C_{10} 의 헤테로시클로알킬기, 또는 C_5 - C_{10} 의 헤테로아릴기로 치환된 것이고(여기서 상기 알콕시기는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 알콕시기로 치환된 것이고, 상기 헤테로시클로알킬기는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기,



R_5 는 할로젠기 또는 C_1 - C_6 의 알콕시기이고;

R_6 및 R_7 은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기이고;

R_8 은 $NR_{10}C(O)R_{11}$, OR_{12} , C_5 - C_{10} 의 헤테로아릴기, 또는 테트라히드로피라닐아민기이고;

R_9 는 수소, C_1 - C_6 의 알콕시기, 또는 C_5 - C_{10} 의 헤테로시클로알킬기이고(여기서 상기 헤테로시클로알킬기는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기로 치환된 것임);

R_{10} 및 R_{11} 은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C_1 - C_6 의 사슬형 알킬기 또는 C_5 - C_{10} 의 아릴기이고(여기서 상기 알킬기는 비치환이거나 메틸피페라지닐기로 치환된 것임);

R_{12} 는 C_5 - C_{10} 의 아릴기 또는 C_5 - C_{10} 의 벤질기이고(이 때, 상기 벤질기는 비치환이거나 할로젠기로 치환된 것임);

"—"는 단일결합 또는 이중결합임.

[청구항 4]

제3항에 있어서,

상기 인다졸 유도체는 Hsp90을 억제하여 세포사멸을 유도하는 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 5]

제3항에 있어서,

상기 암은 피부암, 유방암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌 종양, 결장암, 직장암, 대장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 외음부암, 신장암, 혈액암,

체장암, 전립선암, 고환암, 후두암, 두경부암, 갑상선암, 간암, 방광암, 골육종, 림프종, 백혈병, 흉선암, 요도암, 기관지암, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 6] 제3항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및
약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 및 방부제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 부가 성분을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

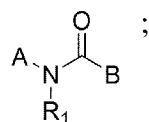
[청구항 7] 제3항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 상기 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 항암제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 항암제는 파클리탁셀(parclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin), 소라페닙(sorafenib), 베무라페닙(Vemurafenib), 이리노테칸(irinotecan), 시스플라틴(cisplatin), 알파라딘(alpharadin), 미톡산트론(mitoxantrone), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 빈블라스틴(vinblastine), 카보플라틴(carboplatin), 액티노마이신-D(actinomycin-D), 에토포사이드(etoposide), 테니포사이드(teniposide), 비산트렌(bisantrene), 호모해링토닌(homoharringtonine), 글리벡(Gleevec; STI-571), 5-플로로우라실(5-fluorouracil), 부설판(busulfan), 클로람부실(chlorambucil), 멜팔란(melphalan), 니트로젠 머스타드(nitrogen mustard), 니트로소우레아(nitrosourea), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 9] 제3항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐제, 및 주사제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 제형을 갖는 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 10] 하기 [화학식 2] 또는 [화학식 3]으로 표시되는 화합물과 [화학식 4] 또는 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 [화학식 1]로 표시되는 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:

[화학식 1]



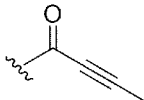
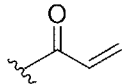
Nc1ccc2c(c1)c(c2)n(R3)c(R2)Nc1nc(R4)c2ccccc12O=C(O)c1cc2c(c1)oc(C)(C)c2OC(=O)c1ccc(R8)cc1R9

또는



A chemical structure of a benzene ring. A wavy line is attached to the carbon at the 1-position. The carbon at the 3-position is substituted with a group labeled R₈. The carbon at the 4-position is substituted with a group labeled R₉.

R₃은 수소 또는 C₁-C₆의 사슬형 알킬기이고, 상기 알킬기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C₁-C₆의 알콕시기, C₅-C₁₀의 헤테로시클로알킬기, 또는 C₅-C₁₀의 헤테로아릴기로 치환된 것이고(여기서 상기 알콕시기는 비치환이거나 C₁-C₆의 알콕시기로 치환된 것이고, 상기 헤테로시클로알킬기는 비치환되거나 C₁-C₆의 알콕시기로 치환된 것이고, 상기 헤테로아릴기는 비치환되거나 C₁-C₆의 알콕시기로 치환된 것이고)

환이거나 C₁-C₆의 사슬형 알킬기,  또는  로 치환된 것

임);

상기 화학식 1 및 화학식 4에서,

R₅는 할로젠기 또는 C₁-C₆의 알콕시기이고;

R₆ 및 R₇은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C₁-C₆의 사슬형 알킬기;

상기 화학식 1 및 화학식 5에서,

R₈은 NR₁₀C(O)R₁₁, OR₁₂, C₅-C₁₀의 헤테로아릴기, 또는 테트라히드로피라닐아민기이고;

R₉는 수소, C₁-C₆의 알콕시기, 또는 C₅-C₁₀의 헤테로시클로알킬기이고(여기서 상기 헤테로시클로알킬기는 비치환이거나 C₁-C₆의 사슬형 알킬기로 치환된 것임);

R₁₀ 및 R₁₁은 서로 동일하거나 상이하며, 각각 C₁-C₆의 사슬형 알킬기 또는 C₅-C₁₀의 아릴기이고(여기서 상기 알킬기는 비치환이거나 메틸피페라지닐기로 치환된 것임);

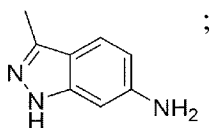
R₁₂는 C₅-C₁₀의 아릴기 또는 C₅-C₁₀의 벤질기임(이 때, 상기 벤질기는 비치환이거나 할로젠기로 치환된 것임).

[청구항 11]

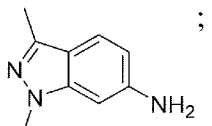
제10항에 있어서,

상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 화학식들로 표시되는 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

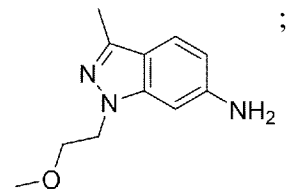
[화학식 2-1]



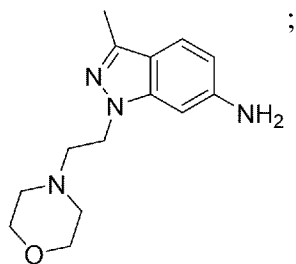
[화학식 2-2]



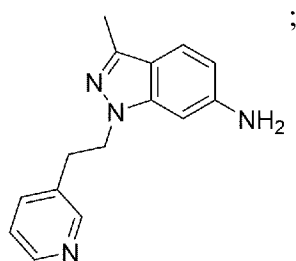
[화학식 2-3]



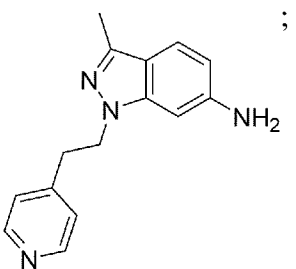
[화학식 2-4]



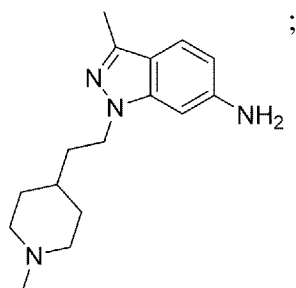
[화 학 식 2-5]



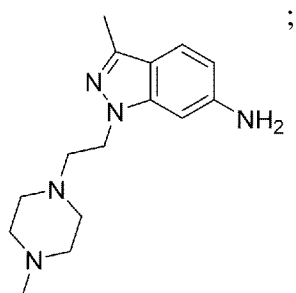
[화 학 식 2-6]



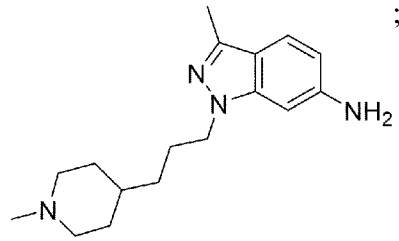
[화 학 식 2-7]



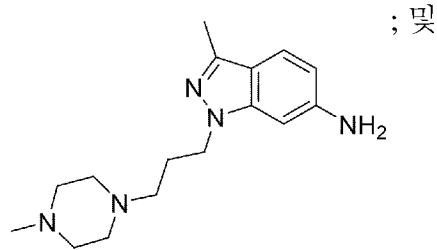
[화 학 식 2-8]



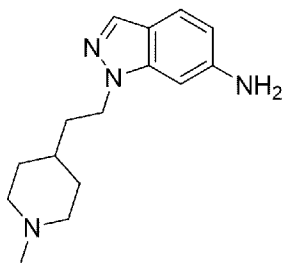
[화 학 식 2-9]



[화학식 2-10]

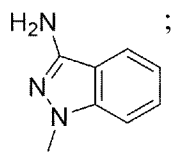


[화학식 2-11]

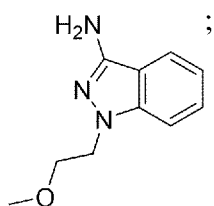


- [청구항 12] 제10항에 있어서,
 상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 화학식들로 표시되는 화합물
 들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하
 는, 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

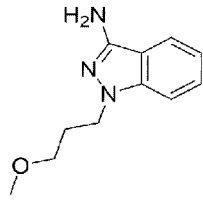
[화학식 3-1]



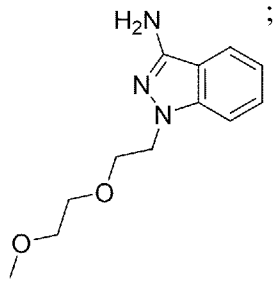
[화학식 3-2]



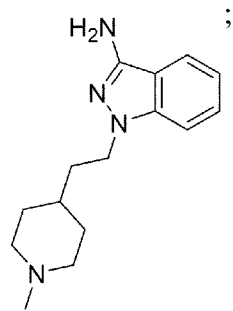
[화학식 3-3]



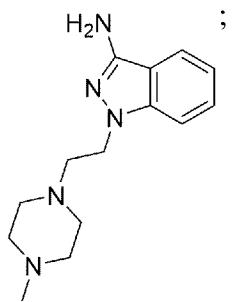
[화·학·식 3-4]



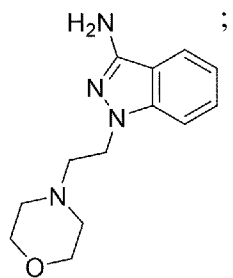
[화·학·식 3-5]



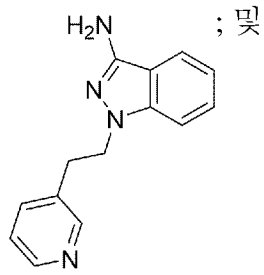
[화·학·식 3-6]



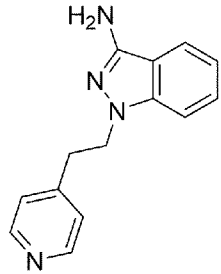
[화·학·식 3-7]



[화·학·식 3-8]

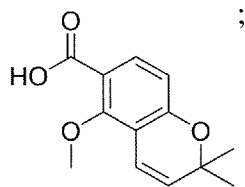


[화학식 3-9]

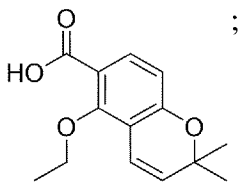


- [청구항 13] 제10항에 있어서,
 상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 화학식들로 표시되는 화합물
 들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하
 는, 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

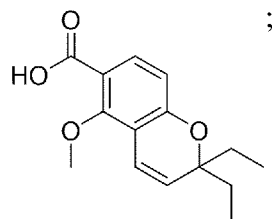
[화학식 4-1]



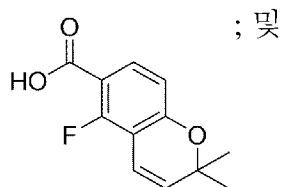
[화학식 4-2]



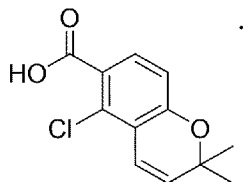
[화학식 4-3]



[화학식 4-4]



[화학식 4-5]

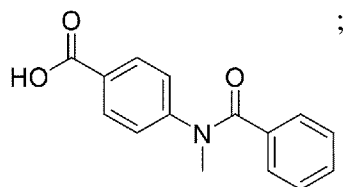


[청구항 14]

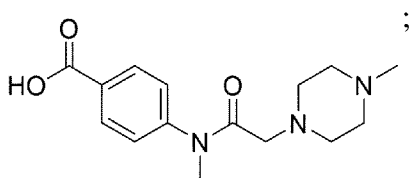
제10항에 있어서,

상기 [화학식 5]로 표시되는 화합물은 하기 화학식들로 표시되는 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

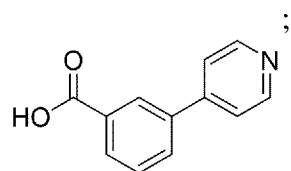
[화학식 5-1]



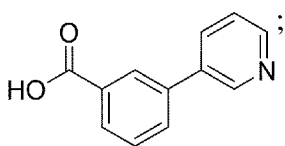
[화학식 5-2]



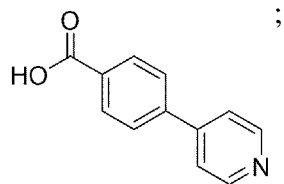
[화학식 5-3]



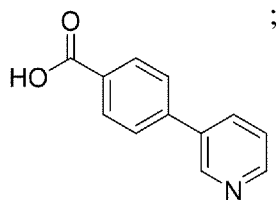
[화학식 5-4]



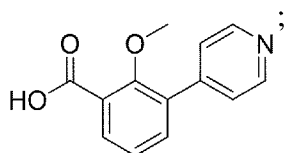
[화학식 5-5]



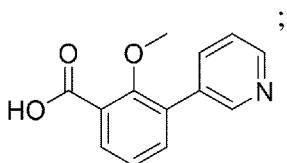
[화]학식 5-6]



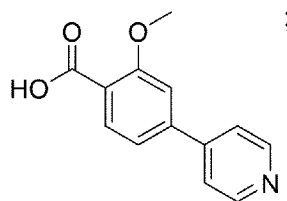
[화]학식 5-7]



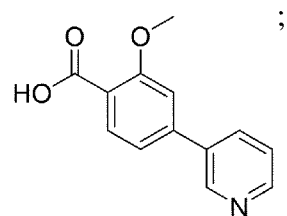
[화]학식 5-8]



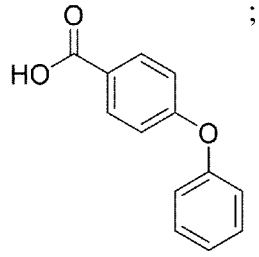
[화]학식 5-9]



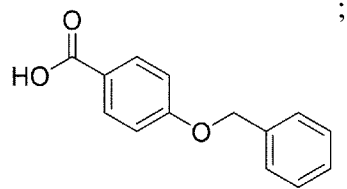
[화]학식 5-10]



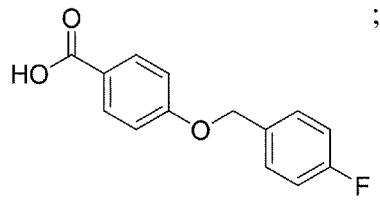
[화]학식 5-11]



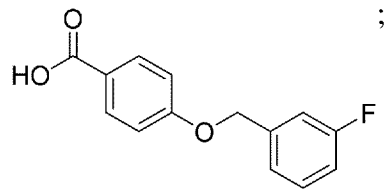
[화학식 5-12]



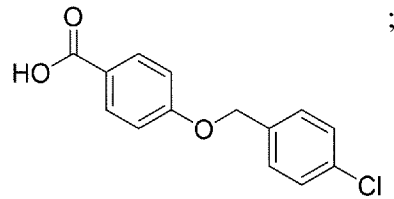
[화학식 5-13]



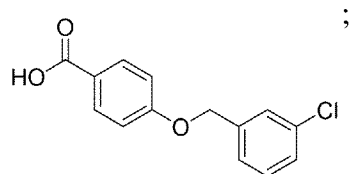
[화학식 5-14]



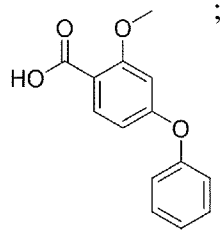
[화학식 5-15]



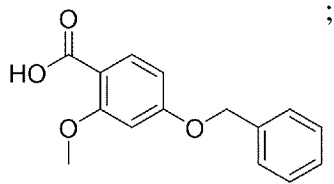
[화학식 5-16]



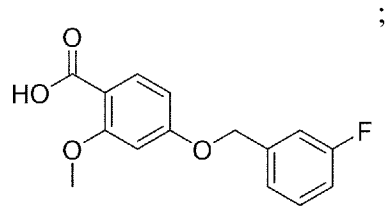
[화학식 5-17]



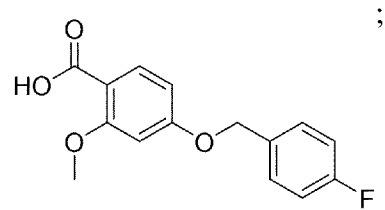
[화학식 5-18]



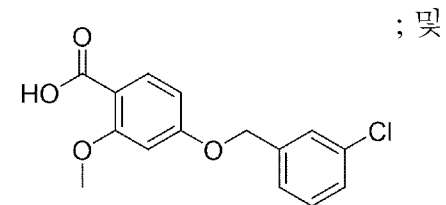
[화학식 5-19]



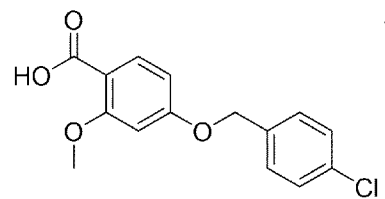
[화학식 5-20]



[화학식 5-21]



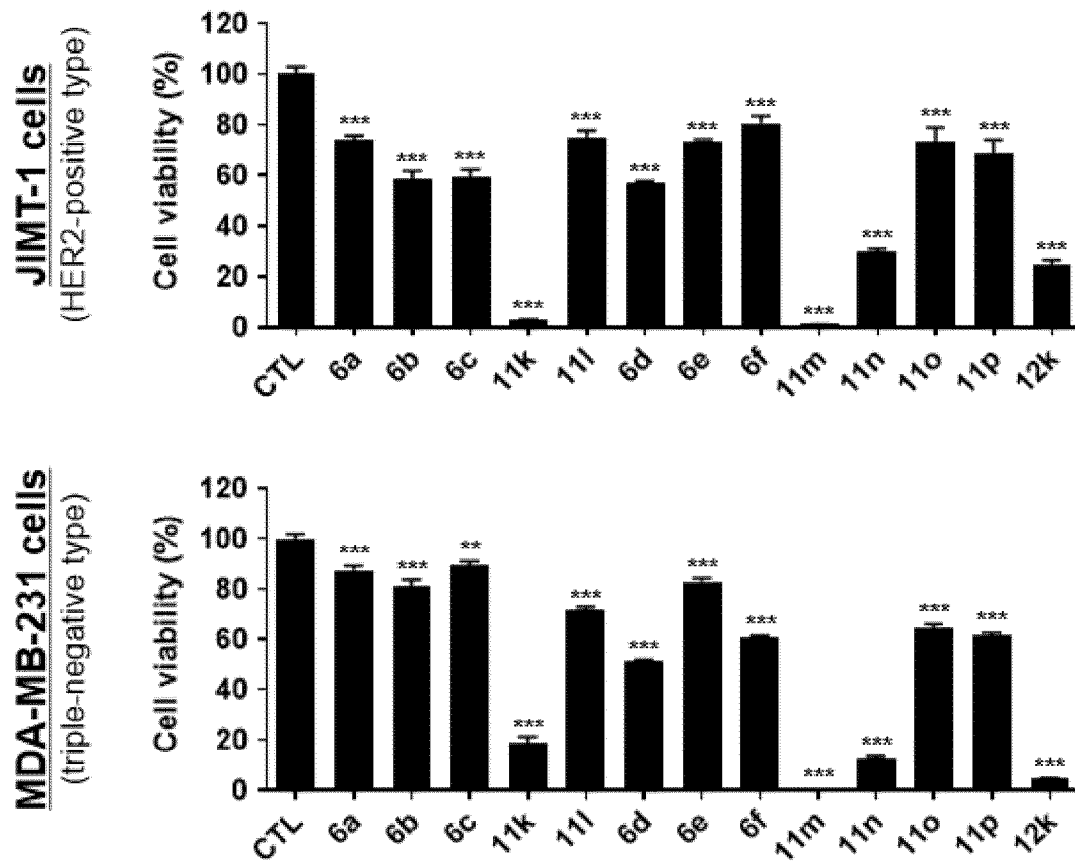
[화학식 5-22]



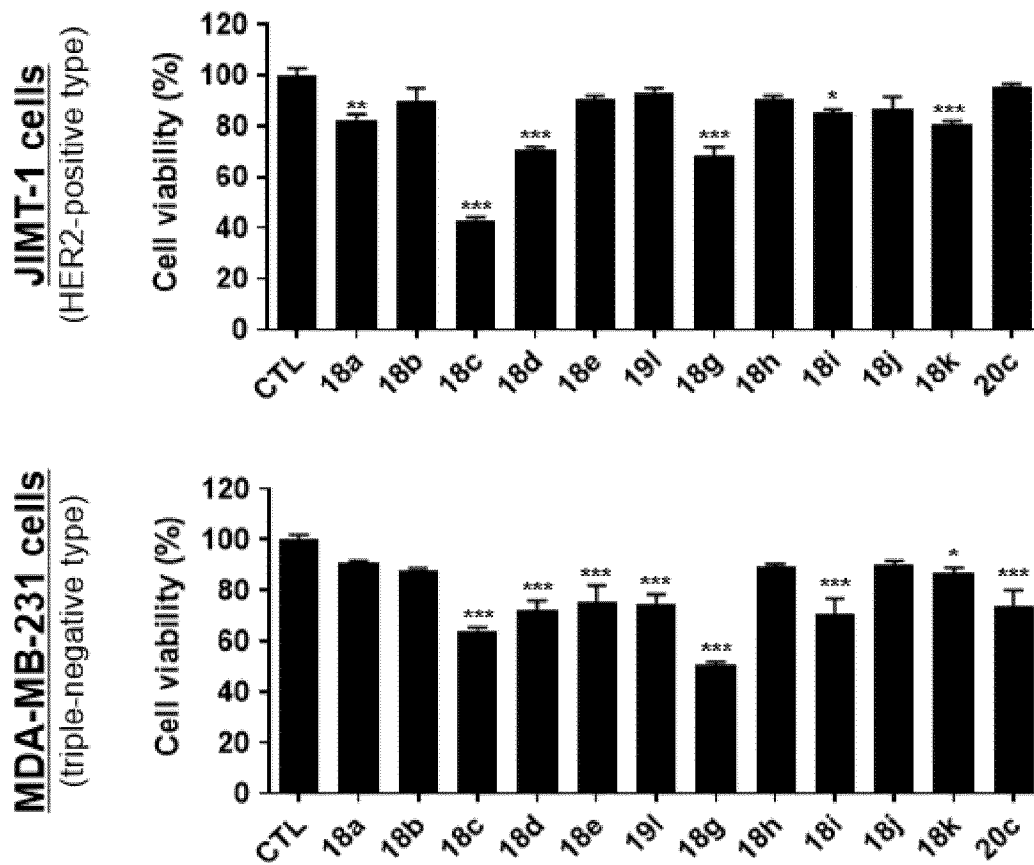
[청구항 15] 제10항에 있어서,
상기 제조방법은

상기 [화학식 2] 또는 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 상기 [화학식 4] 또는 [화학식 5]으로 표시되는 화합물, 히드록시벤조트리아졸(hydroxybenzotriazole, HOBt), 트리에틸아민(triethylamine, Et₃N), 및 EDC·HCl의 혼합물에 첨가함으로써 반응시키는 것을 특징으로 하는, 인다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

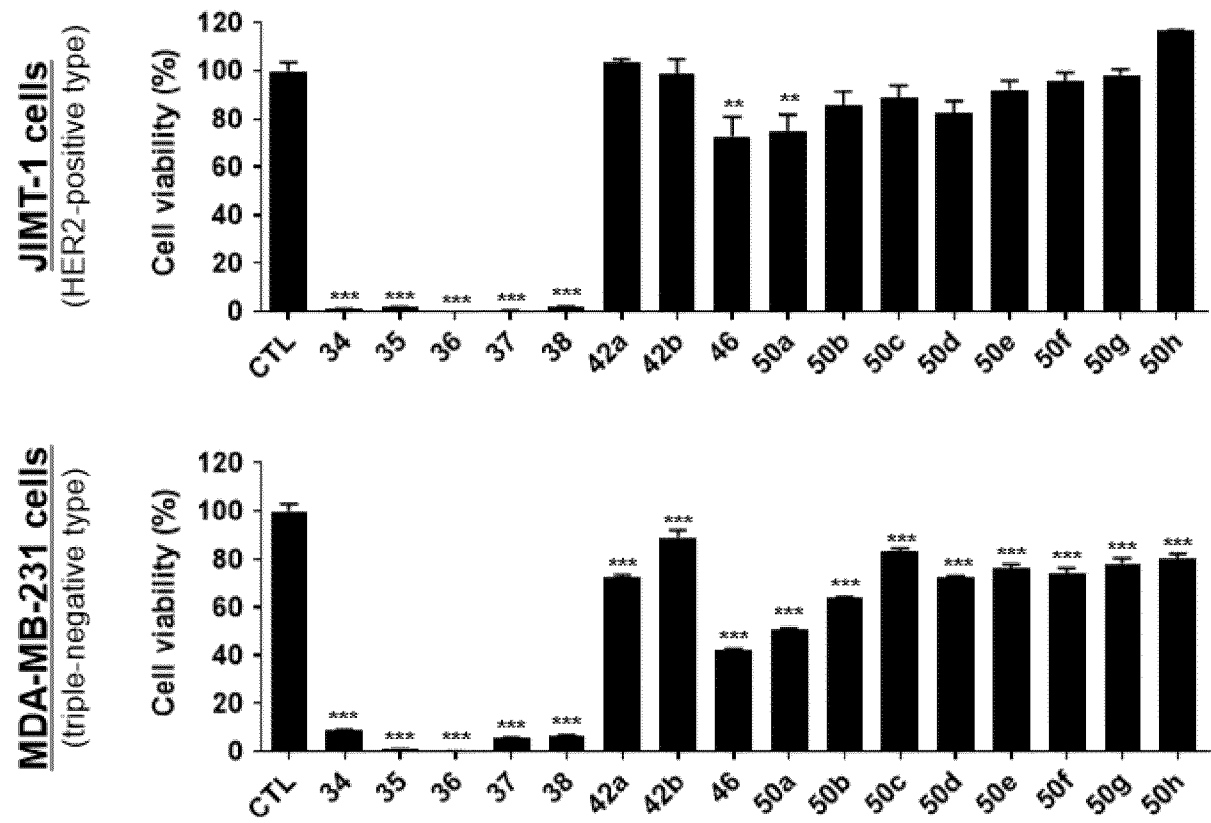
[도1]



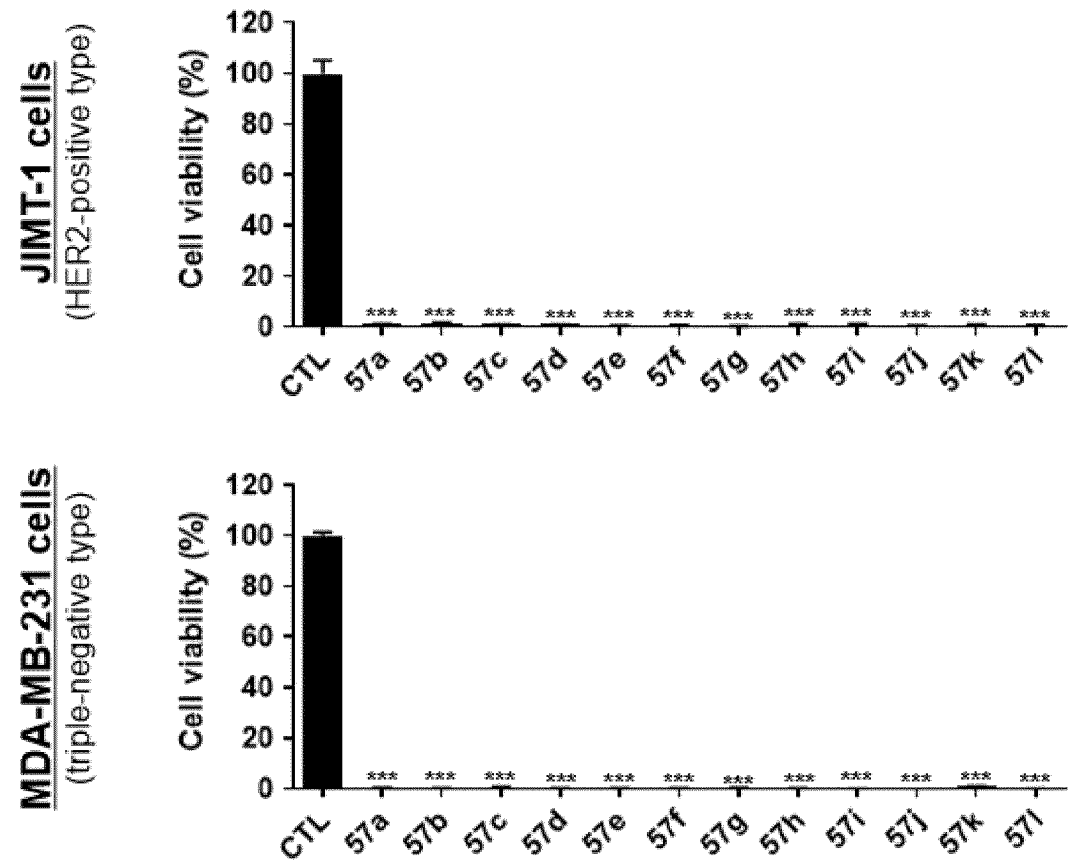
[도2]



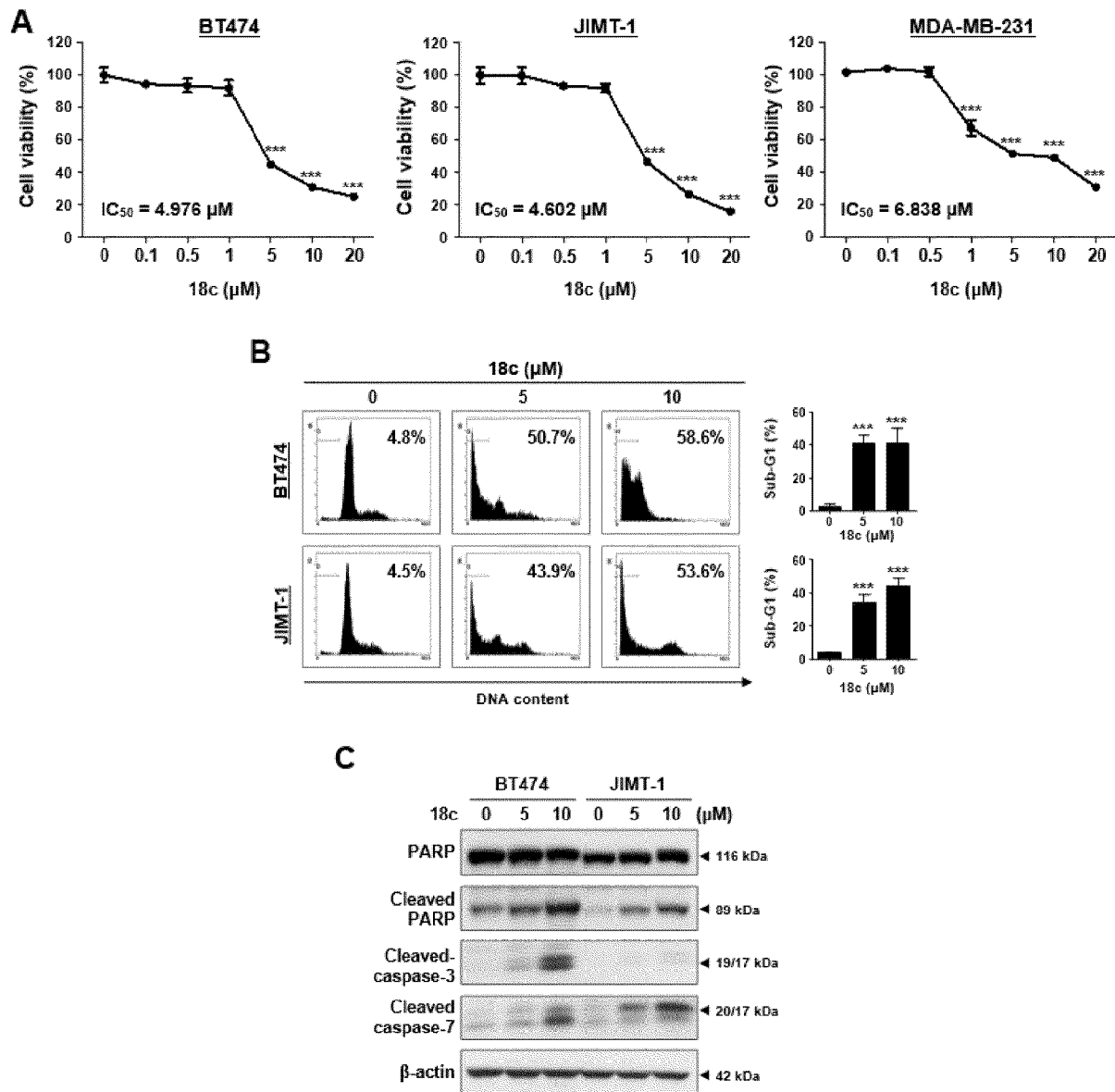
[도3]



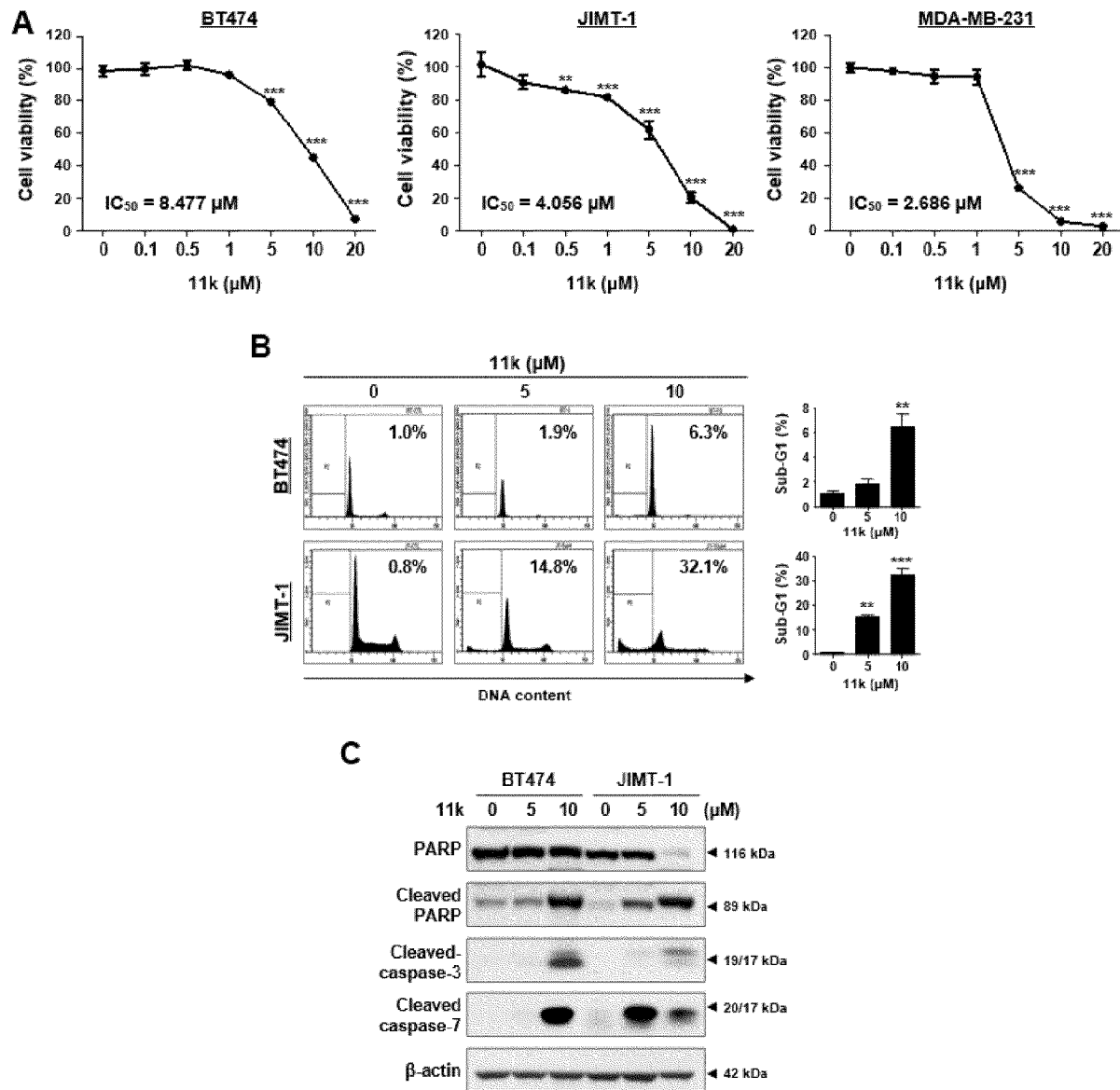
[도4]



[도5]

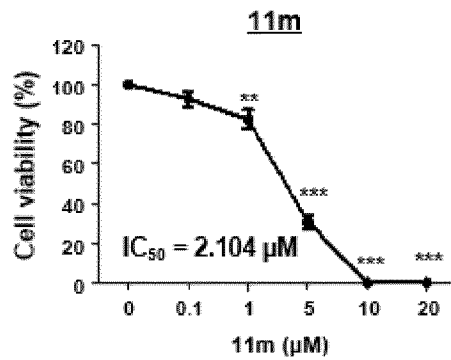


[도6]

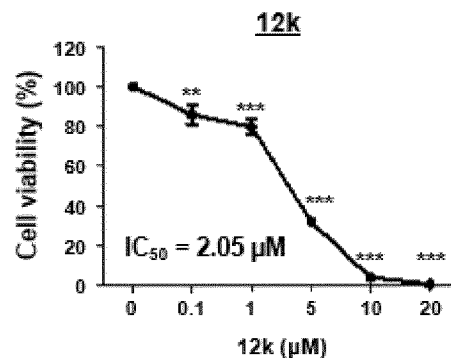
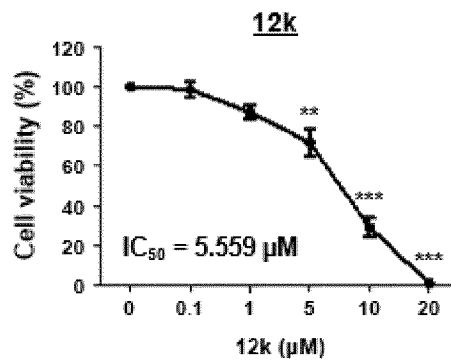
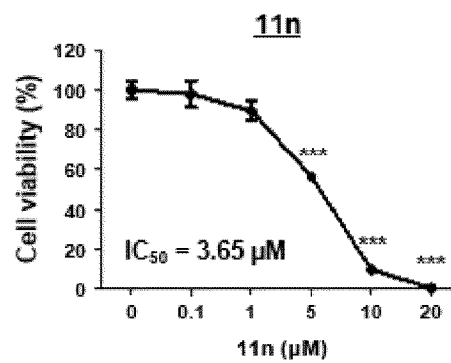
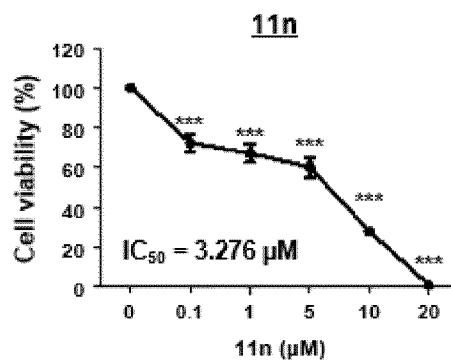
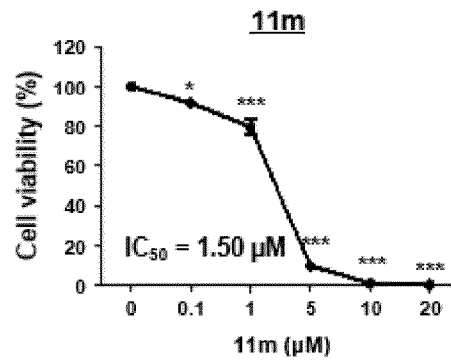


[도7]

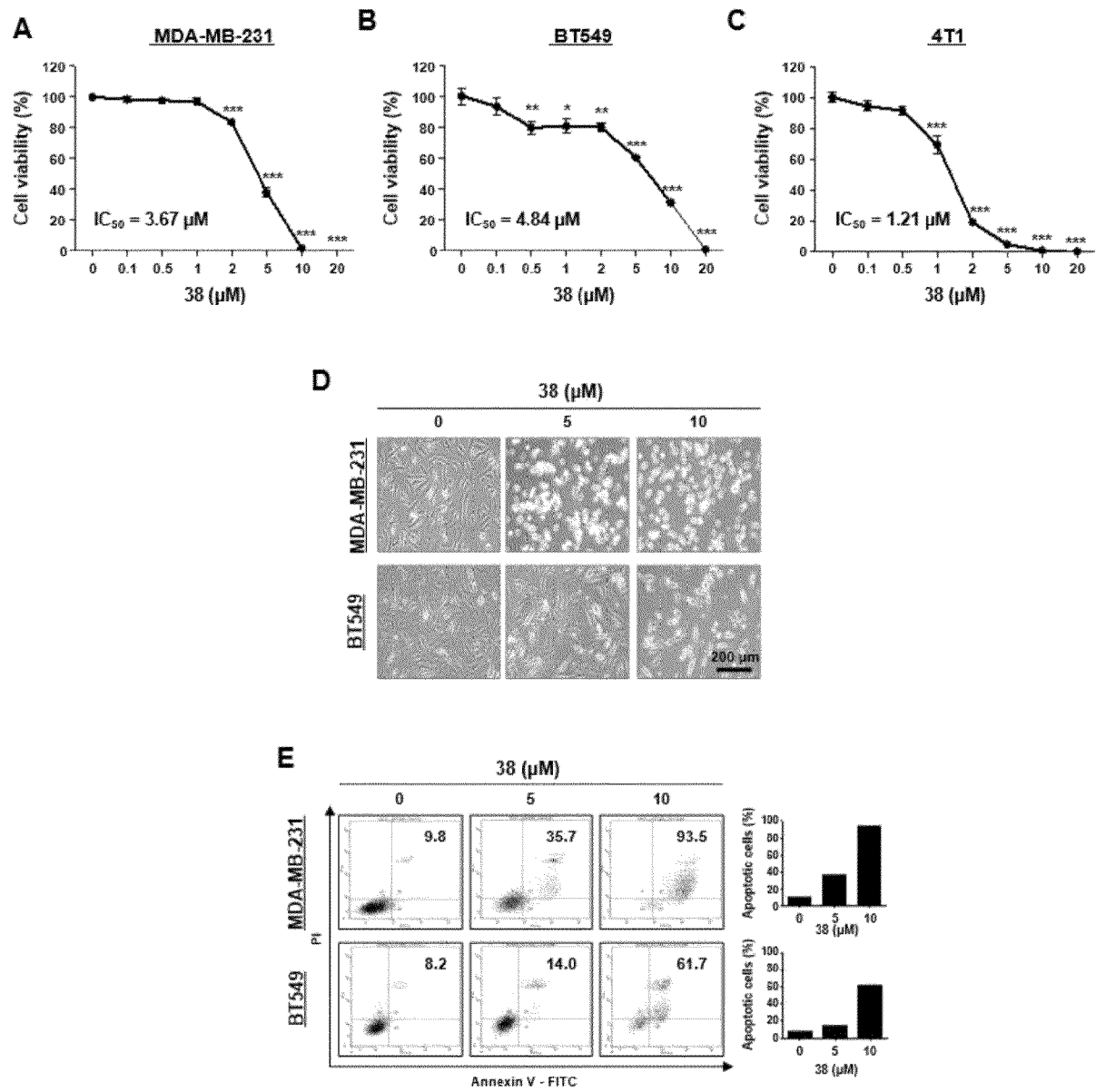
JIMT-1 cells
(HER2-positive type)



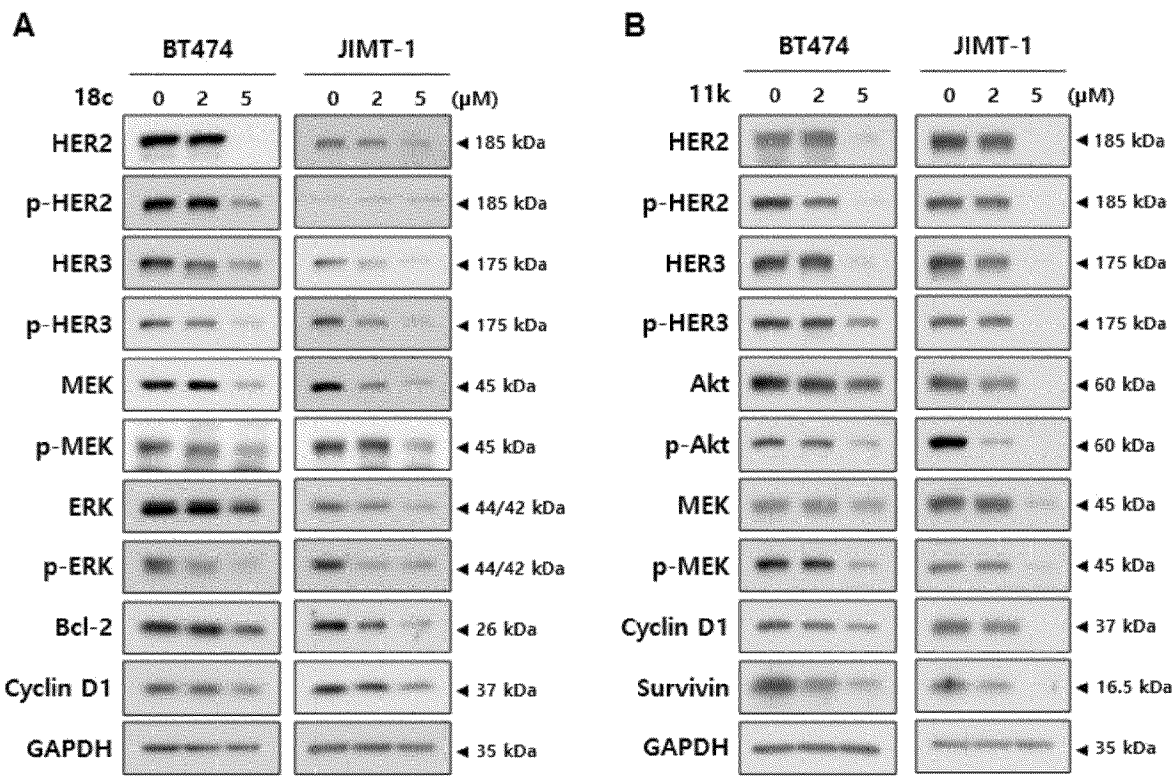
MDA-MB-231 cells
(triple-negative type)



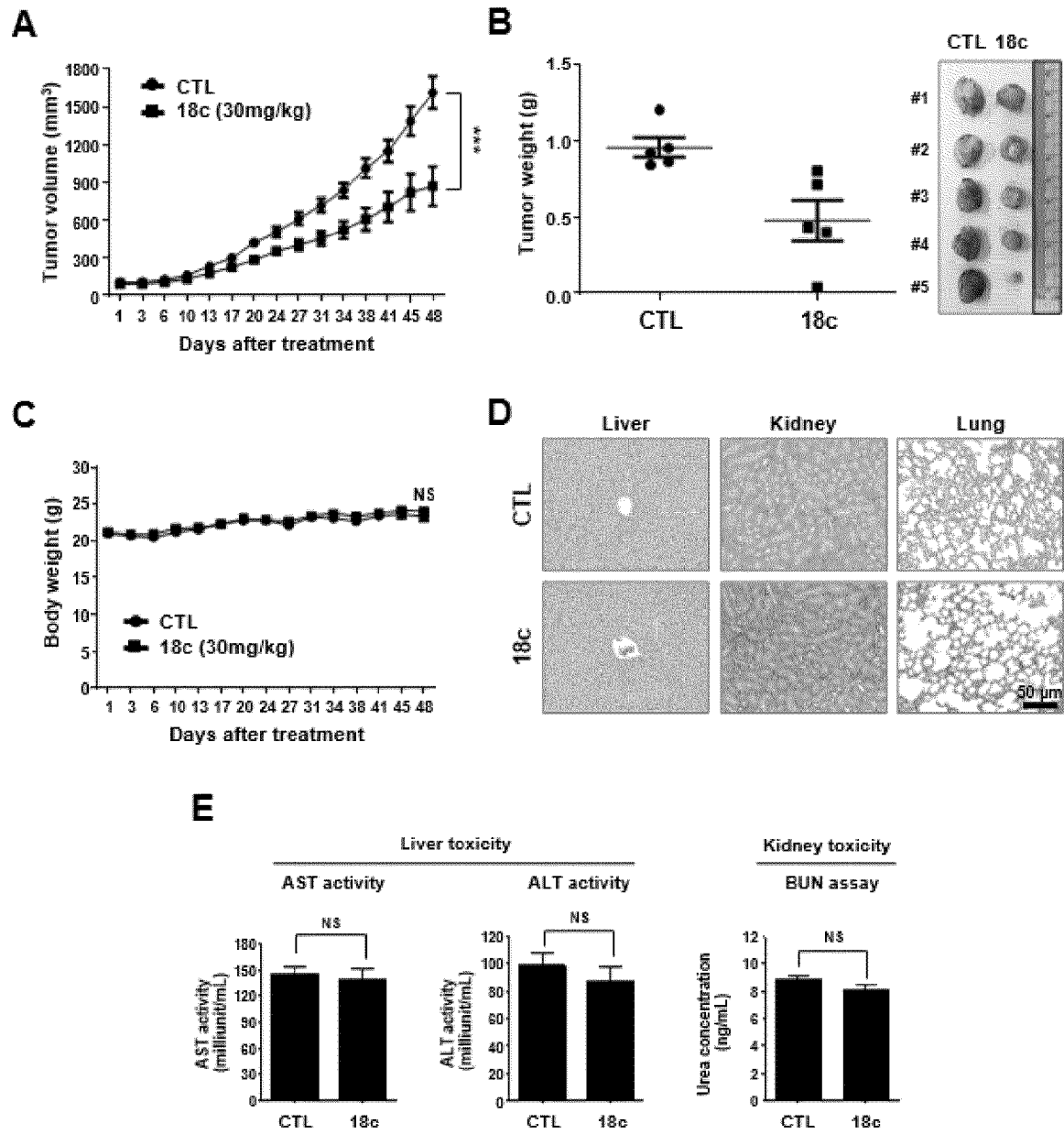
[도8]



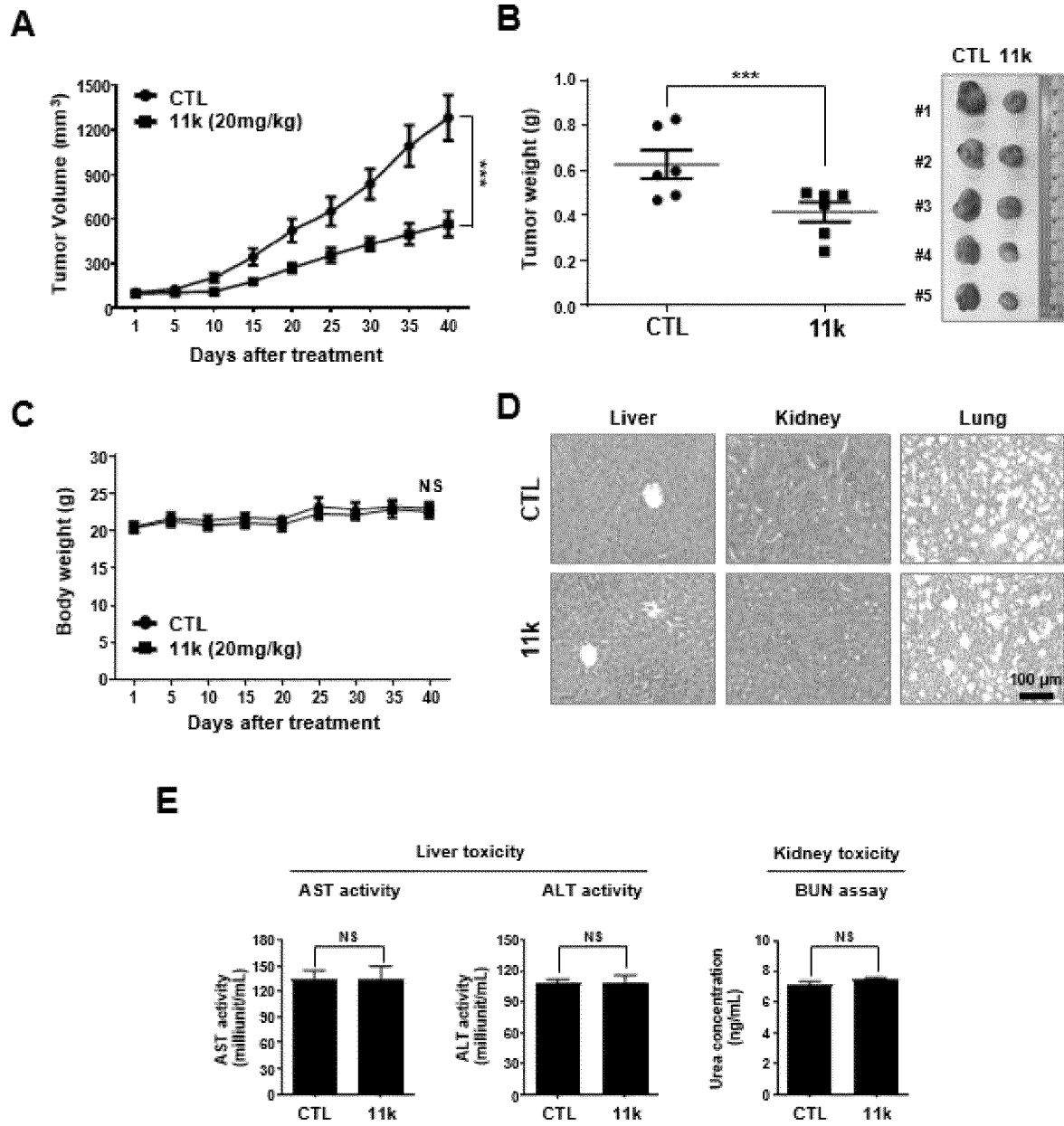
[도9]



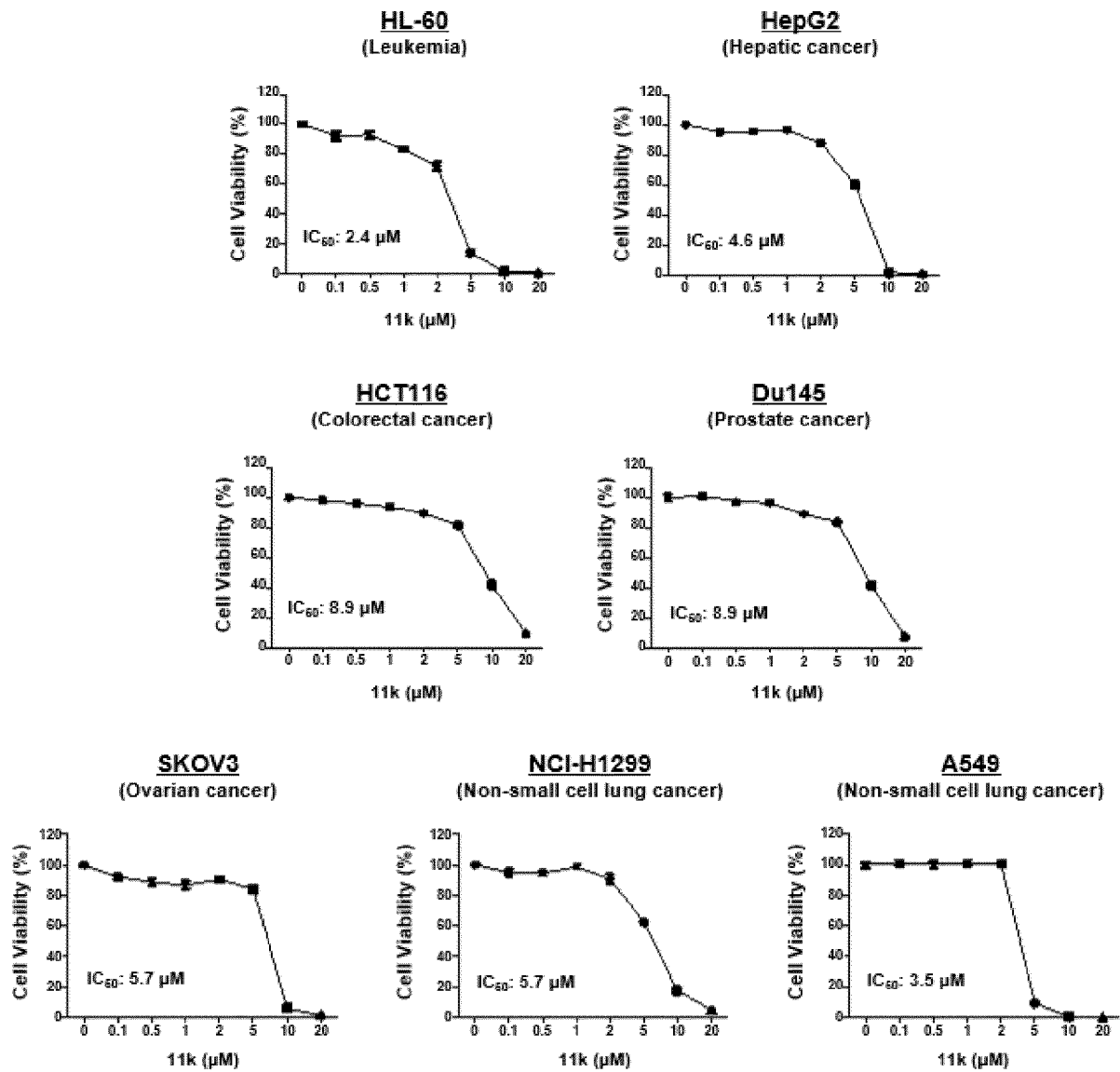
[도10]



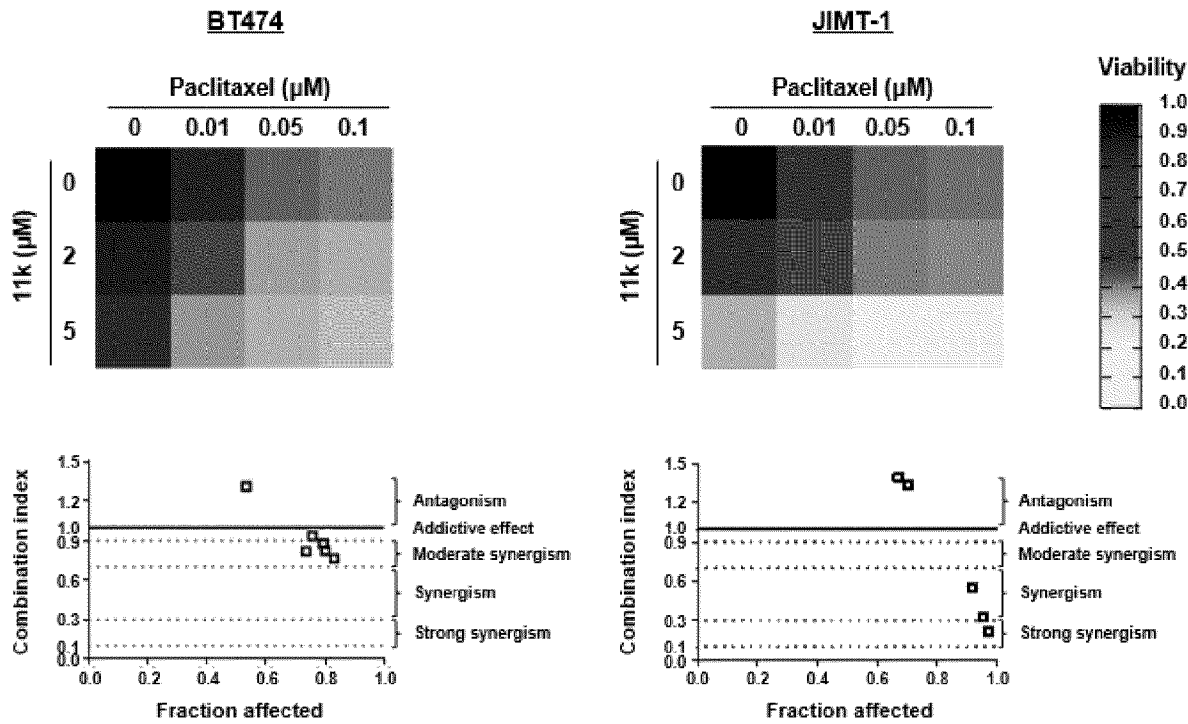
[도11]



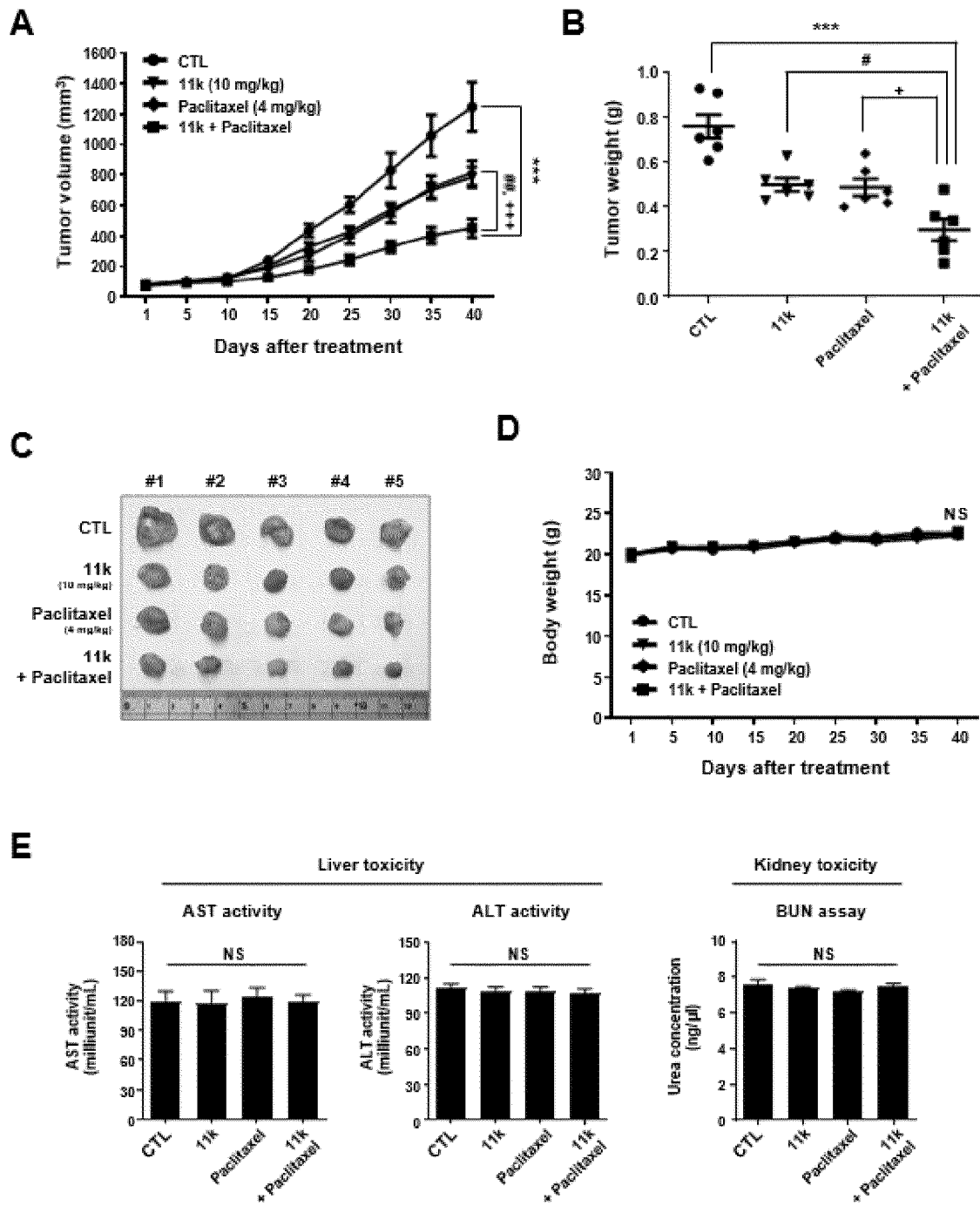
[도12]



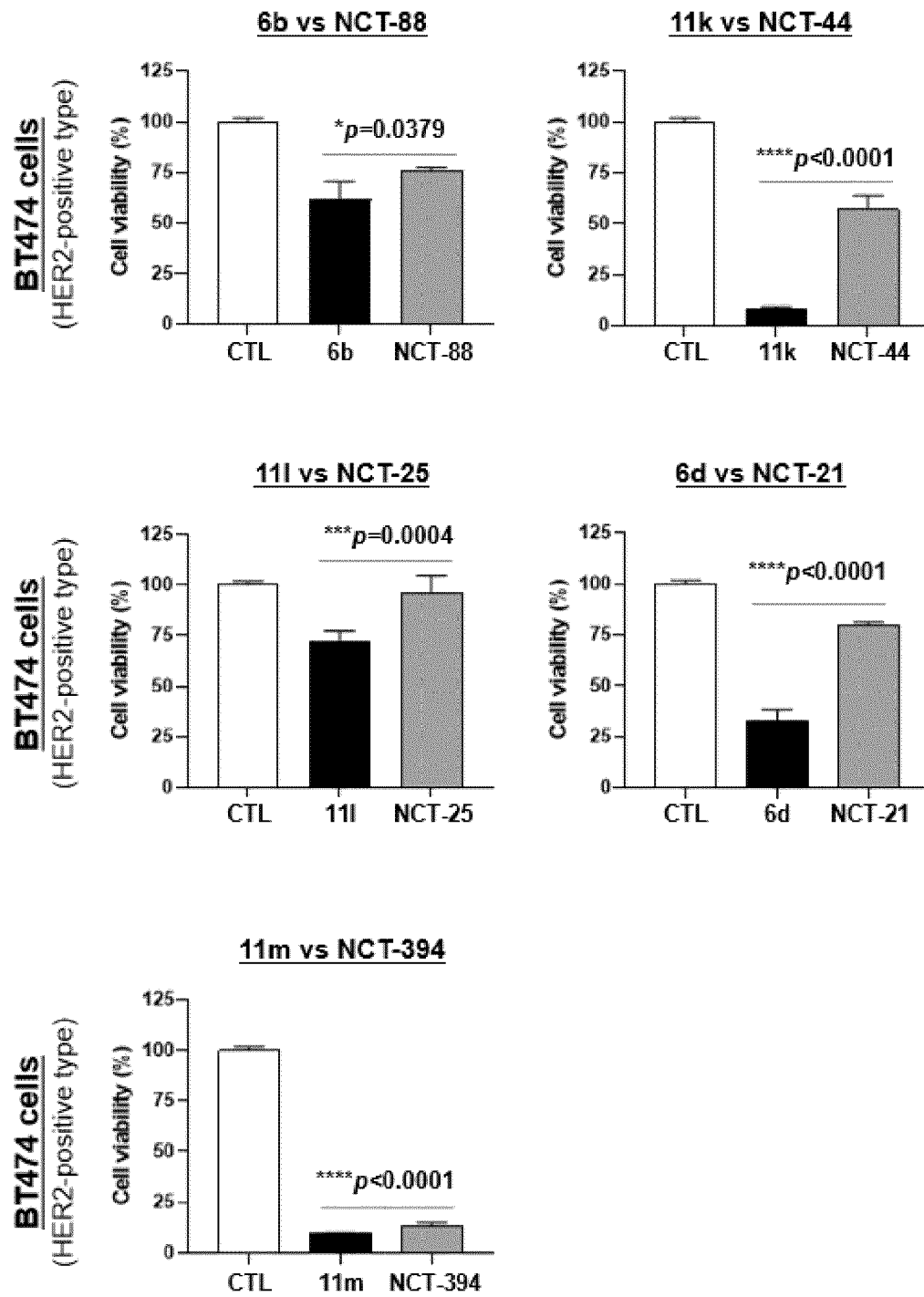
[도13]



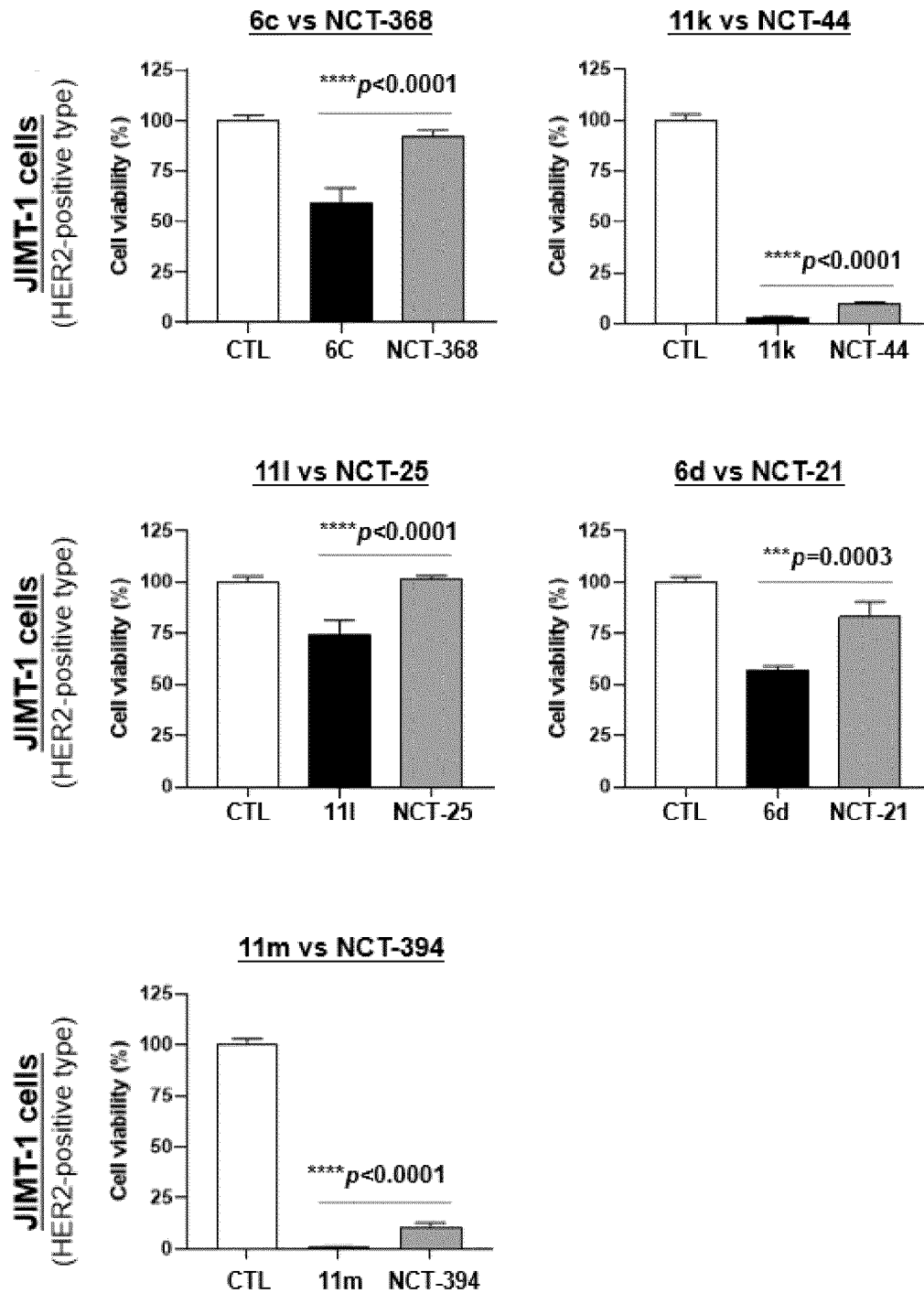
[도14]



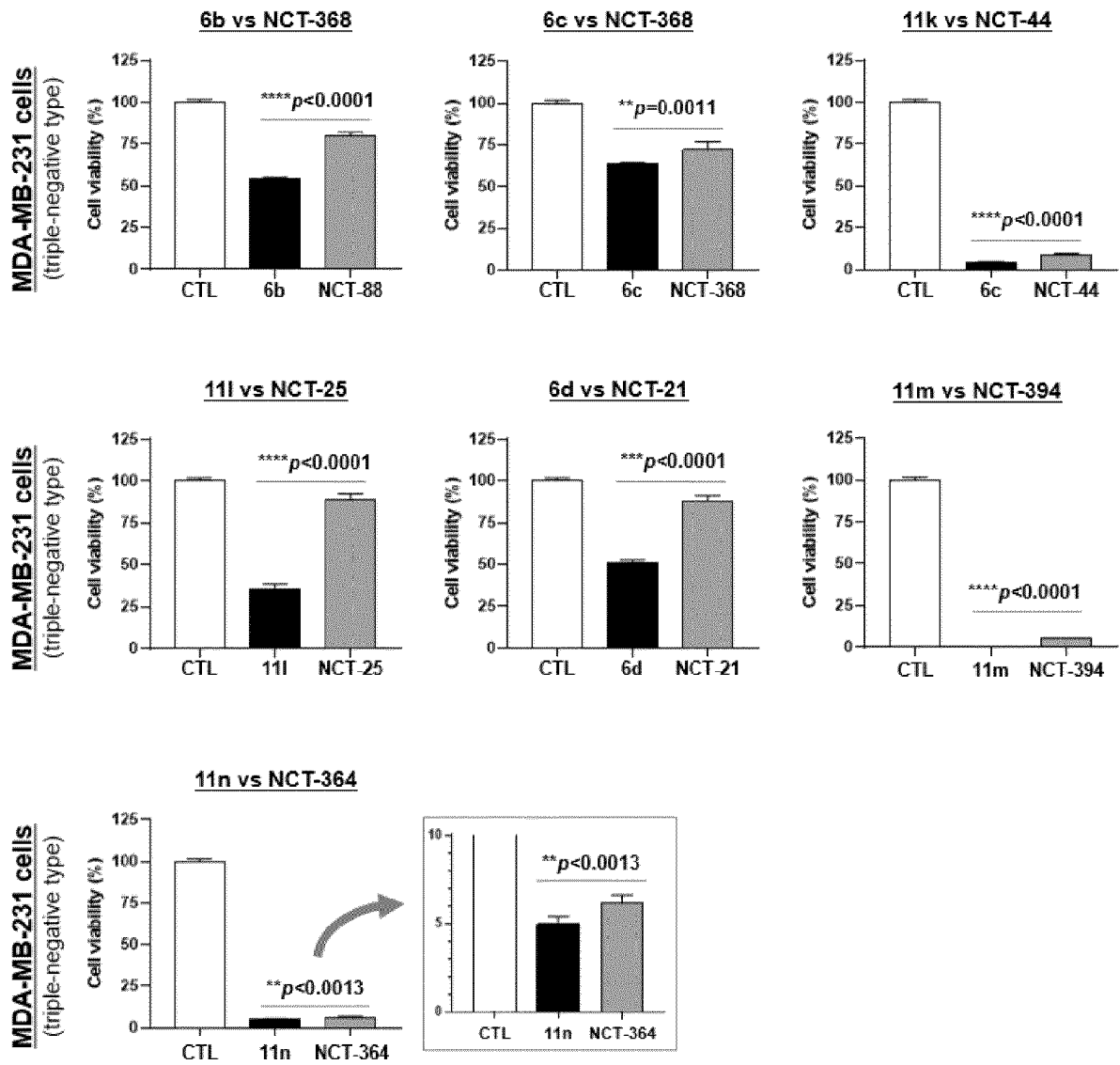
[도15]



[도16]



[도 17]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/015723

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/12(2006.01)i; **A61K 31/416**(2006.01)i; **A61K 31/5377**(2006.01)i; **A61K 31/454**(2006.01)i;
A61K 31/496(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **C07D 405/14**(2006.01)i; **C07D 401/14**(2006.01)i; **C07D 401/06**(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 405/12(2006.01); A61K 31/167(2006.01); A61P 35/00(2006.01); C07D 209/40(2006.01); C07D 231/56(2006.01);
 C07D 233/66(2006.01); C07D 403/10(2006.01)

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & keywords: 암(cancer), 인다졸(indazole), Hsp90 저해제(Hsp90 inhibitor)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2009-0025371 A (MERCK PATENT GMBH) 10 March 2009 (2009-03-10) See claims 1 and 11; and paragraph [0002].	1-15
A	KIM, H. S. et al. Investigation of B,C-ring truncated deguelin derivatives as heat shock protein 90 (HSP90) inhibitors for use as anti-breast cancer agents. Bioorganic & medicinal chemistry. 2019, vol. 27, no. 7, pp. 1370-1381. See entire document.	1-15
A	KR 10-2019-0141133 A (TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY) 23 December 2019 (2019-12-23) See entire document.	1-15
A	KR 10-2012-0109667 A (LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC.) 08 October 2012 (2012-10-08) See entire document.	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2024

Date of mailing of the international search report

22 January 2024

Name and mailing address of the ISA/KR

**Korean Intellectual Property Office
 Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208**

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/015723

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NGUYEN, C. -T. et al. Discovery of novel anti-breast cancer agents derived from deguelin as inhibitors of heat shock protein 90 (HSP90). Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2020, vol. 30, no. 17, article no.: 127374, pp. 1-7. See entire document.	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/015723

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2009-0025371	A	10 March 2009	AR	061735	A1	17 September 2008
				AU	2007-271504	A1	10 January 2008
				AU	2007-271504	B2	24 May 2012
				BR	PI0713977	A2	27 November 2012
				CA	2656458	A1	10 January 2008
				CA	2656458	C	07 October 2014
				CN	101484425	A	15 July 2009
				DE	102006030479	A1	20 March 2008
				EP	2035391	A1	18 March 2009
				EP	2035391	B1	23 November 2011
				ES	2376043	T3	08 March 2012
				IL	196202	A	22 September 2009
				JP	2009-541377	A	26 November 2009
				JP	5303456	B2	02 October 2013
				MX	2008015442	A	12 December 2008
				US	2009-0197882	A1	06 August 2009
				US	8722903	B2	13 May 2014
				WO	2008-003396	A1	10 January 2008
				ZA	200900750	B	30 December 2009
KR	10-2019-0141133	A	23 December 2019	CN	111164074	A	15 May 2020
				EP	3601226	A1	05 February 2020
				EP	3601226	A4	03 March 2021
				JP	2020-512327	A	23 April 2020
				JP	7157462	B2	20 October 2022
				TW	201840533	A	16 November 2018
				TW	I670261	B	01 September 2019
				US	11479528	B2	25 October 2022
				US	2020-0039923	A1	06 February 2020
KR	10-2012-0109667	A	08 October 2012	WO	2018-171575	A1	27 September 2018
				None			

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 405/12(2006.01)i; A61K 31/416(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/06(2006.01)i		
B. 조사된 분야		
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 405/12(2006.01); A61K 31/167(2006.01); A61P 35/00(2006.01); C07D 209/40(2006.01); C07D 231/56(2006.01); C07D 233/66(2006.01); C07D 403/10(2006.01)		
조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드: 암(cancer), 인다졸(indazole), Hsp90 저해제 (Hsp90 inhibitor)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2009-0025371 A (베르크 파텐트 게엠베하) 2009.03.10 청구항 1, 11; 단락 [0002]	1-15
A	KIM, H. S. 등, "Investigation of B,C-ring truncated deguelin derivatives as heat shock protein 90 (HSP90) inhibitors for use as anti-breast cancer agents", Bioorganic & medicinal chemistry, 2019, 제27권, 제7호, 페이지 1370-1381 전체 문헌	1-15
A	KR 10-2019-0141133 A (타이페이 베디컬 유니버시티) 2019.12.23 전체 문헌	1-15
A	KR 10-2012-0109667 A (주식회사 레고캠 바이오사이언스) 2012.10.08 전체 문헌	1-15
A	NGUYEN, C. -T. 등, "Discovery of novel anti-breast cancer agents derived from deguelin as inhibitors of heat shock protein 90 (HSP90)", Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2020, 제30권, 제17호, 아티클 넘버: 127374, 페이지 1-7 전체 문헌	1-15
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2024년01월22일 (22.01.2024)		국제조사보고서 발송일 2024년01월22일 (22.01.2024)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2009-0025371 A	2009/03/10	AR 061735 A1	2008/09/17
		AU 2007-271504 A1	2008/01/10
		AU 2007-271504 B2	2012/05/24
		BR PI0713977 A2	2012/11/27
		CA 2656458 A1	2008/01/10
		CA 2656458 C	2014/10/07
		CN 101484425 A	2009/07/15
		DE 102006030479 A1	2008/03/20
		EP 2035391 A1	2009/03/18
		EP 2035391 B1	2011/11/23
		ES 2376043 T3	2012/03/08
		IL 196202 A	2009/09/22
		JP 2009-541377 A	2009/11/26
		JP 5303456 B2	2013/10/02
		MX 2008015442 A	2008/12/12
		US 2009-0197882 A1	2009/08/06
		US 8722903 B2	2014/05/13
		WO 2008-003396 A1	2008/01/10
		ZA 200900750 B	2009/12/30
KR 10-2019-0141133 A	2019/12/23	CN 111164074 A	2020/05/15
		EP 3601226 A1	2020/02/05
		EP 3601226 A4	2021/03/03
		JP 2020-512327 A	2020/04/23
		JP 7157462 B2	2022/10/20
		TW 201840533 A	2018/11/16
		TW I670261 B	2019/09/01
		US 11479528 B2	2022/10/25
		US 2020-0039923 A1	2020/02/06
		WO 2018-171575 A1	2018/09/27
KR 10-2012-0109667 A	2012/10/08	없음	