



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2017-0031237  
 (43) 공개일자 2017년03월20일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>C07D 209/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/4045</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/496</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>C07D 209/14</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/4045</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7004616</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년10월20일<br/>         심사청구일자 2017년02월21일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년02월20일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IN2014/000667</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/027276<br/>         국제공개일자 2016년02월25일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         4011/CHE/2014 2014년08월16일 인도(IN)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>수벤 라이프 사이언스 리미티드</b><br/>         인도 하이데라바드 500 034 반자라 힐스 에비뉴 7<br/>         로드 넘버 5 세렌 챔버스</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>니로기 라마크리슈나</b><br/>         인도 안드라프라데시 500034 하이데라바드 반자라<br/>         힐스 에비뉴 7 로드 5 서린 챔버스 수벤 라이프<br/>         사이언스 리미티드<br/> <b>캄밤파티 라마스스트리</b><br/>         인도 안드라프라데시 500034 하이데라바드 반자라<br/>         힐스 에비뉴 7 로드 5 서린 챔버스 수벤 라이프<br/>         사이언스 리미티드<br/>         (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>리엔목특허법인</b></p> |
|--|---|

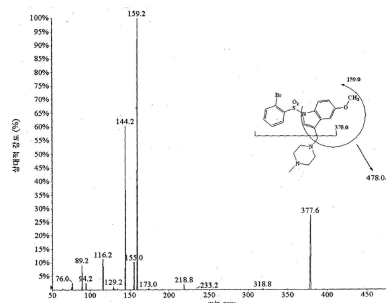
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 모노히드레이트의 활성 대사산물 및 상기 활성 대사산물의 디메실레이트 디히드레이트 염

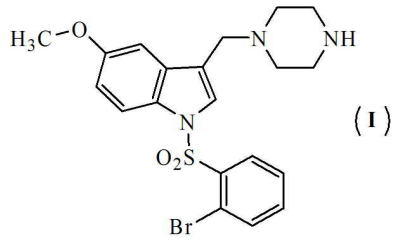
**(57) 요약**

본 발명은 하기의 구조식을 갖는 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디 (뒷면에 계속)

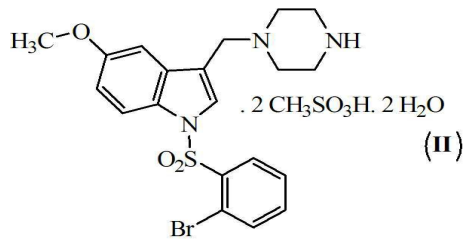
**대표도** - 도1



메실레이트 모노히드레이트의 활성 대사산물에 관한 것이다



본 발명은 또한 하기의 구조식을 갖는 상기 화학식 (I)의 디메실레이트 디히드레이트 염에 관한 것이다



상기 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물은 5-HT<sub>6</sub> 수용체 길항제와 관련된 다양한 질환의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/496** (2013.01)

(72) 발명자

**신데 아닐 카르브하리**

인도 안드라프라데시 500034 하이데라바드 반자라  
힐스 에비뉴 7 로드 5 서린 챔버스 수벤 라이프 사  
이언시즈 리미티드

**자스티 벵카데스왈루**

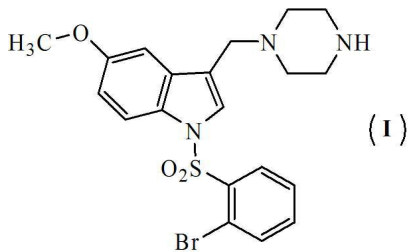
인도 안드라프라데시 500034 하이데라바드 반자라  
힐스 에비뉴 7 로드 5 서린 챔버스 수벤 라이프 사  
이언시즈 리미티드

명세서

청구범위

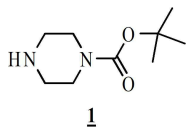
청구항 1

하기의 화학식 (I)을 갖는 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌인 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 모노히드레이트의 활성 대사산물 (active metabolite)



청구항 2

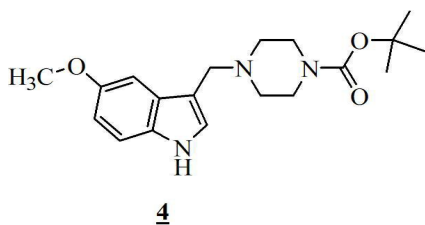
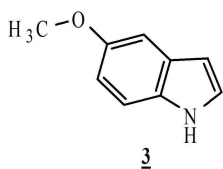
아세트산 및 하기의 화학식 2의 수성 포름알데히드 존재하에 하기의 화학식 1의 N-Boc 피페라진을 반응시켜 만니히 부가물(Mannich adduct)을 획득하는 단계 (i)



HCHO

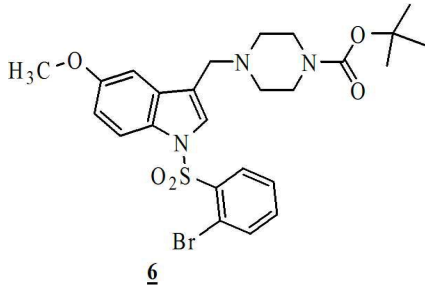
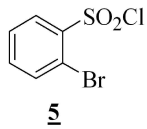
2 ;

메탄올 존재하에 상기 만니히 부가물을 하기의 화학식 3의 5-메톡시인돌과 반응시켜 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 획득하는 단계 (ii)



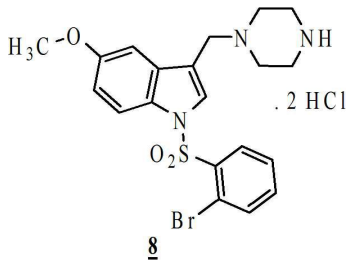
n-헥산을 이용함으로써 상기 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 정제하는 단계 (iii);

수산화칼륨의 존재하에서 테트라히드로퓨란 중에 상기 획득된 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 하기의 화학식 5의 2-브로모페닐술포닐 클로리드와 반응시켜 하기의 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 획득하는 단계 (iv)



이소프로판올 및 메탄올을 이용함으로써 상기 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시 카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 정제하는 단계 (v);

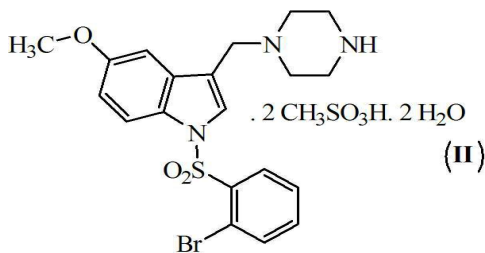
무수 에탄올(absolute ethanol) 및 수성 염산의 존재하에 상기 수득된 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 전환시켜 하기의 화학식 8의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디히드로클로리드를 수득하는 단계 (vi)



상기 수득된 화학식 8의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(피페라진-1-일)메틸]-1H-인돌 디히드로클로리드를 물에 용해시키고, 40 % (w/w) 가성소다(lye) 용액을 첨가함으로써 pH를 10.5 내지 11로 염기성화시켜 화학식 (I)의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌을 수득하는 단계 (vii)를 포함하는 청구항 1의 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.

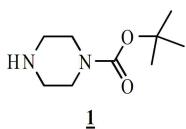
### 청구항 3

하기의 일반식 (II)의 화합물



### 청구항 4

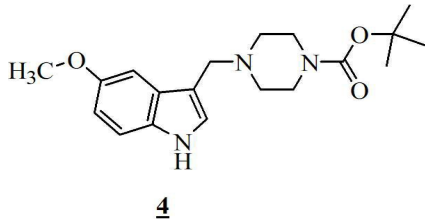
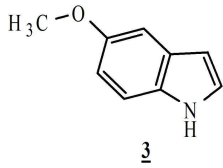
아세트산 및 하기의 화학식 2의 수성 포름알데히드의 존재하에 하기의 화학식 1의 N-Boc 피페라진을 반응시켜 만니히 부가물을 수득하는 단계 (i)



HCHO

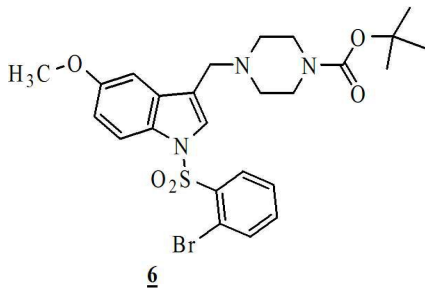
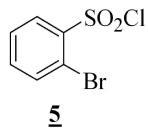
2 ;

메탄올 존재하에 상기 만나히 부가물을 하기의 화학식 3의 5-메톡시인돌과 반응시켜 하기의 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 수득하는 단계 (ii)



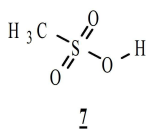
n-헥산을 이용함으로써 상기 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 정제하는 단계 (iii);

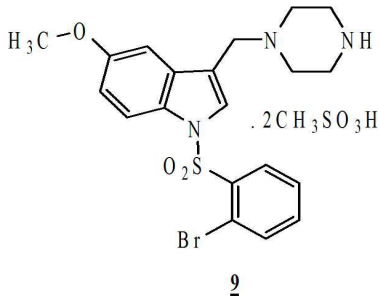
수산화칼륨의 존재하에서 테트라히드로퓨란 중에 상기 수득된 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 하기의 화학식 5의 2-브로모페닐술포닐 클로리드와 반응시켜 하기의 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 수득하는 단계 (iv)



이소프로판올 및 메탄올을 이용함으로써 상기 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 정제하는 단계 (v);

아세트 및 하기의 화학식 7의 메탄술포산의 존재하에 상기 수득된 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 전환시켜 하기의 화학식 9의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트를 수득하는 단계 (vi)





상기 수득된 화학식 9의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트를 55 내지 60°C로 가열함으로써 물 및 아세톤에 용해시켜, 화학식 (II)의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 디히드레이트를 수득하는 단계 (vii)를 포함하는 청구항 3의 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 방법.

**청구항 5**

청구항 1의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 6**

청구항 5에 있어서, 알츠하이머병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파킨슨병 및 정신분열증의 치료를 위한 것인 약학적 조성물.

**청구항 7**

청구항 1의 화합물 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 알츠하이머병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파킨슨병 및 정신분열증을 치료하는 방법.

**청구항 8**

5-HT<sub>6</sub> 수용체 길항제와 관련된 질환의 치료를 위한 청구항 1의 화합물의 용도.

**청구항 9**

청구항 6에 있어서, 알츠하이머병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파킨슨병 및 정신분열증 치료를 위한 것인 용도.

**청구항 10**

청구항 3의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 11**

청구항 10에 있어서, 알츠하이머병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파킨슨병 및 정신분열증의 치료를 위한 것인 약학적 조성물.

**청구항 12**

청구항 3의 화합물 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 알츠하이머병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파킨슨병 및 정신분열증을 치료하는 방법.

**청구항 13**

5-HT<sub>6</sub> 수용체 길항제와 관련된 질환의 치료를 위한 청구항 3의 화합물의 용도.

**청구항 14**

청구항 13에 있어서, 알츠하이머병, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파킨슨병 및 정신분열증의 치료를 위한 것인 용도.

**청구항 15**

청구항 1에 있어서, 5-HT<sub>6</sub> 수용체와 관련되거나 이에 영향받는 중추 신경계 질환의 치료용 약제의 제조를 위한 것인, 화학식 (I)의 화합물.

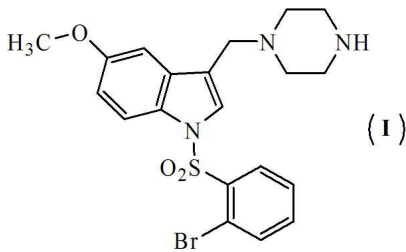
**청구항 16**

청구항 3에 있어서, 5-HT<sub>6</sub> 수용체와 관련되거나 이에 영향받는 중추 신경계 질환의 치료용 약제의 제조를 위한 것인, 화학식 (II)의 화합물.

**발명의 설명**

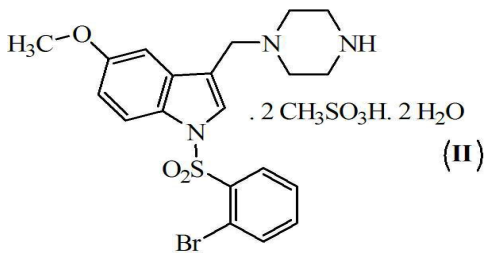
**기술 분야**

[0001] 본 발명은 하기의 구조식을 갖는 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 모노히드레이트의 활성 대사산물에 관한 것이다



[0002]

[0003] 본 발명은 또한 하기의 구조식을 갖는 상기 화학식 (I)의 디메실레이트 디히드레이트 염에 관한 것이다



[0004]

[0005] 상기 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물은 5-HT<sub>6</sub> 수용체 길항제와 관련된 다양한 질환의 치료에 유용하다.

**배경 기술**

[0006] 5-HT<sub>6</sub> 수용체는 알츠하이머병 (Alzheimer's disease; AD) 및 정신분열증(schizophrenia)의 치료에서 인지 향상의 발전을 위한 잠재적 치료 표적 중 하나이다. 5-HT<sub>6</sub> 수용체는 학습 및 기억에 중요한 구역인 중추 신경계에 독점적으로 위치한다. 최근 몇몇 연구에서 5-HT<sub>6</sub> 수용체 길항제가 동물 모델의 인지에 유익한 효과를 보이는 것을 보고하였다 (Brain Research, 1997, 746, 207-219; Journal of Neuroscience, 1998, 18(15), 5901-5907; International Review of Neurobiology Volume 96, 2011, 27-47 & Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology, 2000, 40, 319-334a).

[0007] Seven Life Sciences Ltd는 AD 및 주의력 결핍 과다활동 장애(attention deficient hyperactivity), 파킨슨병 및 정신분열증(schizophrenia)과 같은 다른 기억 및 인지 장애의 증상적 치료를 위한 선택적 5-HT<sub>6</sub> 수용체 길항제인 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 모노히드레이트를 개발하고 있다. 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 WO 2004/048330에 Ramakrishna 등에 의해서 개시되었다.

[0008] 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 모노히드레이트는 이미 I 단계 임상 시험을 완료하였다. I 단계 임상 시험 결과에 기반하여, 본 발명자들은 인간 지원자에서 1-

[2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 모노히드레이트의 활성 대사산물로서 화학식 (I)의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌을 확인하였다.

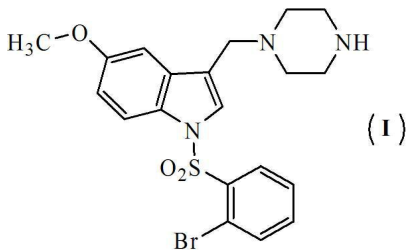
[0009] 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 모노히드레이트 대사의 개발 및 이해는 과학의 진보에 적합하고 이러한 화합물의 상업화에 필수적 단계이다. 따라서, 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 모노히드레이트의 대사 및 대사산물에 대해 이해할 필요가 있다.

[0010] 활성 대사산물의 약제학적 특성 및 효능을 개선시키기 위해서, 본 발명자들은 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌의 염 선택 프로그램을 수행하였다. 수득된 결과에 기반하여, 화학식 (II)의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌의 디메실레이트 디히드레이트 염이 화학식 (I)의 화합물과 함께 추가적인 개발을 위해 선택되었다.

**발명의 내용**

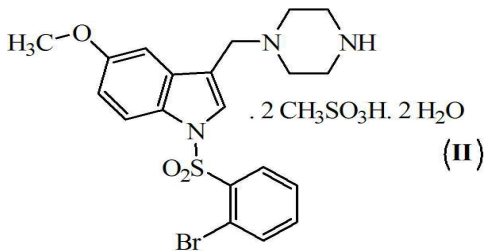
**해결하려는 과제**

[0011] 본 발명은 하기의 구조를 갖는 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 모노히드레이트의 활성 대사산물에 관한 것이다



[0012]

[0013] 본 발명은 또한 하기의 구조를 갖는 화학식 (I)의 디메실레이트 디히드레이트 염에 관한 것이다



[0014]

[0015] 본 발명은 5-HT<sub>6</sub> 수용체 길항제와 관련된 다양한 질환의 치료에서 약제의 제조를 위한 치료적으로 유효한 양의 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0016] 구체적으로, 상기 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물은 AD, 주의력 결핍 과다행동 장애, 파킨슨병 및 정신분열증과 같은 다양한 질환의 치료에 유용하다.

[0017] 다른 양상에서, 본 발명은 치료적으로 유효한 양의 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0018] 또 다른 양상에서, 본 발명은 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물을 이용한 치료 방법에 관한 것이다.

[0019] 또 다른 양상에서, 본 발명은 추가적으로 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0020] 용어 "길항제(antagonist)"는 완전 길항제 및 부분 길항제를 의미한다.

[0021] 용어 "대사산물(metabolite)"는 대사에 의해 생산된 물질을 의미한다.

[0022] 문구 "치료학적으로 유효한 양(therapeutically effective amount)"은 (i) 구체적인 질병, 상태 또는 질환을 치료, (ii) 상기 구체적인 질병, 상태 또는 질환의 하나 이상의 증상을 제거, (iii) 본 명세서에 기재된 상기 구체적인 질병, 상태 또는 질환의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.

[0023] 상업적 시약은 추가적인 정제 없이 이용되었다. 실온은 25 내지 40 °C를 의미한다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 질량 스펙트럼을 ESI 조건을 이용하여 획득하였다. <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼을 브루커(Bruker) 기구 상에 400 MHz에서 기록하였다. 중수소화된(Deuterated) 클로로포름, 메탄올 또는 디메틸설폭시드를 용매로 이용하였다. TMS를 내부 참조 표준(internal reference standard)으로서 이용하였다. 화학적 이동 값(chemical shift value)을 백만( $\delta$ ) 값 당 부분으로 표현하였다. 하기의 약어를 NMR 신호의 다중도(multiplicity)에 대해 사용하였다: s = 싱글렛(singlet), bs = 넓은 싱글렛, d = 더블렛(doublet), t = 트리플렛(triplet), q = 쿼텟(quartet), qui = 퀸텟(quintet), h = 헵텟(heptet), dd = 더블 더블렛, dt = 더블 트리플렛, tt = 트리플렛의 트리플렛(triplet of triplets), m = 멀티플렛(multiplet). 크로마토그래피는 100 내지 200 메쉬 실리카겔을 이용하여 수행되고 질소 압력 (속성 크로마토그래피(flash chromatography)) 조건하에 수행된 컬럼 크로마토그래피를 의미한다.

**도면의 간단한 설명**

[0024] 도 1은 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-메틸-1-피페라지닐) 메틸]-1H-인돌의 질량 스펙트럼 및 MS-단편 화학 구조를 나타낸다.

도 2는 1-[(2-브로모 페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐) 메틸]-1H-인돌 (실시에 1)의 질량 스펙트럼 및 MS-단편 화학 구조를 나타낸다.

도 3은 실시에 1의 백분율 선택 정확도를 나타낸다.

도 4는 실시에 2의 백분율 선택 정확도를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0025] 혈장 시료의 생물학적 분석을 하기에 언급되는 바와 같은 LC-MS/MS 방법을 이용하여 수행하였다.

[0026] 고체상 추출:

[0027] Waters에 의해 공급된 SPE cartridge Oasis HLB 1cc, 30 mg (부품 번호 #WAT058951)을 고체상 추출에 사용하였다.

[0028] 크로마토그래피적 분리:

[0029] 분석적 컬럼: Zorbax Eclipse XDB C8, 4.6 x 150.0 mm, 5.0  $\mu$ m.

[0030] 이동상: A: 포름산으로 pH 4.0  $\pm$  0.3으로 조정된 10mM 암모늄 아세테이트. B: 아세토니트릴

[0031] LC-MS를 하기의 표에 나열된 조건하에 수행하였다:

[0032] [표]

파라미터	설정
이온화	공압적으로(Pneumatically) 및 열적으로 보조된 ESI
극성	양극
소스(Source)	Sciex Turbo-V-소스
분무 전압	5500 V
히터 가스 온도	350 °C (API 4000)
가스	분무기 (공기), 히터(공기), 커튼(N2), 흥돌(N2)
스캔 모드	MRM

[0033]

[0034] **약학적 조성물**

[0035] 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물을 치료에 이용하기 위해서, 이들은 표준 약학적 관행에 따라 약학적 조성물로 일반적으로 제형화될 것이다.

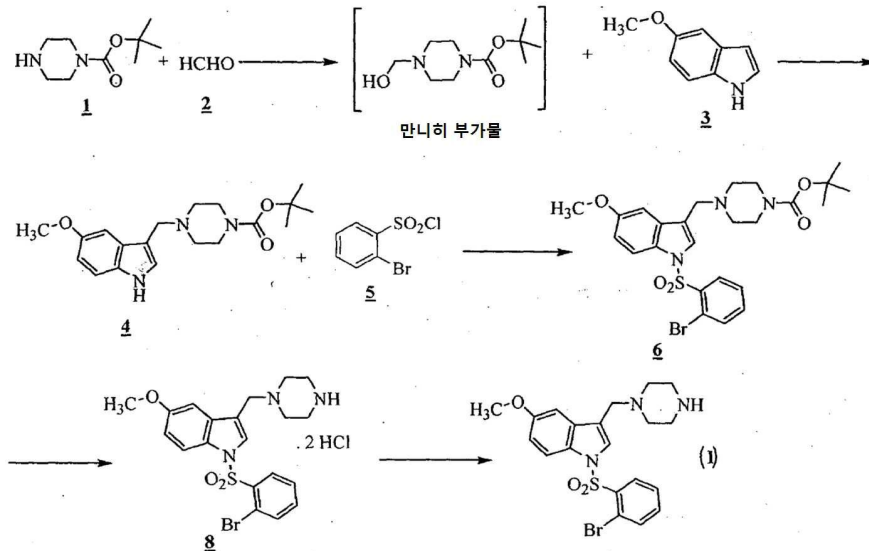
[0036] 본 발명의 상기 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 이용하여 종래의 방법으로 제형

화될 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 부형제는 담체 또는 희석제이다. 따라서, 본 발명의 상기 활성 화합물은 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 그러한 약학적 조성물 및 그러한 것을 제조하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다 (The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, 21<sup>st</sup> Edition, Williams & Wilkins, 2006).

[0037] 상기 활성 화합물의 용량은 환자의 연령 및 몸무게, 치료될 질병의 성질 또는 심각성 등과 같은 인자에 의존하여 다양할 수 있다. 따라서, 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물의 약리학적으로 유효한 양과 관련된 임의의 기준(reference)은 전술한 인자를 의미한다.

[0038] **제조 방법**

[0039] 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기에 나타난 바와 같이 반응식-I을 이용함으로써 제조될 수 있다:



[0040]

[0041] **반응식-I**

[0042] **단계 (i):** 아세트산 및 상기 화학식 2의 수성 포름알데히드 하에 상기 화학식 1의 N-Boc 피페라진을 반응시켜 만니히 부가물(Mannich adduct)을 수득하는 단계. 상기 반응 온도는 20℃ 내지 35℃ 범위, 바람직하게는 25℃ 내지 30℃의 온도 범위일 수 있다. 상기 반응 기간은 45분 내지 1.5 시간 범위, 바람직하게는 1시간일 수 있다;

[0043] **단계 (ii):** (상기 단계에서 얻어진) 상기 만니히 부가물을 메탄올 존재하에 화학식 3의 5-메톡시인돌과 반응시켜 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 수득하는 단계. 상기 반응 온도는 20℃ 내지 35℃ 범위, 바람직하게는 25℃ 내지 30℃의 온도 범위일 수 있다. 상기 반응 기간은 45분 내지 1.5 시간 범위, 바람직하게는 1시간일 수 있다;

[0044] **단계 (iii):** 상기 수득된 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 n-헥산을 이용함으로써 추가적으로 정제하였다. 상기 반응 온도는 20℃ 내지 35℃ 범위, 바람직하게는 25℃ 내지 30℃의 온도 범위일 수 있다. 상기 반응 기간은 45분 내지 1.5 시간 범위, 바람직하게는 1시간일 수 있다;

[0045] **단계 (iv):** 상기 수득된 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 테트라히드로퓨란 및 수산화칼륨 존재하에 화학식 5의 2-브로모페닐술포닐 클로리드와 함께 반응시켜 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 수득하는 단계. 상기 반응 온도는 20℃ 내지 35℃ 범위, 바람직하게는 25℃ 내지 30℃의 온도 범위일 수 있다. 상기 반응 기간은 45분 내지 1.5 시간 범위, 바람직하게는 1시간일 수 있다;

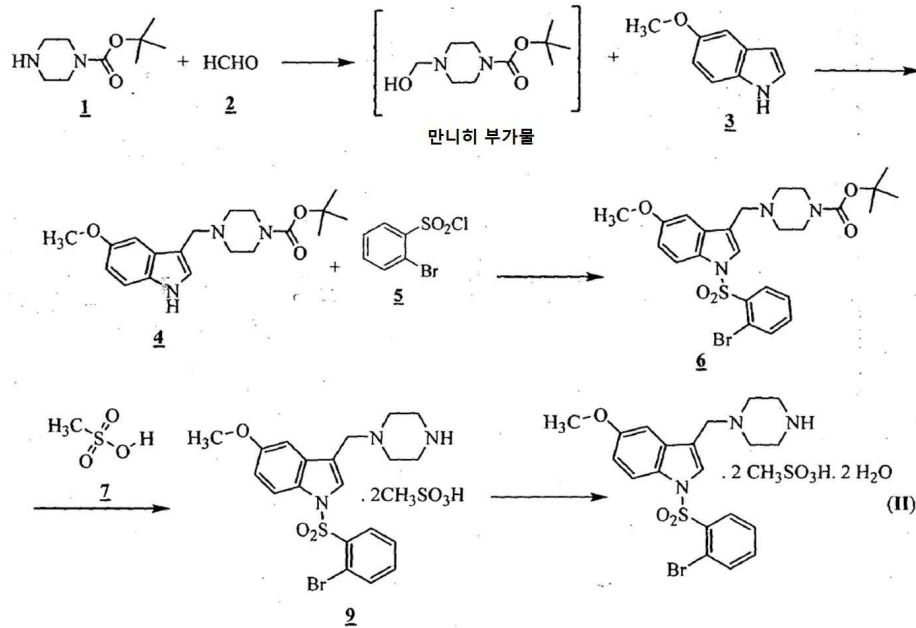
[0046] **단계 (v):** 68℃ 내지 70.5℃ 범위의 온도로 상기 용액을 가열시키고 1.5 시간 내지 2시간 동안 교반함으로써 이소프로판올 및 메탄올에 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 용해시켜 맑은 용액을 수득한 후, 16℃ 내지 18℃로 상기 용액을 냉각시키고 45분 내지 1.5 시간 동안 교반하여 화학식 6의 정제된 생산물을 수득함으로써 상기 수득된 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 추가적으로 정제하였다.

[0047] **단계 (vi):** 상기 수득된 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-

일)메틸]-1H-인돌을 무수 에탄올 및 수성 염산의 존재하에 전환시켜 화학식 8의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디히드로클로리드를 수득하는 단계. 상기 반응 온도는 30℃ 내지 48℃ 범위, 바람직하게는 32℃ 내지 42℃의 온도 범위일 수 있다. 상기 반응 기간은 6 내지 10 시간, 바람직하게는 6시간 내지 8시간 범위일 수 있다;

[0048] **단계 (vii):** 상기 수득된 화학식 8의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디히드로클로리드를 물에 용해시키고 40 % (w/w) 가성소다(lye) 용액을 첨가함으로써 pH 10.5 내지 11로 염기성화하고 에틸 아세테이트로 상기 생성물을 추출하여 상기 화학식 (I)의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌을 수득하였다.

[0049] 상기 화학식 (II)의 화합물을 하기에 나타낸 바와 같이 반응식-II를 이용함으로써 제조할 수 있다.



[0050]

[0051] **반응식-II**

[0052] **단계 (i):** 상기 화학식 1의 N-Boc 피페라진을 아세트산 및 상기 화학식 2의 수성 포름알데히드의 존재하에서 반응시켜 만니히 부가물을 수득하였다. 상기 반응 온도는 20℃ 내지 35℃ 범위, 바람직하게는 25℃ 내지 30℃의 온도 범위일 수 있다. 상기 반응 기간은 45분 내지 1.5 시간 범위, 바람직하게는 1시간 동안일 수 있다;

[0053] **단계 (ii):** 만니히 부가물 (상기 단계에서 수득된)을 메탄올 존재하에 상기 화학식 3의 5-메톡시인돌과 반응시켜 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 수득하는 단계. 상기 반응 온도는 20℃ 내지 35℃ 범위, 바람직하게는 25℃ 내지 30℃의 온도 범위일 수 있다. 상기 반응 기간은 45분 내지 1.5 시간 범위, 바람직하게는 1시간 동안일 수 있다;

[0054] **단계 (iii):** 상기 수득된 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 n-헥센을 이용함으로써 추가적으로 정제하였다. 상기 반응 온도는 20℃ 내지 35℃ 범위, 바람직하게는 25℃ 내지 30℃의 온도 범위일 수 있다. 상기 반응 기간은 45분 내지 1.5 시간 범위, 바람직하게는 1시간 동안일 수 있다;

[0055] **단계 (iv):** 상기 수득된 화학식 4의 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌을 테트라히드로퓨란 및 수산화칼륨 존재하에 상기 화학식 5의 2-브로모페닐술포닐 클로리드와 반응시켜 상기 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 수득하는 단계. 상기 반응 온도는 20℃ 내지 35℃ 범위, 바람직하게는 25℃ 내지 30℃의 온도 범위일 수 있다. 상기 반응 기간은 45분 내지 1.5 시간 범위, 바람직하게는 1시간 동안일 수 있다;

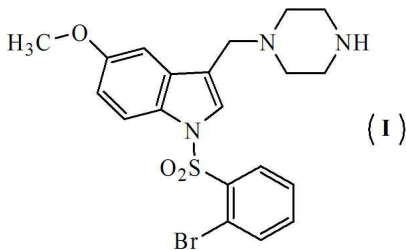
[0056] **단계 (v):** 68℃ 내지 70.5℃ 범위의 온도로 상기 용액을 가열시키고 1.5 시간 내지 2시간 동안 교반함으로써 이소프로판올 및 메탄올에 상기 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 용해시켜 맑은 용액을 수득한 후, 16℃ 내지 18℃로 상기 용액을 냉각시키고 45분 내지 1.5시간 동안 교반하여 상기 화학식 6의 정제된 생산물을 수득함으로써 상기 수득된 화학식 6의 1-[(2-브로모페

닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 추가적으로 정제하였다.

[0057] **단계 (vi):** 상기 수득된 화학식 6의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌을 아세톤 및 상기 화학식 7의 메탄술포산의 존재하에 전환시켜 상기 화학식 9의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트를 수득하였다. 상기 반응 온도는 20℃ 내지 35℃ 범위, 바람직하게는 25℃ 내지 30℃의 온도 범위일 수 있다. 상기 반응 기간은 3.5 시간 내지 4 시간 범위, 바람직하게는 4시간 동안일 수 있다;

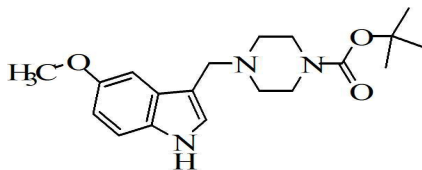
[0058] **단계 (vii):** 상기 수득된 화학식 9의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐) 메틸]-1H-인돌 디메실레이트를 물 및 아세톤에 상기 용액을 55℃ 내지 60℃로 가열함으로써 용해시킨 후, 상기 용액을 30℃ 내지 35℃로 냉각시키고, 추가적으로 1.5 시간 내지 2.5 시간 동안 10℃ 내지 12℃로 추가적으로 냉각시켜 상기 화학식 (II)의 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 디히드레이트를 수득하였다.

[0059] **실시예 1: 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌의 제조**



[0060]

[0061] **단계 (i) 및 (ii): 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌의 제조**



[0062]

[0063] **단계 (i):** 탈염수(Demineralized water; DM water) (660 mL) 및 N-Boc 피페라진 (150.0 그램, 0.8034 몰)을 기계적 교반기 및 온도계 포켓이 구비된 2 리터 3구 둥근 바닥 플라스크(three necked round bottomed flask)에 채웠다. 상기 물질(mass)을 25℃에서 10분 동안 교반하여 맑은 용액을 수득하였다. 그런 다음, ~25℃에서 10분 간 상기 물질 온도를 유지하면서 아세트산 (32.5 mL, 0.5416 몰)을 상기 물질에 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 상기 맑은 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다.

[0064] 25℃ 미만으로 상기 물질 온도를 유지하면서 첨가 깔때기를 통해 수성 포름알데히드 용액 (81 mL, 30 % w/v, 0.81 몰)을 25℃에서 상기 교반된 물질로 30분 동안 천천히 첨가하였다. 상기 첨가 동안, 흰색 슬러리 물질이 형성되었다. 상기 생성된 흰색 슬러리 물질을 25℃ 내지 30℃에서 1시간 더 교반하였다. 메탄올 (MeOH) (300 mL)을 상기 물질에 첨가하여 맑은 용액을 수득하였다. 상기 용액을 25℃에서 30분 더 교반하여 만니히 부가물을 수득하였다.

[0065] **단계 (ii):**

[0066] 5-메톡시인돌 (106.4 그램, 0.7238 몰) 및 메탄올 (550 mL)을 4구 둥근 바닥 플라스크에 채웠다. 상기 물질을 25℃에서 10분 간 교반하여 맑은 용액을 수득하고 그런 다음 상기 물질을 18℃ 내지 20℃로 냉각시켰다. 20℃ 미만으로 상기 물질 온도를 유지하면서 상기 만니히 부가물 (상기 단계에서 제조된)을 상기 플라스크로 첨가 깔때기를 통해 1시간 동안 첨가하였다. 박층 크로마토그래피 (thin layer chromatograph; TLC)로 상기 반응의 진행을 모니터링하면서 상기 물질을 25℃ 내지 30℃에서 1시간 동안 추가적으로 교반하였다.

[0067] 상기 반응이 완료된 후 (1시간), 20℃ 내지 24℃에서 상기 물질 온도를 유지하면서 탈염수 (2.2 리터) 및 에틸 아세테이트 (1리터)를 상기 반응 물질로 첨가하고 가성소다 용액 (80 mL)으로 pH를 10.5 (pH 종이 상)로 적정하였다. 상기 유기 층(생성물)을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 500 mL)로 추가적으로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 포화 염수 용액 (300 mL)으로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. n-헥산 (300 mL)을 상기 잔여 물질에 첨가하고 진공하에 미량의 에틸 아세테이트를 제거하여 추가적으로 농축시켜 기술적 생

성물 272.2 그램을 수득하였다.

[0068] 순도: 96.16 %;

[0069] <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.44 (4H, bm), 3.41 - 3.43 (4H, bm), 3.69 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.85 - 6.88 (1H, dd, J = 8.75, 2.23 Hz), 7.10 (1H, d, J = 0.96 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.24 Hz), 7.24 - 7.26 (1H, d), 8.04 (1H, bs);

[0070] Mass [M+H]<sup>+</sup>: 346.2.

[0071] 단계 (iii): 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌의 정제

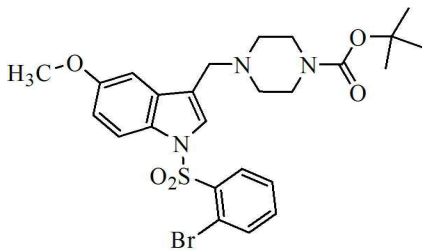
[0072] 온도계 포켓 및 기계적 교반기가 구비되어 있고 상기 수득된 기술적 화합물 (270.9 그램)이 채워진 2 리터 4구 둥근 바닥 플라스크에 n-헥산 (1.25 리터)을 채웠다. 상기 물질을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 생성물을 북크너 깔때기(Buckner funnel)를 통해 진공하에 여과하였다. 상기 화합물을 n-헥산 (2 x 125 mL)으로 세척하고, 잘 흡수시키고 25℃에서 20시간 동안 공기 건조시켜 상기 표제의 화합물 240.0 그램을 수득하였다. 수득물: 96 %;

[0073] 순도: 97.09 %;

[0074] <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.45 (4H, s), 3.43 (4H, s), 3.69 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.85 - 6.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.08 - 7.09 (1H, d, J = 1.57 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.23 - 7.25 (1H, d, J = 8.77 Hz), 8.25 (1H, bs);

[0075] Mass [M+H]<sup>+</sup>: 346.2.

[0076] 단계 (iv): 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌의 정제



[0077]

[0078] 테트라히드로퓨란 (THF) (4.6 리터)을 25℃에서 반응기로 채운 다음, 분말 수산화 칼륨 (860.6 그램, 85 %, 13.06 몰)을 교반 하에 25℃에서 첨가하였다. THF (3 리터)를 기계적 교반기 및 온도계 포켓을 구비한 3구 둥근 바닥 플라스크 5 리터에 채웠다. 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일) 메틸]-5-메톡시-1H-인돌 (상기 단계에서 수득된) (1287.7 그램, 3.7324 몰)을 25℃에서 상기 플라스크로 채우고 완전히 용해되도록 상기 물질을 잘 교반하였다. 그런 다음, 상기와 같이 제조된 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일) 메틸]-5-메톡시-1H-인돌의 맑은 용액을 25℃로 상기 물질 온도를 유지하며, 교반하에 수산화칼륨을 함유하는 상기 반응기로 천천히 옮겼다. 상기 첨가가 완료된 후, 상기 반응 물질을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 20 내지 32℃에서 상기 물질 온도를 유지하면서, THF (2.0 리터)에 용해된 2-브로모페닐술포닐 클로리드 (1293.04 그램, 5.062 몰) 용액을 상기 반응 물질로 첨가 깔때기를 통해 30분 간 일정한 속도로 첨가하였다. 상기 반응은 사실상 발열 반응이었다. 상기 물질을 추가적으로 25 내지 30℃에서 1시간 동안 추가적으로 교반하였다.

[0079] 상기 반응이 진행됨에 따라, 상기 물질은 염화칼륨의 형성 때문에 걸쭉해진다. 상기 반응의 진행을 TLC (용리계 (eluent system): 에틸 아세테이트)로 모니터링하였고, 상기 생성물은 상대적으로 비극성이었다. 상기 개시 물질은 TLC에 따르면 존재하지 않았다. 제2 로트(lot)의 2-브로모페닐술포닐 클로리드 (THF 100 mL 중에 용해된 52.5 그램)를 28℃에서 상기 반응 물질에 첨가하고 28℃에서 몇 시간 동안 상기 반응 물질을 추가적으로 교반하여 상기 반응을 완료시켰다. 상기 반응 물질을 깨끗한(neat) 카보이(carboy)에 내렸다(unload).

[0080] 얼음물 (40리터)을 깨끗한 반응기에 채우고, 상기 카보이에 내려진 반응 물질을 교반 하에 상기 반응기로 급냉 (quench)시켰고 상기 생성된 용액의 pH는 11.5 (pH 중이)였다. 상기 생성물을 에틸 아세테이트 (15 리터 + 7.5 리터 + 7.5 리터)로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 포화 염수 용액 (2 x 5 L)으로 세척하고 무수 황산나트

를 상에 건조시켰다. 상기 유기층의 총 부피는 30리터였다. 상기 유기층의 작은 부분을 실험실에서 농축시키고 그 수득된 고체를 분석하여 상기 기술적 생성물의 품질을 체크하였다.

[0081] 순도: 91.46 %;

[0082]  $^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.45 (9H, s), 2.42 - 2.43 (4H, bs), 3.42 (4H, bs), 3.62 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.83 - 6.86 (1H, m), 7.18 - 7.19 (1H, m), 7.38 - 7.45 (2H, m), 7.52 - 7.55 (1H, m), 7.64 - 7.66 (2H, m), 8.06 - 8.08 (1H, d,  $J = 7.76$  Hz);

[0083] Mass  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 564.3, 566.4.

[0084] 상기 유기층을 추가의 처리(work up)를 위해 취하고, 상기 기술적 생성물을 단리하지 않고 정제하였다.

[0085] 단계 (v): 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌의 정제

[0086] 상기 유기층(30리터)을 여과하고 반응기에 채웠다. 용매를 40 내지 45°C에서 진공하에 증발시켜 고체를 수득하였다. 이소프로판올 (14리터) 및 메탄올 (7리터)을 상기 고체 생성물을 함유하는 반응기에 채웠다. 상기 반응물질을 교반 하에 환류 온도 (70.5 °C)로 가열하고 추가적으로 환류 온도에서 2시간 동안 상기 물질을 교반하여 맑은 용액의 생성을 형성시켰다.

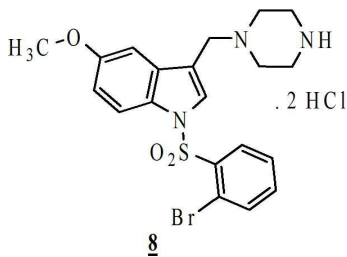
[0087] 그런 다음 재킷 내에서 실온의 물 순환과 함께 반응 물질을 실온 (30분)으로 서서히 냉각시켰다. 이를 18°C로 추가적으로 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다. 상기 생성물을 원심분리하고 상기 원심분리기 상에 케이크를 이소프로판올/메탄올 혼합물 (1.6 리터 + 0.8 리터)로 세척하였다. 이를 잘 흡수시키고 트레이 건조기에서 4시간 동안 40 내지 45°C에서 공기 건조시켰다.

[0088] 화합물 중량: 1554.8 그램. 크림색 결정체 분말, 수득률: 77.7 %

[0089] 순도: 99.42 %;

[0090]  $^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.45 (9H, s), 2.42 (4H, bs), 3.42 (4H, bs), 3.63 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.83 - 6.86 (1H, dd,  $J = 8.34, 2.09$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.36 - 7.40 (1H, t,  $J = 7.14$  Hz), 7.43 - 7.47 (1H, t,  $J = 7.56$  Hz), 7.52 - 7.55 (1H, d,  $J = 8.95$  Hz), 7.64 - 7.66 (2H, m), 8.06 - 8.08 (1H, d,  $J = 7.87$  Hz); Mass:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 564.3, 566.3.

[0091] 단계 (vi): 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디히드로클로리드의 제조



[0092] 8

[0093] 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(4-t-부틸옥시카보닐-1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 (상기 단계에서 수득된, 20.2 그램, 0.03578 M)을 25°C에서 무수 에탄올 250mL 중에 현탁시킨 후, 30 % (w/w) 수성 염산을 교반 하에 30분 동안 점적으로 20mL 추가하여, 맑은 용액을 수득하였다. 상기 반응은 발열반응이었고, 온도는 38°C까지 올라갔다. 상기 물질을 추가적으로 환류 온도에서 4시간 동안 가열하였다. 그러는 동안 고체가 분리되었다. 상기 물질을 환류 온도에서 2시간 더 교반하였다. 상기 반응 과정을 박층 크로마토그래피로 모니터링하였다. 상기 반응이 완료된 후, 상기 물질을 25°C로 냉각시키고 석션하에 그 고체를 여과하였다. 상기 여과기 상에 고체를 무수 에탄올 30mL로 세척하고 상기 물질을 진공(rotavacuum)하에 40 내지 45°C에서 1시간 동안 건조시켜 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디히드로클로리드 (19.28 그램)을 수득하였다.

[0094] 순도: 99.8 %,

[0095] Mass:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 464.2, 466.2.

[0096] 단계 (vii): 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌의 제조

[0097] 상기 수득된 화합물 (19.09 그램)을 탈염수 (300 mL)에 현탁시키고 15 내지 20℃로 냉각시켰다. 질소 공기 하에 20℃ 미만으로 물질 온도를 유지하면서, 40 % (w/w) 가성소다 용액을 첨가함으로써 상기 물질을 pH 10.5 내지 11.0으로 염기화시켰다. 상기 생산물을 에틸 아세테이트 (2 x 150 mL)로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 포화 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에 건조시키고, 감압하에 40 내지 45℃에서 용매를 제거하여 표제의 화합물 (15.91 그램)을 수득하였다.

[0098] 수득률: 96.4 %

[0099] 순도: 99.89 %,

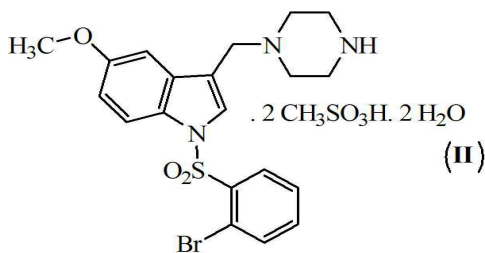
[0100] DSC (5 °C/분): 99.6 °C;

[0101] TGA (5 °C/분): 0.76 %;

[0102] <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.85 (1H, s), 2.44 (4H, bs), 2.86 - 2.88 (4H, t), 3.59 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.82 - 6.84 (1H, dd, J = 9.0, 2.45 Hz), 7.20 - 7.21 (1H, d, J = 2.28 Hz), 7.33 - 7.37 (1H, dt, J = 7.48 Hz), 7.41 - 7.44 (1H, t), 7.52 - 7.54 (1H, d, J = 7.65 Hz), 7.62 - 7.64 (2H, m), 8.01 - 8.03 (1H, dd, J = 7.98, 1.15 Hz);

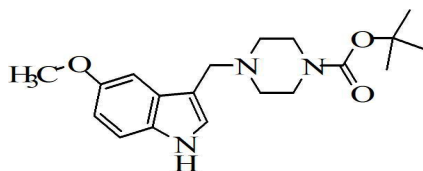
[0103] Mass: [M+H]<sup>+</sup>: 464.2, 466.2.

[0104] 실시예 2: 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 디히드레이트의 제조



[0105]

[0106] 단계 (i) 및 (ii): 3-[(1-t-부틸옥시카보닐)피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌의 제조



[0107]

[0108] 단계 (i):

[0109] 탈염수 (DM water) (660 mL) 및 N-Boc 피페라진 (150.0 그램, 0.8034 몰)을 기계적 교반기 및 온도계 포켓이 구비된 2 리터 3구 둥근 바닥 플라스크에 채웠다. 상기 물질을 25℃에서 10분 간 교반하여 맑은 용액을 수득하였다. 그런 다음, ~25℃에서 10분 간 상기 물질 온도를 유지하며 아세트산 (32.5 mL, 0.5416 몰)을 상기 물질에 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 상기 맑은 용액을 25℃에서 30분 동안 교반하였다.

[0110] 상기 물질 온도를 25℃ 미만으로 유지하면서 25℃에서 상기 교반된 물질로 수성 포름알데히드 용액 (81 mL, 30 % w/v, 0.81 몰)을 첨가 깔때기를 통해 30분 동안 천천히 첨가하였다. 첨가하는 동안, 흰색 슬러리 물질이 형성되었다. 상기 생성된 흰색 슬러리 물질을 25 내지 30℃에서 1시간 더 교반하였다. 메탄올 (MeOH) (300 mL)을 상기 물질로 첨가하여 맑은 용액을 수득하였다. 상기 용액을 25℃에서 30분 동안 추가적으로 교반하여 만니히 부가물을 수득하였다.

[0111] 단계 (ii):

[0112] 5-메톡시 인돌 (106.4 그램, 0.7238 몰) 및 메탄올 (550 mL)을 4구 둥근 바닥 플라스크에 채웠다. 상기 물질을 25℃에서 10분 동안 교반하여 맑은 용액을 수득한 후 18 내지 20℃에서 상기 물질을 냉각시켰다. 상기 물질 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서 첨가 깔때기를 통해 상기 만니히 부가물 (상기 단계에서 제조된)을 1 시간 동안

상기 플라스크로 첨가하였다. 박층 크로마토그래피 (TLC)로 상기 반응의 진행을 모니터링하면서 상기 물질을 25 내지 30℃에서 1시간 동안 추가적으로 교반하였다.

[0113] 상기 반응 (1시간)이 완료된 후, 20 내지 24℃에서 상기 물질 온도를 유지하며, 탈염수 (2.2 리터) 및 에틸 아세테이트 (1 리터)를 상기 반응물질에 첨가하고 가성소다 용액 (80 mL)으로 pH를 10.5 (pH 종이 상)로 조정하였다. 상기 유기층 (생성물)을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트 (2 x 500 mL)로 추가적으로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 포화 염수 용액 (300 mL)으로 세척하고 무수 황산나트륨 상에 건조시켰다. 상기 유기층을 황산나트륨 없이 여과하고 감압하에 농축시켰다. n-헥산 (300 mL)을 상기 잔여 물질에 첨가하고 진공하에 미량의 에틸 아세테이트를 제거하여 추가적으로 농축하여 기술적 생성물 272.2 그램을 수득하였다.

[0114] 순도: 96.16 %;

[0115]  $^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.45 (9H, s), 2.44 (4H, bm), 3.41 - 3.43 (4H, bm), 3.69 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.85 - 6.88 (1H, dd, J = 8.75, 2.23 Hz), 7.10 (1H, d, J = 0.96 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.24 Hz), 7.24 - 7.26 (1H, d), 8.04 (1H, bs);

[0116] Mass  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 346.2.

[0117] 단계 (iii): 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌의 정제

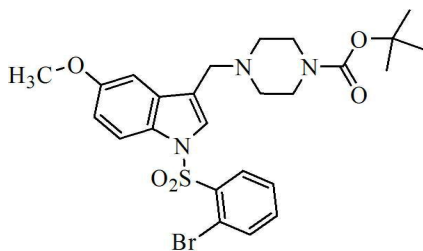
[0118] n-헥산 (1.25 리터)을 온도계 포켓 및 기계적 교반기가 구비되고 상기 수득된 기계적 화합물 (270.9 그램)로 채워진 2 리터 4구 둥근 바닥 플라스크로 채웠다. 상기 물질을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 생성물을 복크너 깔때기를 통해 진공하에 여과하였다. 상기 화합물을 n-헥산 (2 x 125 mL)으로 세척하고, 잘 흡수시켜 25℃에서 20 시간 동안 공기 건조시켜 상기 표제의 화합물 240.0 그램을 수득하였다. 수득률: 96 %;

[0119] 순도: 97.09 %;

[0120]  $^1\text{H}$  - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.45 (9H, s), 2.45 (4H, s), 3.43 (4H, s), 3.69 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.85 - 6.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.08 - 7.09 (1H, d, J = 1.57 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.23 - 7.25 (1H, d, J = 8.77 Hz), 8.25 (1H, bs);

[0121] Mass  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 346.2.

[0122] 단계 (iv): 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인돌의 제조



[0123]

[0124] 테트라히드로퓨란 (THF) (4.6 리터)을 25℃에서 반응기로 채운 후, 25℃에서 교반하에 분말화된 수산화칼륨 (860.6 그램, 85 %, 13.06 몰)을 첨가하였다. THF (3 리터)를 기계적 교반기 및 온도계 포켓이 구비된 5 리터, 3구 둥근 바닥 플라스크로 채웠다. 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌 (상기 단계에서 수득된) (1287.7 그램, 3.7324 몰)을 25℃에서 상기 플라스크로 채우고 완전히 용해시키기 위해 상기 물질을 잘 교반하였다. 그런 다음, 상기 제조된 바와 같은 3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-5-메톡시-1H-인돌의 맑은 용액을 25℃ 미만으로 상기 물질 온도를 유지하면서 교반하에 수산화칼륨을 함유하는 상기 반응기로 천천히 이동시켰다. 상기 첨가를 완료한 후, 상기 반응 물질을 25℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 20 내지 32℃에서 상기 물질 온도를 유지하면서, THF (2.0 리터)에 용해된 2-브로모페닐술포닐 클로리드 (1293.04 그램, 5.062 몰) 용액을 30분 간 일정한 속도로 첨가 깔때기를 통해 상기 반응 물질에 첨가하였다. 상기 반응은 사실 상 발열 반응이었다. 상기 물질을 25 내지 30℃에서 1시간 동안 추가적으로 교반하였다.

[0125] 상기 반응이 진행되면서 상기 물질이 염화칼륨의 형성 때문에 걸쭉해졌다. 상기 반응의 진행을 TLC (용리제: 에틸 아세테이트)로 모니터링하였고 상기 생성물은 상대적으로 비극성이었다. 상기 개시 물질은 TLC에 존재하지

않았다. 제2 로트의 2-브로모페닐술포닐 클로리드 (THF 100 mL 중에 용해된, 52.5 그램)를 28℃에서 상기 반응 물질로 첨가하고 28℃에서 1시간 더 추가적으로 교반하여 상기 반응을 완료시켰다. 상기 반응 물질을 깨끗한 카보이에 내렸다.

[0126] 얼음물 (40리터)을 깨끗한 반응기로 채우고 상기 카보이에 내려진 반응 물질을 교반 하에 상기 반응기로 급냉시키고 생성된 용액의 pH는 11.5 (pH 중이)였다. 상기 생성물을 에틸 아세테이트 (15 리터 + 7.5 리터 + 7.5 리터)로 추출하였다. 상기 결합된 유기층을 포화 염수 용액 (2 x 5 L)으로 세척하고 무수 황산나트륨 상에 건조시켰다. 상기 유기층의 총 부피는 30리터였다. 상기 유기층의 작은 부분을 실험실에서 농축하고 상기 수득된 고체를 분석하여 상기 기술적 생성물의 품질을 체크하였다.

[0127] 순도: 91.46 %;

[0128] <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.42 - 2.43 (4H, bs), 3.42 (4H, bs), 3.62 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.83 - 6.86 (1H, m), 7.18 - 7.19 (1H, m), 7.38 - 7.45 (2H, m), 7.52 - 7.55 (1H, m), 7.64 - 7.66 (2H, m), 8.06 - 8.08 (1H, d, J = 7.76 Hz);

[0129] Mass [M+H]<sup>+</sup>: 564.3, 566.4.

[0130] 상기 유기층을 추가의 처리를 위해 취하였고, 상기 기술적 생성물을 단리하지 않고 정제하였다.

[0131] 단계 (v): 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인들의 정제

[0132] 상기 유기층 (30리터)을 여과하고 반응기에 채웠다. 용매를 진공하에 40 내지 45℃에서 증발시켜 고체를 수득하였다. 이소프로판올 (14 리터) 및 메탄올 (7 리터)을 상기 고체 생성물을 함유하는 상기 반응기로 채웠다. 상기 반응 물질을 교반하에 환류 온도(70.5 ℃)로 가열하고 2 시간 동안 환류 온도에서 상기 물질을 추가적으로 교반하여 맑은 용액을 형성시켰다.

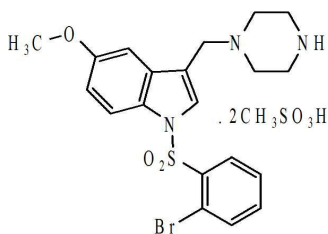
[0133] 그런 다음 자켓에서 실온 물의 순환과 함께 실온 (30 분)으로 반응 물질을 천천히 냉각시켰다. 이를 18℃로 추가적으로 냉각시키고 1 시간 동안 교반하였다. 상기 생성물을 원심분리하고 상기 원심분리기 상에 케이크를 이소프로판올/메탄올 혼합물 (1.6 리터 + 0.8 리터)로 세척하였다. 이를 잘 흡입하여 트레이 건조기에서 4 시간 동안 40 내지 45℃에서 공기 건조시켰다.

[0134] 화합물의 중량: 1554.8 그램, 크림색 결정체 분말, 수득물: 77.7 %

[0135] 순도: 99.42 %;

[0136] <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.45 (9H, s), 2.42 (4H, bs), 3.42 (4H, bs), 3.63 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.83 - 6.86 (1H, dd, J = 8.34, 2.09 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 - 7.40 (1H, t, J = 7.14 Hz), 7.43 - 7.47 (1H, t, J = 7.56 Hz), 7.52 - 7.55 (1H, d, J = 8.95 Hz), 7.64 - 7.66 (2H, m), 8.06 - 8.08 (1H, d, J = 7.87 Hz); Mass: [M+H]<sup>+</sup>: 564.3, 566.3.

[0137] 단계 (vi): 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인들 디메실레이트의 제조



[0138] 2

[0139] 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-t-부틸옥시카보닐 피페라진-4-일)메틸]-1H-인들 (상기 단계에서 수득된, 1540 그램, 2.73 몰)을 아세톤 (30.8 리터)에 용해시키고 유리 라인이 되어 있는 (lined) 반응기로 채웠다. 상기 반응 물질의 온도를 환류 온도 (56℃)로 올렸다. 환류 온도에서 첨가 깔때기를 통해 아세톤 (6 리터)로 희석된 메탄술포산 (920 그램, 9.57 몰)을 천천히 30분 간 상기 물질로 첨가하였다. 첨가하는 동안 격렬한 환류 (reflux)가 관찰되었다. 상기 반응 물질은 메탄술포산 용액의 첨가 전후에 맑은 용액이었다. 환류 온도에서 ~

90 분간 교반한 후, 고체의 걸쭉한 물질이 분리되어 나왔다. 상기 반응의 진행을 TLC로 모니터링하였다. 상기 반응을 4시간 내에 완료하였다. 그런 다음 상기 물질을 25℃로 냉각시키고 25℃에서 2시간 동안 추가적으로 교반하였다. 상기 생성물을 진공하에 누체 여과기를 통해 여과하였다. 상기 누체 여과기 상에 생성물을 아세톤 (8 리터)으로 세척하였다. 상기 물질을 트레이로 내리고 트레이 건조기에서 4시간 동안 30 내지 35℃에서 공기 건조하였다. 생성물의 중량 : 1.61 Kg (분홍빛이 도는 황백색).

[0140] 수득률: 90 %;

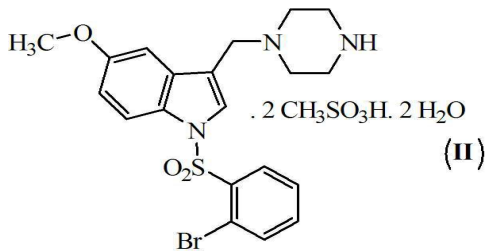
[0141] 염분 함량 (디메실레이트): 32.1 % w/w;

[0142] 순도: 99.97 %;

[0143] <sup>1</sup>H - NMR (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 2.64 (6H, s), 3.48 (4H, bs), 3.53 (4H, bs), 3.70 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.75 - 6.78 (1H, dd, J = 8.97, 1.92 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.78 Hz), 7.32 - 7.34 (1H, t, J = 9.28 Hz), 7.34 - 7.38 (1H, t, J = 7.63 Hz), 7.44 - 7.48 (1H, d, J = 7.76 Hz), 7.54 - 7.56 (2H, d, J = 7.85 Hz), 8.06 (1H, s), 8.15 - 8.17 (2H, d, J = 7.87 Hz);

[0144] Mass: [M+H]<sup>+</sup>: 464.2, 466.2.

[0145] 단계 (vii): 1-[(2-브로모페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 디히드레이트의 제조



[0146]

[0147] 아세톤 (24.15 L)을 25 내지 30℃에서 유리 라인이 되어 있는 반응기로 채운 후, 1-[(2-브로모 페닐)술포닐]-5-메톡시-3-[(1-피페라지닐)메틸]-1H-인돌 디메실레이트 (상기 단계에서 수득된) (1.61 Kg) 및 생성된 물질을 교반하여 슬러리를 수득하였다. 탈염수 (4.0 L)를 상기 반응기로 첨가한 다음, 상기 물질 온도를 환류 온도 (56.0 내지 57.5 ℃)로 올렸다. 맑은 용액을 환류 온도에서 수득하였다. 이를 15분 동안 유지하였다. 상기 물질을 45 내지 50℃로 냉각시키고 상기 물질로 활성 탄소 (161 그램)을 첨가하고 환류 온도에서 45 분간 상기 물질을 교반하였다. 이를 50℃에서 유지되는 다른 반응기로 뜨겁게 여과하였다. 상기 맑은 여과물을 질소 블랭킷하에 자체적으로 냉각되도록 하였다. 고체는 상기 물질 온도가 ~44℃일 때 분리되었다. 상기 물질을 실온 (30 내지 35℃)로 냉각시킨 후 이를 2시간 동안 10 내지 12℃에서 추가적으로 냉각시켰다. 상기 생성물을 원심분리시키고, 아세톤 (5L)로 세척하고 잘 흡수시켰다. 상기 젖은 생성물 (중량: 1.5 Kg)을 유기 휘발성 불순물이 허용치 미만 이 될 때까지 40 내지 45℃에서 7.5 시간 동안 트레이 건조기에서 트레이에 분사하여 건조시켰다. 상기 수득된 건조 생성물의 중량: 1.3 Kg. 수득률 : ~ 76.5 %

[0148] 순도: 99.98 %;

[0149] 용융 범위 (℃): 203.8 내지 205.3;

[0150] 염분 함량 (디메실레이트): 28.26 %;

[0151] 수분 함량: 5.2 %;

[0152] TGA: 4.9 %;

[0153] <sup>1</sup>H - NMR (D<sub>2</sub>O, δ ppm): 2.65 (6H, s), 3.48 (8H, bm), 3.71 (3H, s), 4.48 (2H, s), 6.77 - 6.80 (1H, dd, J = 9.18, 2.24 Hz), 7.12 - 7.13 (1H, d, J = 2.12 Hz), 7.35 - 7.37 (1H, d, J = 9.06 Hz), 7.37 - 7.41 (1H, t, J = 7.98 Hz), 7.46 - 7.50 (1H, t, J = 7.66 Hz), 7.57 - 7.58 (1H, d, J = 7.86 Hz), 8.06 (1H, s), 8.17 - 8.20 (1H, dd, J = 7.95, 0.87 Hz),

[0154] Mass [M+H]<sup>+</sup>: 464.2, 466.1;

[0155] **생물학적 분석**

[0156] **실시예 3: 인간 5-HT<sub>6</sub> 수용체의 기능적 분석**

[0157] 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물의 약리학적 데이터를 하기의 실험적 과정에 따라 시험하였다.

[0158] **물질 및 방법:**

[0159] 수용체 소스: CHOK1 세포에서 발현된 인간 재조합체

[0160] 기준 작용제: 세로토닌 (5-HT)

[0161] 최종 리간드 농도 - [10 μM]

[0162] 인큐베이션 조건:

[0163] 세포 기반 리포터 유전자 기능적 분석을 검증된 세포주를 이용하여 수행하였다. 세포를 접종(plating)하고 완전 배지 중에 밤새 인큐베이션하였다. 다음 날 상기 세포를 18 내지 24 시간 동안 무혈청 배지 (혈청 없는 Ham's F12) 중에 인큐베이션하였다. 4시간 동안 10 μM 세로토닌 및 화합물 (1nM 내지 10 μM)로 상기 세포를 인큐베이션함으로써 OptiMEM 배지 중에 상기 분석을 수행하였다. 상기 세포를 수확하고 용해(lysis) 완충액으로 용해시키고 Perkin Elmer Victor Light Luminometer를 이용하여 루시퍼라제 활성을 측정하였다. 상기 결합 친화도 (K<sub>b</sub>) 값을 빛 단위 (Luminescence)로 측정된 리포터 활성을 이용하여 결정하고, 분석 프로그램 Prism 4 (GraphPad software)로 비선형 회귀 분석(nonlinear regression analysis)을 이용하여 분석하였다.

실시예 번호	K <sub>b</sub> (nM)
1	10.9 nM
2	9.8 nM

[0164]

[0165] 문헌적 참조: Molecular Brain Research, 2001, 90, 110-117; British Journal of Pharmacology, 2006, 148, 1133-1143.

[0166] **실시예 4: 방사형 분지 미로(Radial arm maze)**

[0167] 본 발명의 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 인지 향상 특성을 이 모델을 이용함으로써 평가하였다.

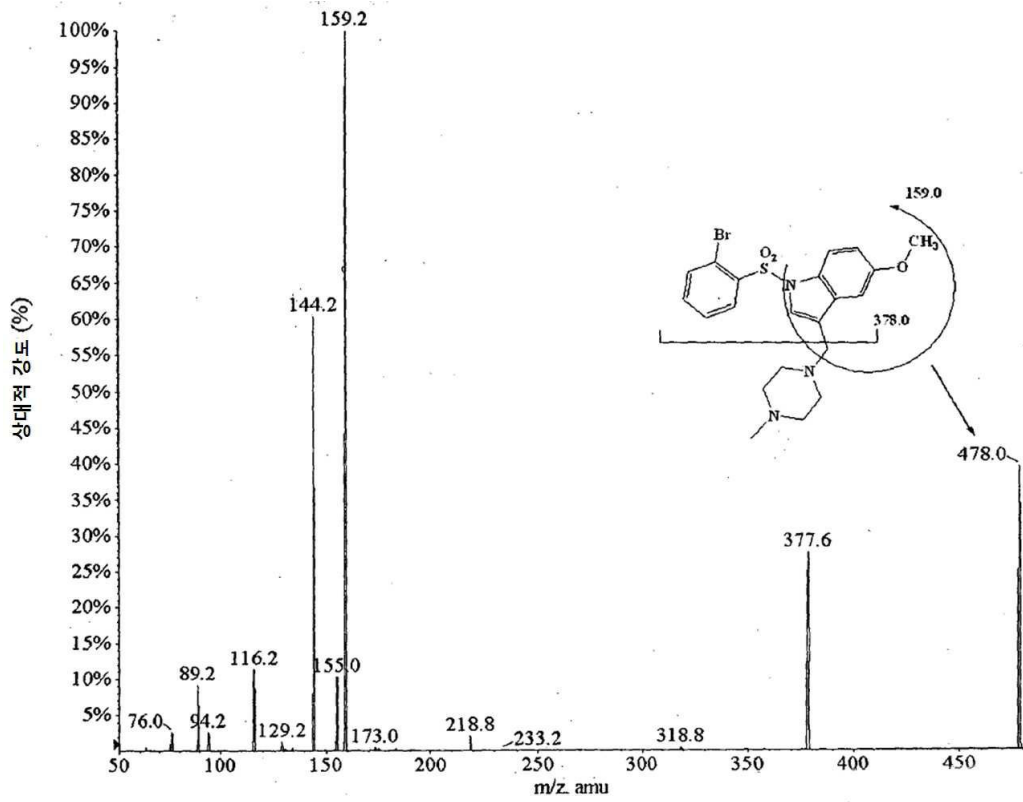
[0168] 방사형 방향 미로는 45 센티미터 직경의 중심 허브로 구성된다. 각 방향의 치수는 42.5 x 15 x 24 센티미터였다. 상기 미로를 지면 상 1 미터 높이로 올렸다. 동물을 이들이 이들의 공복시 몸무게 약 85%에 도달할 때까지 제한된 식이 상에 두었다. 이 식이 제한 기간 동안 동물을 새로운 먹이(펠렛)에 익숙해지도록 하였다. 상기 랫트가 이들의 공복시 몸무게(free feeding weight) 약 85%에 도달하면 상기 랫트를 첫째날 및 둘째날에 상기 미로에 익숙해지도록 하였다. 펠렛을 먹지 못한 상기 동물들은 연구에서 제외되었다. 동물을 2일 째에 무작위화 하였다 (randomized). 다음 날 상기 배정(allotment) 당 처리가 주어졌다. 각 동물을 10 분간 개별적으로 상기 미로에 도입하였다. 각 방향(arm)에는 한 번만 미끼를 두었고 상기 동물은 반복된 방향 출입은 보상이 없다는 규칙을 학습하여야만 하였다. 상기 랫트가 16 개 방향을 출입했거나, 또는 10분이 넘었거나, 또는 모든 펠렛을 먹게 되면 상기 시험을 끝냈다. 상기 방향 출입을 소프트웨어를 이용하여 기록하였다.

실시예 번호	스코폴라민 유발된 기억상실의 역전 - 유효용량 범위
1	10 내지 20 mg/kg, p.o.
2	5 내지 20 mg/kg, p.o.

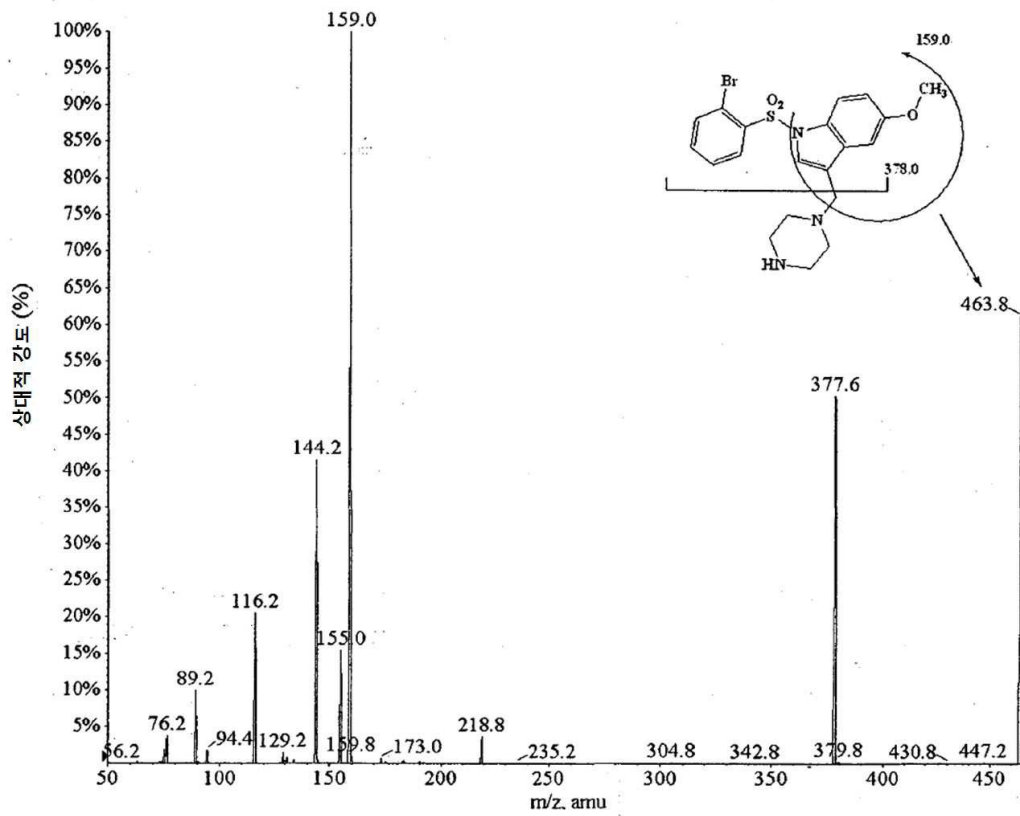
[0169]

도면

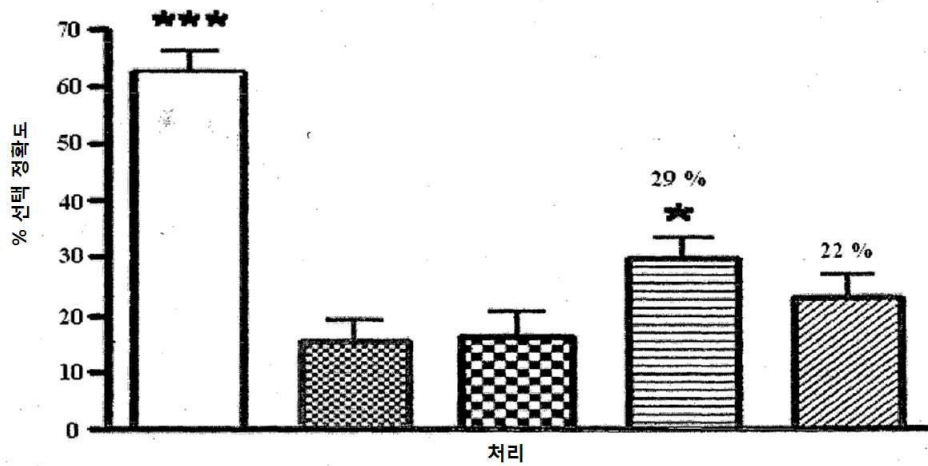
도면1



도면2

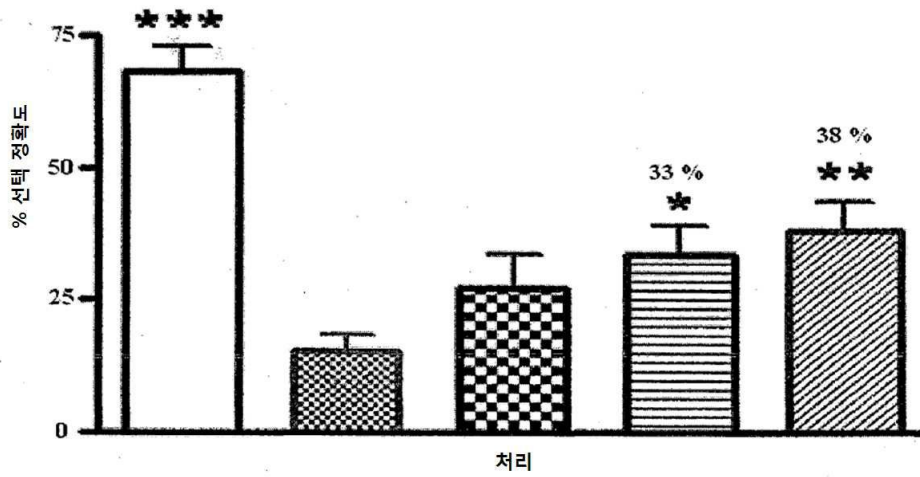


도면3



- 비히클 , 2 mL/kg, *p.o.* + 비히클 1 mL/kg, *i.p.*
- ▨ 비히클 , 2 mL/kg, *p.o.* + 스코폴라민 0.8 mg/kg, *i.p.*
- ▩ 실시예 1, 5 mg/kg, *p.o.* + 스코폴라민 0.8 mg/kg, *i.p.*
- ▧ 실시예 1, 10 mg/kg, *p.o.* + 스코폴라민 0.8 mg/kg, *i.p.*
- ▦ 실시예 1, 20 mg/kg, *p.o.* + 스코폴라민 0.8 mg/kg, *i.p.*

도면4



- 비히클, 2 mL/kg, p.o. + 비히클 1 mL/kg, i.p.
- ▨ 비히클, 2 mL/kg, p.o. + 스코폴라민 0.8 mg/kg, i.p.
- ▩ 실시예 2, 5 mg/kg, p.o. + 스코폴라민 0.8 mg/kg, i.p.
- ▧ 실시예 2, 10 mg/kg, p.o. + 스코폴라민 0.8 mg/kg, i.p.
- ▦ 실시예 2, 20 mg/kg, p.o. + 스코폴라민 0.8 mg/kg, i.p.