



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월08일
 (11) 등록번호 10-1448015
 (24) 등록일자 2014년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 413/06 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
 A61K 31/4245 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-0041609
 (22) 출원일자 2013년04월16일
 심사청구일자 2013년04월16일
 (56) 선행기술조사문헌
 Organic Letters, 2009, 11(7), Page 1651-1654
 Chemistry Letters, 1982, Page 1151-1152

(73) 특허권자
 한국화학연구원
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
 (72) 발명자
 이선경
 대전 유성구 가정로 43, 107동 1004호 (신성동,
 삼성한올아파트)
 송중환
 충북 옥천군 옥천읍 성신로 74-1, 다-201 (삼우주
 택)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 이원희

전체 청구항 수 : 총 15 항

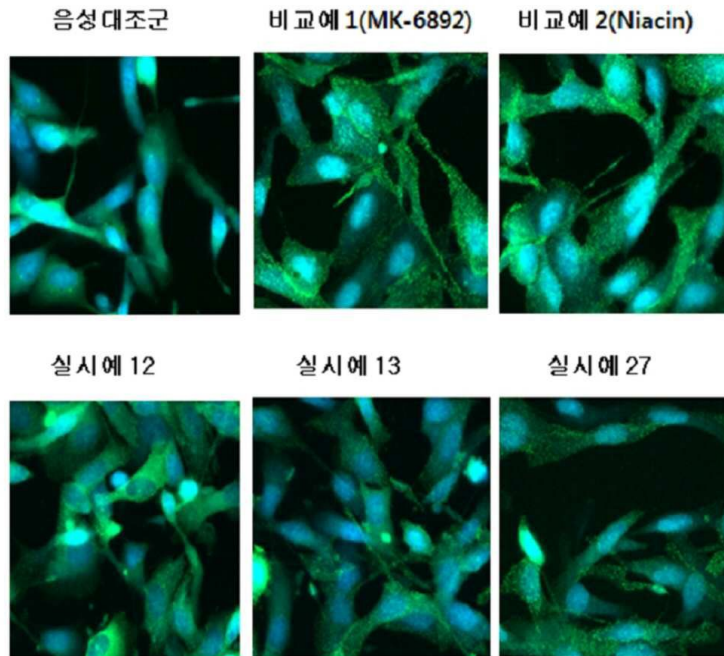
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **신규한 인돌 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 이상지질혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 신규한 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 이상지질혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 신규한 인돌 유도체는 나리아신 GPR109A 수용체에 결합하여 상기 수용체를 활성화시키되, 베타-어레스틴 신호전달경로의 활성화는 적게 유발시키므로, 안면홍조 부작용을 최소화시키면서 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 등의 이상지질혈증의 예방, 개선 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자
조희영
 대전 유성구 엑스포로 448, 208동 1103호 (전민동,
 엑스포아파트)

김현영
 부산 동래구 온천천로 195, 4층 (명륜동,
 동진빌딩)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 KK-1203-D0
 부처명 산업기술연구회
 연구관리전문기관 산업기술연구회
 연구사업명 기관고유사업
 연구과제명 시드형 유효물질 파이프라인 구축
 기 여 율 7/10
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2012.01.01 ~ 2012.12.31

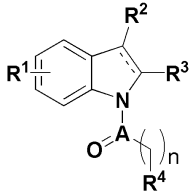
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
 과제고유번호 1003874420110210010001164510038744201102
 부처명 지식경제부
 연구관리전문기관 한국산업기술평가관리원
 연구사업명 지식경제기술혁신사업
 연구과제명 Drug Repositioning 기술을 이용한 신약개발 활용시스템 구축
 기 여 율 3/10
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2011.12.01 ~ 2013.03.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

A는 탄소(C) 또는 황(S)이고,

R¹은 -H, 할로젠, -COOH 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

R² 및 R³는 독립적으로 -H, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 -C(=O)R⁵이고, 여기서, 상기 R⁵는 -H, -OH, -OR⁶, -NH₂ 또는 -NHR⁶이고, 여기서, 상기 R⁶은 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 페닐이고,

R⁴는 -COOH, 페닐 또는 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-7 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 상기 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 비치환 또는 -OH, -NO₂, 할로젠, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 페닐 및 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-7 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환기 중 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 비치환 또는 -OH, -NO₂, 할로젠, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 페녹시 및 C₁-C₆알콕시C₆-C₁₀아릴C₁-C₆알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고,

---는 단일 또는 이중결합이고,

n은 0-5의 정수이고, 여기서 A와 R⁴사이의 알킬렌의 각 탄소는 하나 이상의 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환될 수 있고,

R¹, R² 및 R³이 -H이고 n이 2일 경우, R⁴는 페닐이 아니고,

R¹이 -Br이고 R² 및 R³이 -H이고 n이 2일 경우, R⁴는 페닐이 아니고,

R¹ 및 R³이 -H이고 R²가 -C(=O)OCH₃이고 n이 2일 경우, R⁴는 페닐이 아니고,

R¹ 및 R³이 -H이고 R²가 -CH₃이고 n이 2일 경우, R⁴는 페닐이 아니고,

R¹이 -CH₃이고 R² 및 R³이 -H이고 n이 2일 경우, R⁴는 페닐이 아니고,

R¹ 및 R²가 -H이고 R³이 -CH₃이고 n이 2일 경우, R⁴는 페닐이 아니고,

R¹, R² 및 R³이 -H이고 n이 0일 경우, R⁴는 m-메톡시페닐이 아니고,

R^1 , R^2 및 R^3 이 -H이고 n 이 0일 경우, R^4 는 페닐이 아니고,

R^1 및 R^3 이 -H이고 R^2 가 $-C(=O)OH$ 이고 n 이 0일 경우, R^4 는 페닐이 아니고,

또는, 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는 하기의 화합물 중 어느 하나이다:

(1) 에틸 5-메톡시-1-{3-[3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}-1H-인돌-2-카르복실레이트;

(2) 에틸 5-메톡시-1-{3-[3-(4-(4-하이드록시페닐)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}-1H-인돌-2-카르복실레이트; 및

(3) 5-메톡시-1-{3-[3-(4-(4-하이드록시페닐)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}-1H-인돌-2-카르복실산.).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

A는 탄소(C) 또는 황(S)이고,

R^1 은 -H, -Br, -Cl, -COOH 또는 C_1-C_4 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

R^2 및 R^3 는 독립적으로 -H, C_1-C_4 의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 $-C(=O)R^5$ 이고, 여기서, 상기 R^5 는 -H, -OH, $-NH_2$ 또는 $-OR^6$ 이고, 여기서, 상기 R^6 은 C_1-C_4 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

R^4 는 -COOH, 페닐, 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-6 원자의 헤테로아릴 또는 N을 하나 이상 포함하는 5-6 원자의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 상기 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 비치환 또는 -OH, -Cl, -Br, C_1-C_2 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 페닐, 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-6 원자의 헤테로아릴 및 질소(N) 또는 산소(O)를 하나 이상 포함하는 5-6 원자의 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환기 중 알콕시, 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 -OH, $-NO_2$, -F, -Cl, C_1-C_3 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 페녹시 및 C_1-C_4 알콕시페닐 C_1-C_4 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고,

---는 단일 또는 이중결합이고,

n 은 0-3의 정수이고, 여기서 A와 R^4 사이의 알킬렌의 각 탄소는 하나 이상의 메틸 또는 에틸로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

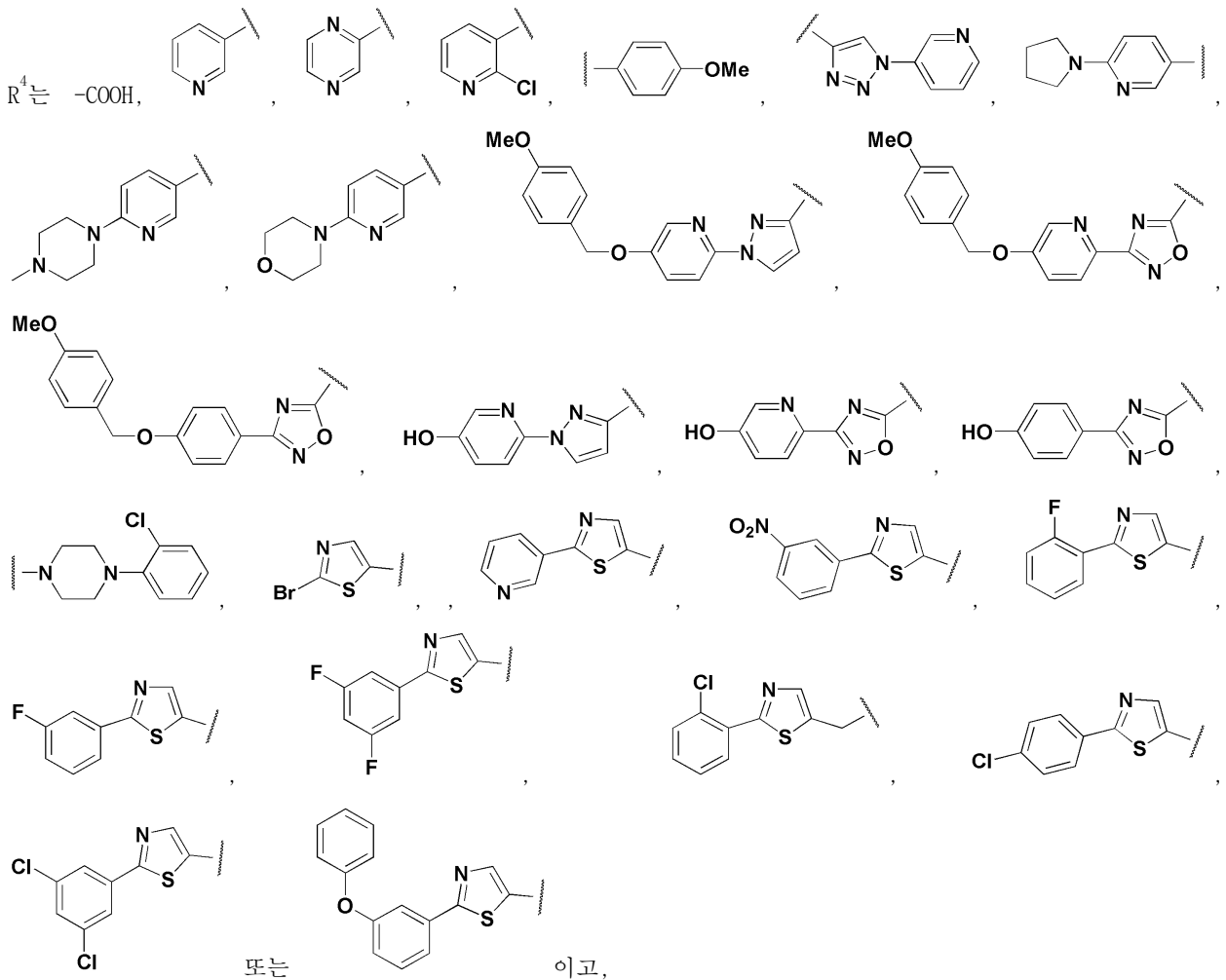
제1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

A는 탄소(C) 또는 황(S)이고,

R^1 은 -H, 할로젠, -COOH 또는 메틸이고,

R^2 및 R^3 는 독립적으로 -H, 메틸 또는 $-C(=O)R^5$ 이고, 여기서, 상기 R^5 는 -H, -OH, $-NH_2$ 또는 -OMe, -OEt 이고,



---는 단일 또는 이중결합이고,

n은 0-2의 정수이고, 여기서 A와 R⁴사이의 알킬렌의 각 탄소는 하나 이상의 메틸로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는:

- (1) 에틸 5-메톡시-1-(3-[3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-1,2,4-옥사다리아졸-5-일]프로파노일)-1H-인돌-2-카르복실레이트;
- (2) 에틸 5-메톡시-1-(3-[3-(4-(4-하이드록시페닐)-1,2,4-옥사다리아졸-5-일]프로파노일)-1H-인돌-2-카르복실레이트;
- (3) 5-메톡시-1-(3-[3-(4-(4-하이드록시페닐)-1,2,4-옥사다리아졸-5-일]프로파노일)-1H-인돌-2-카르복실산;
- (4) 메틸 1-[4-(2-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]인돌린-2-카르복실레이트;
- (5) 1-[4-(2-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]인돌린-2-카르복실산;
- (6) 1-[4-(2-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]인돌린-2-카르복사마이드;
- (7) 5-브로모-1-(4-메톡시벤조일)-1H-인돌-3-카르발데히드;

- (8) 5-브로모-1-(4-메톡시벤조일)-1H-인돌-3-카르복실산;
- (9) 메틸 1-니코티노일인돌린-2-카르복실레이트;
- (10) 1-니코티노일인돌린-2-카르복실산;
- (11) 1-니코티노일-1H-인돌-2-카르복실산;
- (12) 2-메틸-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산;
- (13) 1-니코티노일-1H-인돌-6-카르복실산;
- (14) 1-(2-클로로니코티노일)-1H-인돌-6-카르복실산;
- (15) 1-(피리딘-3-일-설파이닐)-1H-인돌-3-카르복실산;
- (16) 1-(6-클로로니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실산;
- (17) 1-(6-몰폴리노니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실산;
- (18) 1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)니코티노일]-1H-인돌-3-카르복실산;
- (19) 1-[6-(피롤리딘-1-일)니코티노일]-1H-인돌-3-카르복실산;
- (20) 5-브로모-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산;
- (21) 1-(피라진-2-카르보닐)-1H-인돌-3-카르복실산;
- (22) 5-메틸-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산;
- (23) 5-클로로-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산;
- (24) 4-[2-(메톡시카르보닐)인돌린-1-일]-4-옥소부타노익산;
- (25) 메틸 1-{3-[3-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트;
- (26) 메틸 1-{3-[3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트;
- (27) 1-{3-[3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실산;
- (28) 4-[2-(메톡시카르보닐)인돌린-1-일]-3,3-다이메틸-4-옥소부타노익산;
- (29) 메틸 1-{3-[3-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]-2,2-다이메틸프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트;
- (30) 1-{3-[3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]-2,2-다이메틸프로파노일}인돌린-2-카르복실산;
- (31) 메틸 1-{3-[1-(피리딘-3-일)-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트;
- (32) 1-{3-[1-(피리딘-3-일)-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실산;
- (33) 메틸 1-{3-[1-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트;
- (34) 1-{3-[1-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실산;
- (35) 메틸 1-[3-(2-브로모싸이아졸-5-일)프로파노일]인돌린-2-카르복실레이트;
- (36) 1-{{3-(2-(피리딘-3-일)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};
- (37) 1-{{3-(2-(3,5-다이클로로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};
- (38) 1-{{3-(2-(3,5-다이플루오로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};
- (39) 1-{{3-(2-(4-클로로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};
- (40) 1-{{3-(2-(2-클로로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};

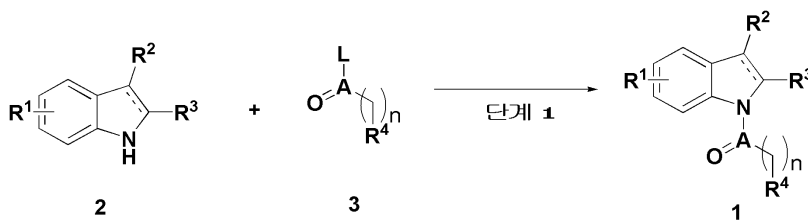
- (41) 1-{{3-(2-(2-플루오로페닐)싸이아졸-5-일}프로파노일}인돌린-2-카르복실산;
- (42) 1-{{3-(2-(3-플루오로페닐)싸이아졸-5-일}프로파노일}인돌린-2-카르복실산;
- (43) 1-{{3-(2-(3-나이트로페닐)싸이아졸-5-일}프로파노일}인돌린-2-카르복실산; 및
- (44) 1-{{3-(2-(3-페녹시페닐)싸이아졸-5-일}프로파노일}인돌린-2-카르복실산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 3으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서, A, R¹, R², R³, R⁴, --- 및 n은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, L은 이탈기로서, -OH 또는 할로젠이다).

청구항 6

제5항에 있어서,

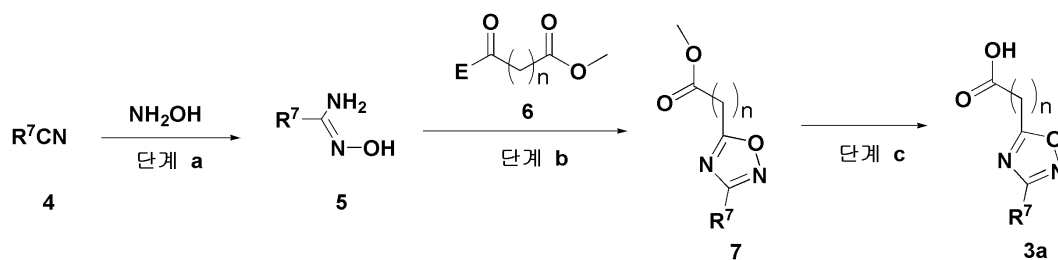
상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

화학식 4로 표시되는 화합물을 하이드록실 아민과 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 a);

상기 단계 a에서 얻은 화학식 5로 표시되는 화합물을 화학식 6으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 b); 및

상기 단계 b에서 얻은 화학식 7로 표시되는 화합물을 염기조건 하에 반응시켜 화학식 3a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 c);를 포함하여 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법:

[반응식 2]



(상기 반응식 2에서, n은 0-5의 정수이고, E는 할로젠이고,

R⁷은 비치환 또는 -OH, -NO₂, 할로젠, C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 페닐 및 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로

이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-7 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, 여기서, 상기 C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬시, 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 비치환 또는 -OH, -NO₂, 할로젠, C₁-C₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 페녹시 및 C₁-C₅알콕시C₆-C₁₀아릴C₁-C₅알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,

화학식 3a로 표시되는 화합물은 제5항의 반응식 1에서 화학식 3으로 표시되는 화합물의 유도체이다).

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이,

화학식 8로 표시되는 화합물을 염기조건 하에 환원 반응시켜 화학식 9로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 a);

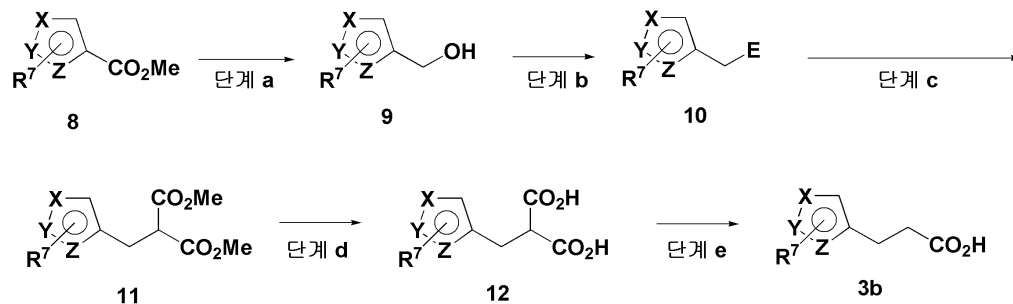
상기 단계 a에서 얻은 화학식 9로 표시되는 화합물을 할로젠화 시약과 할로젠화 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 b);

상기 단계 b에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 말로네이트 시약과 염기조건 하에 말로네이트화 반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 c);

상기 단계 c에서 얻은 화학식 11로 표시되는 화합물을 염기조건 하에 환원반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 d); 및

상기 단계 d에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 염기조건 하에 반응시켜 화학식 3b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 e);를 포함하여 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법:

[반응식 3]



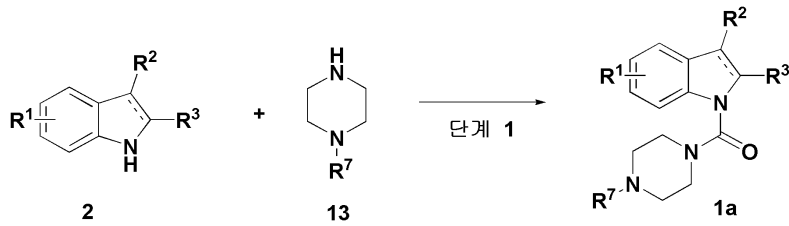
(상기 반응식 3에서, X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 탄소(C) 또는 질소(N)이며, 이때 X, Y, 및 Z는 모두 동시에 탄소가 아니고, E 및 R⁷은 제6항의 반응식 2에서 정의한 바와 같고, 화학식 3b로 표시되는 화합물은 제5항의 반응식 1에서 화학식 3으로 표시되는 화합물의 유도체이다).

청구항 8

하기 반응식 4에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 13으로 표시되는 화합물 및 카보닐 시약과 아마이드화 반응시켜 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 제조방법:

[반응식 4]



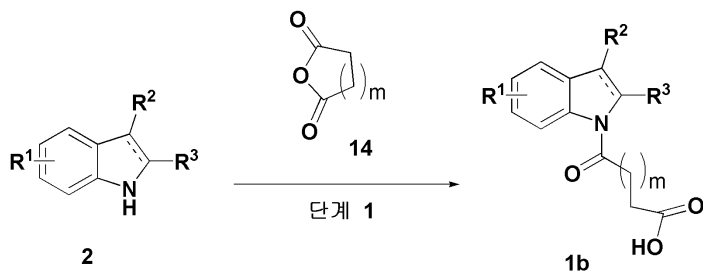
(상기 반응식 4에서, R^1 , R^2 , R^3 및 --- 은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R^7 은 제6항의 반응식 2에서 정의한 바와 같고, 화학식 1a로 표시되는 화합물은 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다).

청구항 9

하기 반응식 5에 나타낸 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 14로 표시되는 안하이드라이드 화합물과 반응시켜 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 제조방법:

[반응식 5]



(상기 반응식 5에서, R^1 , R^2 , R^3 및 --- 은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, m 은 0-5의 정수이고, 화학식 1b로 표시되는 화합물은 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다).

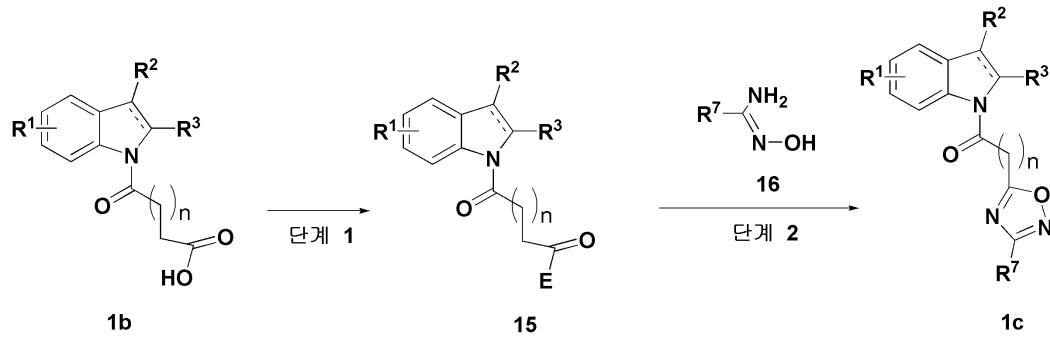
청구항 10

하기 반응식 6에 나타낸 바와 같이,

화학식 1b로 표시되는 화합물을 할로젠화 시약과 할로젠화 반응시켜 화학식 15로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 얻은 화학식 15로 표시되는 화합물을 화학식 16으로 표시되는 화합물과 고리화반응시켜 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 제조 방법:

[반응식 6]



(상기 반응식 6에서, R¹, R², R³, ≡ 및 n은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, E 및 R⁷은 제6항의 반응식 2에서 정의한 바와 같고, 화학식 1c로 표시되는 화합물은 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다).

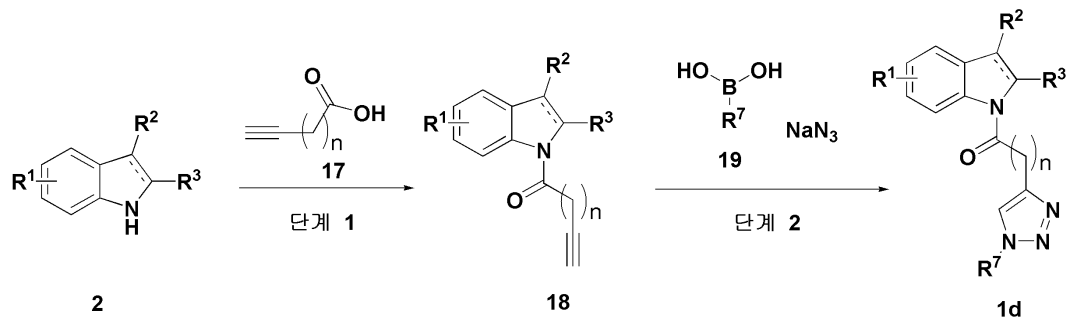
청구항 11

하기 반응식 7에 나타낸 바와 같이,

화학식 2으로 표시되는 화합물을 화학식 17로 표시되는 화합물과 염기조건 하에 아마이드화 반응시켜 화학식 18로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 얻은 화학식 18로 표시되는 화합물을 소듐아자이드 및 화학식 19로 표시되는 화합물과 고리화 반응시켜 화학식 1d로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 제조방법:

[반응식 7]



(상기 반응식 7에서, R¹, R², R³, ≡ 및 n은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R⁷은 제6항의 반응식 2에서 정의한 바와 같고, 화학식 1d로 표시되는 화합물은 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다).

청구항 12

제1항의 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 이상지질혈증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 이상지질혈증은 고지혈증, 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느

하나인 것을 특징으로 하는 이상지질혈증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 14

제1항의 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 이상지질혈증 예방 또는 개선용 건강식품 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 이상지질혈증은 고지혈증, 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 이상지질혈증 예방 또는 개선용 건강식품 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 인돌 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 이상지질혈증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 콜레스테롤은 스테로이드 및 담즙산과 같은 필수 유기 분자와 세포막 등의 필수 성분이나, 심혈관계 질환의 원인이 되는 것으로 공지되어 있다. 예를 들면, 콜레스테롤은 관상 동맥 내에 축적되어 고지혈증 등의 혈청 지질의 양이 비정상적인 상태인 이상지질혈증을 초래하는 플라크(plaque)의 주요 성분이 된다.

[0003] 종래의 이상지질혈증의 치료법들은 혈장 내 저밀도지방산(LDL, low density lipoproteins) 콜레스테롤의 수치를 감소시키고 고밀도지방산(HDL, high-density lipoproteins) 콜레스테롤의 수치를 증가시키는 방법으로써, 수용성 비타민(vitamin B3)의 하나인 나이아신(niacin, nicotinic acid)을 사용하고 있다.

[0004] 나이아신 수용체(GPR109A 및 GPR109B)는 2001년에 Lorenzen A 등에 의해 처음으로 밝혀졌으며(비특허문헌 1), 이중 GPR109A는 고친화력 나이아신 수용체, GPR109B는 저친화력 나이아신 수용체로서, 서로 96%의 상동성(homology)을 보이고 있다.

[0005] 상기 GPR109A 수용체는 지방조직과 비장, 면역세포 등에서 많이 발현되고 간, 신장, 심장이나 장관에서는 발현되지 않는 것으로 알려져 있다. 또한, GPR109A(사람의 유전자 HM74A)는 특정 G-단백질 연결수용체(GPCR, G-protein coupled receptor)로서 나이아신과 결합하면 세포 내 환상아데노신모노포스페이트(cAMP, 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate)의 생성이 억제되고 베타-어레스틴(β -arrestin)에 의해 세포 내로 이동하여 미토겐-활성단백질 키나아제(MAPK, Mitogen-activated protein kinases)의 신호전달경로가 활성화된다. 따라서, 나이아신을 투여하여 GPR109A를 활성화시킬 경우, 트리글리세라이드(TAG, triacylglyceride)가 분해되어 생성되는 유리지방산(FFA, free fatty acid)과 글리세롤의 농도가 낮아지고, 간의 트리글리세라이드 합성이 억제되어 초저밀도지방산(VLDL, very low-density lipoproteins) 및 저밀도지방산(LDL, low density lipoproteins) 콜레스테롤이 줄어들며 고밀도지방산(HDL, high-density lipoproteins) 콜레스테롤이 증가하여 이상지질혈증의 치료효과를 나타낸다.

[0006] 그러나, 상기 나이아신에 의한 GPR109A 활성화는 지방농도를 낮추는 약리작용과 함께 안면홍조(flushing)를 유발하는 부작용이 있다. 따라서, 안면홍조 부작용을 나타내지 않으면서 GPR109A를 활성화시켜 이상지질혈증을 치

료할 수 있는 물질에 대한 연구가 수행되고 있다.

[0007] 나이아신 투여시 나타나는 안면홍조 부작용의 원인은 나이아신이 GPR109A를 활성화시키고, 활성화된 GPR109A가 베타-아레스틴(β -arrestin)을 변화시키는데, 그 중에서도 특히 베타-아레스틴1(β -arrestin1)이 안면 홍조의 원인이 되는 화학 반응을 촉발하여 프로스타그란딘(PLD2, prostaglandin D2 및 PLE2, prostaglandin E2)의 생성으로 야기되는 것으로 알려져 있으므로, 이를 피할 수 있는 G-단백질 기반 리간드를 개발한다면 부작용을 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

[0008] 또한, 상기 GPR109A의 활성화는 G-단백질과 연결되는 신호전달경로와 베타-아레스틴의 세포 내 이동으로 나타나는 탈감작(desensitization) 경로로 전달될 수 있으며, 상기 두 가지 경로는 독립적으로 조절될 수 있는 것으로 보이거나 아직 구조-활성 상호관계는 모호한 실정이다.

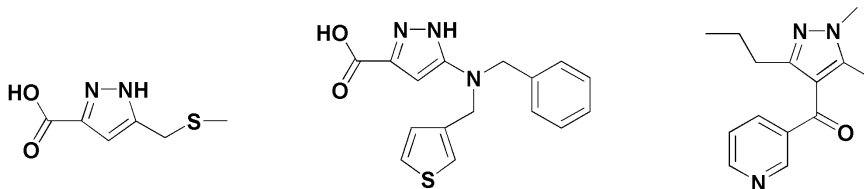
[0009] 따라서, 나이아신 수용체인 GPR109A의 활성이 G-단백 신호전달경로로 주로 전달되고, 베타-아레스틴 신호전달경로의 활성화는 적게 유발되는 화합물을 개발하면 안면홍조부작용을 최소화할 수 있는 이상지질혈증 치료성분이 될 것이다.

[0010] 최근 머크사(Merck)는 안면홍조 부작용을 보이지 않으면서 강력한 GPR109A 길항제(agonist)로 작용하는 화합물인 MK-6892(바이아틸사이클로헥산카르복실산)를 개발하였다(비특허문헌 2).

[0011] 또한, MK-0354(3-(1H-테트라졸-5-일)-1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸)는 MK-6892에 비해 상대적으로 수용체에 대한 친화력은 약하지만 동물실험에서 혈관확장이 관찰되지 않는다고 보고되었다(비특허문헌 3).

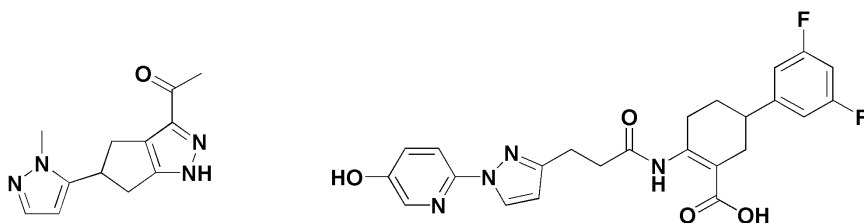
[0012] 나아가, 아레나사(Arena)에서 GPR109A 수용체 항진제로서 하기에 표시된 바와 같은 피라졸-3-카르복실산 유도체를 개발하였다(특허문헌 1 내지 특허문헌 3).

[0013]



[0014] 또한, Merck사에서는 GPR109A 수용체 항진제로서 하기에 표시된 바와 같은 피롤 구조를 포함한 사이클로펜타피라졸 유도체 및 안트라닐산 유도체를 개발하였다(특허문헌 4 내지 특허문헌 5).

[0015]



[0016] 그러나, 아직까지 GPR109A 수용체 항진제로서 인돌 유도체에 대하여는 보고된 바 없다.

[0017] 이에, 본 발명자들은 안면홍조 부작용을 최소화할 수 있는 고지혈증 등의 이상지질혈증의 치료성분을 개발하기 위하여, 나이아신 수용체인 GPR109A 수용체의 활성이 G-단백 신호전달경로로 주로 전달되고, 베타-아레스틴 신

호전달경로의 활성화는 적게 유발되는 화합물을 연구하던 중, 신규한 인돌 유도체가 세포 독성이 없어 안전하며, GPR109A 수용체에 결합하여 상기 수용체를 활성화시키되, 베타-어레스틴 신호전달경로의 활성화는 적게 유발시키므로 안면홍조 부작용을 최소화시키면서 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 등의 이상지질혈증을 치료할 수 있음을 알아내고, 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0018] (특허문헌 0001) 국제 공개특허 제2006/12795호
- (특허문헌 0002) 국제 공개특허 제2005/011677호
- (특허문헌 0003) 국제 공개특허 제2004/032928호
- (특허문헌 0004) 국제 공개특허 제2007/092364호
- (특허문헌 0005) 국제 공개특허 제2007/092364호

비특허문헌

- [0019] (비특허문헌 0001) Am. J. Cardiol. 2007, 100 (suppl), pp. 53N-61N
- (비특허문헌 0002) J. Med. Chem., 2010, 53, pp. 2666-2670
- (비특허문헌 0003) J. Med. Chem., 2008, 51, pp. 5101-5108

발명의 내용

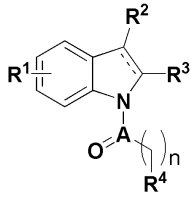
해결하려는 과제

- [0020] 본 발명의 목적은 신규한 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 데 있다.
- [0021] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 인돌 유도체의 제조방법을 제공하는 데 있다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 이상지질혈증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0023] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 이상지질혈증 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

- [0024] 상기의 목적을 달성하기 위하여,
- [0025] 본 발명의 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0026] [화학식 1]



[0027]

[0028] (상기 화학식 1에서,

[0029] A는 탄소(C) 또는 황(S)이고,

[0030] R¹은 -H, 할로젠, -COOH 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0031] R² 및 R³는 독립적으로 -H, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 -C(=O)R⁵이고, 여기서, 상기 R⁵는 -H, -OH, -OR⁶, -NH₂ 또는 -NHR⁶ 이고, 여기서, 상기 R⁶은 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 페닐이고,

[0032] R⁴는 -COOH, 페닐 또는 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-7 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 상기 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 비치환 또는 -OH, -NO₂, 할로젠, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 페닐 및 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-7 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환기 중 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 비치환 또는 -OH, -NO₂, 할로젠, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 페녹시 및 C₁-C₆알콕시C₆-C₁₀아릴C₁-C₆알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고,

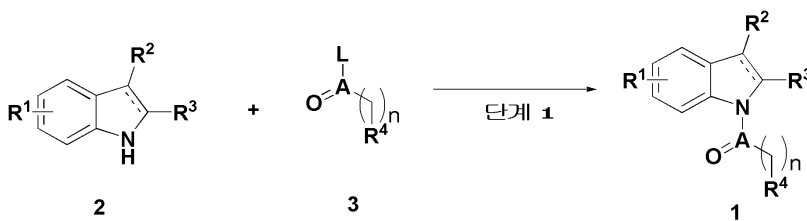
[0033] --- 는 단일 또는 이중결합이고,

[0034] n은 0-5의 정수이고, 여기서 A와 R⁴사이의 알킬렌의 각 탄소는 하나 이상의 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환될 수 있다).

[0035] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[0036] 화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 3으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0037] [반응식 1]



[0038]

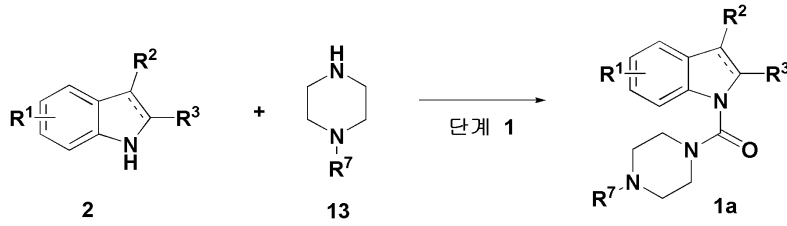
[0039] (상기 반응식 1에서, A, R¹, R², R³, R⁴, --- 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, L은 이탈기로써, -OH 또는 할로젠이다).

[0040] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 4에 나타낸 바와 같이,

[0041] 화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 13으로 표시되는 화합물 및 카보닐 시약과 아마이드화 반응시켜 화학식

1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0042] [반응식 4]



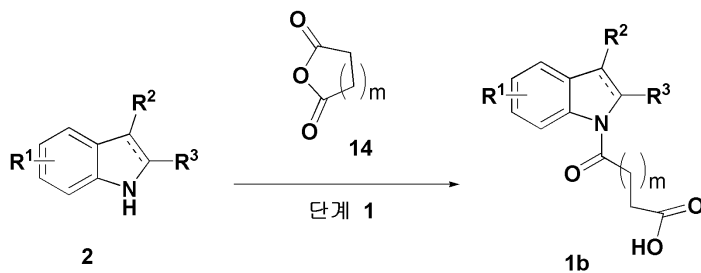
[0043]

[0044] (상기 반응식 4에서, R¹, R², R³ 및 --- 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R⁷은 상기 반응식 2에서 정의한 바와 같고, 화학식 1a로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다).

[0045] 또한, 본 발명은 하기 반응식 5에 나타낸 바와 같이,

[0046] 화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 14로 표시되는 안하이드라이드 화합물과 반응시켜 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0047] [반응식 5]



[0048]

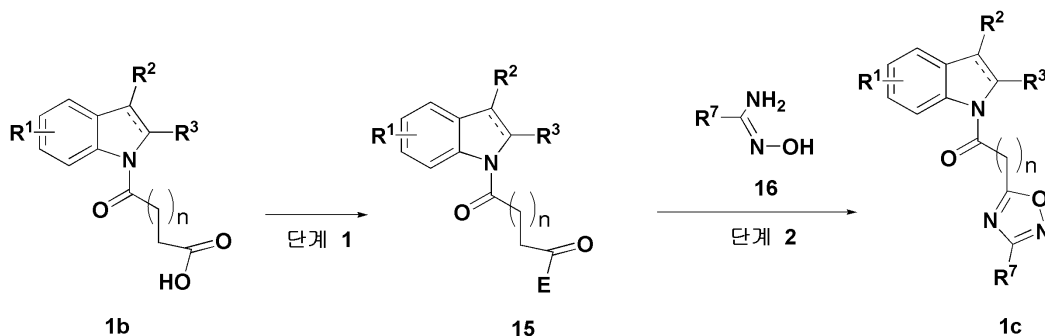
[0049] (상기 반응식 5에서, R¹, R², R³ 및 --- 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, m은 0-5의 정수이고, 화학식 1b로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다).

[0050] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 6에 나타낸 바와 같이,

[0051] 화학식 1b로 표시되는 화합물을 할로겐화 시약과 할로겐화 반응시켜 화학식 15로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[0052] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 15로 표시되는 화합물을 화학식 16으로 표시되는 화합물과 고리화반응시켜 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);를 포함하는 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0053] [반응식 6]



[0054]

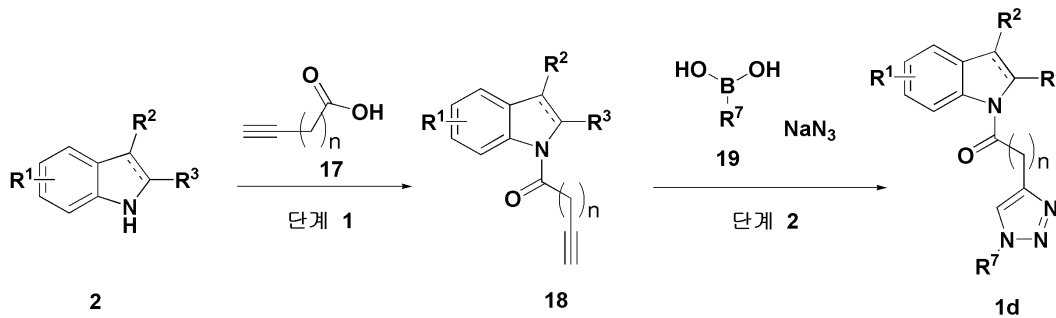
[0055] (상기 반응식 6에서, R¹, R², R³, ≡ 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, E 및 R⁷은 상기 반응식 2에서 정의한 바와 같고, 화학식 1c로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다.)

[0056] 또한, 본 발명은 하기 반응식 7에 나타낸 바와 같이,

[0057] 화학식 2으로 표시되는 화합물을 화학식 17로 표시되는 화합물과 염기조건 하에 아마이드화 반응시켜 화학식 18로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[0058] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 18로 표시되는 화합물을 소듐아자이드 및 화학식 19로 표시되는 화합물과 고리화 반응시켜 화학식 1d로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);를 포함하는 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0059] [반응식 7]



[0060]

[0061] (상기 반응식 7에서, R¹, R², R³, ≡ 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R⁷은 상기 반응식 2에서 정의한 바와 같고, 화학식 1d로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다).

[0062] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 이상지질혈증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0063] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 이상지질혈증 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0064] 본 발명에 따른 신규한 인돌 유도체는 니아신 GPR109A 수용체에 결합하여 상기 수용체를 활성화시키되, 베타-어레스틴 신호전달경로의 활성화는 적게 유발시키므로, 안면홍조 부작용을 최소화시키면서 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 등의 이상지질혈증의 예방, 개선 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

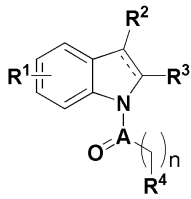
[0065] 도 1은 본 발명의 실험예 2에 따른 서브클로닝(subcloning) 된 pCMV6-A-Hygro/GPR109A 벡터맵이다.
 도 2는 본 발명의 실험예 2에 따른 음성대조군, 비교예 1-2 및 실시예 12, 13 및 27에 대한 베타-어레스틴의 세포 내 이동을 녹색형광단백질(GFP, Green fluorescent protein)로 측정된 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.

[0067] 본 발명의 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

화학식 1



[0068]

[0069]

(상기 화학식 1에서,

[0070]

A는 탄소(C) 또는 황(S)이고,

[0071]

R¹은 -H, 할로겐, -COOH 또는 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0072]

R² 및 R³는 독립적으로 -H, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 -C(=O)R⁵이고, 여기서, 상기 R⁵는 -H, -OH, -OR⁶, -NH₂ 또는 -NHR⁶이고, 여기서, 상기 R⁶은 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 페닐이고,

[0073]

R⁴는 -COOH, 페닐 또는 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-7 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 상기 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 비치환 또는 -OH, -NO₂, 할로겐, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 페닐 및 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-7 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환기 중 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 비치환 또는 -OH, -NO₂, 할로겐, C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 페녹시 및 C₁-C₆알콕시C₆-C₁₀아릴C₁-C₆알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고,

[0074]

---는 단일 또는 이중결합이고,

[0075]

n은 0-5의 정수이고, 여기서 A와 R⁴사이의 알킬렌의 각 탄소는 하나 이상의 C₁-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환될 수 있다).

[0076]

바람직하게는, 상기 화학식 1에서,

[0077]

상기 화학식 1에서,

[0078]

상기 화학식 1에서,

[0079]

A는 탄소(C) 또는 황(S)이고,

[0080]

R¹은 -H, -Br, -Cl, -COOH 또는 C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0081]

R² 및 R³는 독립적으로 -H, C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 -C(=O)R⁵이고, 여기서, 상기 R⁵는 -H, -OH, -NH₂ 또는 -OR⁶이고, 여기서, 상기 R⁶은 C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0082]

R⁴는 -COOH, 페닐, 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-6 원자의 헤테로아릴 또는 N을 하나 이상 포함하는 5-6 원자의 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, 상기 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 비치환 또는 -OH, -Cl, -Br, C₁-C₂의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 페닐, 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-6 원자의 헤테로아릴 및 질소(N) 또는 산소(O)를 하나 이상 포함하는 5-6 원자의 헤테로사이

클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 치환될 수 있고, 여기서, 상기 치환기 중 알콕시, 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 -OH, -NO₂, -F, -Cl, C₁-C₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 페녹시 및 C₁-C₄알콕시페닐C₁-C₄알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 더 치환될 수 있고,

[0083] --- 는 단일 또는 이중결합이고,

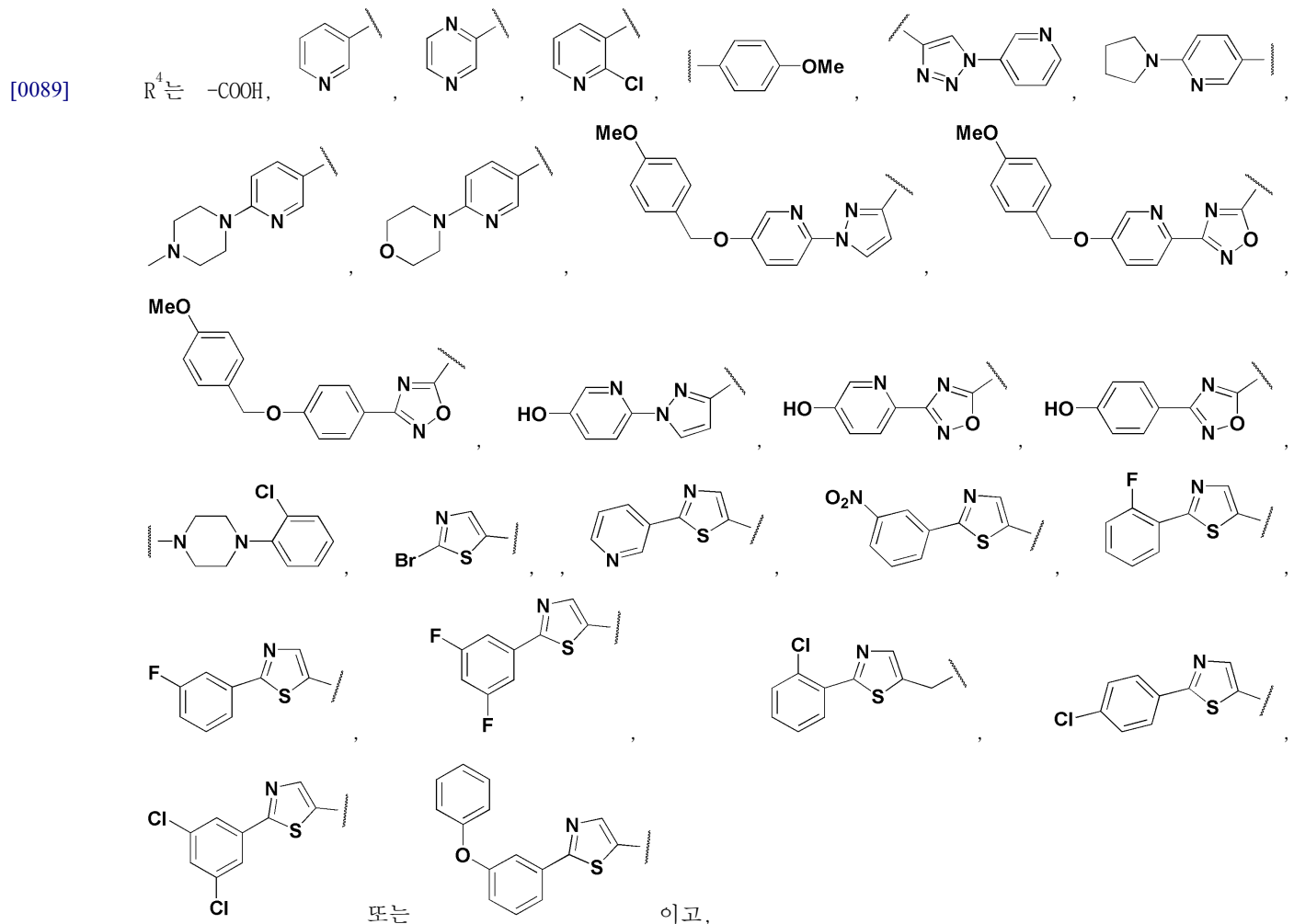
[0084] n은 0-3의 정수이고, 여기서 A와 R⁴사이의 알킬렌의 각 탄소는 하나 이상의 메틸 또는 에틸로 치환될 수 있다.

[0085] 더욱 바람직하게는, 상기 화학식 1에서,

[0086] A는 탄소(C) 또는 황(S)이고,

[0087] R¹은 -H, 할로젠, -COOH 또는 메틸이고,

[0088] R² 및 R³는 독립적으로 -H, 메틸 또는 -C(=O)R⁵이고, 여기서, 상기 R⁵는 -H, -OH, -NH₂ 또는 -OMe, -OEt 이고,



[0090] --- 는 단일 또는 이중결합이고,

[0091] n은 0-2의 정수이고, 여기서 A와 R⁴사이의 알킬렌의 각 탄소는 하나 이상의 메틸로 치환될 수 있다.

[0092] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체를 보다 구체적으로 예시하면 다음과 같다.

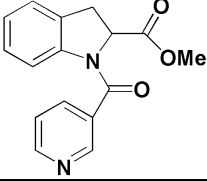
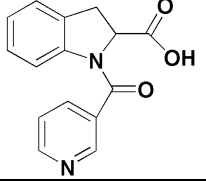
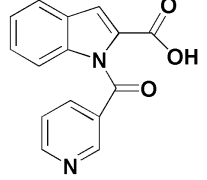
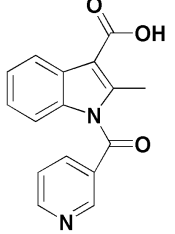
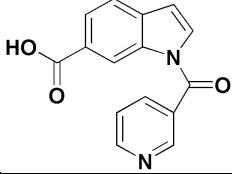
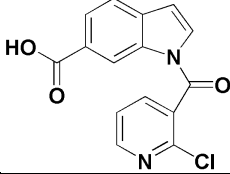
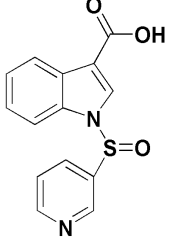
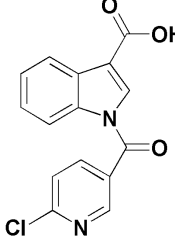
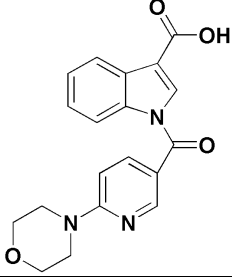
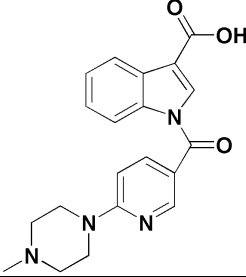
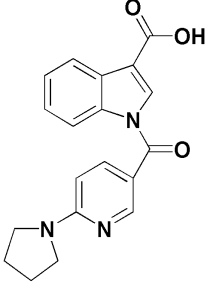
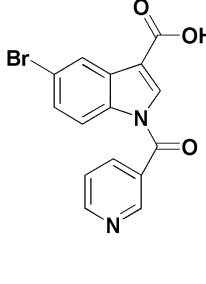
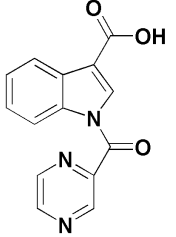
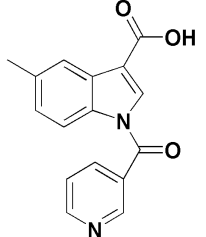
- [0093] (1) 에틸 5-메톡시-1-{3-[3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}-1H-인돌-2-카르복실레이트;
- [0094] (2) 에틸 5-메톡시-1-{3-[3-(4-(4-하이드록시페닐)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}-1H-인돌-2-카르복실레이트;
- [0095] (3) 5-메톡시-1-{3-[3-(4-(4-하이드록시페닐)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}-1H-인돌-2-카르복실산;
- [0096] (4) 메틸 1-[4-(2-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]인돌린-2-카르복실레이트;
- [0097] (5) 1-[4-(2-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]인돌린-2-카르복실산;
- [0098] (6) 1-[4-(2-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]인돌린-2-카르복사마이드;
- [0099] (7) 5-브로모-1-(4-메톡시벤조일)-1H-인돌-3-카르발데히드;
- [0100] (8) 5-브로모-1-(4-메톡시벤조일)-1H-인돌-3-카르복실산;
- [0101] (9) 메틸 1-니코티노일인돌린-2-카르복실레이트;
- [0102] (10) 1-니코티노일인돌린-2-카르복실산;
- [0103] (11) 1-니코티노일-1H-인돌-2-카르복실산;
- [0104] (12) 2-메틸-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산;
- [0105] (13) 1-니코티노일-1H-인돌-6-카르복실산;
- [0106] (14) 1-(2-클로로니코티노일)-1H-인돌-6-카르복실산;
- [0107] (15) 1-(피리딘-3-일-설파이닐)-1H-인돌-3-카르복실산;
- [0108] (16) 1-(6-클로로니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실산;
- [0109] (17) 1-(6-몰폴리노니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실산;
- [0110] (18) 1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)니코티노일]-1H-인돌-3-카르복실산;
- [0111] (19) 1-[6-(피롤리딘-1-일)니코티노일]-1H-인돌-3-카르복실산;
- [0112] (20) 5-브로모-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산;
- [0113] (21) 1-(피라진-2-카르보닐)-1H-인돌-3-카르복실산;
- [0114] (22) 5-메틸-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산;
- [0115] (23) 5-클로로-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산;
- [0116] (24) 4-[2-(메톡시카르보닐)인돌린-1-일]-4-옥소부타노익산;
- [0117] (25) 메틸 1-{3-[3-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트;
- [0118] (26) 메틸 1-{3-[3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트;
- [0119] (27) 1-{3-[3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실산;
- [0120] (28) 4-[2-(메톡시카르보닐)인돌린-1-일]-3,3-다이메틸-4-옥소부타노익산;
- [0121] (29) 메틸 1-{3-[3-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]-2,2-다이메틸프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트;
- [0122] (30) 1-{3-[3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]-2,2-다이메틸프로파노일}인돌린-2-카르복실산;
- [0123] (31) 메틸 1-{3-[1-(피리딘-3-일)-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트;
- [0124] (32) 1-{3-[1-(피리딘-3-일)-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실산;

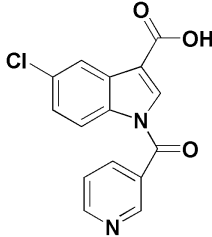
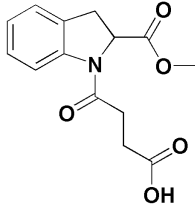
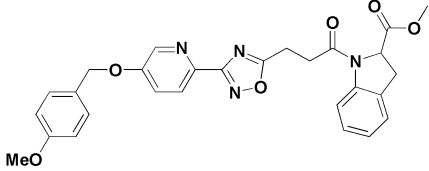
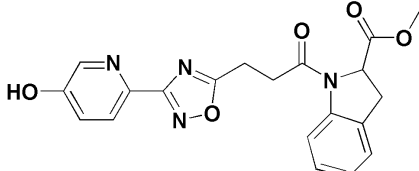
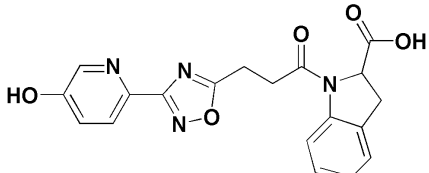
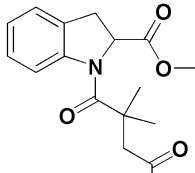
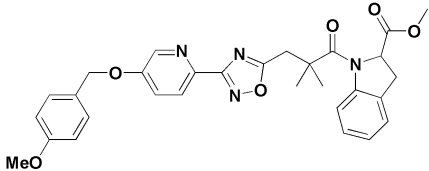
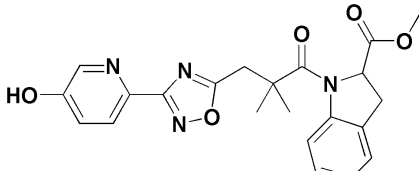
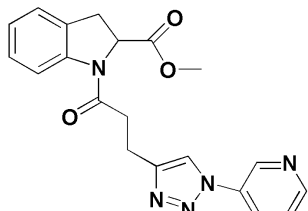
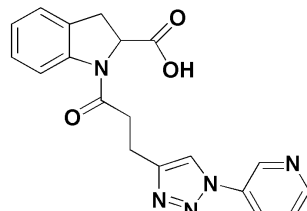
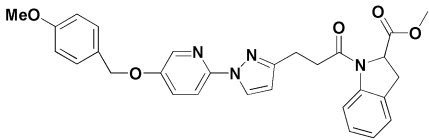
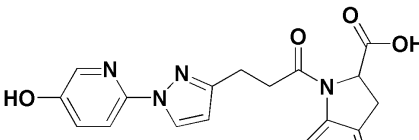
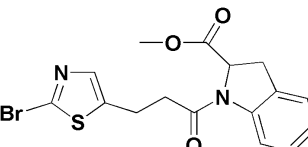
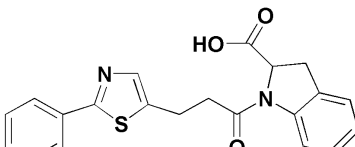
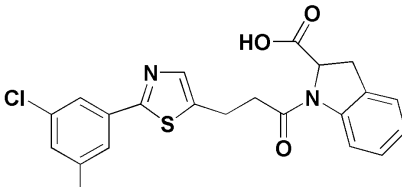
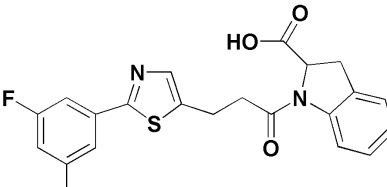
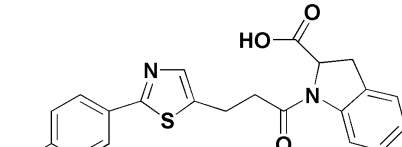
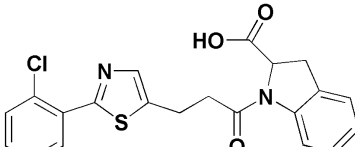
- [0125] (33) 메틸 1-{3-[1-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트;
- [0126] (34) 1-{3-[1-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실산;
- [0127] (35) 메틸 1-[3-(2-브로모싸이아졸-5-일)프로파노일]인돌린-2-카르복실레이트;
- [0128] (36) 1-{{3-(2-(피리딘-3-일)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};
- [0129] (37) 1-{{3-(2-(3,5-다이클로로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};
- [0130] (38) 1-{{3-(2-(3,5-다이플루오로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};
- [0131] (39) 1-{{3-(2-(4-클로로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};
- [0132] (40) 1-{{3-(2-(2-클로로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};
- [0133] (41) 1-{{3-(2-(2-플루오로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};
- [0134] (42) 1-{{3-(2-(3-플루오로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산};
- [0135] (43) 1-{{3-(2-(3-나이트로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산}; 및
- [0136] (44) 1-{{3-(2-(3-페녹시페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일}인돌린-2-카르복실산}.

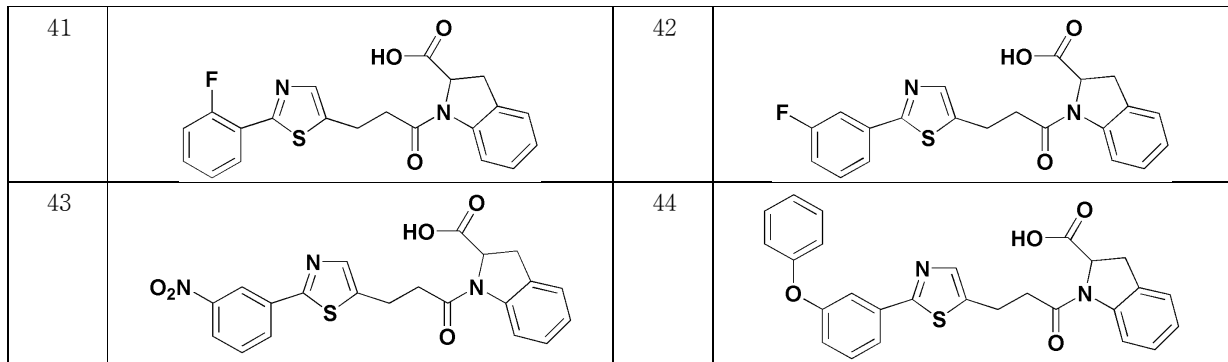
[0137] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체의 바람직한 구조를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

실시예	구조식	실시예	구조식
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	



[0139] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 다이카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젯산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-톨루엔설포산, 주석산, 푸마르산등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 나이트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 다이하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

[0140] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 다이클로로메탄, 아세토나이트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0141] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0142] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 수화물 등을 모두 포함한다.

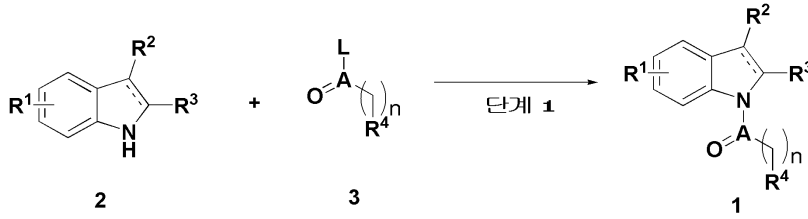
[0143] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0144] **제조방법 1**

[0145] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 제조방법은 하기 반응식 1로 나타난 바와 같이,

[0146] 화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 3으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 인돌 화합물을 제조하는 단계를 포함하여 이루어질 수 있다.

[0147] [반응식 1]



[0148]

[0149] (상기 반응식 1에서, A, R¹, R², R³, R⁴, --- 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, L은 이탈기로서, -OH 또는 할로젠이다.)

[0150] 이하, 상기 제조방법을 상세히 설명한다.

[0151] 본 발명에 따른 상기 제조방법은 화학식 2로 표시되는 인돌 화합물을 화학식 3으로 표시되는 화합물과 촉합제 및 염기조건 하에 반응시키거나, 화학식 3으로 표시되는 카르복실산을 에시드 할라이드 또는 에시드 안하이드라이드로 변환시킨 후 화학식 2로 표시되는 인돌 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체를 제조할 수 있다.

[0152] 상기 제조방법에 있어서, 촉합제는 수용성 카르보다이아마이드 촉합제 등을 사용하는 것이 바람직하나, 1-에틸-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보다이미드 하이드로클로라이드, N,N'-디시클로헥실카르보다이미드 등을 사용하는 것이 더욱 바람직하다.

[0153] 상기 제조방법에 있어서, 염기는 피리딘, 트리에틸아민, N,N-다이이소프로필에틸아민(DIPEA), 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU) 등의 유기염기, 또는 소듐하이드록사이드, 소듐하이드라이드, 소듐카보네이트, 포타슘카보네이트, 세슘카보네이트 등의 무기염기를 당량 또는 과량으로 사용할 수 있다.

[0154] 상기 제조방법에 있어서, 반응용매는 다이클로로메탄, 클로로포름, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드, 테트라하이드로퓨란, 1,2-다이클로로에탄, 다이옥산 등을 사용하는 것이 바람직하고, 반응온도는 5 °C 내지 40 °C에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0155] 출발물질 제조방법 1

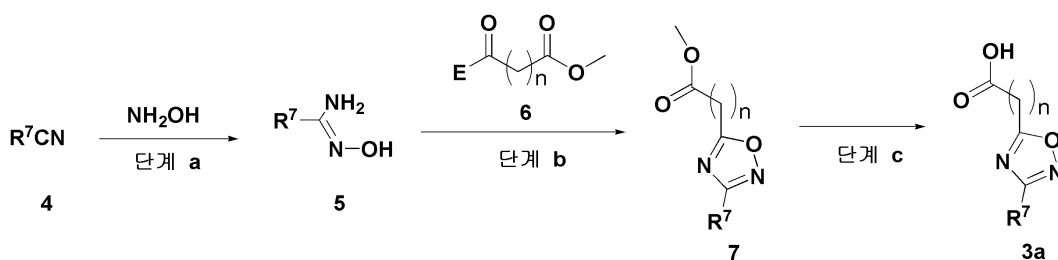
[0156] 상기 반응식 1의 출발 물질인 화학식 3의 화합물은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

[0157] 화학식 4로 표시되는 화합물을 하이드록실 아민과 반응시켜 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 a);

[0158] 상기 단계 a에서 얻은 화학식 5로 표시되는 화합물을 화학식 6으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 b); 및

[0159] 상기 단계 b에서 얻은 화학식 7로 표시되는 화합물을 염기조건 하에 반응시켜 화학식 3a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 c);를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0160] [반응식 2]



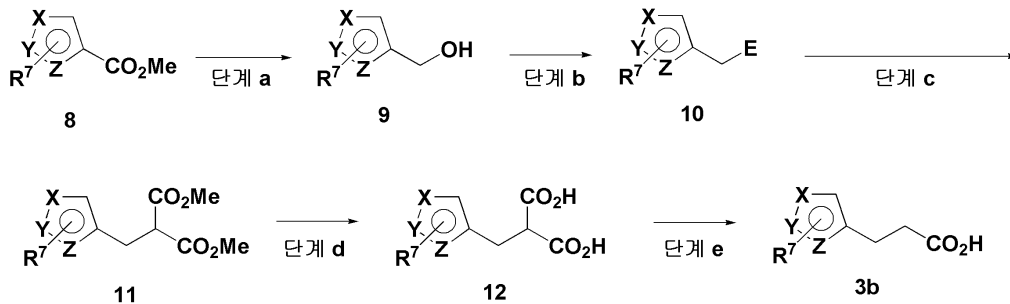
[0161]

[0162] (상기 반응식 2에서, n은 0-5의 정수이고, E는 할로젠이고,

- [0163] R⁷은 비치환 또는 -OH, -NO₂, 할로젠, C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 페닐 및 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 하나 이상 포함하는 5-7 원자의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, 여기서, 상기 C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 페닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 비치환 또는 -OH, -NO₂, 할로젠, C₁-C₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 페녹시 및 C₁-C₅알콕시C₆-C₁₀아릴C₁-C₅알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 이상 치환될 수 있고,
- [0164] 화학식 3a로 표시되는 화합물은 상기 반응식 1에서 화학식 3으로 표시되는 화합물의 유도체이다.)
- [0165] 이하, 상기 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.
- [0166] 먼저, 본 발명에 따른 단계 a는 화학식 4로 표시되는 나이트릴 화합물을 하이드록실 아민과 반응시켜 화학식 5로 표시되는 N-하이드록시이미네이트 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0167] 상기 단계 a에 있어서, 반응용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등을 사용할 수 있으며, 반응온도는 실온에서 수행하는 것이 바람직하다.
- [0168] 다음으로, 본 발명에 따른 단계 b는 상기 단계 a에서 얻은 화학식 5로 표시되는 N-하이드록시이미네이트 화합물을 화학식 6으로 표시되는 할로젠옥소알카노에이트화합물과 고리화 반응시켜 화학식 7로 표시되는 1,2,4-옥사다이졸을 포함하는 에스테르 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0169] 상기 단계 b에 있어서, 할로젠옥소알카노에이트 화합물은 할로젠옥소알카노에이트의 구조를 갖는 화합물이라면 사용할 수 있다.
- [0170] 상기 단계 b에 있어서, 반응용매는 피리딘, 트리에틸아민, N,N-다이소프로필에틸아민(DIPEA), 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU) 등 유기용매이면서 염기인 것을 사용할 수 있으며 사용할 수 있으며, 반응온도는 실온 내지 용매의 비등점에서 수행하는 것이 바람직하다.
- [0171] 다음으로, 본 발명에 따른 단계 c는 상기 단계 b에서 얻은 화학식 7로 표시되는 1,2,4-옥사다이졸을 포함하는 에스테르 화합물을 염기조건 하에 반응시켜 화학식 3a로 표시되는 1,2,4-옥사다이졸을 포함하는 카르복실산 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0172] 상기 단계 c에 있어서, 염기는 리튬하이드록사이드, 소듐하이드록사이드 등을 사용할 수 있으며, 반응용매는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 다이클로로메탄 등과 같은 에테르계 용매, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등과 같은 알코올계 용매, 물 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 또한, 반응온도는 15 °C 내지 35 °C에서 수행하는 것이 바람직하다.
- [0173] 출발물질 제조방법 2
- [0174] 상기 반응식 1의 출발 물질인 화학식 3의 화합물은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,
- [0175] 화학식 8로 표시되는 화합물을 염기조건 하에 환원 반응시켜 화학식 9로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 a);
- [0176] 상기 단계 a에서 얻은 화학식 9로 표시되는 화합물을 할로겐화 시약과 할로겐화 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 b);
- [0177] 상기 단계 b에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 말로네이트 시약과 염기조건 하에 말로네이트화 반응시켜 화학식 11로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 c);
- [0178] 상기 단계 c에서 얻은 화학식 11로 표시되는 화합물을 염기조건 하에 환원반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 d); 및

[0179] 상기 단계 d에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 염기조건 하에 반응시켜 화학식 3b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 e);를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0180] [반응식 3]



[0181]

[0182] (상기 반응식 3에서, X, Y, 및 Z는 각각 독립적으로 탄소(C) 또는 질소(N)이며, 이때 X, Y, 및 Z는 모두 동시에 탄소가 아니고, E 및 R⁷은 상기 반응식 2에서 정의한 바와 같고, 화학식 3b로 표시되는 화합물은 상기 반응식 1에서 화학식 3으로 표시되는 화합물의 유도체이다.)

[0183] 이하, 상기 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

[0184] 먼저, 본 발명에 따른 단계 a는 화학식 8로 표시되는 에스테르 화합물을 염기조건 하에 환원 반응시켜 화학식 9로 표시되는 알코올 화합물을 제조하는 단계이다.

[0185] 상기 단계 a에 있어서, 염기는 소듐하이드라이드, 소듐보로하이드라이드, 리튬보로하이드라이드, 리튬 다이아이소프로필아마이드 등을 사용할 수 있으며, 반응 용매는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄 등과 같은 에테르 용매; 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등과 같은 저급 알코올 또는 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드, 아세트나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 또한, 반응온도는 실온 내지 용매의 비등점에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0186] 다음으로, 본 발명에 따른 단계 b는 상기 단계 a에서 얻은 화학식 9로 표시되는 알코올 화합물을 할로젠화 시약과 할로젠화 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 할로젠 화합물을 제조하는 단계이다.

[0187] 상기 단계 b에 있어서, 할로젠화 시약은 N-브로모석신이미드(NBS, N-Bromosuccinimide), N-클로로석신이미드(NCS, N-Chlorosuccinimide) 등과 같은 시약을 사용할 수 있으며, 반응용매는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 또한, 반응온도는 -10 °C 내지 10 °C에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0188] 다음으로, 본 발명에 따른 단계 c는 상기 단계 b에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 할로젠 화합물을 말로네이트 시약과 염기조건 하에 말로네이트화 반응시켜 화학식 11로 표시되는 말로네이트 화합물을 제조하는 단계이다.

[0189] 상기 단계 c에 있어서, 말로네이트 시약은 다이메틸말로네이트, 디에틸말로네이트 등을 사용할 수 있으며 염기는 소듐하이드라이드, 소듐보로하이드라이드, 리튬보로하이드라이드, 리튬 다이아이소프로필아마이드 등을 사용할 수 있다.

[0190] 상기 단계 c에 있어서, 반응용매는 다이클로로메탄, 다이클로로에탄, 클로로포름, 테트라하이드로퓨란 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있으며, 반응온도는 0 °C 내지 용매의 비등점에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0191] 다음으로, 본 발명에 따른 단계 d는 상기 단계 c에서 얻은 화학식 11로 표시되는 말로네이트 화합물을 염기조건 하에 환원반응시켜 화학식 12로 표시되는 말론산 화합물을 제조하는 단계이다.

[0192] 상기 단계 d에 있어서, 염기는 리튬하이드록사이드, 소듐하이드록사이드, 포타슘하이드록사이드 등을 사용할 수 있으며, 반응용매는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 다이클로로메탄 등과 같은 에테르계 용매, 메탄올, 에탄올,

프로판올, 부탄올 등과 같은 알코올계 용매, 물 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 또한, 반응온도는 -10 °C 내지 10 °C에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0193] 다음으로, 본 발명에 따른 단계 e는 상기 단계 d에서 얻은 화학식 12로 표시되는 말론산 화합물을 염기조건 하에 반응시켜 화학식 3b로 표시되는 카르복실산 화합물을 제조하는 단계이다.

[0194] 상기 단계 e에 있어서, 염기는 상기 단계 d에서 사용할 수 있는 염기와 동일하고, 반응용매는 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드, 아세트나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용하는 것이 바람직하며, 반응온도는 용매의 비등점에서 수행하는 것이 바람직하다.

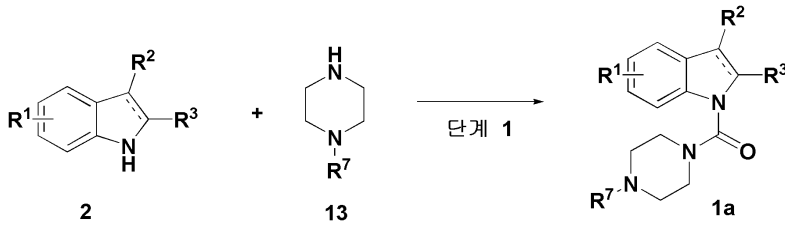
[0195]

[0196] **제조방법 2**

[0197] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 다른 제조방법은 하기 반응식 4에 나타낸 바와 같이,

[0198] 화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 13으로 표시되는 화합물 및 카보닐 시약과 아마이드화 반응시켜 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0199] [반응식 4]



[0200]

[0201] (상기 반응식 4에서, R¹, R², R³ 및 ---은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R⁷은 상기 반응식 2에서 정의한 바와 같고, 화학식 1a로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다.)

[0202] 이하, 상기 제조방법을 상세히 설명한다.

[0203] 화학식 2로 표시되는 인돌 화합물을 화학식 13으로 표시되는 피페라진 화합물 및 카보닐 시약과 아마이드화 반응시켜 화학식 1a로 표시되는 피페라진을 포함하는 화합물을 제조하는 단계를 포함하여 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체를 제조할 수 있다.

[0204] 상기 제조방법에 있어서, 카보닐 시약은 트라이포스겐, 포스겐, 클로로아세틸 클로라이드, 트라이클로로메틸 카르보노클로리데이트 등을 사용할 수 있으며, 염기는 트리에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA), 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]-7-운데센(DBU) 등의 유기염기를 사용할 수 있다.

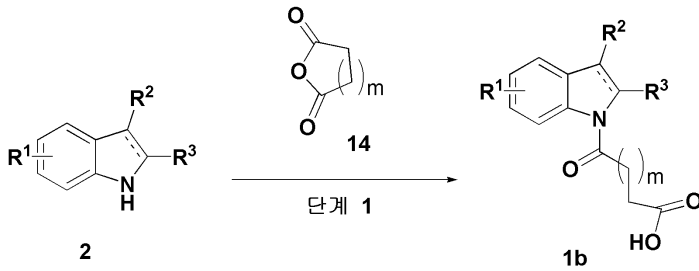
[0205] 상기 제조방법에 있어서, 반응용매는 다이클로로메탄, 다이클로로에탄, 클로로포름 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있으며, 15 °C 내지 35 °C에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0206] **제조방법 3**

[0207] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 또 다른 제조방법은 하기 반응식 5에 나타낸 바와 같이,

[0208] 화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 14로 표시되는 안하이드라이드 화합물과 반응시켜 화학식 1b로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0209] [반응식 5]



[0210]

[0211] (상기 반응식 5에서, R¹, R², R³ 및 --- 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, m은 0-5의 정수이고, 화학식 1b로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다.)

[0212] 이하, 상기 제조방법을 상세히 설명한다.

[0213] 본 발명에 따른 제조방법은 화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 14로 표시되는 안하이드라이드 화합물과 반응시켜 화학식 1b로 표시되는 카르복실산을 포함하는 화합물을 제조하는 단계를 포함하여 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체를 제조할 수 있다.

[0214] 상기 제조방법에 있어서, 안하이드라이드 화합물은 석시닉안하이드라이드, 2,2-다이메틸석시닉안하이드라이드 등을 사용할 수 있으며, 반응 용매는 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 다이클로로메탄 등의 용매를 단독 또는 혼합으로 사용할 수 있다. 또한, 반응온도는 용매의 비등점에서 수행하는 것이 바람직하다.

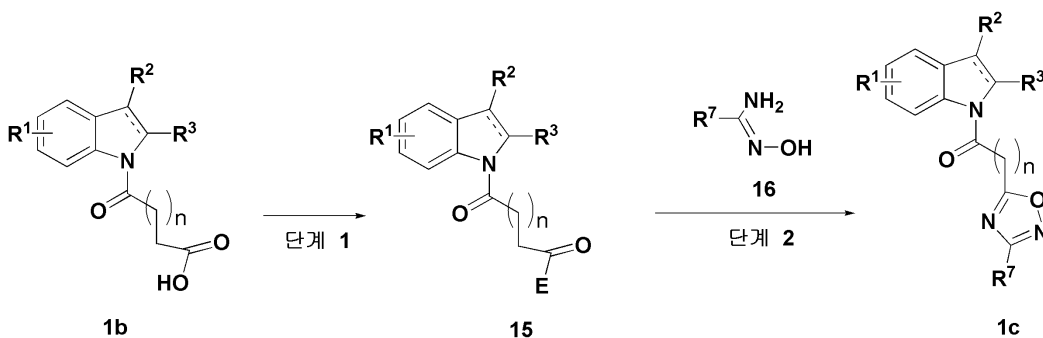
[0215] **제조방법 4**

[0216] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 다른 제조방법은 하기 반응식 6에 나타낸 바와 같이,

[0217] 화학식 1b로 표시되는 화합물을 할로겐화 시약과 할로겐화 반응시켜 화학식 15로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[0218] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 15로 표시되는 화합물을 화학식 16으로 표시되는 화합물과 고리화반응시켜 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0219] [반응식 6]



[0220]

[0221] (상기 반응식 6에서, R¹, R², R³, --- 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, E 및 R⁷은 상기 반응식 2에서 정의한 바와 같고, 화학식 1c로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다.)

[0222] 이하, 상기 제조방법을 상세히 설명한다.

[0223] 먼저, 본 발명에 따른 단계 1은 화학식 1b로 표시되는 카르복실산 화합물을 할로겐화 시약과 할로겐화 반응시켜

화학식 15로 표시되는 에시드 할라이드 화합물을 제조하는 단계이다.

[0224] 상기 단계 1에 있어서, 할로겐화 시약은 N-브로모석신이미드(NBS, N-Bromosuccinimide), N-클로로석신이미드(NCS, N-Chlorosuccinimide) 등과 같은 시약을 사용할 수 있으며, 테트라하이드로푸란, 다이옥산, 디클로로메탄, 1,2-다이메톡시에탄 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 또한, 반응온도는 -10 °C 내지 10 °C에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0225] 다음으로, 본 발명에 따른 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 15로 표시되는 에시드 할라이드 화합물을 화학식 16으로 표시되는 N-하이드록시이미데이트 화합물과 고리화반응시켜 화학식 1c로 표시되는 1,2,4-옥사다이졸을 포함하는 화합물을 제조하는 단계이다.

[0226] 상기 단계 2에 있어서, N-하이드록시이미데이트 화합물은 상기 반응식 2의 단계 a와 유사한 방법으로 반응시켜 얻을 수도 있으며, N-하이드록시이미데이트의 치환기를 갖는 화합물이라면 사용할 수 있다.

[0227] 상기 단계 2에 있어서, 고리화 반응은 촉매 없이 수행할 수 있으나, 반응을 촉진시키기 위하여 촉매를 사용할 경우에는 아스코르빈산 나트륨 염 등을 사용할 수 있다.

[0228] 상기 단계 2에 있어서, 반응용매는 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄 등과 같은 에테르 용매, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등과 같은 저급 알코올, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세토나이트릴 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

[0229] 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등과 같은 저급 알코올 등을 사용할 수 있으며, 반응온도는 실온 내지 용매의 비등점에서 수행하는 것이 바람직하다.

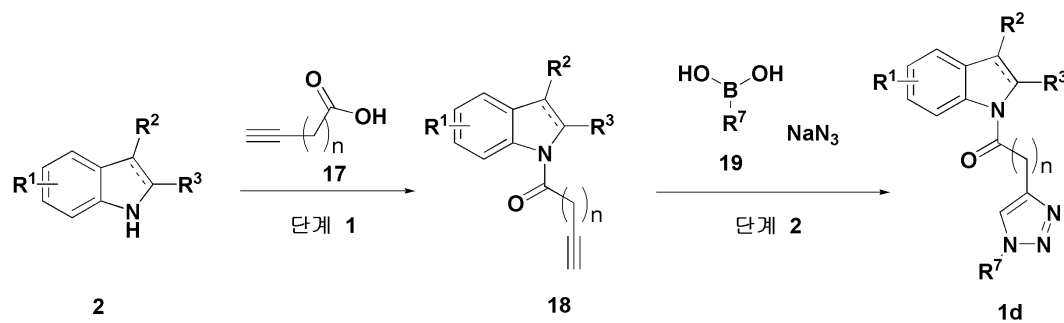
[0230] **제조방법 5**

[0231] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 다른 제조방법은 하기 반응식 7에 나타낸 바와 같이,

[0232] 화학식 2로 표시되는 화합물을 화학식 17로 표시되는 화합물과 염기조건 하에 아마이드화 반응시켜 화학식 18로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[0233] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 18로 표시되는 화합물을 소듐아자이드 및 화학식 19로 표시되는 화합물과 고리화 반응시켜 화학식 1d로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2);를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0234] [반응식 7]



[0235] (상기 반응식 7에서, R¹, R², R³, ≡ 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R⁷은 상기 반응식 2에서 정의한 바와 같고, 화학식 1d로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 유도체이다.)

[0237] 이하, 상기 제조방법을 상세히 설명한다.

[0238] 먼저, 본 발명에 따른 단계 1은 화학식 2로 표시되는 인돌 화합물을 화학식 17로 표시되는 아세틸렌을 포함하는 카르복실산 화합물과 염기 조건하에 아마이드화 반응시켜 화학식 18로 표시되는 아세틸렌 화합물을 제조하는 단계이다.

- [0239] 상기 단계 1에 있어서, 아세틸렌을 포함하는 카르복실산 화합물은 아세틸렌 및 카르복실산의 치환기가 있는 화합물이라면 사용할 수 있으나, 펜타이노익산, 헥사이노익산, 헵타이노익산 등을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0240] 상기 단계 1에 있어서, 염기는 트리에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA), 1,8-다이아자바이사이클로 [5.4.0]-7-운데센(DBU) 등의 유기염기를 사용할 수 있으며, 반응용매는 다이클로로메탄, 다이클로로에탄, 클로로포름 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있으며, 15 °C 내지 35 °C에서 수행하는 것이 바람직하다.
- [0241] 다음으로, 본 발명에 따른 단계 2는 상기 단계 1에서 얻은 화학식 18로 표시되는 아세틸렌 화합물을 소듐아자이드 및 화학식 19로 표시되는 보론산 화합물과 고리화 반응시켜 화학식 1d로 표시되는 1, 2, 3-트리아졸을 포함하는 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0242] 상기 단계 2에 있어서, 보론산 화합물은 소듐아자이드와 반응하여 아릴 아자이드를 생성할 수 있는 것이라면 사용할 수 있으며, 아릴 아자이드의 생성을 촉진시키기 위하여 카피셀레이트, 카피아세테이트, 카피브로마이드 등의 구리 또는 루테튬 등과 같은 금속 촉매를 사용할 수 있다.
- [0243] 상기 단계 2에 있어서, 고리화 반응은 촉매 없이 수행할 수 있으나, 반응을 촉진시키기 위하여 촉매를 사용할 경우에는 아스코르빈산 나트륨 염 등을 사용할 수 있다.
- [0244] 상기 단계 2에 있어서, 반응용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등과 같은 저급 알코올 등을 사용할 수 있으며, 15 °C 내지 35 °C에서 수행하는 것이 바람직하다.
- [0245] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규한 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 이상지질혈증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0246] 이때, 상기 이상지질혈증은 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 등을 포함할 수 있다.
- [0247] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 화합물은 농도의존적으로 GPR109A 수용체에 대한 우수한 항진활성을 가지는 것을 알 수 있다. 실시예 22 및 23의 화합물들은 10 μM에서 100% 이상의 항진활성을 보이며, 1 μM에서도 90% 이상의 항진효과를 나타내는 것을 알 수 있다. 고지혈증 치료제로 개발 중인 비교예 1의 MK6892의 경우, 10 μM에서 104%의 항진활성을 나타냈으며, 고지혈증 치료제로 사용 중인 비타민 B의 일종인 비교예 2의 나이아신의 경우, 10 μM에서 100%의 항진활성을 나타내는 것을 알 수 있다. 이로부터, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 화합물의 GPR109A 수용체에 대한 항진활성은 종래에 사용되어 오던, MK6892 및 나이아신과 유사한 항진활성을 갖는 것을 알 수 있다(표 2 참조).
- [0248] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 물질은 안면홍조 부작용과 관련된 신호전달 경로인 베타-어레스틴의 세포 내로의 이동을 측정할 실험에서, 고농도 투여 시에도 나이아신 또는 MK-6892의 형광비율보다 훨씬 낮은 형광비율을 나타냄으로써 상기 베타-어레스틴의 세포 내로의 이동이 감소되었다(도 2 및 표 3 참조).
- [0249] 나아가, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 물질은 GPR109A 칼슘검색 세포주에서 10 μM의 고농도에서도 세포독성을 전혀 보이지 않아 안전성이 매우 우수함을 나타냈다(표 4 참조).
- [0250] 따라서, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는 세포독성이 없어 안전하며, 나이아신 GPR109A 수용체에 결합하여 상기 수용체를 활성화하는 작용이 우수하고, 베타-어레스틴 신호전달경로의 활성화는 적게 유발시키므로, 안면홍조 부작용을 최소화시키면서 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 등의 이상지질혈증의 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0251] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사

용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조될 수 있다.

[0252] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0253] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0254] 또한, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 Kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.1 - 1000 mg/일이며, 바람직하게는 1 - 500 mg/일이며, 또한 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0255] 본 발명의 약학적 조성물은 이상지질혈증의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0256] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 이상지질혈증 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공한다.

[0257] 이때, 상기 이상지질혈증은 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 등을 포함할 수 있다.

[0258] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는 세포독성이 없어 안전하며, 나이아신 GPR109A 수용체에 결합하여 상기 수용체를 활성화하는 작용이 우수하고, 베타-어레스틴 신호전달경로의 활성화는 적게 유발시키므로, 안면홍조 부작용을 최소화시키면서 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 등의 이상지질혈증의 예방 또는 개선용 조성물로 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체를 식품, 음료 등의 건강보조 식품에 첨가할 수 있다.

[0259] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품 및 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0260] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0261] 또한, 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우

마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시리히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

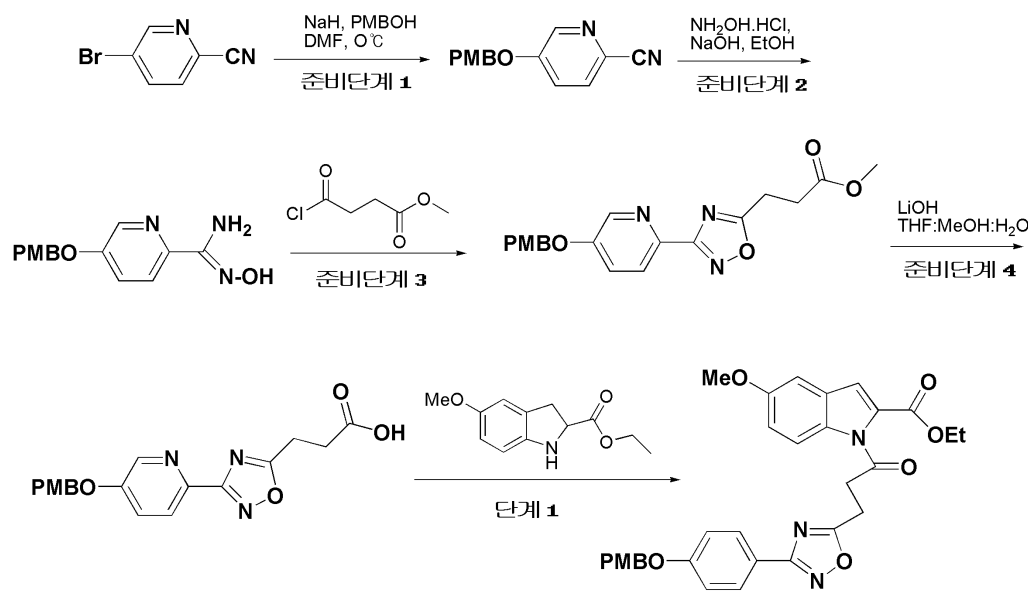
[0262] 나아가, 상기 외에 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 인돌 유도체는 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[0263] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 유도체를 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0264] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[0265] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[0266] <실시예 1> 에틸 5-메톡시-1-{3-[3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-1,2,4-옥사다이하졸-5-일]프로파노일}-1H-인돌-2-카르복실레이트의 제조



실시예 1

[0267] 준비단계 1: 5-(4-메톡시벤질옥시)피콜리노나이트릴의 제조

[0269] 다이메틸포름아미드(40 mL)에 소듐하이드라이드(NaH, 0.88 g, 37 mmol)를 넣은 용액을 0 °C로 냉각하여, 4-메톡시벤질알코올(4.3 g, 31 mmol)을 가하고 0 °C에서 30분 동안 교반시킨 후, 추가로 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 다음으로, 상기 반응액에 5-브로모피콜리노나이트릴(5 g, 27 mmol)을 가하여 20분 동안 실온에서 교반시킨 후 반응을 종결하였다. 다음으로, 상기 반응 용액을 에틸 아세테이트(150 mL)로 추출하고 물(100 mL)로 세 번 세척하였다. 상기 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시키고, 감압 농축한 후 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산: 에틸 아세테이트 = 1-3 : 10)로 정제하여 목적화합물(4.85 g, 74%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0270] ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[0271] 준비단계 2: N'-하이드록시-5-(4-메톡시벤질옥시)피롤린이미데이트의 제조

[0272] 상기 준비단계 1에서 얻은 5-(4-메톡시벤질옥시)피롤리노나이트릴 화합물(4.85 g, 20 mmol) 및 다이하이드록실아민 염산염(1.66 g, 24 mmol)을 에탄올(100 mL)에 용해시킨 용액에 수산화나트륨 수용액(NaOH 0.96 g, 24 mmol, 10 mL H₂O)을 적가하였다. 상기 혼합액을 실온에서 8시간 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하여 감압 건조시킨 후, 정제 없이 목적화합물(4.85 g, 74%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0273] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.48 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.95 (m, 2H).

[0274] 준비단계 3: 메틸 3-{3-[5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일]-1,2,4-옥사다이아졸-5-일}프로파노에이트의 제조

[0275] 상기 준비단계 2에서 얻은 N'-하이드록시-5-(4-메톡시벤질옥시)피롤린이미데이트 화합물(1.5 g, 5.5 mmol)을 피리딘(4 mL)에 용해시킨 후, 메틸 4-클로로-4-옥소부타노에이트(0.82 mL, 5.5 mol)를 가하고 130 °C에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 감압 농축하여 물 및 다이클로로메탄을 첨가하여 추출하였다. 다음으로, 유기층을 분리하여 물로 세척하고 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시킨 후, 여과하여 감압 농축시켰다. 상기 감압 농축시킨 잔류물에 메탄올(3 mL)을 가하여 생성된 고체를 여과하고, 메탄올로 세척하여 진공 건조시켜 목적화합물(1.4 g, 74%, 연분홍색 고체)을 얻었다.

[0276] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.32-7.38 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

[0277] 준비단계 4: 3-{3-[5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일]-1,2,4-옥사다이아졸-5-일}프로판산의 제조

[0278] 상기 준비단계 3에서 얻은 메틸 3-{3-[5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일]-1,2,4-옥사다이아졸-5-일}프로파노에이트 화합물(1.4 g, 3.4 mmol)을 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(THF:MeOH:H₂O =3:1:1, 35 mL)의 혼합액에 용해시킨 후, 리튬하이드록사이드 수용액(LiOH, 1N, 15 mL)을 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 감압 농축시킨 잔류물에 염산(HCl)을 가하여 pH를 3으로 조정하였다. 다음으로, 생성된 고체를 여과하여 물로 세척한 후 진공 건조하여 목적 화합물(1.3 g, 90%, 흰색 고체)을 얻었다.

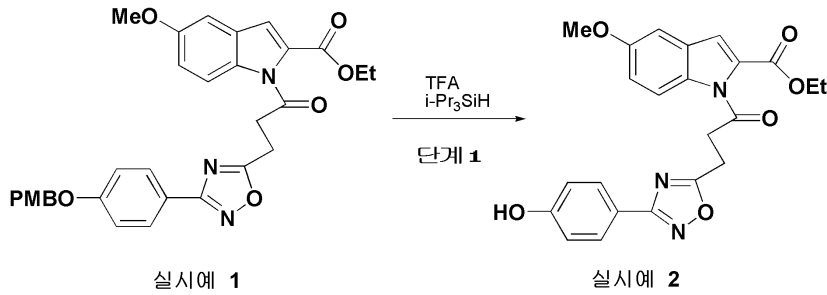
[0279] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

[0280] 단계 1: 에틸 5-메톡시-1-{3-[3-(4-(4-메톡시벤질옥시)페닐)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로파노일}-1H-인돌-2-카르복실레이트의 제조

[0281] 상기 준비단계 4에서 얻은 3-{3-[5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일]-1,2,4-옥사다이아졸-5-일}프로판산 화합물(16 mg, 0.046 mmol)을 다이메틸포름아마이드(1mL)에 용해시킨 후, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이아미드(10 mg, 0.048 mmol)를 가하여 상온에서 2시간 교반시켰다. 상기 반응 용액에 별도로 에틸 5-메톡시인돌-2-카르복실레이트(10 mg, 0.046 mmol)를 다이메틸포름아마이드(1 mL)에 녹인 후, 소듐하이드라이드(NaH, 1.3 mg, 0.055 mmol)를 넣고 30분 동안 교반한 혼합용액을 가한 후, 상온에서 3시간 교반시켰다. 반응 종결 후, 에틸 아세테이트로 추출하고, 포화 소금물로 두 번 세척하였다. 상기 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시키고 여과하여, 감압 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산: 에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 목적 화합물(11 mg, 43%, 노란색 고체)을 얻었다.

[0282] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H), 7.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.39 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.47 (s, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0283] <실시예 2> 에틸 5-메톡시-1-{3-[3-(4-(4-하이드록시페닐)-1,2,4-옥사다리아졸-5-일]프로파노일}-1H-인돌-2-카르복실레이트의 제조



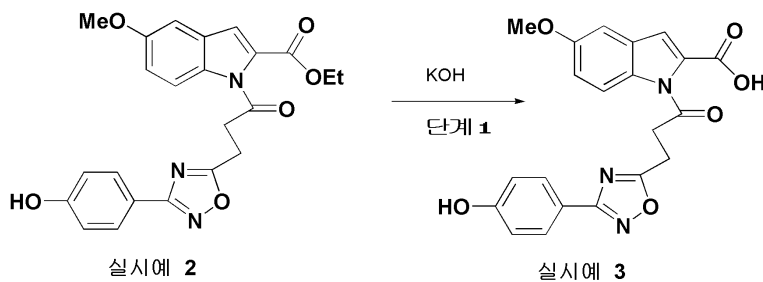
[0284]

[0285] 상기 실시예 1의 화합물(10 mg, 0.018 mmol)을 다이클로로메탄(1 mL)에 녹인 후, 0 °C로 냉각하여 트리플루오로아세트산(10 μ l)과 트라이아이소프로필실란(*i*-Pr₃SiH, 9 μ l, 0.045 mmol)을 가하고, 상온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 반응용액을 여과하여 여액을 감압 농축시킨 다음 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산: 에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 목적 화합물(5 mg, 64%, 노란색 고체)을 얻었다.

[0286] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, *J* = 9.50 Hz), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.15-7.07 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz), 5.36 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.42 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 1.45 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz).

[0287]

[0288] <실시예 3> 5-메톡시-1-{3-[3-(4-(4-하이드록시페닐)-1,2,4-옥사다리아졸-5-일]프로파노일}-1H-인돌-2-카르복실산의 제조

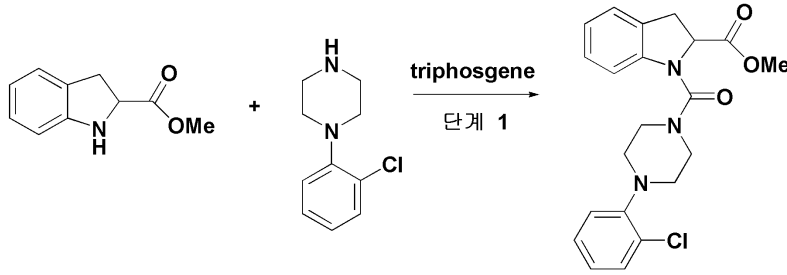


[0289]

[0290] 상기 실시예 2의 화합물(5 mg, 0.011 mmol)을 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(THF:MeOH:H₂O = 3:1:1, 1 mL)에 녹인 후, 수산화칼륨(KOH, 1 mg, 0.017mmol)를 가하고 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 상기 반응 용액을 여과하여 여액을 감압 농축시킨 다음 염산 수용액(HCl, 1N)으로 pH를 5로 조정하고, 다이클로로메탄(CH₂Cl₂)로 추출하여, 포화 소금물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시켜 여과하고 여액을 감압 농축시킨 다음, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH = 10:1)로 정제하여 목적 화합물(2 mg, 43%, 노란색 고체)을 얻었다.

[0291] ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.15-7.07 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.73-3.55 (m, 5H), 3.53 (s, 2H).

[0292] <실시예 4> 메틸 1-[4-(2-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]인돌린-2-카르복실레이트의 제조



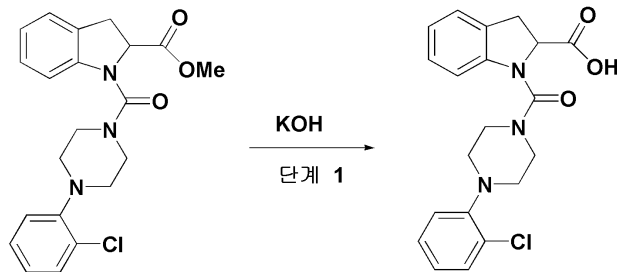
실시예 4

[0293]

[0294] 메틸 인돌린-2-카르복실레이트(20 mg, 0.113 mmol)을 다이클로로메탄(CH₂Cl₂, 1 mL)에 용해시킨 후, 트라이포스젠(17 mg, 0.056 mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(24 μl, 0.136 mmol)을 다이클로로메탄(1 mL)에 용해시킨 용액을 가한 후 상온에서 30분 동안 교반시켰다. 다음으로, 상기 반응 용액에 1-(2-클로로페닐)피페라진(40 mg, 0.170 mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(30 μl, 0.17 mmol)를 다이클로로메탄(1 mL)에 용해시킨 혼합용액을 첨가하고, 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 물을 가하여 반응을 종결하고 다이클로로메탄로 추출하여, 포화 소금물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시켜 여과하고 여액을 감압 농축시킨 다음, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 목적 화합물(40 mg, 89%, 연한 노란색 고체)을 얻었다.

[0295] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.07-6.88 (m, 4H), 5.06 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.37 (m, 5H), 3.14-3.11 (m, 4H), 3.07 (m, 1H).

[0296] <실시예 5> 1-[4-(2-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]인돌린-2-카르복실산의 제조



실시예 4

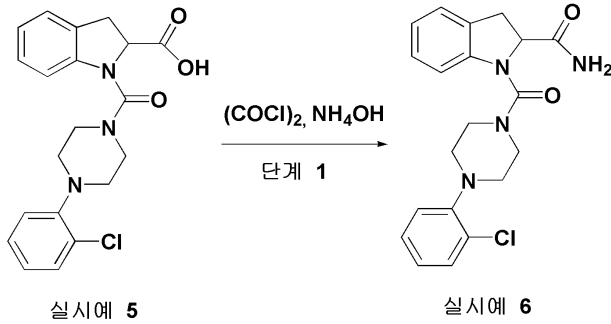
실시예 5

[0297]

[0298] 상기 실시예 4의 화합물(40 mg, 0.10 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(37 mg, 96%, 연한 노란색 고체)을 얻었다.

[0299] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.36 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.93-6.92 (m, 4H), 4.92 (m, 1H), 3.73-3.51 (m, 5H), 3.32 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 4H).

[0300] <실시예 6> 1-[4-(2-클로로페닐)피페라진-1-카르보닐]인돌린-2-카르복사마이드의 제조

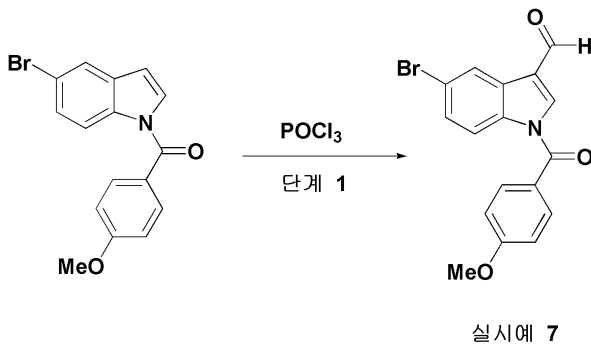


[0301]

[0302] 상기 실시예 5의 화합물(35 mg, 0.091 mmol)을 다이클로로메탄(2 mL)에 녹이고, 0 °C에서 옥살릴 클로라이드(15 μL, 0.181mmol) 및 다이메틸포름아미드(2 방울)를 가한 후 상온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 감압 농축시켜 잔류물을 다이클로로메탄(2 mL)에 녹이고, 0 °C로 냉각한 후, 수산화암모늄(NH₄OH, 1 mL)를 가하여 상온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 다이클로로메탄로 추출하여, 포화 소금물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시켜 여과하고, 여액을 감압 농축시킨 다음 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 5-1:1)로 정제하여 목적 화합물(10 mg, 34%, 하얀색 고체)을 얻었다.

[0303] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.37(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 5H), 5.57 (brs, 1H), 4.86 (dd, J = 4.9, 5.4 Hz, 1H), 3.64-3.59 (m, 4H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 4H).

[0304] <실시예 7> 5-브로모-1-(4-메톡시벤조일)-1H-인돌-3-카르발데히드의 제조

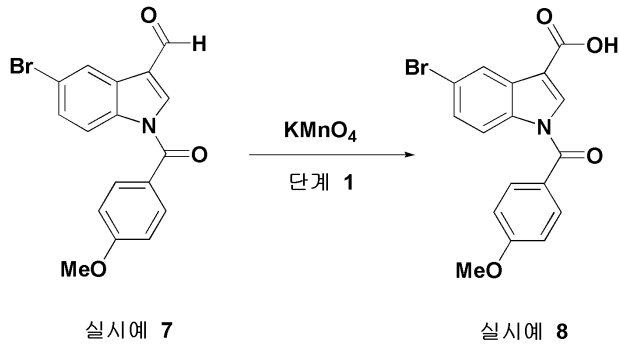


[0305]

[0306] 포스포릴 클로라이드(62 μL, 0.699mmol)를 다이메틸포름아미드(5 mL)에 0 °C에서 천천히 넣고 30분 동안 교반시킨 후, 상기 혼합용액에 5-브로모-1-(4-메톡시벤조일)-1H-인돌(0.1 g, 0.304 mmol)을 가하고, 80 °C에서 10시간 교반시켰다. 다음으로, 상기 반응 온도를 0 °C로 냉각하고 물(10 ml)로 희석한 다음, 수산화나트륨(NaOH, 1N)로 pH를 11로 염기성화시킨 후 다이클로로메탄로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조한 다음 여과하여 여액을 감압 농축시켜 목적 화합물(50 mg, 46%, 갈색 오일)을 얻었다.

[0307] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.75 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.83(s, 3H).

[0308] <실시예 8> 5-브로모-1-(4-메톡시벤조일)-1H-인돌-3-카르복실산의 제조의 제조

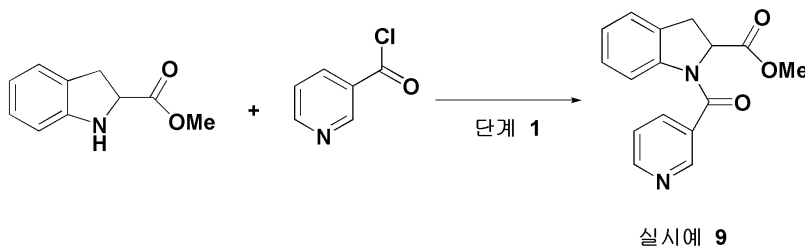


[0309]

[0310] 상기 실시예 7의 화합물(50 mg, 0.140 mmol)을 에탄올(1 mL) 및 물(1 mL)의 혼합액에 녹이고, 상기 혼합용액에 수산화칼륨(8 mg, 0.140 mmol) 및 과산화망간(KMnO₄, 44 mg, 0.280 mmol)을 가한 후, 60 °C에서 1시간 동안 교반시켰다. 실온으로 냉각 후, 실라이트를 통과하여 여과하고, 감압 농축하였다. 잔류물을 염산(HCl 1N)로 pH를 4로 조정하고, 다이클로로메탄로 추출하여 포화 소금물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시켜 여과하고, 여액을 감압 농축시킨 다음 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 목적 화합물(16 mg, 31%, 하얀색 고체)을 얻었다.

[0311] ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.01-7.94 (m, 1H), 7.77-7.70(m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.39(d, J = 8.95 Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.98(d, 2H, J = 8.66 Hz), 3.83(s, 3H).

[0312] <실시예 9> 메틸 1-니코티노일인돌린-2-카르복실레이트의 제조

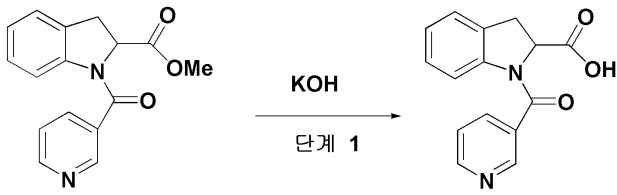


[0313]

[0314] 메틸 인돌린-2-카르복실레이트(0.2 g, 1.129 mmol)을 다이메틸포름아마이드(10 mL)에 용해시킨 후, 0 °C에서 니코티노일 클로라이드 염산염(221 mg, 1.242 mmol) 및 소듐하이드라이드(60 mg, 2.484 mmol)를 가하고 상온으로 온도를 올린 후, 12시간 동안 교반시켰다. 물을 가하여 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트로 추출하여 포화 소금물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압 농축시킨 다음, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 3-1:1)로 정제하여 목적 화합물(0.2 g, 63%, 노란색 고체)을 얻었다.

[0315] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.22 (m, 1H).

[0316] <실시예 10> 1-니코티노일인돌린-2-카르복실산의 제조



실시예 9

실시예 10

[0317]

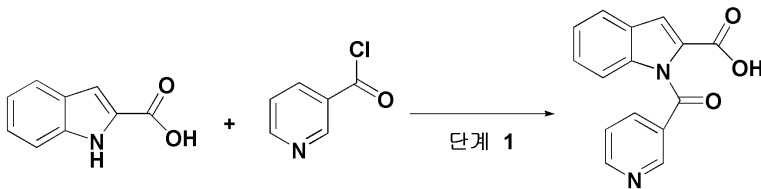
상기 실시예 9의 화합물(0.2g, 0.708 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 3과 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(170mg, 89%)을 얻었다.

[0319]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.74 (s, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 2H), 7.09 (brs, 1H), 7.29 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (brs, 1H), 8.04 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.29 (brs, 1H), 8.71 (brs, 1H).

[0320]

<실시예 11> 1-니코티노일-1H-인돌-2-카르복실산의 제조



실시예 11

[0321]

[0322]

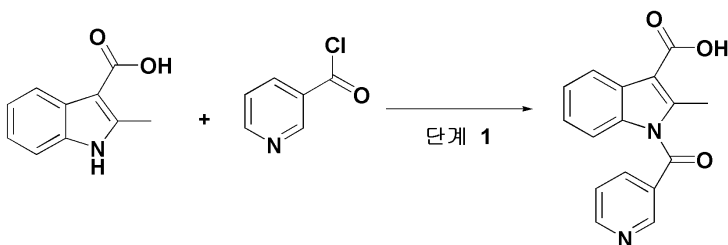
인돌-2-카르복실산(0.1 g, 0.621 mmol)을 테트라하이드로퓨란(5mL)에 용해시킨 후, 0 °C에서 소듐하이드라이드(3 mg, 1.367mmol)를 가한 후, 상온에서 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응액에 니코티노일 클로라이드 염산염(122 mg, 0.683 mmol)과 트리에틸아민(0.1 mL, 0.683 mmol)을 가하고 상온에서 3시간 동안 교반시킨 후, 반응 온도를 80 °C로 올려 5시간 동안 교반시켰다. 물을 가하여 반응을 종결시키고, 다이클로로메탄로 추출하여 포화 소금물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 건조시켜 여과하고 여액을 농축시킨 다음, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 2-1:1)로 정제하여 목적 화합물(20 mg, 12%, 하얀색 고체)을 얻었다.

[0323]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.13(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H).

[0324]

<실시예 12> 2-메틸-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산의 제조



실시예 12

[0325]

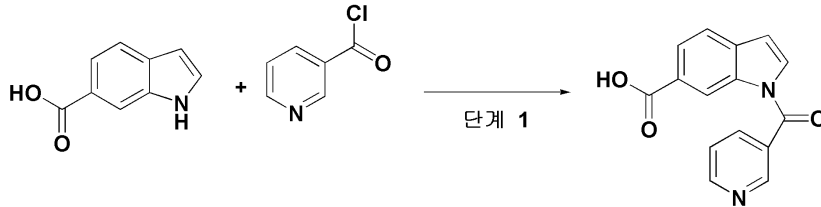
[0326]

2-메틸인돌-3-카르복실산(30 mg, 0.171 mmol)을 다이클로로메탄(2 mL)에 용해시킨 후, 니코티노일 클로라이드 염산염(67 mg, 0.376 mmol), *N,N*-다이메틸아미노피리딘(10 mg, 0.090 mmol) 및 트리에틸아민(57 μl , 0.410 mmol)을 가하여 상온에서 10시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결된 후, 감압 농축시키고 잔류물을 실리카겔 칼럼

크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 3:1)로 정제하여 목적 화합물(8 mg, 17%, 노란색 고체)을 얻었다.

[0327] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.00 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 8.92 (m, 1H), 8.24 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H).

[0328] <실시예 13> 1-(니코티노일)-1H-인돌-6-카르복실산의 제조



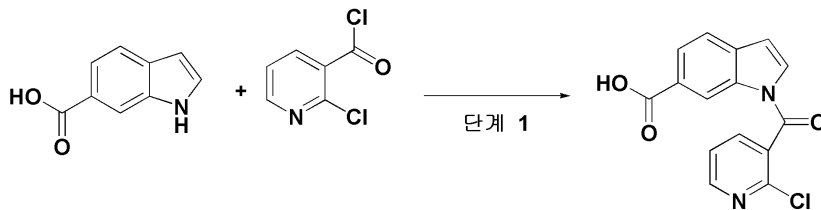
실시예 13

[0329]

[0330] 인돌-6-카르복실산(0.1 g, 0.621 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 12와 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(34 mg, 21%, 연한 녹색 고체)을 얻었다.

[0331] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.40 (m, 1H).

[0332] <실시예 14> 1-(2-클로로니코티노일)-1H-인돌-6-카르복실산의 제조



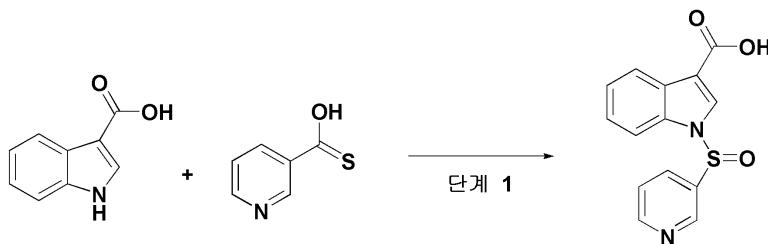
실시예 14

[0333]

[0334] 인돌-6-카르복실산(0.1 g, 0.621 mmol)과 2-클로로니코티노일 클로라이드(240 mg, 1.365)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 12와 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(20 mg, 11%, 연한 노란색 고체)을 얻었다.

[0335] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.22 (brs, 1H), 8.59 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 1.1, 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

[0336] <실시예 15> 1-(피리딘-3-일-설파이닐)-1H-인돌-3-카르복실산의 제조



실시예 15

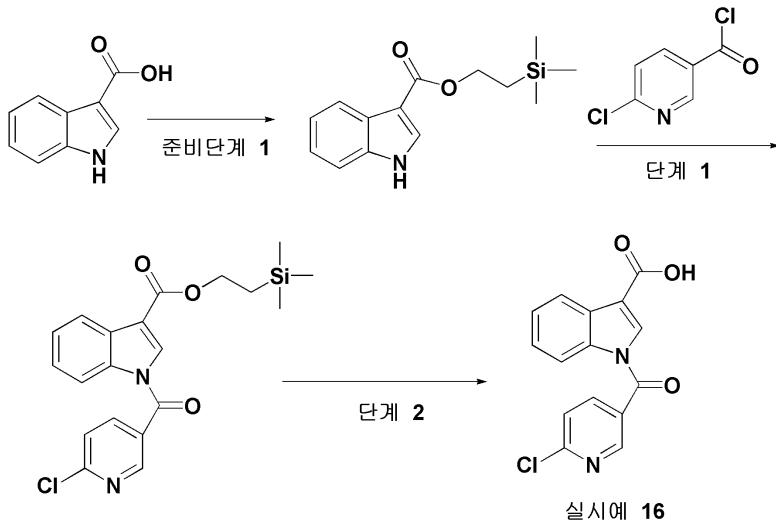
[0337]

[0338] 3-피리딘설폰산(61 mg, 0.341 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란(2 mL)에 용해 시킨 후, 상기 혼합용액에 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(65 mg, 0.341 mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(46 mg, 0.341

mmol)를 가하고 상온에서 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응용액에 별도로 0 °C에서 무수 테트라하이드로퓨란(1 mL)에 녹인 인돌-3-카르복실산(50 mg, 0.310 mmol) 및 소듐하이드라이드(8 mg, 0.341 mmol) 혼합용액을 상온에서 30분 동안 교반시킨 반응용액을 가하였다. 80 °C에서 10시간 교반시킨 후, 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하여 포화 소금물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압 농축시킨 다음 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산: 에틸 아세테이트 = 5:1-2:1)로 정제하여 목적 화합물(10 mg, 11%, 연한 초록색 고체)을 얻었다.

[0339] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.27 (brs, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.3 7 (m, 2H).

[0340] <실시예 16> 1-(6-클로로니코티노일)-1*H*-인돌-3-카르복실산의 제조



[0341]

[0342] 준비단계 1: 2-(트리메틸실릴)에틸 1*H*-인돌-3-카르복실레이트의 제조

[0343] 인돌-3-카르복실산(1 g, 6.21 mmol)을 무수 다이클로로메탄(30 mL)에 용해시킨 후, 상기 혼합용액에 2-(트리메틸실릴)에탄올(1.1 mL, 7.45mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이아미드(1.3 g, 6.83 mmol) 및 *N,N*-다이메틸아미노피리딘(76 mg, 0.621 mmol)을 0 °C에서 가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시켰다. 물을 가하여 반응을 종결시키고, 다이클로로메탄로 추출하여, 포화 소금물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시키고, 여과하여 여액을 감압 농축시킨 다음 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 목적 화합물(1.2 g, 74%, 하얀색 고체)을 얻었다.

[0344] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.56 (brs, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 0.12 (s, 9H).

[0345] 단계 1: 2-(트리메틸실릴)에틸 1-(6-클로로니코티노일)-1*H*-인돌-3-카르복실레이트의 제조

[0346] 상기 준비단계 1에서 얻은 2-(트리메틸실릴)에틸 1*H*-인돌-3-카르복실레이트(0.3 g, 1.15 mmol) 및 6-클로로니코티노일 클로라이드(242 mg, 1.38 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 12와 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(300 mg, 65%, 흰색 오일)을 얻었다.

[0347] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 0.08 (s, 9H).

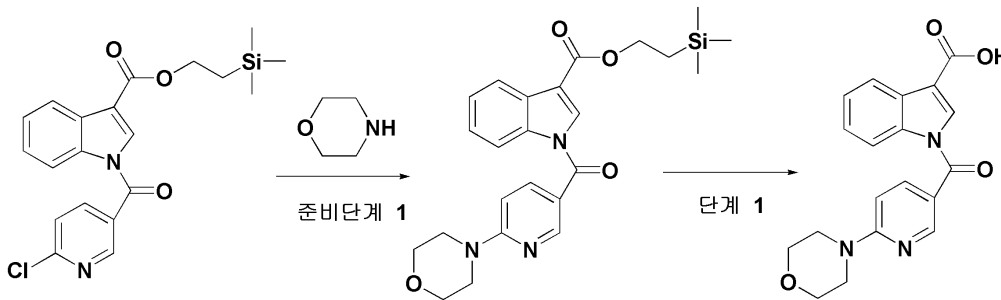
[0348]

[0349] 단계 1: 1-(6-클로로니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실산의 제조

[0350] 상기 단계 1에서 얻은 2-(트리메틸실릴)에틸 1-(6-클로로니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실레이트(50 mg, 0.125 mmol)를 무수 다이클로로메탄(2 mL)에 용해시킨 후, 상기 혼합용액에 트리플루오로아세트산(2 mL)을 0 °C에서 가하여 상온에서 5시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 감압 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 5-1:1)로 정제하여 하얀색 고체의 목적 화합물(10 mg, 27%, 하얀색 고체)을 얻었다.

[0351] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 12.84 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.52-7.40 (m, 2H).

[0352] <실시예 17> 1-(6-몰폴리노니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실산의 제조



[0353]

[0354] 준비단계 1: 2-(트리메틸실릴)에틸 1-(6-몰폴리노니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실레이트의 제조

[0355] 상기 실시예 16의 단계 1에서 얻은 2-(트리메틸실릴)에틸 1-(6-클로로니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실레이트(0.1 g, 0.219mmol)을 다이메틸포름아마이드(3 mL)에 용해시킨 후, 상기 혼합용액에 몰폴린(66 μL, 0.747 mmol)을 가하고 마이크로웨이브 반응기에서 100 °C에서 20분 동안 반응시켰다. 물로 반응을 종결시킨 후, 상기 반응액을 에틸 아세테이트로 추출하고 포화 소금물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시키고 여과하여 여액을 감압 농축시킨 다음 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10-3:1)로 정제하여 목적 화합물(60 mg, 53%, 하얀색 고체)을 얻었다.

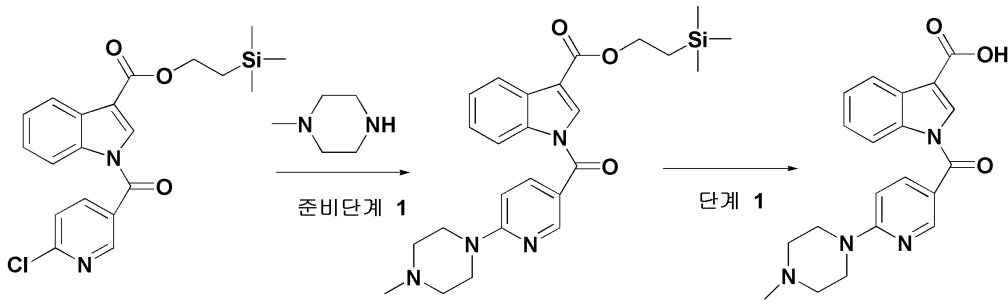
[0356] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.30-8.19 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 1.17 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.08 (s, 9H).

[0357] 단계 1: 1-(6-몰폴리노니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실레이트의 제조

[0358] 상기 준비단계 1에서 얻은 2-(트리메틸실릴)에틸 1-(6-몰폴리노니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실레이트(30 mg, 0.066 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 16의 단계 2과 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(20 mg, 86%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0359] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 9.30 (brs, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.28-8.15 (m, 2H), 8.09-7.92 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.76 (m, 4H).

[0360] <실시예 18> 1-[6-(4-메틸피페라진-1-일)니코티노일]-1H-인돌-3-카르복실산의 제조

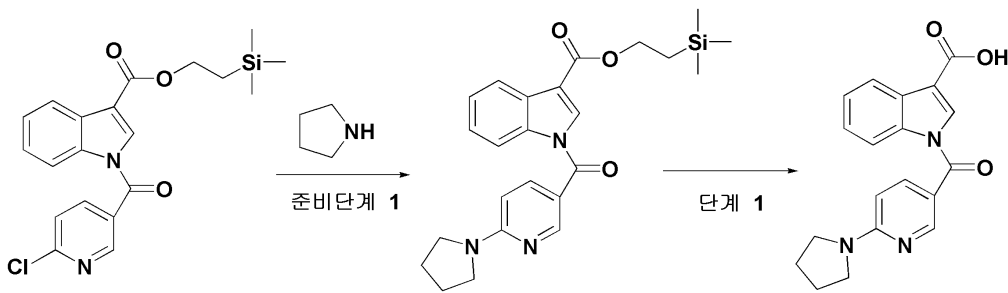


[0361]

[0362] 상기 실시예 16의 단계 1에서 얻은 2-(트리메틸실릴)에틸 1-(6-클로로니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실레이트 (0.2 mg, 0.5 mmol) 및 1-메틸피페라진(0.5 mL, 1.48 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17의 준비단계 1 및 단계 1과 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(43 mg, 24%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0363] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H). 6.93 (d, 1H, $J = 8.43$ Hz), 3.82 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 2.44 (s, 3H).

[0364] <실시예 19> 1-[6-(피롤리딘-1-일)니코티노일]-1H-인돌-3-카르복실산의 제조

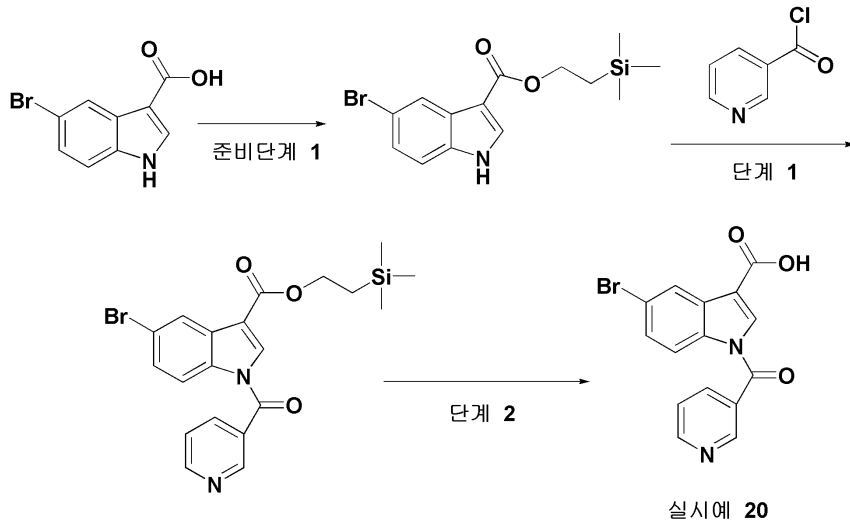


[0365]

[0366] 상기 실시예 16의 단계 1에서 얻은 2-(트리메틸실릴)에틸 1-(6-클로로니코티노일)-1H-인돌-3-카르복실레이트(62 mg, 0.15 mmol) 및 피롤리딘(40 μL , 0.48 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 17의 준비단계 1 및 단계 1과 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(8 mg, 16%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0367] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.53 (m, 4H), 1.98 (m, 4H).

[0368] <실시예 20> 5-브로모-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산의 제조

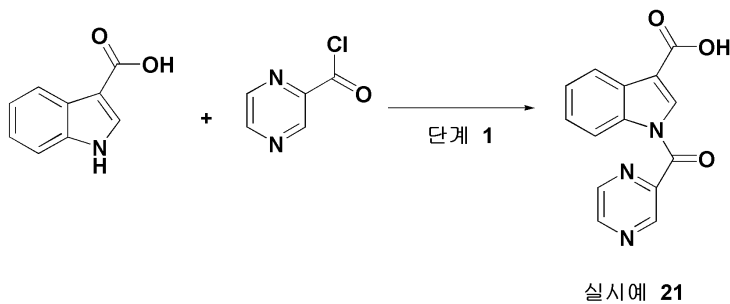


[0369]

[0370] 5-브로모인돌-3-카르복실산(132 mg, 0.55 mmol) 및 니코티노일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 16과 방법으로 반응시켜 목적 화합물(10 mg, 5%, 노란색 고체)을 얻었다.

[0371] ¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 3H).

[0372] <실시예 21> 1-(피라진-2-카르보닐)-1H-인돌-3-카르복실산의 제조

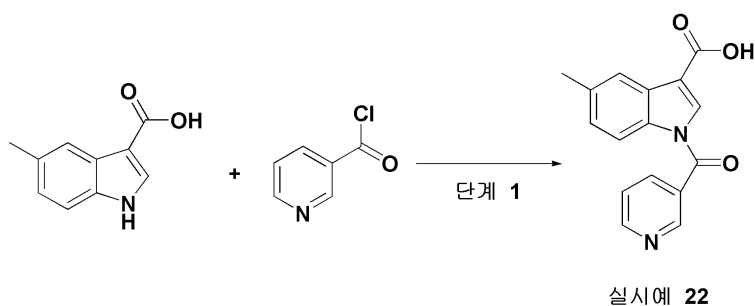


[0373]

[0374] 인돌-3-카르복실산(0.1 g, 0.62 mmol) 및 피라진-2-카르보닐 클로라이드(0.1 g, 0.69 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 11과 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(25 mg, 15%, 노란색 고체)을 얻었다..

[0375] ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 9.34 (s, 1H), 8.86 (m, 1Hm), 8.69 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H).

[0376] <실시예 22> 5-메틸-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산의 제조

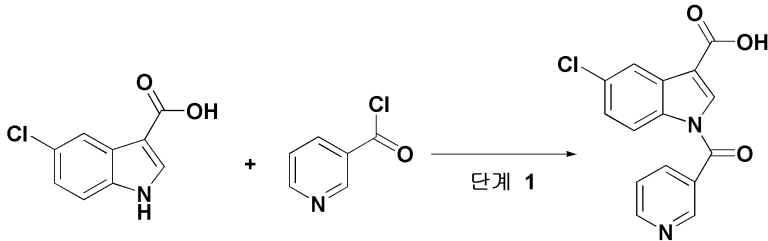


[0377]

[0378] 5-메틸인돌-3-카르복실산(0.2 g, 1.14 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 12와 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(50 mg, 16%, 연한 노란색 고체)을 얻었다.

[0379] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

[0380] <실시예 23> 5-클로로-1-니코티노일-1H-인돌-3-카르복실산의 제조



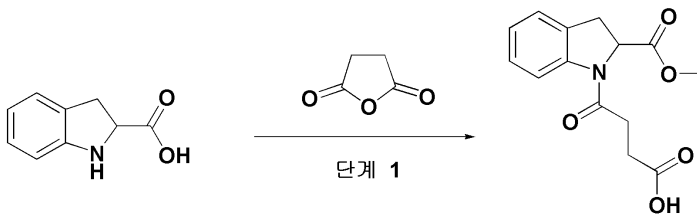
실시예 23

[0381]

[0382] 5-클로로인돌-3-카르복실산(0.2 g, 1.02 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 12와 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(34 mg, 11%, 연한 노란색 고체)을 얻었다.

[0383] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 13.09 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (m, 1H).

[0384] <실시예 24> 4-[2-(메톡시카르보닐)인돌린-1-일]-4-옥소부타노익산의 제조



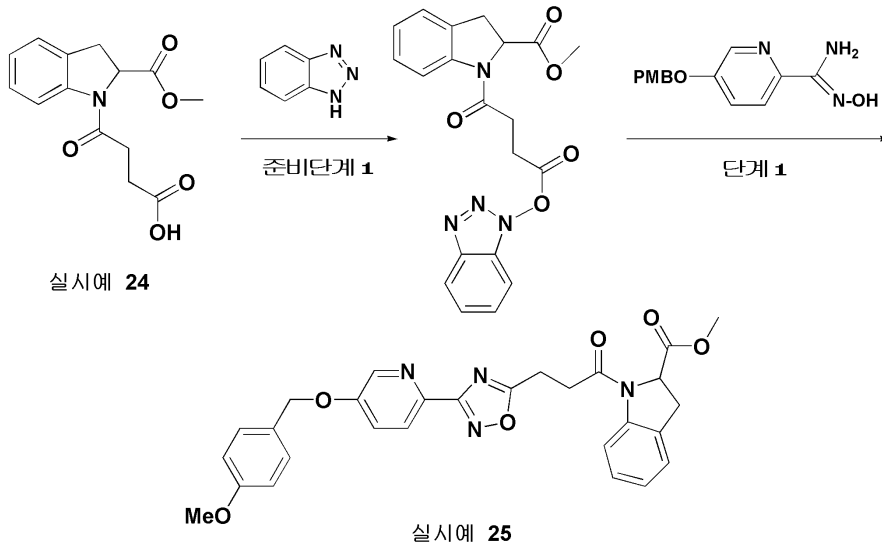
실시예 24

[0385]

[0386] 메틸 인돌린-2-카르복실레이트(2.0 g, 11.2 mmol) 및 석시닉 안하이드라이드(1.2 g, 11.3 mmol)를 에틸 아세테이트(40 mL)에 용해한 후, 상기 혼합용액을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 다음으로, 상기 반응액을 소듐바이카보네이트(100 mL)로 세 번 세척하고, 상기 수용액을 pH 1로 산성화시켜 생성된 고체를 다이클로로메탄(100 mL)로 세 번 추출하였다. 유기층을 포화 소금물로 세척하고, 황산마그네슘(MgSO₄)으로 건조시켜 여과하고, 여액을 감압 농축시켜, 목적화합물(1.6 g, 54%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0387] ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.07 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.32-3.07 (m, 2H), 2.84-2.56 (m, 3H).

[0388] <실시예 25> 메틸 1-{3-[3-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트의 제조



[0389]

[0390]

[0391]

준비단계 1: 메틸 1-[4-(1H-벤조(d)[1,2,3]트리아졸-1-일)-(4-옥소부타노일)인돌린-2-카르복실레이트의 제조

벤조트리아졸(0.86 g, 7.2 mmol)을 다이클로로메탄(50 mL)에 용해시킨 용액에 설포닐클로라이드(SOCl₂, 0.86 g, 7.2 mmol)을 적가하고 30분 동안 가열 환류시켰다. 상기 반응액을 얼음수조에서 냉각시키고, 상기 실시예 24의 화합물(0.5 g, 1.8 mmol)을 적가한 후 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 반응액을 포화 소듐바이카보네이트 수용액(50 mL)으로 두 번 세척하고, 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조하여 여과하고, 여액을 감압 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄 및 헥산에 재결정하여 목적화합물을 얻었다(0.57 g, 85%, 무색 결정)

[0392]

¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.2, 8.1 Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.17-2.83 (m, 2H).

[0393]

단계 1: 메틸 1-{3-[3-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트의 제조

[0394]

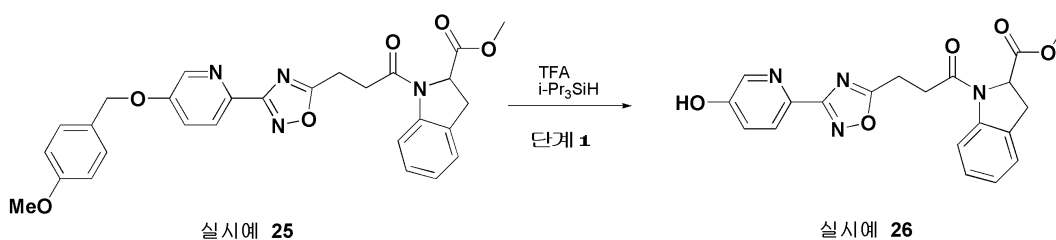
상기 준비단계 1에서 얻은 메틸 1-[4-(1H-벤조(d)[1,2,3]트리아졸-1-일)-(4-옥소부타노일)인돌린-2-카르복실레이트(0.1 g, 0.36 mmol)를 다이옥산(3 mL)에 용해시킨 후, 상기 실시예 1의 준비단계 2에서 얻은 N'-하이드록시-5-(4-메톡시벤질옥시)피콜린이미데이트(0.138 g, 0.36 mmol) 및 트리에틸아민(0.05 mL, 0.36 mmol)을 가하였다. 상기 혼합용액을 100 °C에서 6시간 동안 교반시킨 후, 감압 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 5-1:1)로 정제하여 목적 화합물(0.11 g, 60%, 하얀색 고체)을 얻었다.

[0395]

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 3H), 3.55-3.30 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 2.91 (m, 1H).

[0396]

<실시예 26> 메틸 1-{3-[3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트의 제조

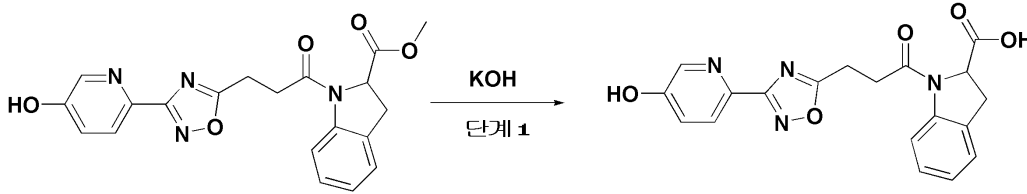


[0397]

[0398] 상기 실시예 25 화합물(0.05 g, 0.097 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(38 mg, 99%, 연한 노란색 고체)을 얻었다.

[0399] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.51-3.28 (m, 4H), 2.91 (m, 1H).

[0400] <실시예 27> 1-{3-[3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실산의 제조



실시예 26

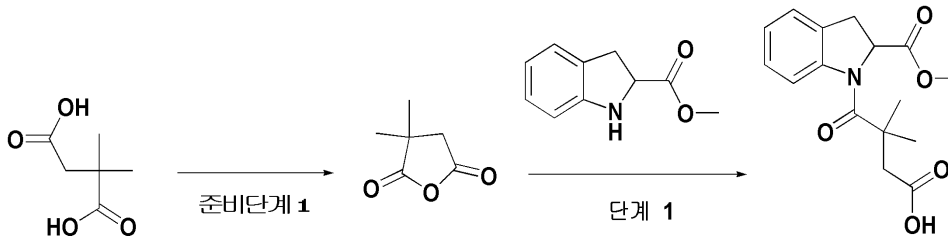
실시예 27

[0401]

[0402] 상기 실시예 26 화합물(38 mg, 0.096 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(36 mg, 100%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0403] ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.40-3.24 (m, 4H), 3.00 (m, 1H).

[0404] <실시예 28> 4-[2-(메톡시카르보닐)인돌린-1-일]-3,3-다이메틸-4-옥소부타노익산의 제조



실시예 28

[0405]

[0406] 준비단계 1: 2,2-다이메틸석시닉 안하이드라이드의 제조

[0407] 2,2-다이메틸 석신산(2.19 g, 15 mmol)을 톨루엔(2 mL)에 용해시킨 용액에 아세트 안하이드라이드(1.55 mL, 16.5 mmol)를 적가하고, 130 °C에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 감압 농축시킨 다음 톨루엔(2 mL)을 가하여 2번 감압 농축을 반복하였다. 실온에서 결정화시켜 목적화합물(1.67 g, 87%, 연한 미색의 오일)을 얻었다.

[0408] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 2.83 (s, 2H), 1.45 (s, 6H).

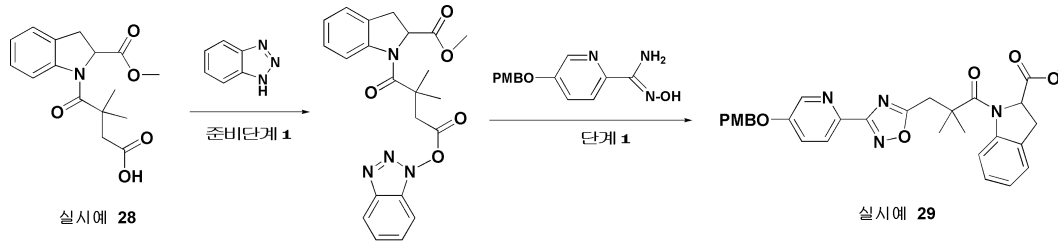
[0409] 단계 1: 4-[2-(메톡시카르보닐)인돌린-1-일]-3,3-다이메틸-4-옥소부타노익산의 제조

[0410] 메틸 인돌린-2-카르복실레이트(0.12 g, 0.7 mmol)과 상기 준비단계 1에서 얻은 2,2-다이메틸석시닉 안하이드라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 24와 유사한 방법으로 수행하여 목적화합물(0.08 g, 38%, 무색 고체)을 얻었다.

[0411] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33-7.13 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.75

(s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.29-3.10 (m, 2H), 2.80-2.46 (m, 1H), 1.36 (brs, 6H).

[0412] <실시예 29> 메틸 1-{3-[3-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다리아졸-5-일]-2,2-다이메틸프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트의 제조

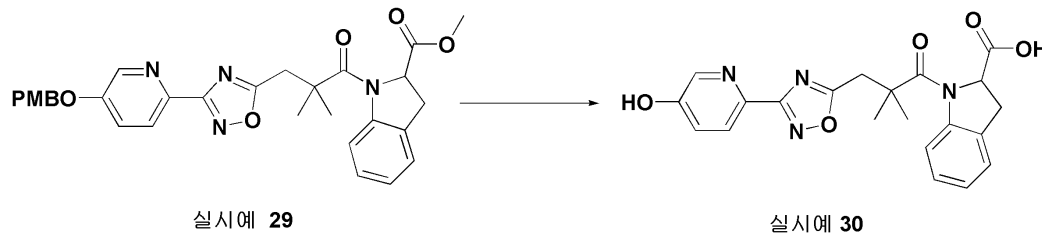


[0413]

[0414] 상기 실시예 28의 화합물(60 mg, 0.12 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 25(준비단계 1 및 단계 1)와 유사한 방법으로 수행하여 목적화합물(17 mg, 11%, 무색 고체)을 얻었다.

[0415] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.24-7.11 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.04 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71-3.48 (m, 2H), 3.36-3.09 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 6H).

[0416] <실시예 30> 1-{3-[3-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다리아졸-5-일]-2,2-다이메틸프로파노일}인돌린-2-카르복실산의 제조

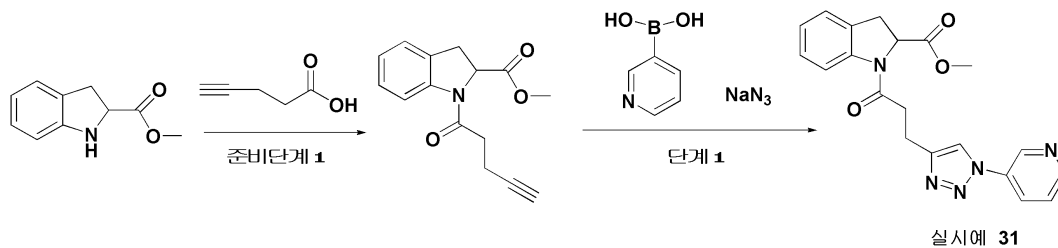


[0417]

[0418] 상기 실시예 29의 화합물(13 mg, 0.024 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 26 및 실시예 27과 유사한 방법으로 수행하여 목적화합물(7 mg, 72%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0419] ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 2.7, 6.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 6.9, 7.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 6.9, 7.2 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.28-3.03 (m, 2H), 1.67 (brs, 3H), 1.21 (brs, 3H).

[0420] <실시예 31> 메틸 1-{3-[1-(피리딘-3-일)-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트의 제조



[0421]

[0422] 준비단계 1: 메틸 1-(펜트-4-이노일)인돌린-2-카르복실레이트의 제조

[0423] 메틸 인돌린-2-카르복실레이트(0.39 g, 2.2 mmol), 펜타이노익산(0.43 g, 2.2 mmol) 및 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이아이드(1.3 g, 6.83 mmol)을 다이클로로메탄(10 mL)에 용해시킨 용액에 트리에틸아민(0.3 mL, 2.2 mmol)을 가하고 실온에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 반응액을 감압 농축시키고, 잔

류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(60%-100% 다이클로로메탄/헥산)로 정제하여 목적 화합물(0.18 g, 35%, 연미색 고체)을 얻었다.

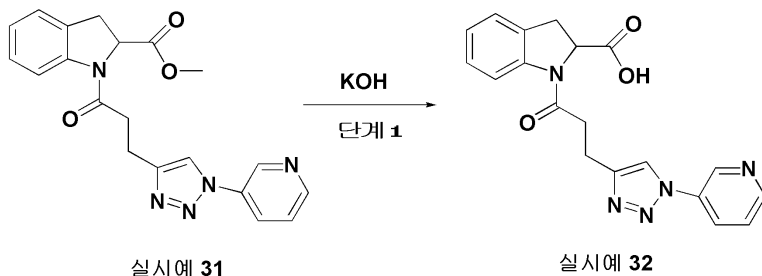
[0424] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.23 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67-3.00 (m, 2H), 2.64 (brs, 4H), 2.0 (brs, 1H).

[0425] 단계 1: 메틸 1-(3-[1-(피리딘-3-일)-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일)인돌린-2-카르복실레이트의 제조

[0426] 3-피리딘 보론산(0.05 g, 0.4 mmol)을 에탄올(2 mL)에 용해시킨 용액에 소듐아자이드(NaN_3 , 0.03 g, 0.48 mmol) 및 황산구리(II)오수화물($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0.01 g, 10 mol%)을 가하고, 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. 상기 반응용액에 상기 단계 1에서 얻은 메틸 1-(펜트-4-이노일)인돌린-2-카르복실레이트(0.28 g, 0.88 mmol) 및 아스코르빈산 나트륨 염 수용액(0.08 g, 0.4 mmol, 1M)을 가하고, 에탄올(5 mL)을 추가로 가하고 실온에서 10시간, 55 °C에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 반응용액을 감압 농축시킨 후, 에틸 아세테이트(50 mL)로 두 번 추출하여, 유기층을 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 건조시켜 여과하고, 여액을 감압 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 목적 화합물(90 mg, 56%, 하얀색 고체)을 얻었다.

[0427] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63-3.24 (m, 5H), 3.13-2.71 (m, 1H).

[0428] <실시예 32> 1-(3-[1-(피리딘-3-일)-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일)인돌린-2-카르복실산의 제조



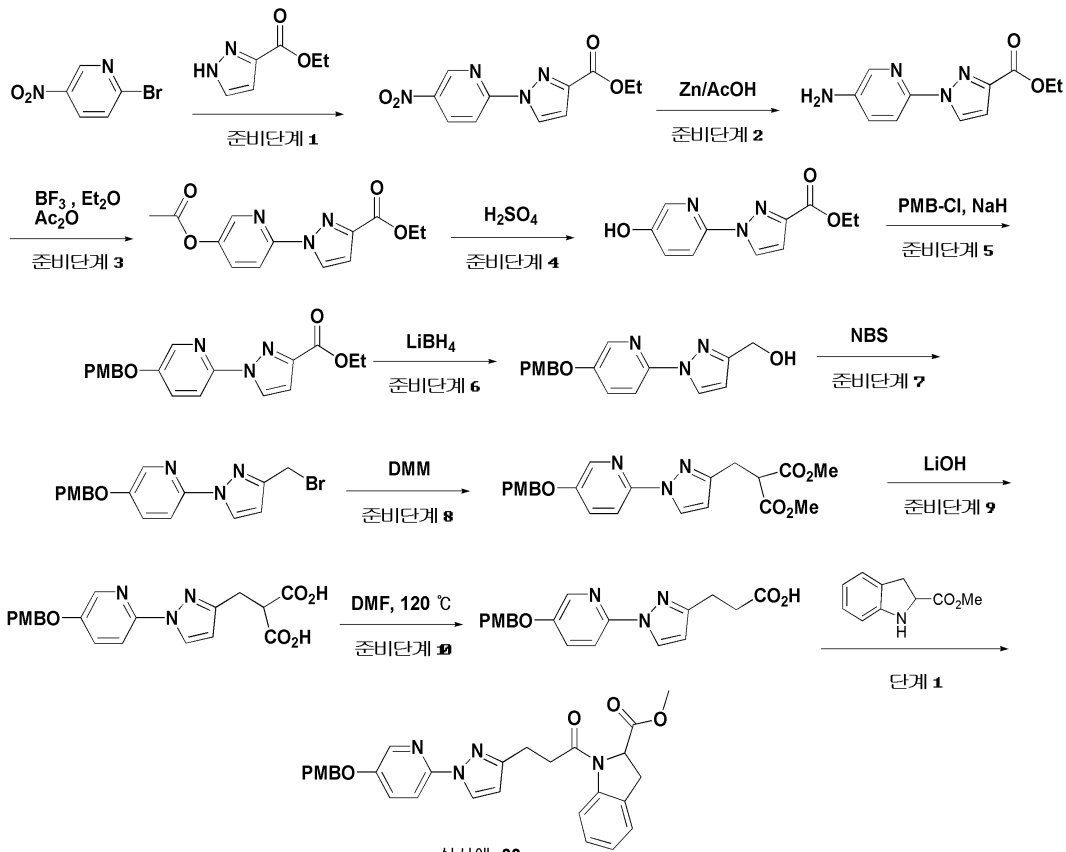
[0429] 실시예 31

[0430] 실시예 32

[0430] 상기 실시예 31에서 얻은 화합물(10 mg, 0.026 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 3과 유사한 방법으로 반응시켜 목적 화합물(8 mg, 83%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0431] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.90-7.81 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.34-2.92 (m, 5H), 2.69-2.46 (m, 1H).

[0432] <실시예 33> 메틸 1-(3-[1-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일]프로파노일)인돌린-2-카르복실레이트의 제조



[0433] 준비단계 1: 에틸 1-(5-나이트로피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트의 제조

[0435] 에틸 피라졸-3-카르복실레이트(0.8 g, 5.7 mmol)을 다이메틸포름아마이드(15 mL)에 용해시킨 후, 상기 용액에 소듐하이드라이드(0.34 g, 60%)을 0 °C에서 가하고, 0 °C에서 30분, 실온에서 40분 동안 교반시켰다. 상기 반응액에 2-브로모-5-나이트로피리딘(1.17 g, 5.8 mmol)을 가하고, 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 물을 첨가하여 반응을 종결시킨 후, 다이클로로메탄로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시켜 여과하고, 여액을 감압 농축시킨 후, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 목적 화합물(1.2 g, 79%, 하얀색 고체)을 얻었다.

[0436] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 9.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0437] 준비단계 2: 에틸 1-(5-아미노피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트의 제조

[0438] 상기 준비단계 1에서 얻은 에틸 1-(5-나이트로피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트(1.2 g, 4.57 mmol) 및 아연(3 g, 4.57 mmol)을 아세트산(40 mL)에 용해시킨 후, 60 °C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 종결 후, 여액을 감압 농축시킨 다음, 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 세척하고 다이클로로메탄로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시켜 여과하고, 여액을 감압 농축시킨 후 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(20% 메탄올/다이클로로메탄)로 정제하여 목적 화합물(0.65 g, 61%, 연노랑 고체)을 얻었다.

[0439] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.44 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 2.9, 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (brs, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0440] 준비단계 3: 에틸 1-(5-아세톡시피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트의 제조

[0441] 상기 준비단계 2에서 얻은 에틸 1-(5-아미노피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트(2.33 g, 10.7 mmol)를 다

이클로로메탄에 용해시킨 후, -15 °C로 냉각시킨 보론 트라이플로라이드 다이에틸에테레이트(Boron trifluoride diethyl etherate, BF₃Et₂O, 2.27 g, 16 mmol)을 가하여 고체의 아민-보론 복합체가 형성되면, 균일한 용액이 될 때까지 추가로 다이클로로메탄을 가하였다. 상기 혼합 용액의 온도를 -15 °C로 유지하면서, 다이클로로메탄(5 mL)에 용해시킨 t-부틸 나이트라이트(1.53 mL, 12.8 mmol)를 빠른 속도로 교반시키면서 10분 이상에 걸쳐 적 가하여, 상기 반응온도가 얼음수조에서 20분 이상에 걸쳐 5 °C로 상승시켰다. 결정형의 침전이 생성되면 펜탄(800 mL)을 가하고 여과하여, 고체를 냉각 한 후, 에테르로 세척하고 건조시킨 후, 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. 생성된 다이아조늄 염(3.5 g)을 아세트 안하이드라이드(200 mL)에 녹이고, 70 °C에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 감압 건조시킨 다음 잔류물을 다이클로로메탄에 녹이고 소듐바이카보네이트로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시켜 여과하고, 여액을 감압 농축시킨 후 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(다이클로로메탄)로 정제하여 목적 화합물(1.9 g, 68%)을 얻었다.

[0442] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0443] 준비단계 4: 에틸 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트의 제조

[0444] 상기 준비단계 3에서 얻은 에틸 1-(5-아세톡시피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트(1.9 g, 6.9 mmol)를 에탄올(200 mL)에 용해시킨 후, 황산(수 방울)을 가하였다. 상기 혼합 용액을 90 °C에서 12시간 동안 교반시키고 반응 종결 후, 감압 건조한 다음 수산화나트륨으로 잔류물의 pH를 4-5로 조정하여, 물과 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시켜 여과하고, 여액을 감압 농축시켜 목적 화합물(1.6 g, 100%)을 얻었다.

[0445] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.43 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0446] 준비단계 5: 에틸 1-{5-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-2-일}-1H-피라졸-3-카르복실레이트의 제조

[0447] 상기 준비단계 4에서 얻은 에틸 1-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트(1.6 g, 7.3 mmol)을 다이메틸포름아마이드(30 mL)에 용해시킨 후, 소듐하이드라이드(0.38 g, 60%)를 0 °C에서 가하고, 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응 용액에 4-(메톡시벤질)옥시 클로라이드(1.19 mL, 8.76 mmol) 및 NaI (20 mg)를 가하고 80 °C에서 30분 동안 교반시킨 후, 물(300 mL)을 가하여 반응을 종결시켰다. 다이클로로메탄(300 mL)로 추출한 후, 유기층을 포화 소금물(300 mL)로 세 번 세척하고, 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시켜 여과한 후, 여액을 감압 농축시켜 목적 화합물(2.5 g, 100%)을 얻었다.

[0448] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 6.95 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0449] 준비단계 6: {1-{5-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-2-일}-1H-피라졸-3-일}메탄올의 제조

[0450] 상기 준비단계 5에서 얻은 에틸 1-{5-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-2-일}-1H-피라졸-3-카르복실레이트(2.5 g, 7.0 mmol)의 테트라하이드로퓨란(40 mL)에 용해시킨 후, 상기 용액에 리튬보로하이드라이드(LiBH₄, 0.3 g, 14.1 mmol)를 가하고, 80 °C에서 24시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 용액의 pH가 6이 될 때까지 0 °C에서 염산(1N HCl)을 가하여 반응을 종결시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 소듐바이카보네이트 수용액으로 세척하고, 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시켜 여과한 후, 여액을 감압 농축시켜 목적 화합물(2.2 g, 100%)을 얻었다.

- [0451] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.2 (brs, 1H).
- [0452] 준비단계 7: 2-[3-(브로모메틸)-1H-피라졸-3일]-5-[-(4-메톡시벤질)옥시]피리딘의 제조
- [0453] 상기 준비단계 6에서 얻은 {1-{5-[(4-메톡시벤질)옥시]피리딘-2-일}-1H-피라졸-3일}메탄올(2.4 g, 7.7 mmol)을 다이클로로메탄(150 mL)에 용해시킨 후, 상기 혼합 용액에 피리딘(0.74 mL, 9.25 mmol), 트라이페닐포스핀(5.65 g, 21.5 mmol) 및 N-브로모석신이미드(NBS, 4.11 g, 23.1 mmol)을 0 °C에서 가하고, 0 °C 에서 1.5 시간 교반시켰다. 반응 종결 후, 상기 반응 용액을 포화 소금물(200 mL)로 세척하고, 유기층을 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 건조시켜 여과한 후, 여액을 감압 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(다이클로로메탄:헥산 = 1:1)로 정제하여 목적 화합물(2.0 g, 70%, 무색 고체)을 얻었다.
- [0454] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
- [0455] 준비단계 8: 다이메틸 2-[[1-(5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3일]메틸}말로네이트의 제조
- [0456] 다이메틸 말로네이트(3 mL, 26.7 mmol)를 다이메틸포름아마이드(50 mL)에 용해시킨 후, 상기 용액에 소듐하이드라이드(1.2 g, 60%, 29.3 mmol)를 0 °C에서 가한 후, 유사한 온도에서 1시간 동안 교반시킨 후, 상기 준비단계 7에서 얻은 2-[3-(브로모메틸)-1H-피라졸-3일]-5-[-(4-메톡시벤질)옥시]피리딘(2 g, 5.34 mmol)을 가하였다. 상기 혼합 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시키고 반응 종결 후, 에틸 아세테이트(500 mL) 및 염화암모늄 수용액(300 mL)으로 추출하였다. 유기층을 포화 소금물(200 mL)로 세척하고, 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 건조시켜 여과한 후, 여액을 감압 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산: 에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 목적 화합물(1.62 g, 72%, 무색 고체)을 얻었다.
- [0457] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.30 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H).
- [0458] 준비단계 9: 2-[[1-(5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3일]메틸}말론산의 제조
- [0459] 상기 준비단계 8에서 얻은 다이메틸 2-[[1-(5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3일]메틸}말로네이트(1.62 g, 3.8 mmol)를 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 물(3:1:1, 120 mL)의 혼합액에 리튬하이드록사이드(LiOH, 1N, 65 mL)를 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 감압 농축시켰다. 상기 잔류물에 염산(HCl, 1N)을 가하여 잔류물의 pH를 2로 산성화하고, 에틸 아세테이트(50 mL)로 세 번 추출한 후, 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 건조시켜 여과하고, 여액을 감압 농축시켰다. 생성된 화합물은 다음 반응으로 바로 진행하였다.
- [0460] 준비단계 10: 3-{1-[5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일]-1H-피라졸-3일}프로판산의 제조
- [0461] 상기 준비단계 9에서 얻은 2-[[1-(5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3일]메틸}말론산을 다이메틸포름아마이드(20 mL)에 용해시킨 후, 130 °C 에서 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응 용액을 실온으로 냉각시켜 반응을 종결한 후, 물(200 mL)을 가하고 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 소금물(200 mL)로 세 번 세척하고, 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 건조시켜 여과한 후, 여액을 감압 농축시켜 목적 화합물(1.32 g, 98%, 무색 고체)을 얻었다.
- [0462] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.30 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.08 (t,

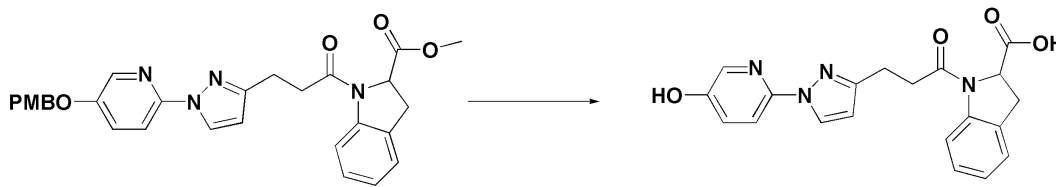
$J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.86 (t, $J = 7.25 \text{ Hz}$, 2H).

[0463] 단계 1: 1-{3-[1-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실산의 제조

[0464] 상기 준비단계 10에서 얻은 2-{1-[5-((4-메톡시벤질)옥시)피리딘-2-일]-1H-피라졸-3-일}프로판산(25 mg, 0.07 mmol) 및 메틸 인돌린-2-카르복실레이트(14 mg, 0.077 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 31의 준비단계 1과 유사한 방법으로 수행하여, 목적 화합물(14 mg, 40%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0465] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.29 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.03 (m, 1H) 6.92 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.28 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.29-3.07 (m, 4H), 2.82 (m, 1H).

[0466] <실시예 34> 메틸 1-{3-[1-(5-하이드록시피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실레이트의 제조



실시예 33

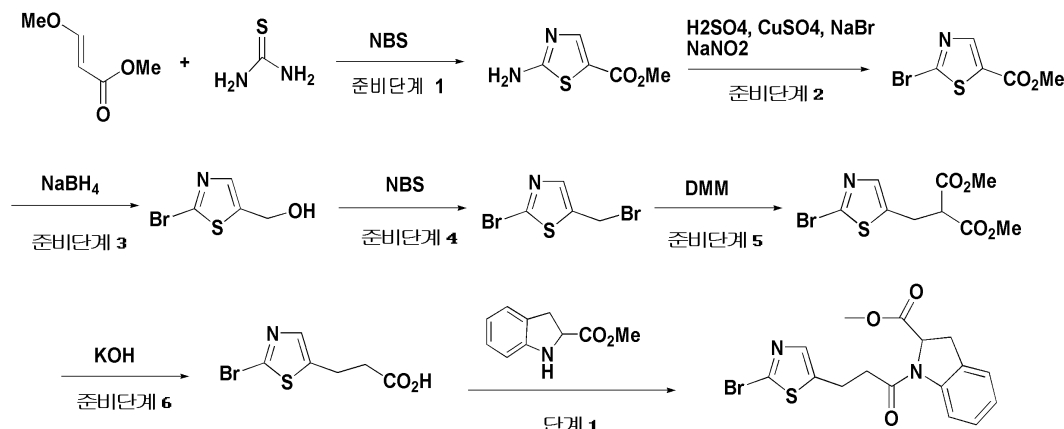
실시예 34

[0467]

[0468] 상기 실시예 33에서 얻은 1-{3-[1-(5-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-2-일)-1H-피라졸-3-일]프로파노일}인돌린-2-카르복실산(12 mg, 0.023 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 준비단계 5 및 실시예 2와 유사한 방법으로 수행하여, 목적 화합물(8 mg, 91%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0469] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.32-3.10 (m, 4H), 2.76 (m, 1H).

[0470] <실시예 35> 메틸 1-[3-(2-브로모싸이아졸-5-일)프로파노일]인돌린-2-카르복실레이트의 제조



실시예 35

[0471]

[0472] 준비단계 1: 메틸 2-아미오싸이아졸-5-카르복실레이트의 제조

[0473] -10 °C에서 β -메톡시아크릴레이트(10 g, 0.086 mol)을 물(40 mL) 및 다이옥산(40 mL)의 혼합액에 용해시킨 용액에, N-브로모석신이마이드(NBS, 16.85 g, 0.094 mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 상기 반응 용액에 싸이오우레아(6.54 g, 0.086 mol)을 가하고 80 °C에서 교반시켰다. 다음으로, 실온으로 냉각 후, 상기

반응 용액에 진한 암모니아수(20 mL)를 가하고, 실온에서 30분 동안 교반하고 반응 종결시켰다. 여과한 후, 여액을 감압 농축시켜 생성된 고체를 물로 세척하고 건조시켜 목적 화합물(10.5 g, 77%, 연노랑색 고체)을 얻었다.

[0474] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 5.37 (brs, 2H), 3.84 (s, 3H).

[0475] 준비단계 2: 메틸 2-브로모사이아졸-5-카르복실레이트의 제조

[0476] 상기 준비단계 2에서 얻은 메틸 2-아미오사이아졸-5-카르복실레이트(10.5 g, 66.4 mmol)에 황산 수용액(H_2SO_4 , 9 M, 125 mL), 황산구리(CuSO_4 , 49.7 g, 199.2 mmol) 및 소듐브로마이드(NaBr , 27.3 g, 265.6 mmol)을 가하고, 상기 혼합 용액에 소듐나이트라이트(NaNO_2 , 5.5 g, 79.6 mmol)를 물(40 mL)에 녹인 용액을 -5°C 에서 적가하였다. 상기 반응 용액을 -5°C 에서 20분, 실온에서 1.5시간 동안 교반시킨 후, 반응을 종결시켰다. 물(200 mL) 및 에틸 아세테이트(200 mL)를 가하여 추출하였다. 유기층을 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 건조시켜 여과하고, 여액을 감압 농축시킨 후 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(5% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적 화합물(7.5 g, 51%, 무색 고체)을 얻었다.

[0477] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.19 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).

[0478] 준비단계 3: (2-브로모사이아졸-5-일)메탄올의 제조

[0479] 상기 준비단계 2에서 얻은 메틸 2-브로모사이아졸-5-카르복실레이트(4.0 g, 18 mmol)를 메탄올(50 mL)에 용해시킨 용액에 소듐보로하이드라이드(NaBH_4 , 6.8 g, 180 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하고, 상기 혼합 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 감압 농축시킨 다음 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 건조시켜 여과한 후, 여액을 감압 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 목적 화합물(3.0 g, 86%)을 얻었다.

[0480] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.40 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.88 (brs, 1H).

[0481] 준비단계 4: 2-브로모-5-(브로모메틸)사이아졸의 제조

[0482] 상기 준비단계 3에서 얻은 (2-브로모사이아졸-5-일)메탄올(3 g, 15.4 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 33의 준비단계 7과 유사한 방법으로 수행하여 목적 화합물(3.45 g, 85%, 무색 고체)을 얻었다.

[0483] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.53 (s, 1H), 4.63 (s, 2H).

[0484] 준비단계 5: 다이메틸 2-[(2-브로모사이아졸-5일)메틸]말로네이트의 제조

[0485] 상기 준비단계 4에서 얻은 2-브로모-5-(브로모메틸)사이아졸(3.4 g, 13.2 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 33의 준비단계 8과 유사한 방법으로 수행하여 목적 화합물(2.2 g, 62%, 무색 오일)을 얻었다.

[0486] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.33 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.63 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H).

[0487] 준비단계 6: 3-(2-브로모사이아졸-5-일)프로판산의 제조

[0488] 상기 준비단계 5에서 얻은 다이메틸 2-[(2-브로모사이아졸-5일)메틸]말로네이트(2.2 g, 7.5 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 33의 준비단계 9 및 10과 유사한 방법으로 수행하여 목적 화합물(1.3 g, 77%,

무색 고체)을 얻었다.

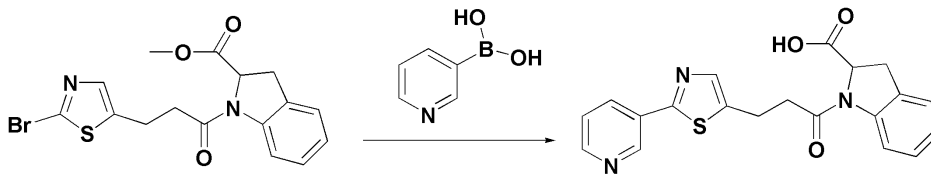
[0489] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 11.2 (brs, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

[0490] 단계 1: 메틸 1-[3-(2-브로모싸이아졸-5-일)프로파노일]인돌린-2-카르복실레이트의 제조

[0491] 상기 준비단계 6에서 얻은 3-(2-브로모싸이아졸-5-일)프로판산(1.3 g, 5.5 mmol) 및 메틸 인돌린-2-카르복실레이트(0.97 g, 5.5 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 31의 준비단계 1과 유사한 방법으로 수행하여, 목적 화합물(1.2 g, 55%, 흰색 고체)을 얻었다.

[0492] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 5.22-4.87 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65-3.44 (m, 1H), 3.25 (brs, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.68 (m, 1H).

[0493] <실시예 36> 1-[[3-(2-(피리딘-3-일)싸이아졸-5-일)프로파노일]인돌린-2-카르복실산]의 제조



실시예 35

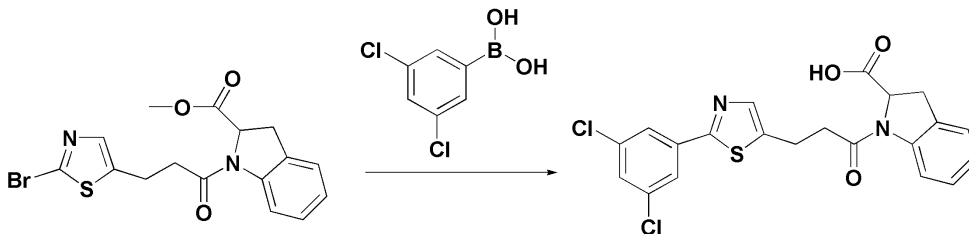
실시예 36

[0494]

[0495] 상기 실시예 35에서 얻은 메틸 1-[3-(2-브로모싸이아졸-5-일)프로파노일]인돌린-2-카르복실레이트(39.5 mg, 0.1 mmol)를 톨루엔 및 에탄올(2:1, 3 mL)에 용해시킨 후, 상기 혼합 용액에 피리딘-3-보론산(16 mg, 1.3 mmol) 및 탄산칼륨 수용액(K_2CO_3 , 2M, 0.1 mL, 0.2 mmol)을 가하고, 30분 동안 교반시켰다. 상기 반응 용액에 테트라키스 트라이페닐포스포도팔라듐($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0.005 mmol)를 가한 후 85 °C에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 종결 후, 감압 농축시킨 다음, 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 건조시켜 여과한 후, 여액을 감압 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(20% 메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 화합물(50%)을 얻었다.

[0496] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ 8.62 (brs, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 5.16 (dd, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.14-3.73 (m, 2H).

[0497] <실시예 37> 1-[[3-(2-(3,5-다이클로로페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일]인돌린-2-카르복실산]의 제조



실시예 35

실시예 37

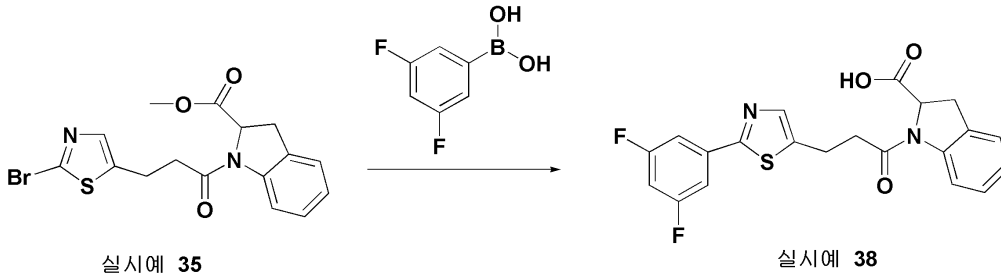
[0498]

[0499] 3,5-다이클로로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 36과 유사한 방법으로 수행하여, 목적 화합물(78%)을 얻었다.

[0500] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.97

(m, 1H), 5.02 (dd, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.99-2.60 (m, 2H).

[0501] <실시예 38> 1-([3-(2-(3,5-다이플루오로페닐)싸이아졸-5-일]프로파노일)인돌린-2-카르복실산의 제조

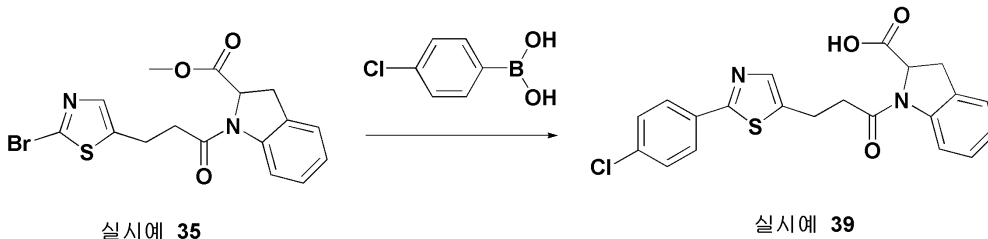


[0502]

[0503] 3,5-다이플루오로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 36과 유사한 방법으로 수행하여, 목적 화합물(45%)을 얻었다.

[0504] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.94-2.76 (m, 2H).

[0505] <실시예 39> 1-([3-(2-(4-클로로페닐)싸이아졸-5-일]프로파노일)인돌린-2-카르복실산의 제조

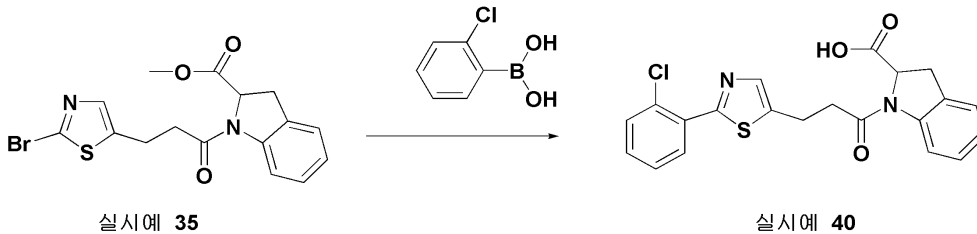


[0506]

[0507] 4-클로로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 36과 유사한 방법으로 수행하여, 목적 화합물(50%)을 얻었다.

[0508] ^1H NMR (CD $_3$ OD, 300MHz) δ 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.88 (m, 2H).

[0509] <실시예 40> 1-([3-(2-(2-클로로페닐)싸이아졸-5-일]프로파노일)인돌린-2-카르복실산의 제조

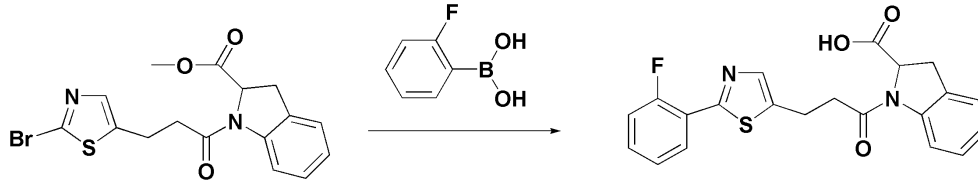


[0510]

[0511] 2-클로로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 36과 유사한 방법으로 수행하여, 목적 화합물(77%)을 얻었다.

[0512] ^1H NMR (CD $_3$ OD, 300MHz) δ 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.95 (m, 2H).

[0513] <실시예 41> 1-([3-(2-(2-플루오로페닐)싸이아졸-5-일]프로파노일)인돌린-2-카르복실산의 제조



실시예 35

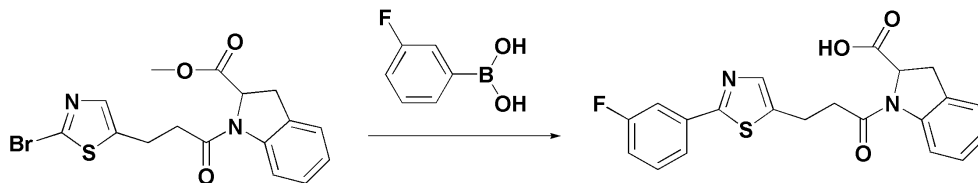
실시예 41

[0514]

[0515] 2-플루오로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 36과 유사한 방법으로 수행하여, 목적 화합물 (수율 50%)을 얻었다.

[0516] ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.16 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.32-7.15 (m, 4H), 7.03 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.94 (m, 2H).

[0517] <실시예 42> 1-([3-(2-(3-플루오로페닐)싸이아졸-5-일]프로파노일)인돌린-2-카르복실산의 제조



실시예 35

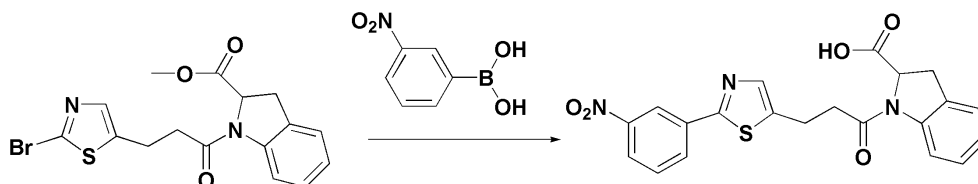
실시예 42

[0518]

[0519] 3-플루오로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 36과 유사한 방법으로 수행하여, 목적 화합물 (40%)을 얻었다.

[0520] ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.15-2.75 (m, 2H).

[0521] <실시예 43> 1-([3-(2-(3-나이트로페닐)싸이아졸-5-일]프로파노일)인돌린-2-카르복실산의 제조



실시예 35

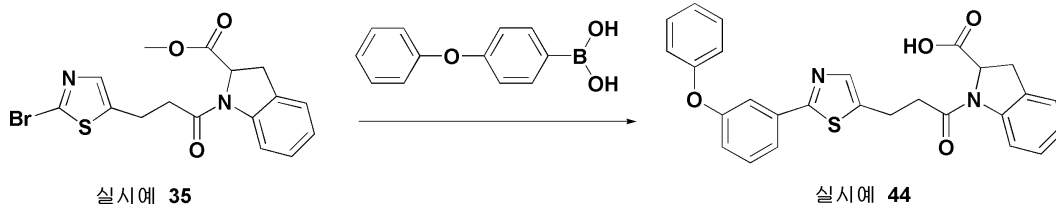
실시예 43

[0522]

[0523] 3-나이트로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 36과 유사한 방법으로 수행하여, 목적 화합물 (40%)을 얻었다.

[0524] ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 4H), 2.90 (m, 2H).

[0525] <실시예 44> 1-[[3-(2-(4-페녹시페닐)싸이아졸-5-일)프로파노일]인돌린-2-카르복실산의 제조



[0526]

[0527] 4-페녹시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 36과 유사한 방법으로 수행하여, 목적 화합물 (90%)을 얻었다.

[0528] ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.03 (m, 5H), 4.99 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.99-2.65 (m, 2H).

[0529] <실험예 1> 본 발명에 따른 인돌 유도체의 GPR109A 수용체 항진 활성 평가

[0530] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 활성 측진을 통한 이상지질혈증의 예방 또는 치료 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 방법으로 실험을 수행하였다.

[0531] (1) GPR109A 과발현 검색세포주 구축

[0532] GPR109A 수용체를 과발현하는 세포를 구축하기 위하여, CHO-K1/Gα16 세포(Molecular Devices사)에 GPR109A 유전자를 서브클로닝한 pCMV-XL6-GPR109A를 형질전환시켜 제작하였다(도 1참조). 벡터를 이식(transfection)시킨 후 콜로니가 형성될 때까지 G418항생제를 넣고 2주 정도 배양하였고, 각각의 콜로니 세포를 따로 배양하여 콜로니마다 나이아신에 의해 증가하는 칼슘 신호를 측정하였다.

[0533] 구체적으로, 각각의 콜로니를 배양하여 폴리-D-라이신이 코팅된 96-웰 플레이트에 40,000개/웰로 분주하여 부착시켰다. 다음날 세포를 PBS(Phosphate Buffered Saline)로 세척하여 혈청이 없는 배지로 교체 후, 2시간 동안 배양하고 다시 HBSS(hank's balanced salt solution)로 세척하였다. 다음으로 Fluo-4NW 용액을 넣고 섭씨 37 °C에서 1시간 동안 더 배양한 후, 리간드인 나이아신을 넣고 FlexStation II(Molecular Devices사) 기기에서 1분 동안 kinetic mode로 칼슘 신호를 측정하였다. 이때 칼슘 농도가 증가하면 형광(ex/em = 485/525)신호가 나타나게 되는데 형광 신호의 증가가 가장 높은 콜로니를 선별하여 이후 칼슘 검색에 사용하였다.

[0534] (2) 화합물에 의한 세포내 칼슘농도 변화 측정

[0535] 상기에서 선별된 CHO-K1/Gα16/GPR109A 세포를 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체인 실시예 (12,13,20,22,23,27,40,41 및 42), 비교예 1로서 Merck사에서 개발된 고지혈증 치료제인 MK-6892 화합물 및 비교예 2로 나이아신을 리간드로 하여 상기와 같은 방법으로 칼슘 신호를 측정하였다. 또한, 각각의 측정된 형광 값에서 무처리군 형광값(CHO-K1/Gα16에서 측정된 신호)을 차감하여 GPR109A 수용체에 의한 % 활성을 계산하여 표 2에 나타내었다.

표 2

[0536]

	% 항진 활성					
	10 μM	3.2 μM	1 μM	316 nM	100 nM	32 nM
실시예 12	63	52	48	29	14	2
실시예 13	65	55	51	39	15	3
실시예 20	69	42	23	18	15	2
실시예 22	102	102	89	66	27	2
실시예 23	104	105	92	69	31	1
실시예 27	81	-	70	-	-	-
실시예 40	62	43	22	12	2	-
실시예 41	82	79	45	20	15	8

실시예 42	58	53	25	20	11	1
비교예 1	104	101	98	103	89	75
비교예 2	100	97	96	82	70	54

[0537] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 화합물은 농도의존적으로 GPR109A 수용체에 대한 우수한 항진활성을 가지는 것을 알 수 있다. 실시예 22 및 23의 화합물들은 10 μ M에서 100% 이상의 항진활성을 보이고, 1 μ M에서도 90% 이상의 항진효과를 나타내는 것을 알 수 있다. 고지혈증 치료제로 개발 중인 비교예 1의 MK6892의 경우, 10 μ M에서 104%의 항진활성을 나타냈으며, 비타민 B의 일종인 비교예 2의 나이아신의 경우, 10 μ M에서 100%의 항진활성을 나타내는 것을 알 수 있다. 이로부터, 본 발명에 따른 1-위치가 치환된 인돌 화합물의 GPR109A 수용체에 대한 항진활성은 개발 또는 사용되어 오던, MK6892 및 나이아신과 유사한 항진활성을 갖는 것을 알 수 있다.

[0538] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는 나이아신 GPR109A 수용체에 결합하여 상기 수용체를 활성화하는 작용이 우수하므로, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 등의 이상지질혈증의 예방, 개선 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0539] <실험예 2> 본 발명에 따른 인돌 유도체의 GPR109A 수용체 항진이 베타-어레스틴 이동에 미치는 영향-1

[0540] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체의 GPR109A 수용체의 활성화에 따른 베타-어레스틴 신호전달 경로의 활성화로 인하여 발생하는 안면홍조 예방 효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 방법으로 실험을 수행하였다.

[0541] (1) GPR109A 수용체의 이미징 발현벡터 구축

[0542] 도 1에 나타난 바와 같이, pCMV6-A-Hygro/GPR109A 벡터를 제작하기 위해, pCMV_neo/GPR109A(Origene사)와 pCMV_hygro shuttle vector에 제한효소 EcoR I, Not I으로 각각 분해시키고 1% 아가로스 겔 상에 원하는 DNA 밴드를 분리하여 QIAquick gel 추출 키트(QUIGEN사)를 이용하여 DNA절편을 정제하였다. 정제된 삽입 DNA와 벡터를 3:1 몰비로 넣고 2X 리가아제 완충액(Promega사)과 T4 DNA 리가아제를 첨가하여 10 μ l의 반응물을 만들어 상온에서 10분간 반응시켰다. 그 후 E. coli DH5 α (RBC) competent 세포에 DNA를 첨가하여 얼음에 20분간 방치한 후, 42 $^{\circ}$ C가 설정된 Hot Block에서 1분간 열 충격을 가한 다음 다시 얼음에 20분간 방치한 후, 암피실린(Ampicillin)이 100 μ g/ml 든 셀렉션 아가 플레이트(Selection Agar plate)에 뿌려 37 $^{\circ}$ C, 밤샘 배양하였다. 다음날, 콜로니를 집어 LB broth/amp+배지에 넣고 37 $^{\circ}$ C에서 200 rpm 속도로 밤샘으로 배양시킨 뒤, 플라스미드 DNA를 분리하였다. 플라스미드 DNA는 Miniprep 키트로 분리하여 DNA 시퀀싱 프라이머[T7 sequencing primer (20 mer) : TAA TAC GAC TCA CTA TAG GG, Hygro sequencing primer (20 mer): TCG CTG CGG CCG ATC TTA GC]를 가지고 시퀀스를 분석하여 확인하였다.

[0543] (2) GPR109A 수용체의 이미징 검색세포 구축

[0544] GPR109A 수용체의 이미징 검색세포 구축하기 위하여, U2OS-beta-arrestin2 RrGFP 세포(Molecular Devices사)에 GPR109A 유전자를 서브클로닝한 pCMV6-A-Hygro/GPR109A를 형질전환시켜서 제작하였으며, 나이아신을 처리했을 때 세포 내로 이동하는 GFP 신호를 이미징하여 선별하였다.

[0545] 구체적으로, 이식 후 형성된 콜로니를 96-웰 플레이트에 15,000개/웰로 분주하여 부착시켰다. 다음날 세포를 PBS로 세척하여 혈청과 페놀 레드가 없는 배지로 교체 후 3시간 동안 배양하고 DRAQ5 용액과 나이아신을 처리하여 일정시간이 경과한 후에 세포를 8% 포름알데히드로 고정하고 15분 후, PBS로 세척하여 Arrayscan II (ThermoFisher사)에서 이미지를 촬영하였다. 이때 칼슘농도가 증가하면 형광(ex/em=485/525) 신호가 나타나므로 나이아신을 처리했을 때 수용체의 세포 내 이동이 활발히 유도되는 콜로니를 선별하여 이후 이미지 검색에 이용하였다.

[0546] (3) 베타-어레스틴 이동 이미징 실험

[0547] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 및 비교예 1 및 2의 베타-아레스틴 세포내로의 이동을 이미징 하기 위하여, 상기에서 선별된 U2OS-beta-arrestin2 RrGFP/GPR109A 세포를 본 발명에 따른 실시예 12, 13 및 17, 비교예 1의 Merck사에서 개발된 고지혈증 치료제인 MK-6892 화합물, 비교예 2의 나이아신을 10 μM의 농도로 처리하여 고정하고 상기와 같은 방법으로 30분에 이미지를 촬영하여 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0548] 도 2는 음성대조군, 비교예 1-2 및 실시예 12, 13 및 27에 대한 베타-아레스틴의 세포 내 이동을 녹색형광단백질(GFP, Green fluorescent protein)로 측정된 이미지이다.

[0549] 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 12, 13 및 17은 비교예 1의 MK-6892 및 비교예 2의 나이아신에 비하여 세포 내 스팟(spot)의 형성을 감소시켰다.

[0550] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는 나이아신 GPR109A 수용체에 결합하여 상기 수용체를 활성화시키는 작용이 우수하며, 베타-아레스틴 신호전달경로의 활성화는 적게 유발시키므로, 안면홍조 부작용을 최소화시키면서 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 등의 이상지질혈증의 예방, 개선 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0551] <실험예 3> 본 발명에 따른 인돌 유도체의 GPR109A 수용체 항진이 베타-아레스틴 이동에 미치는 영향-2

[0552] GPR109A 수용체의 활성화에 따른 베타-아레스틴 신호전달 경로의 활성화로 인하여 발생하는 안면홍조에 대해 본 발명에 따른 인돌 유도체 화합물의 예방 효과를 평가 위하여 하기와 같은 방법으로 실험을 수행하였다.

[0553] 먼저, Tango-GPR109A-b1a U2OS 세포주(Invitrogen 사)를 384-웰 플레이트에 10,000개/웰씩 분주하여 밤새 부착시키고 본 발명에 따른 실시예 12, 13, 20, 22, 23, 27, 40 및 41, 비교예 1의 MK-6892 및 비교예 2의 나이아신을 처리하여 5시간 후에 기질 혼합액[용액 A (CCF4-AM substrate mix, 1 mM) 12 μl, 용액 B 60 μl, 용액 C 925 μl, 용액 D 30 μl]을 8 μl 씩 가하고 상온에서 2시간 반응시킨 후 청색형광(ex/em = 409/460)과 녹색형광(ex/em = 409/530)을 측정하였다. 다음으로, 하기 수학적 1에 나타난 바와 같이, 청색/녹색 형광비율을 계산하여 하기 표 3에 나타내었다. 이때, 청색/녹색 형광비율이 1보다 클수록 해당 화합물의 베타-아레스틴 세포 내 이동 능력이 커짐을 의미한다.

[0554] [수학적 1]

$$\text{청색/녹색형광비율} = \frac{\text{샘플의청색형광} - \text{청색형광배경}}{\text{샘플의녹색형광} - \text{녹색형광배경}}$$

[0555]

표 3

[0556]

	청색/녹색 형광비율 (10 μM)
실시예 12	1.1
실시예 13	1.5
실시예 20	1.1
실시예 22	3.6
실시예 23	2.8
실시예 27	1.7
실시예 40	1.0
실시예 41	1.9
비교예 1	6.8
비교예 2	3.9

[0557] 상기 표 3에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는 10 μM의 고농도 투여시에서 1.0-3.6의 형광비율을 나타냈으며, 이는 비교예 1 및 비교예 2의 MK-6892 및 나이아신의 형광비율(각각 6.8,

3.9)보다 훨씬 낮은 형광비율을 나타내는 것이다. 이로부터, 본 발명에 따른 인돌 유도체는 안면홍조 부작용과 관련된 신호전달 경로인 베타-어레스틴의 세포 내로의 이동을 감소시키는 것을 알 수 있다.

[0558] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는 나이아신 GPR109A 수용체에 결합하여 상기 수용체를 활성화시키는 작용이 우수하며, 베타-어레스틴 신호전달경로의 활성화는 적게 유발시키므로, 안면홍조 부작용을 최소화시키면서 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 등의 이상지질혈증의 예방, 개선 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0559] <실험예 4> GPR109A 칼슘검색세포에 대한 세포독성

[0560] 본 발명에 따른 인돌 유도체의 세포독성을 알아보기 위하여 GPR109A 칼슘검색 세포주에서 하기와 같은 방법으로 실험을 수행하였다.

[0561] 먼저, GPR109A 칼슘검색 세포를 폴리-D-라이신이 코팅된 384-웰 플레이트에 1,500개/웰의 밀도로 분주하여 부착시키고, 다음날 화합물을 원하는 농도로 처리하여 72시간 동안 배양하였다. WST-1(EZ-CYTOX, 대일랩서비스)을 5 μ l 처리하여 4시간 동안 더 배양한 후 450 nm에서의 흡광을 측정하고, 그 결과를 표 4에 나타내었다.

표 4

	% 세포독성					
	10 μ M	3.2 μ M	1 μ M	316nM	100nM	32nM
실시예 13	-	-	-	-	-	-
실시예 22	-	-	-	-	-	-
실시예 23	-	-	-	-	-	-
실시예 27	-	-	-	-	-	-
실시예 41	-	-	-	-	-	-
비교예 1	18.2	13.4	16.8	18.5	14.2	6.8

[0562] 상기 표 4에 있어서, "-"는 독성없음을 나타낸다.

[0564] 상기 표 4에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 인돌 유도체는 전반적으로 세포 독성이 낮은 것을 알 수 있다. 본 발명에 따른 실시예 13, 22, 23, 27 및 41의 경우, 10 μ M의 높은 농도에서도 세포독성이 전혀 없는 것으로 확인되었다. 반면에, 비교예 1인 MK-6892는 10 μ M에서 18.2% 이상의 세포독성을 나타내는 것을 알 수 있다. 이로부터, 1-위치가 치환된 인돌유도체는 종래에 고지혈증 치료제로 알려진 비교예 1의 MK-6892에 비하여 세포에 대한 독성효과가 현저히 우수한 것을 알 수 있다.

[0565] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체는 나이아신 GPR109A 수용체에 결합하여 상기 수용체를 활성화시키는 작용이 우수하며, 베타-어레스틴 신호전달경로의 활성화는 적게 유발시키므로, 안면홍조 부작용을 최소화시키면서 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 등의 이상지질혈증의 예방, 개선 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0566] 한편, 본 발명에 따른 상기 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제제예를 예시한다.

[0567] <제제예 1> 약학적 제제의 제조

[0568] 1. 산제의 제조

[0569] 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 2 g

[0570] 유당 1 g

[0571] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0572] **2. 정제의 제조**

[0573] 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 100 mg

[0574] 옥수수전분 100 mg

[0575] 유 당 100 mg

[0576] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0577] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0578] **3. 캡슐제의 제조**

[0579] 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 100 mg

[0580] 옥수수전분 100 mg

[0581] 유 당 100 mg

[0582] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0583] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0584] **4. 환의 제조**

[0585] 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 1 g

[0586] 유당 1.5 g

[0587] 글리세린 1 g

[0588] 자일리톨 0.5 g

[0589] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1환 당 4 g이 되도록 제조하였다.

[0590] **5. 과립의 제조**

[0591] 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체 150 mg

[0592] 대두추출물 50 mg

[0593] 포도당 200 mg

[0594] 전분 600 mg

[0595] 상기의 성분을 혼합한 후, 30 % 에탄올 100 mg을 첨가하여 섞씨 60 °C에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충전하였다.

[0596] **<제제예 2> 건강식품의 제조**

[0597] **1. 음료의 제조**

[0598] 꿀 522 mg

[0599] 치옥토산아미드 5 mg

[0600] 니코틴산아미드 10 mg

[0601]	염산리보플라빈나트륨	3 mg
[0602]	염산피리독신	2 mg
[0603]	이노시톨	30 mg
[0604]	오르트산	50 mg
[0605]	화학식 1로 표시되는 인돌 유도체	0.48-1.28 mg
[0606]	물	200 ml
[0607]	상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 음료를 제조하였다.	

[0608] **2. 츄잉껌의 제조**

[0609]	껌베이스	20 %
[0610]	설탕	76.36-76.76 %
[0611]	화학식 1로 표시되는 인돌 유도체	0.24-0.64 %
[0612]	후르츠향	1 %
[0613]	물	2 %
[0614]	상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 츄잉껌을 제조하였다.	

[0615] **3. 캔디의 제조**

[0616]	설탕	50-60 %
[0617]	물엿	39.26-49.66 %
[0618]	화학식 1로 표시되는 인돌 유도체	0.24-0.64 %
[0619]	오렌지향	0.1 %
[0620]	상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 캔디를 제조하였다.	

[0621] **4. 밀가루 식품의 제조**

[0622] 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체를 0.5 내지 5 중량부를 밀가루 100 중량부에 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하여 건강 증진용 식품을 제조하였다.

[0623] **5. 유제품(dairy products)의 제조**

[0624] 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체를 5 내지 10 중량부를 우유 100 중량부에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

[0625] **6. 선식의 제조**

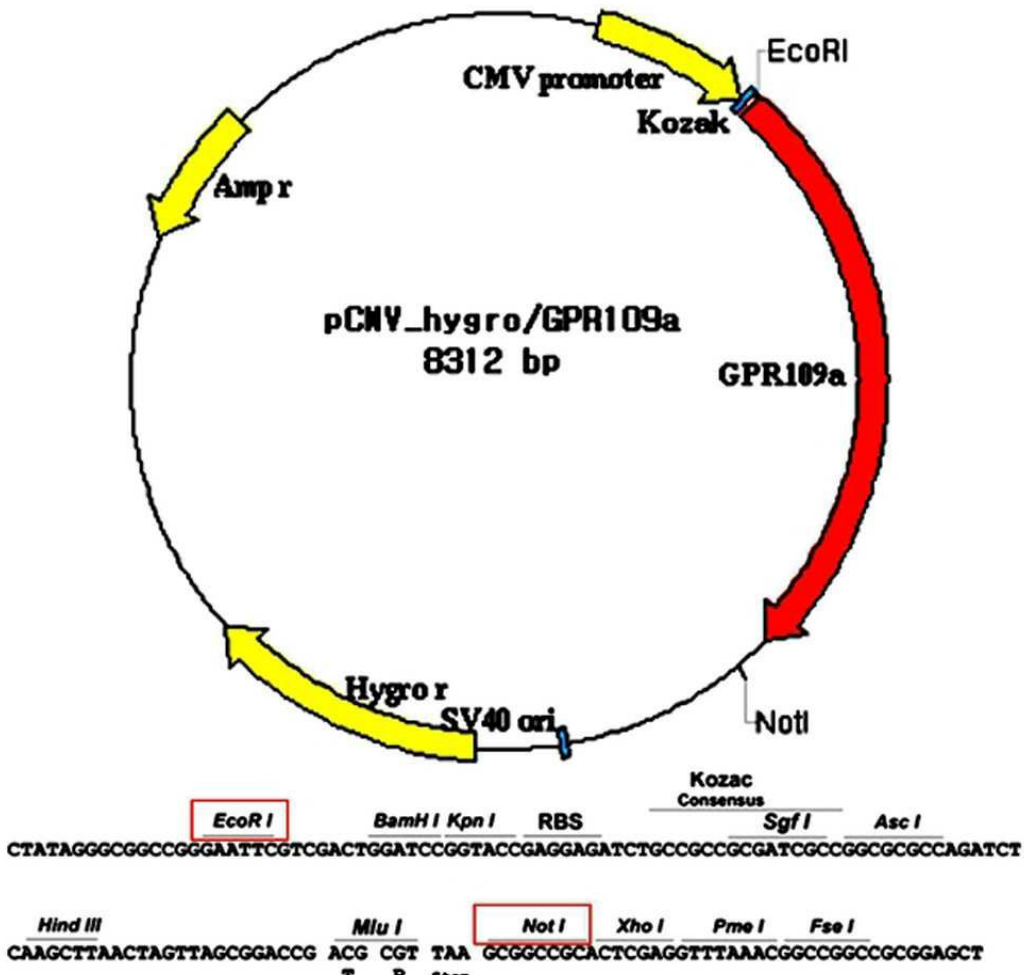
[0626] 현미, 보리, 참쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화 시켜서 건조한 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메시의 분말로 제조하였다. 검은콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 쪄서 건조한 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메시의 분말로 제조하였다. 상기에서 제조한 곡물류 및 종실류와 본 발명의 화학식 1로 표시되는 인돌 유도체를 다음과 같은 비율로 배합하여 제조하였다.

[0627]	현미	30 %
--------	----	------

[0628]	울무	15 %
[0629]	보리	20 %
[0630]	들깨	7 %
[0631]	검정콩	7 %
[0632]	검은깨	7 %
[0633]	화학식 1로 표시되는 인돌 유도체	3 %
[0634]	영지	0.5 %
[0635]	지황	0.5 %

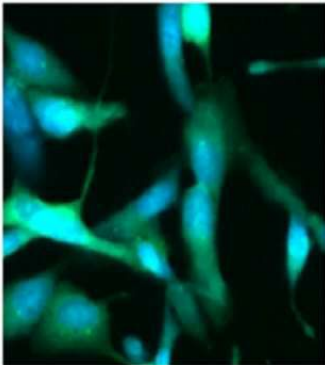
도면

도면1

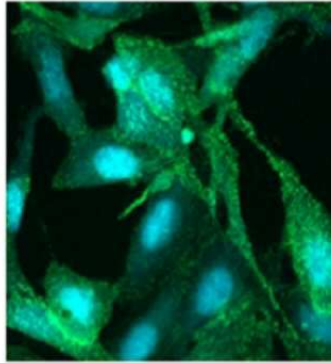


도면2

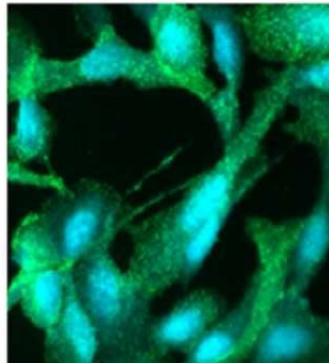
음성대조군



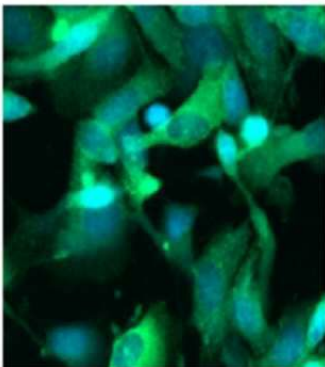
비교예 1(MK-6892)



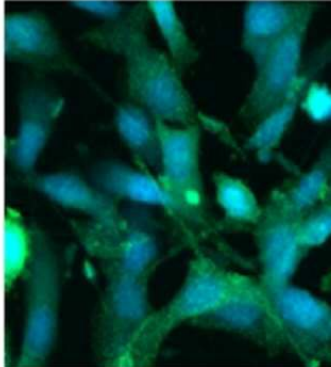
비교예 2(Niacin)



실시예 12



실시예 13



실시예 27

