

명세서

발명의 명칭: 신규한 화합물, 및 이를 포함하는 암 또는 종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 암 또는 종양의 치료 또는 예방에 유용하게 사용할 수 있는 신규한 구조의 화합물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 히포 신호 전달(Hippo pathway)은 장기를 구성하는 세포 크기와 세포수에 영향을 주어 장기 발달과 세포 증식에 영향을 준다. 또한, 히포 신호 전달의 부적절한 조절은 여러 암의 발달(유방암, 두경부암, 결장암, 난소암, 간암, 뇌암, 전립선암, 중피종, 육종 등)과 관련되어 있다.
- [3]
- [4] 히포 신호 전달 체계는 NF2(neurofibromatosis type 2), Mst1/2(mammalian Ste20-like kinases 1 and 2), Lats1/2(large tumor suppressor 1/2), YAP/TAZ(yes-associated protein/WW domain-containing transcription regulator protein), TEADs(transcriptional enhanced associate domains) 등의 요소로 구성되어 있다. 이 중 종양 억제 인자(tumor suppressor gene)인 NF2, MST1/2, LATS1/2와 같은 상위 신호 전달 단백질에 돌연변이가 발생하면 지속적인 YAP/TAZ와 TEAD의 결합을 유도한다. 이로 인해 YAP/TAZ 및 TEAD에 의한 전사가 촉진되어 암세포 증식 및 종양 형성과 관련된 유전자 발현을 유도한다.
- [5]
- [6] 종양 억제 인자인 NF2의 활성화를 통해 Mst1/2에 의한 Lats1/2의 인산화가 매개되면 세포질에 존재하는 YAP, TAZ의 인산화가 촉진된다. 인산화된 YAP, TAZ는 유비퀴틴화(ubiquitination) 과정을 거친 후 프로테아좀(proteasome)에 의해 분해된다. 따라서, 히포 신호 전달 체계가 활성화되면(turn-on), YAP 및 TAZ는 비활성화된다. 대조적으로, 종양 억제 유전자들이 비활성화된 조건, 즉 히포 신호 전달이 비활성화되면(turn-off), YAP 및 TAZ는 활성화되어 핵으로 전위되고, TEAD 패밀리(TEAD1/2/3/4)의 4가지 단백질과 결합하여 타겟 유전자들인 결합조직 성장 인자 CTGF(connective tissue growth factor), CYR61(cysteine-rich angiogenic inducer 61), Gli2 (GLI family zinc finger 2), Birc2/5(Baculoviral IAP repeat containing 2/5), FGF(fibroblast growth factor) 등의 발현을 유도한다. 이와 같이, YAP/TAZ-전사인자 복합체에 의해 활성화된 유전자는 세포 증식, 세포 이동, 세포 사멸을 조절한다.
- [7]
- [8] 여러 암종에서 히포 신호 전달 체계의 이상이 발견되었고, YAP-TEAD를 표적하는 항암제를 개발하기 위한 여러 연구 결과들이 보고되었다. 더 나아가, 기존

승인 항암제의 적용 후 저항성을 획득하는 과정에서 히포 신호 전달 체계의 연관성이 밝혀져, 약물 내성을 치료하기 위한 병용 치료제로서 YAP-TEAD 항암제의 가능성을 증명하기 위한 여러 연구들이 진행 중에 있다. 따라서, 히포 신호 전달 체계의 비조절로 야기된 암을 치료하기 위한 소분자 억제제(small molecule inhibitor)의 개발이 필요하다.

[9]

[10] 이에 본 발명자들은, 히포 신호 전달의 조절이 불활성화되어 있는 암의 치료에 유용하게 사용할 수 있는 의약을 연구한 결과, 후술할 본 발명에 따른 화합물은, TEAD 팔미토일화(palmitoylation)를 매개하는 팔미테이트(palmitate) 결합 부위에 결합하고, 또한 히포 신호 전달 체계에 돌연변이가 있는 세포주(Hippo pathway mutated cell line)의 시험관내 증식을 억제함을 확인하였다. 이를 통하여, 본 발명에 따른 YAP-TEAD 억제제는 암에서 히포 신호 전달이 비활성화된 암 또는 종양의 치료에 유용하게 사용할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

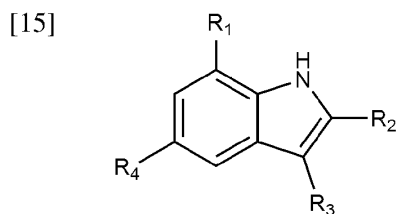
[11] 본 발명은 암 또는 종양의 치료 또는 예방에 유용하게 사용할 수 있는 신규한 구조의 화합물을 제공하기 위한 것이다.

[12] 또한, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 암 또는 종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.

과제 해결 수단

[13] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

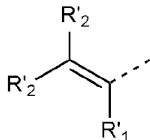
[14] [화학식 1]



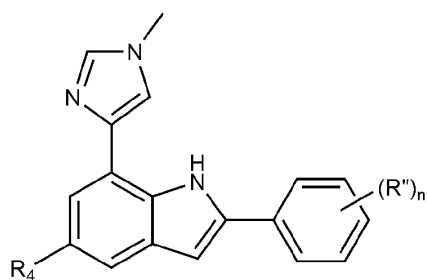
[16] 상기 화학식 1에서,

[17] R_1 은 C_{6-10} 아릴; 또는 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5환 또는 6환 헤테로고리이고,

[18] 상기 R_1 은 비치환되거나; 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 싸이오알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 싸이오알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, $(C_{1-4}$ 알킬)아미노, 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노로 치환되거나; 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 고리와 융합되고,

- [19] R_2 는 C_{6-10} 아릴; C_{3-6} 사이클로알케닐; 또는 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5환 또는 6환 헤테로고리이고,
- [20] 상기 R_2 는 비치환되거나; 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 싸이오알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 싸이오알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, $(C_{1-4}$ 알킬)아미노, 및 디(C_{1-4} 알킬)아미노로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 치환되고,
- [21] R_3 는 수소, 또는 할로젠이고,
- [22] R_4 는 $-NHCO-R'$, $-NHSO_2-R'$, $-COO-R'$, $-CONH-R'$, 또는 1H-피롤-2,5-디온-1-일이고,
- [23] 상기 R' 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알키닐, 또는 하기 화학식 2로 표시되는 치환기이다:
- [24] [화학식 2]
- [25]
- 
- [26] 상기 화학식 2에서,
- [27] R_1 은 수소, 할로젠, 또는 시아노이고,
- [28] R_2 는 각각 독립적으로, 수소, C_{6-10} 아릴, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-NH(C_{1-4}$ 알킬), 또는 $-CH_2-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$ 이다.
- [29]
- [30] 바람직하게는, R_1 은 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 싸이아졸릴, 또는 이소싸이아졸릴이고,
- [31] 상기 R_1 은 비치환되거나; 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 싸이오알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, 니트로, 시아노, $(C_{1-4}$ 알킬)아미노, 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노로 치환되거나, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 고리와 융합된다.
- [32]
- [33] 바람직하게는, R_1 은 이미다졸릴, 사이클로펜탄과 융합된 이미다졸릴, 피라졸릴, 또는 피리디닐이고,
- [34] 상기 R_1 은 비치환되거나, 또는 메틸, 에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 또는 트리플루오로메틸로 치환된다.
- [35]

- [36] 바람직하게는, R_2 는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 싸이아졸릴, 또는 이소싸이아졸릴이고,
- [37] 상기 R_2 는 비치환되거나; 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 싸이오알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, 니트로, 시아노, $(C_{1-4}$ 알킬)아미노, 또는 디 $(C_{1-4}$ 알킬)아미노로 치환된다.
- [38]
- [39] 바람직하게는, R_2 는 페닐, 피리디닐, 또는 사이클로헥세닐이고,
- [40] 상기 R_2 는 비치환되거나; 또는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 치환된다.
- [41]
- [42] 바람직하게는, R_3 는 수소, 또는 클로로이다.
- [43]
- [44] 바람직하게는, R_4 는 $-NHCO-R'$, $-NHSO_2-R'$, $-COO-R'$, $-CONH-R'$, 또는 1H-피롤-2,5-디온-1-일이고,
- [45] 상기 R' 는 수소; C_{1-4} 알킬; 비치환되거나 또는 페닐, 플루오로, 및 시아노로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된 C_{2-4} 알케닐; 또는 C_{2-4} 알키닐이다.
- [46]
- [47] 바람직하게는, R_4 는 $-NHCO-CH=CH_2$, $-NHCO-CF=CH_2$, $-NHCO-C(CN)=CH$ (페닐), $-NHCO-C\equiv C-CH_3$, $-NHSO_2-CH_3$, $-NHSO_2-CH=CH_2$, $-COOH$, $-CONH-CH_3$, 또는 1H-피롤-2,5-디온-1-일이다.
- [48]
- [49] 바람직하게는, 상기 화학식 1은 하기 화학식 3으로 표시된다:
- [50] [화학식 3]
- [51]



- [52] 상기 화학식 3에서,
- [53] R'' 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 할로알킬이고,
- [54] n 은 1내지 3의 정수이고,
- [55] R_4 는 $-NHCO-CH=CH_2$, 또는 $-COOH$ 이다.

[56]

[57] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 대표적인 예는 다음과 같다:

[58] 1) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[59] 2) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[60] 3) N-(2-(4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[61] 4) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[62] 5) N-(2-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[63] 6) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[64] 7) N-(7-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[65] 8) N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[66] 9) N-(2-(3,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[67] 10) N-(2-(3-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[68] 11) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[69] 12) N-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[70] 13) N-(2-사이클로헥세닐-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[71] 14) N-(2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[72] 15) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-p-톨릴-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[73] 16) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[74] 19) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-일)메탄술폰아마이드,

[75] 20) N-(2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,

[76] 21) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)메탄술폰아마이드,

- [77] 22) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-플루오로아크릴아마이드,
- [78] 23) N-(3-클로로-2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- [79] 24) (E)-N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-시아노-3-페닐아크릴아마이드,
- [80] 25) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)부트-2-인아마이드,
- [81] 26) N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)에탄숯폰아마이드,
- [82] 27) 1-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)-1H-피롤-2,5-디온,
- [83] 28) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [84] 29) N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [85] 30) N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(피리딘-2-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [86] 31) N-(2-(4-플루오로페닐)-7-(피리딘-2-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [87] 32) N-(2-(4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-pyrazol-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [88] 33) N-(2-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [89] 34) N-(2-(5-클로로피리딘-2-yl)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- [90] 35) 2-(4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복시산,
- [91] 36) 7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-카르복시산,
- [92] 37) 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복시산,
- [93] 38) 2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복시산,
- [94] 39) 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복시산,
- [95] 40) 2-(4-클로로페닐)-N-메틸-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실아미드,
- [96] 41) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3,4,5-트리클로로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [97] 42) N-(2-(3-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,

- [98] 43) 2-(3,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산,
- [99] 44) N-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [100] 45) N-(2-(2,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [101] 46) N-(2-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [102] 47) N-(2-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [103] 48) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [104] 49) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(4-메틸싸이아졸-2-일)-1H-인돌-5-yl)아크릴아미드,
- [105] 50) N-(7-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
- [106] 51) N-(7-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드, 및
- [107] 52) N-(2-(4-브로모페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-yl)아크릴아미드.
- [108]
- [109] 또한, 본 발명의 화합물은 염, 특히 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염과 같이, 당업계에서 통상적으로 사용되는 염을 제한 없이 사용할 수 있다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.
- [110]
- [111] 상기 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 상기 염은 염산염일 수 있다.
- [112]

[113] 또한, 염기를 사용하여 통상적인 방법으로 약학적으로 허용가능한 금속염을 얻을 수 있다. 예를 들어, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 약학적으로 허용가능한 금속염을 얻을 수 있다. 이때 금속염으로서, 특히 나트륨염, 칼륨염 또는 칼슘염을 제조하는 것이 바람직하다.

[114]

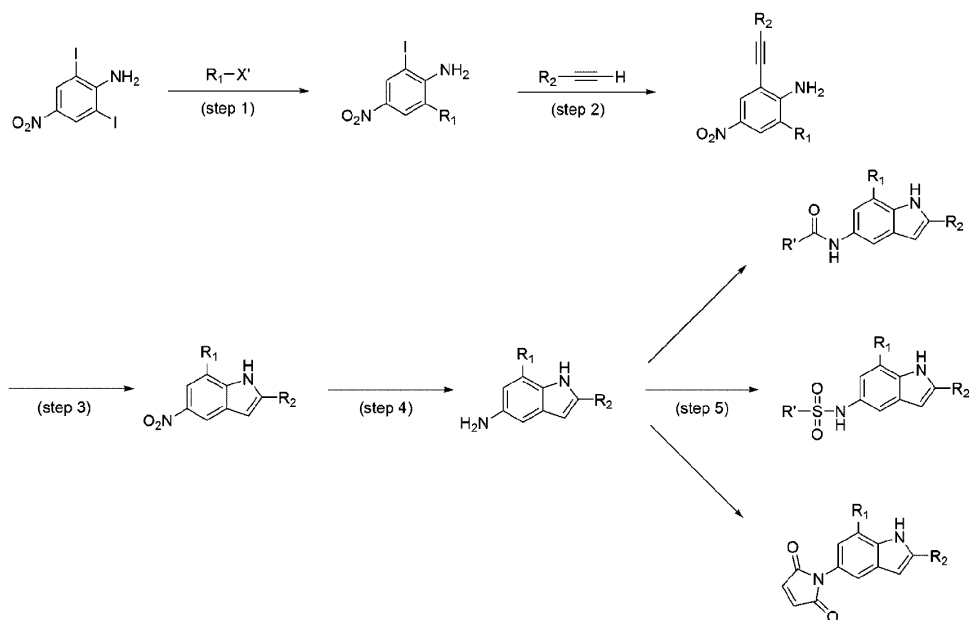
[115] 또한, 약학적으로 허용가능하지 않은 화학식 1로 표시되는 화합물의 염 또는 용매화물은, 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물 제조에서 중간체로 이용할 수 있다.

[116]

[117] 한편, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1 또는 2를 통하여 제조될 수 있다.

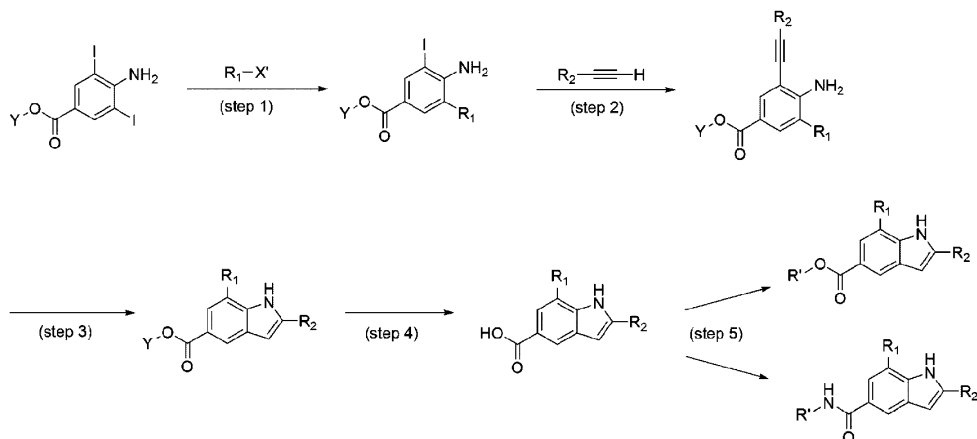
[118] [반응식 1]

[119]



[120] [반응식 2]

[121]



[122]

[123] 상기 반응식 1 및 2에서, Y를 제외한 나머지 정의는 앞서 정의한 바와 같으며, Y는 C₁₋₄ 알킬이고, 보다 바람직하게는 Y는 메틸 또는 에틸이다.

[124]

[125] 상기 반응식 1 및 2의 각 단계 1은 스틸 커플링 반응이고, 단계 2는 소노가시라 커플링 반응이며, 각 반응 물질의 반응성에 따라 단계 1과 단계 2의 순서가 변경될 수 있다(실시예 28 참조). 이때, X'는 스틸 커플링 반응을 위한 치환기로서, -SnBu₃, 또는 스즈키 반응을 위한 -B(OH)₂ 등이 될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[126]

[127] 상기 반응식 1 및 2의 각 단계 3은 고리화 반응으로 인돌을 합성하는 반응으로서, 염기성 조건하에 사용하여 반응시킬 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[128]

[129] 상기 반응식 1의 단계 4는 니트로기를 환원하는 반응으로서, 철을 사용하여 반응시킬 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[130]

[131] 상기 반응식 1의 단계 5는, 아민기와 R₄에 따른 카보닐기 또는 술폰닐기 등의 반응이다.

[132]

[133] 상기 반응식 2의 단계 4는 가수 분해 반응으로서 염기성 조건하에 반응시킬 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[134]

[135] 상기 반응식 2의 단계 5는, R₄에 따른 친핵체와 카르보닐기 커플링 반응일 수 있으며, 이에 한정되지 않는다.

[136]

- [137] 한편, 상기 반응식 1 및 2는, 본 발명의 화학식 1에서 R_3 가 수소인 경우이며, R_3 가 수소가 아닌 경우에는 단계 3 이후 단계 4 이전에 고리화 반응으로 인돌 유도체를 합성한 후, R_3 치환 반응으로 R_3 를 치환시킬 수 있다.
- [138]
- [139] 상기 제조 방법은 후술할 실시예에서 보다 구체화한다.
- [140]
- [141] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 암 또는 종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [142]
- [143] 상기 용어 "암" 또는 "종양"은 개체에서 제어되지 않는 증식, 불멸, 전이 가능성, 급속한 성장 및 증식 속도 및 세포사망/세포사멸 감소와 같은 암 유발 세포의 전형적인 특징들을 갖는 세포들의 존재를 지칭한다. 암세포는 종종 고형 종양, 예를 들면, 육종 또는 암종을 포함한다. 육종은 포상횡문근육종, 포상연부육종, 범랑모세포종, 혈관육종, 연골육종, 척삭종, 투명세포육종, 탈분화 지방육종, 테스모이드, 결합조직성소원형세포종, 배아형횡문근육종, 상피섬유육종, 유상피 혈관내피종, 상피모양육종, 감각신경모세포종, 유잉육종, 신장 횡문근종양, 골외 점액성 연골육종, 골외 골육종, 섬유육종, 거대세포종양, 주피세포종, 영아섬유육종, 염증성 근섬유아세포종, 카포시육종, 골육종, 지방 육종, 뼈 지방 육종, 악성섬유성 조직구종, 뼈의 악성섬유성 조직구종, 악성 간엽세포종, 악성 말초신경집종양, 중간엽연골육종, 점액섬유육종, 점액모양 지방육종, 근염증성 섬유성 육종, 골육종, 골막주위의 골육종, 골막성 골육종, 다형성의 지방육종, 다형태횡문근육종, 골격외 유잉종양, 횡문근육종, 원형세포 지방육종, 소세포 골육종, 고립성 섬유성 종양, 활막육종, 및 혈관확장 골육종을 포함한다. 암종은 선암, 편평세포암종, 샘편평상피암종, 퇴형성암, 대세포암종, 소세포암종, 항문암, 충수암, 담도암, 방광암, 뇌종양, 유방암, 자궁경부암, 대장암, 원발부위 불명암, 식도암, 안종양, 원발성 나팔관암, 소화기암, 신장암, 간암, 폐암, 수모세포종, 악성 흑색종, 구강암, 난소암, 췌장암, 부갑상선암, 음경종양, 뇌하수체종양, 전립선암, 직장암, 피부암, 위암, 고환암, 인후암, 갑상선암, 자궁암, 질암, 및 외음부암을 포함한다. 경우에 따라서 본원에 사용되는 암은 포도막 흑색종, 중피종, 식도암, 간암, 유방암, 간세포암종, 폐 선암종, 신경교종, 대장암, 결장암, 위암, 수모세포종, 난소암, 식도 편평세포암, 육종, 유잉육종, 두경부암, 전립선암, 및 뇌수막종을 들 수 있다.
- [144]
- [145] 암은 또한 비고형 종양, 예를 들면, 혈액암을 포함하며, 상기 암세포는 골수로부터 유래된다. 혈액암은 백혈병, 림프종, 골수종, 비호지킨림프종, 호지킨림프종, T-세포 악성 종양, 또는 B-세포 악성종양을 포함한다. 특히, T-세포 악성 종양

은 달리 분류되지 않는 성숙 T-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 혈관면역모세포 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 아구성 자연살해세포 림프종, 혈소판 감마-델타 T-세포 림프종, 및 림프모구림프종을 포함한다. B-세포 악성 종양은 만성림프구백혈병, 소림프구 림프종, 소포림프종, 미만성거대 B-세포 림프종, 외투세포림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 두경부 종양, 림프절 변연부 B-세포 림프종, 버킷림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종, 면역성대세포 림프종, 전구 B-림프성 림프종, 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종, 비성의 주변영역 림프종, 형질세포 골수종, 형질세포종, 혈관 내 큰 B-세포 림프종, 원발 삼출 림프종, 또는 림프종모양 육아종증을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[146]

[147] 경우에 따라서, 재발 또는 난치암을 포함하며, 상기 암은 고형 종양이다. 재발 또는 난치암은 선암, 편평상피암, 선편평상피암, 역형성암종, 대세포암종, 소세포암종, 담도암, 방광암, 뇌 종양, 유방암, 자궁경부암, 대장암, 식도암, 안종양, 원발성 나팔관암, 신장암, 간암, 폐암, 수모세포종, 악성 흑색종, 구강암, 난소암, 췌장암, 음경암, 뇌하수체종양, 전립선암, 직장암, 피부암, 위암, 고환암, 인후암, 갑상선암, 자궁암, 질암, 및 외음부암을 포함한다.

[148]

[149] 본 발명의 용어 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[150]

[151] 본 발명의 약학적 조성물은 표준 약학적 실시예 따라 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 이들 제형은 유효성분 이외에 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 희석액 등의 첨가물을 함유할 수 있다.

[152]

[153] 적당한 담체로는 예를 들어, 생리식염수, 폴리에틸렌글리콜, 에탄올, 식물성 오일 및 아이소프로필미리스테이트 등이 있고, 희석액으로는 예를 들어 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 화합물들은 주사 용액의 제조에 통상적으로 사용되는 오일, 프로필렌글리콜 또는 다른 용매에 용해시킬 수 있다. 또한, 국소 작용을 위해 본 발명의 화합물을 연고나 크림으로 제형화할 수 있다.

[154]

[155] 본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물의 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물을 1일 0.0001 내지 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.001 내지 100 mg/kg(체중)으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다.

[156]

[157] 투여 방법에 따라, 상기 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 0.001 내지 99 중량%, 바람직하게는 0.01 내지 60 중량% 함유할 수 있다.

[158]

[159] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 쥐, 생쥐, 가축 및 인간 등을 비롯한 포유 동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들어, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

발명의 효과

[160] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암 또는 종양의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[161] 도 1은 실험예 3의 결과를 나타낸 것으로, 실시간 PCR을 사용하는 실시예 1의 TEAD 타겟 유전자 2종에 대한 발현 조절 성질을 도시한 것이다.

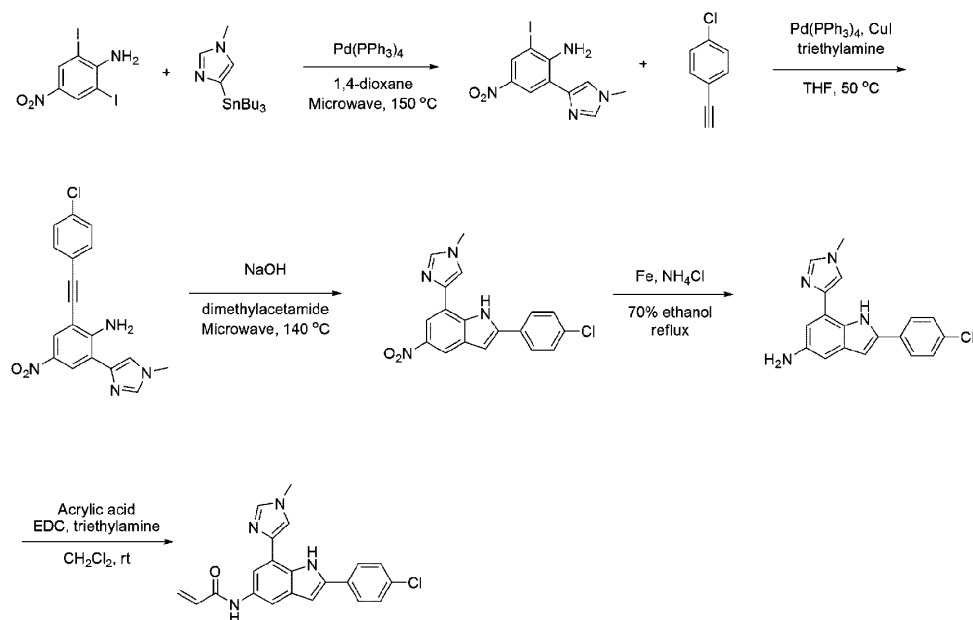
발명의 실시를 위한 형태

[162] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[163]

[164] 실시예 1: N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[165]



[166]

[167] (단계 1)

[168] Sealed tube에 2,6-디아이오도-4-니트로아닐린(2.56 mmol, 1 g, 1.0 eq)을 1,4-디옥산(10 mL)으로 녹였다. 1-메틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸(2.56 mmol, 0.95 g, 1.0 eq), Pd(PPh₃)₄(0.25 mmol, 0.29 g, 0.1 eq)를 차례로 가한 뒤 마이크로웨이브 반응기로 150°C에서 1시간 반응시켰다. 반응 완결 후 에틸 아세테이트, 염화 암모니움 수용액으로 추출, 농축 후 삼차-부틸 메틸 에테르로 고체화하여 2-아이오도-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-니트로아닐린(0.57 g, 수율: 64%)을 얻었다.

[169]

[170] (단계 2)

[171] 2-아이오도-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-니트로아닐린(0.58 mmol, 0.2 g, 1.0 eq), Pd(PPh₃)₄(0.058 mmol, 0.067 g, 0.1 eq), 요오드화구리(0.03 mmol, 0.0057 g, 0.05 eq), 트리에틸아민(1.7 mmol, 0.24 mL, 2.9 eq), 테트라하이드로퓨란(2 mL)을 차례로 가한 후 질소 대기 하에 초음파 탈기를 10분간 진행하였다. 1-클로로-4-에티닐벤젠(0.69 mmol, 0.094 g, 1.2 eq)을 가하고 50°C에서 2시간 반응시켰다. 반응 완결 후 에틸 아세테이트, 염화 암모니움 수용액으로 추출, 농축 후 삼차-부틸 메틸 에테르로 고체화하여 2-((4-클로로페닐)에티닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-니트로아닐린(0.14 g, 수율: 68%)을 얻었다.

[172]

[173] (단계 3)

[174] 2-((4-클로로페닐)에티닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-니트로아닐린(0.39 mmol, 0.14 g, 1.0 eq), 수산화나트륨(1.95 mmol, 0.078 g, 5.0 eq), 디메틸아세트아미드(10 mL)를 마이크로웨이브 바이알에 차례로 가한 후 150°C에서 15분 반응시켰다. 반응 완결 후 에틸 아세테이트, 염화 암모니움 수용액으로 추출, 농축 후 삼차-부틸 메틸 에테르로 고체화하여 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-니트로-1H-인돌(0.079 g, 수율: 57%)을 얻었다.

[175]

[176] (단계 4)

[177] 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-니트로-1H-인돌 (0.22 mmol, 0.079 g, 1.0 eq), 철 (1.0 mmol, 0.055 g, 4.54 eq), 염화 암모니움 (0.22 mmol, 0.012 g, 1.0 eq), 70% 에탄올 10 mL (에탄올: 증류수=7:3(v:v)) 차례로 가하였다. 반응물을 60°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 완결 후 철, 에탄올 제거 후, 염화 암모니움 수용액으로 추출, 농축하여 분리 정제없이 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-아민을 다음 반응에 사용하였다.

[178]

[179] (단계 5)

[180] 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-아민 (0.1 mmol, 0.032 g, 1.0 eq), N-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (0.3 mmol, 0.057 g, 3.0 eq), 디클로로메탄 1 mL을 플라스크에 차례로 가하였

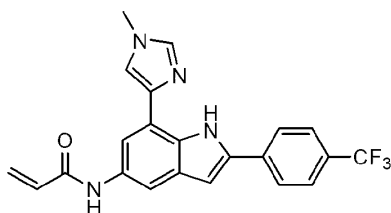
다. 트리에틸아민 0.05 mL, 아크릴산 (0.12 mmol, 0.0086 mL, 1.2 eq)을 가한 후 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응 완결 후 디클로로메탄을 제거하고, 컬럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(9.4 mg, 수율: 25%)을 얻었다.

[181] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.14 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.24-7.25 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 16.0$, 1H), 6.33-6.26 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 12.0$, 1H), 3.79 (s, 3H)

[182]

[183] 실시예 2: N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[184]



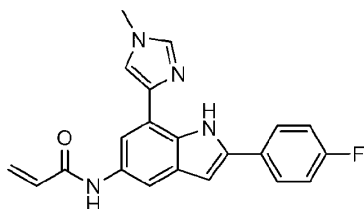
[185] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-트리플루오로메틸-4-에티닐벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 (8.6 mg, 수율: 21%)을 얻었다.

[186] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.28 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 12.0$, 1H), 6.32-6.27 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 8.0$, 1H), 3.80 (s, 3H).

[187]

[188] 실시예 3: N-(2-(4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[189]



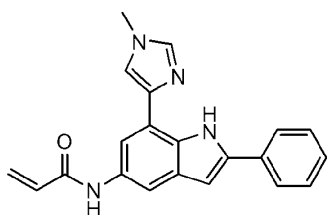
[190] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-4-플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.6 mg, 수율: 21%)을 얻었다.

[191] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.13 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[192]

[193] 실시예 4: N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드의 제조

[194]



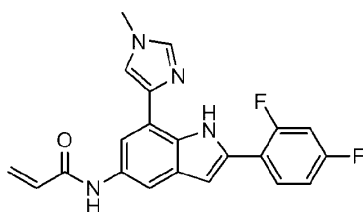
[195] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 에티닐벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(11.9 mg, 수율: 35%)을 얻었다.

[196] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.13 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[197]

[198] 실시예 5: N-(2-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[199]

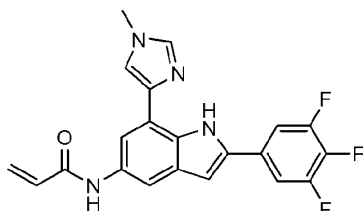


[200] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-2,4-디플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.0 mg, 수율: 16%)을 얻었다.

[201] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.48 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.88 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.27 (td, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

[202] 실시예 6: N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[203]



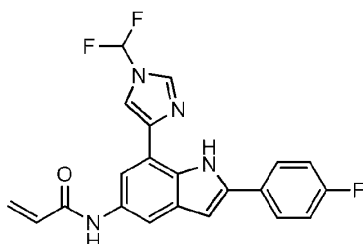
[204] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 5-에티닐-1,2,3-트리플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 (17.8 mg, 수율: 45%)을 얻었다.

[205] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.21 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61-7.60 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

[206]

[207] 실시예 7: **N-(7-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드**의 제조

[208]



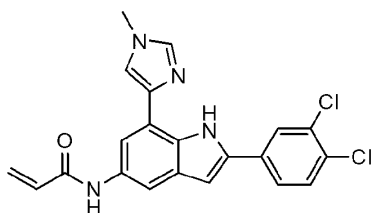
[209] 실시예 1의 단계 1에서 1-메틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸 대신 1-(디플루오로메틸)-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸을 사용하고, 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-4-플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(9.1 mg, 수율: 23%)을 얻었다.

[210] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 3H), 7.94 (CHF_2 , t, J = 60 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 11.3 Hz, 1H).

[211]

[212] 실시예 8: **N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드**의 제조

[213]



[214] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1,2-디클로로-4-에티닐벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.5 mg, 수율: 9%)을 얻었다.

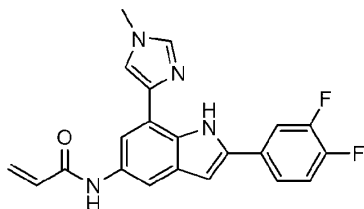
[215] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71

(s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[216]

[217] 실시예 9: N-(2-(3,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[218]



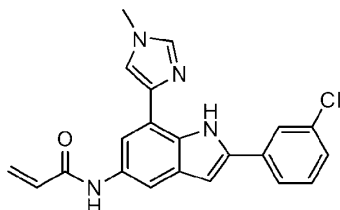
[219] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1,2-디플루오로-4-에티닐벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(2.0 mg, 수율: 5%)을 얻었다.

[220] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

[221]

[222] 실시예 10: N-(2-(3-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[223]



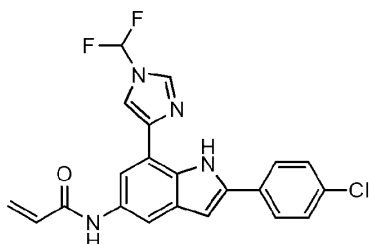
[224] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-클로로-3-에티닐벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(11.6 mg, 수율: 31%)을 얻었다.

[225] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.16 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 3H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[226]

[227] 실시예 11: N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[228]



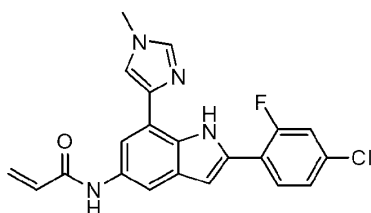
[229] 실시예 1의 단계 1에서 1-메틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸 대신 1-(디플루오로메틸)-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(9.0 mg, 수율: 22%)을 얻었다.

[230] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (CHF_2 , t, J = 60.0 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.83-5.67 (m, 1H).

[231]

[232] 실시예 12: N-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[233]



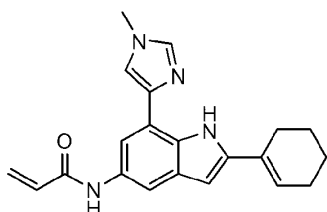
[234] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에틸닐벤젠 대신 4-클로로-1-에틸닐-2-플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(4.5 mg, 수율: 11%)을 얻었다.

[235] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.00 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90-7.89 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 11.5, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

[236]

[237] 실시예 13: N-(2-사이클로헥세닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드의 제조

[238]



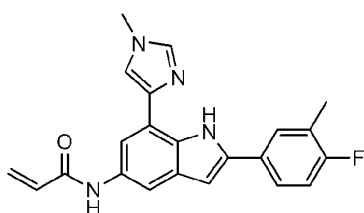
[239] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐사이클로헥스-1-엔을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(11.0 mg, 수율: 32%)을 얻었다.

[240] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.53-6.41 (m, 2H), 6.25 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 5.72 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.44-2.46 (m, 2H), 2.25-2.26 (m, 2H), 1.75-1.77 (m, 2H), 1.66-1.68 (m, 2H).

[241]

[242] 실시예 14: N-(2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[243]



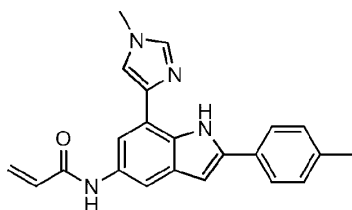
[244] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 4-에티닐-1-플루오로-2-메틸벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.0 mg, 수율: 16%)을 얻었다.

[245] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.79-5.69 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

[246]

[247] 실시예 15: N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(p-톨릴)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[248]



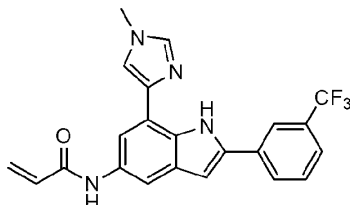
[249] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-4-메틸벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(3.3 mg, 수율: 9%)을 얻었다.

[250] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.13 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74-7.66 (m, 4H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

[251]

[252] 실시예 16: N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[253]



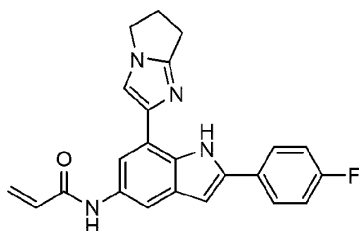
[254] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-3-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 (3.2 mg, 수율: 8%)을 얻었다.

[255] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.23 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 17.0, 10.5$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[256]

[257] 실시예 17: N-(7-(6,7-디하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-일)-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[258]



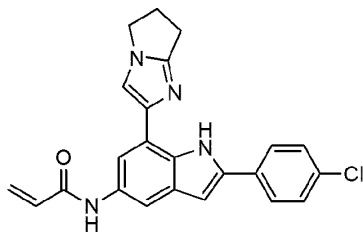
[259] 실시예 1의 단계 1에서 1-메틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸 대신 1,2-(트리부틸스타닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸을 사용하고, 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-4-플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 (6.9 mg, 수율: 18%)을 얻었다.

[260] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.92-7.79 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.49 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 2.98-2.87 (m, 2H), two protons were missing due to overlapping.

[261]

[262] 실시예 18: N-(2-(4-클로로페닐)-7-(6,7-디하이드로-5H-피롤로[1,2-a]이미다졸-2-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[263]



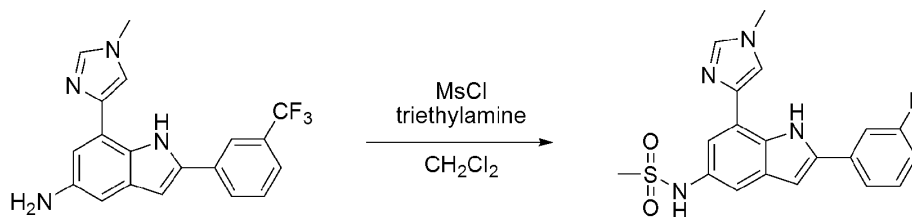
[264] 실시예 1의 단계 1에서 1-메틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸 대신 2-(트리부틸스타닐)-6,7-디하이드로-5H-피롤[1,2-a]이미다졸을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.8 mg, 수율: 17%)을 얻었다.

[265] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H), two protons were missing due to overlapping.

[266]

[267] 실시예 19: N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-일)메탄술폰아미드의 제조

[268]



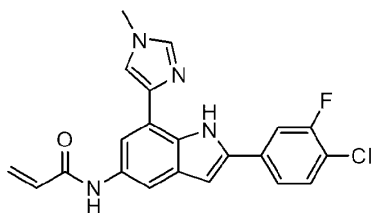
[269] 7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-아민 (0.1 mmol, 0.035 g, 1.0 eq)을 디클로로메탄(1 mL)으로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 트리에틸아민(0.15 mmol, 0.015 g, 1.5 eq), 염화메탄술폰(0.11 mmol, 0.012 g, 1.1 eq)를 차례로 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 반응시켰다. 반응 완결 후 디클로로메탄을 제거하고, 컬럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(15.0 mg, 수율: 35%)을 얻었다.

[270] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.21 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

[271]

[272] 실시예 20: N-(2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[273]



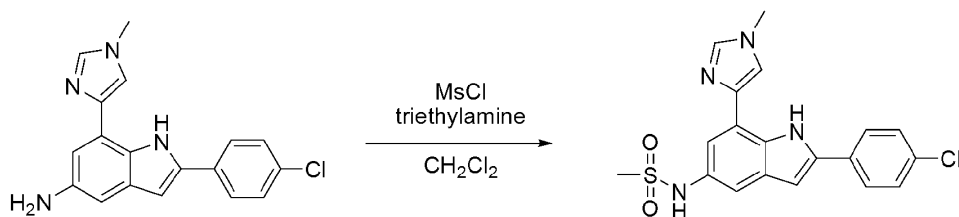
[274] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-클로로-4-에티닐-2-플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 (16.2 mg, 수율: 39%)을 얻었다.

[275] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.13 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.5 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

[276]

[277] 실시예 21: N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)메탄술폰아미드의 제조

[278]



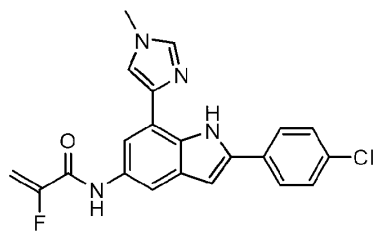
[279] 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-아민 (0.1 mmol, 0.032 g, 1.0 eq)을 디클로로메탄(1 mL)으로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 트리에틸아민 (0.15 mmol, 0.015 g, 1.5 eq), 염화메탄술폰닐(0.11 mmol, 0.012 g, 1.1 eq)를 차례로 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 반응시켰다. 반응 완결 후 디클로로메탄을 제거하고, 컬럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(19.8 mg, 수율: 49%)을 얻었다.

[280] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.25(s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz 1H), 3.80 (s, 3H), 2.92 (s, 3H).

[281]

[282] 실시예 22: N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-플루오로아크릴아미드의 제조

[283]



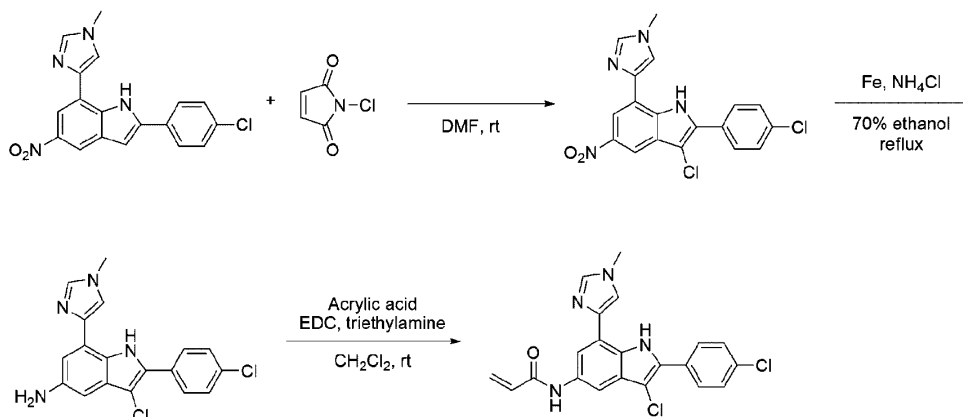
[284] 실시예 1의 단계 5에서 아크릴산 대신 2-플루오로아크릴산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(6.1 mg, 수율: 15%)을 얻었다.

[285] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.23 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 48.0, 3.5 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 5.5, 3.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[286]

[287] 실시예 23: (N-(3-클로로-2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[288]



[289]

[290] (단계 1)

[291] 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-니트로-1H-인돌(0.28 mmol, 0.1 g, 1.0 eq)을 디메틸포름아미드(1 mL)로 녹였다. N-클로로숙신산이미드(0.31 mmol, 0.041 g, 1.1 eq)를 가한 뒤 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응 완결 후 증류수를 첨가, 고체를 여과하여 3-클로로-2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-니트로-1H-인돌(0.060 g, 수율: 55%)을 얻었다.

[292]

[293] (단계 2)

[294] 3-클로로-2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-니트로-1H-인돌(0.15 mmol, 0.060 g, 1.0 eq), 철(1.5 mmol, 0.083 g, 1.0 eq), 염화 암모니움(0.15 mmol, 0.008 g, 1.0 eq), 70% 에탄올(10 mL; 에탄올: 증류수=7:3(v:v))을 차례로 가한 후, 반응물을 80°C에서 4시간 반응시켰다. 반응 완결 후, 철, 에탄올을 제거한 후, 염화 암모니움 수용액으로 추출, 농축하여 분리 정제없이 3-클로로-2-(4-클로

로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-아민을 다음 반응에 사용하였다.

[295]

[296] (단계 3)

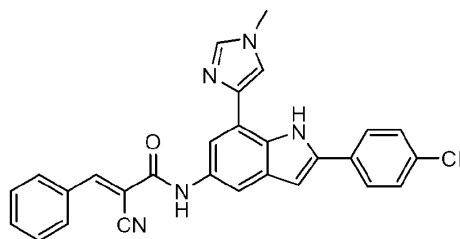
[297] 3-클로로-2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-아민(0.1 mmol, 0.035 g, 1.0 eq), N-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.2 mmol, 0.038 g, 2.0 eq), 디클로로메탄(1 mL)을 플라스크에 차례로 가하였다. 트리에틸아민(0.2 mL), 아크릴산(0.1 mmol, 0.0072, 1.0 eq)을 가한 후 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응이 완결 후 디클로로메탄을 제거하고, 컬럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(3.7 mg, 수율: 9%)을 얻었다.

[298] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.20 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 6.48 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

[299]

[300] 실시예 24: (E)-N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-시아노-3-페닐아크릴아미드의 제조

[301]



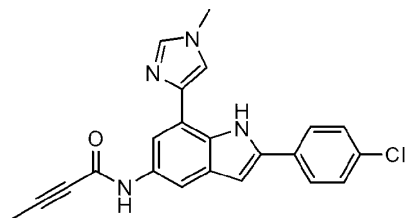
[302] 실시예 1의 단계 5에서 아크릴산 대신 (E)-2-시아노-3-페닐아크릴산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(19.8 mg, 수율: 41%)을 얻었다.

[303] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.25 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.99-7.97(m, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 3H), 7.46-7.42 (m, 5H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

[304]

[305] 실시예 25: N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)부트-2-인아미드의 제조

[306]



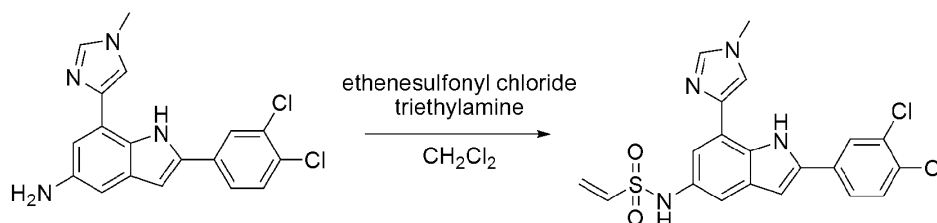
[307] 실시예 1의 단계 5에서 아크릴산 대신 부트-2-이노익산을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(15.4 mg, 수율: 39%)을 얻었다.

[308] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.19 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[309]

[310] 실시예 26: N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)에텐술폰아미드의 제조

[311]



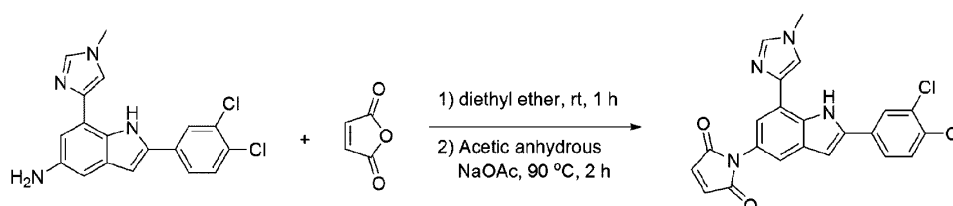
[312] 2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-아민(0.1 mmol, 0.036 g, 1.0 eq)을 디클로로메탄(1 mL)으로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. 트리에틸아민(0.15 mmol, 0.015 g, 1.5 eq), 염화에텐술폰(0.11 mmol, 0.014 g, 1.1 eq)를 차례로 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 반응시켰다. 반응 완결 후 디클로로메탄을 제거하고, 컬럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(21.1 mg, 수율: 51%)을 얻었다.

[313] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.20 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 3H), 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 16.0, 9.5 Hz, 1H), 6.02-5.95 (m, 2H), 3.80 (s, 3H).

[314]

[315] 실시예 27: (1-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)-1H-피롤-2,5-디온의 제조

[316]



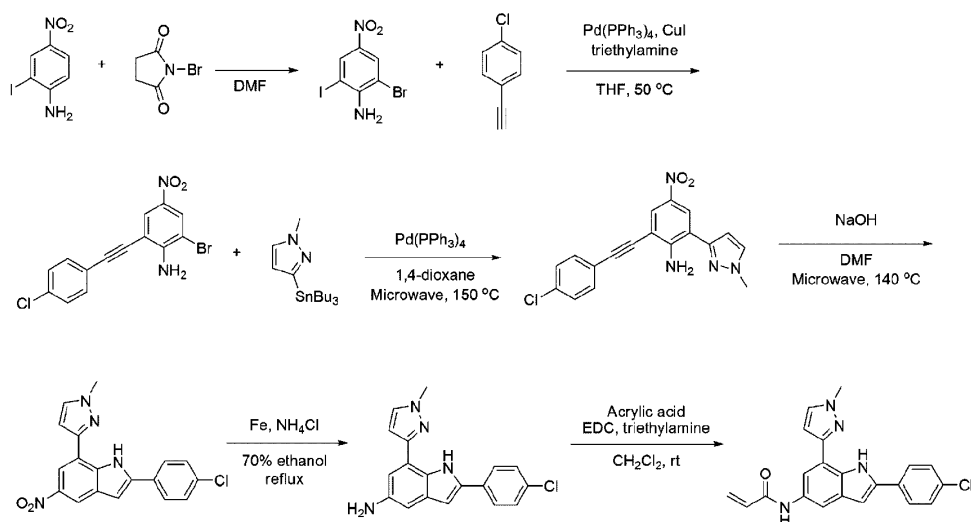
[317] Sealed tube에 2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-아민(0.1 mmol, 0.036 g, 1.0 eq), 디에틸에테르(0.3 mL) 및 무수말레인산(0.1 mmol, 0.0098 g, 1.0 eq)을 차례로 가한 후 실온에서 1시간 반응시켰다. 반응 완결 후 디에틸에테르를 제거하였다. 농축 잔사에 아세트산 나트륨(0.05 mmol, 0.0041 g, 0.5 eq), 아세트산 무수물(0.3 mL)을 가한 후 90°C에서 2시간 반응시켰다. 반응 완결 후 탄산칼륨 수용액과 에틸 아세테이트로 추출, 농축, 컬럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(8.9 mg, 수율: 20%)을 얻었다.

[318] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

[319]

[320] 실시예 28: N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[321]



[322]

[323] (단계 1)

[324] 2-아이오도-4-니트로아닐린(37.8 mmol, 10 g, 1.0 eq)을 디메틸포름아미드(74 mL)로 녹인 후 0°C로 냉각하였다. N-브로모숙신산이미드(41.6 mmol, 7.4 g 1.1 eq)를 가한 후 실온에서 5시간 반응시켰다. 반응 완결 후 증류수(50 mL)를 가하고 10분간 교반하였다. 노란색 고체를 여과하여 2-브로모-6-아이오도-4-니트로아닐린 (10 g, 수율: 77%)을 얻었다.

[325]

[326] (단계 2)

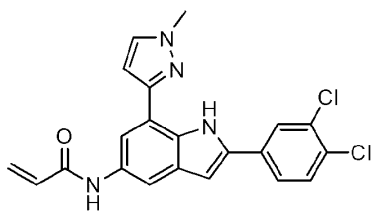
[327] 2-브로모-6-아이오도-4-니트로아닐린(1.44 mmol, 0.5 g, 1.0 eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.072 mmol, 0.083 g, 0.05 eq), 요오드화구리(0.14 mmol, 0.026 g, 0.1 eq), 트리에틸아민(4.32 mmol, 0.6 mL, 3.0 eq), 테트라하이드로퓨란(10 mL)을 차례로 가한 후 질소 대기하에 초음파 탈기를 10분간 진행하였다. 1-클로로-4-에티닐벤젠(1.59 mmol, 0.21 g, 1.1 eq)을 가하고 40°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 완결 후 에틸 아세테이트, 염화 암모니움 수용액으로 추출, 농축 후 삼차-부틸 메틸 에테르로 고체화하여 2-브로모-6-((4-클로로페닐)에티닐)-4-니트로아닐린 (0.3 g, 수율: 59%)을 얻었다.

[328]

[329] (단계 3)

- [330] Sealed tube에 2-브로모-6-((4-클로로페닐)에티닐)-4-니트로아닐린(0.77 mmol, 0.3 g, 1.0 eq)을 1,4-디옥산(10 mL)으로 녹였다. 1-메틸-3-(트리부틸스타닐)-1H-피라졸(1.0 mmol, 0.37 g, 1.3 eq), Pd(PPh₃)₄(0.077 mmol, 0.088 g, 0.1 eq)를 차례로 가한 뒤 마이크로웨이브 반응기로 150°C에서 1시간 반응시켰다. 반응 완결 후 에틸 아세테이트, 염화 암모니움 수용액으로 추출, 농축 후 삼차-부틸 메틸 에테르로 고체화하여 2-((4-클로로페닐)에티닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-니트로아닐린(0.14 g, 수율: 51%)을 얻었다.
- [331]
- [332] (단계 4)
- [333] 2-((4-클로로페닐)에티닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-니트로아닐린(0.39 mmol, 0.14 g, 1.0 eq), 수산화나트륨(1.81 mmol, 0.072 g, 4.6 eq), 디메틸포름아미드(10 mL)를 마이크로웨이브 바이알에 차례로 가한 후 150°C에서 20분 반응시켰다. 반응 완결 후 에틸 아세테이트, 염화 암모니움 수용액으로 추출, 농축 후 삼차-부틸 메틸 에테르로 고체화하여 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-니트로-1H-인돌(0.1 g, 수율: 72%)을 얻었다.
- [334]
- [335] (단계 5)
- [336] 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-yl)-5-니트로-1H-인돌(0.28 mmol, 0.1 g, 1.0 eq), 철(2.8 mmol, 0.15 g, 1.0 eq), 염화 암모니움(0.28 mmol, 0.014 g, 1.0 eq), 70% 에탄올(5 mL; 에탄올: 증류수=7:3(v:v)) 차례로 가하였다. 반응물을 70°C에서 3시간 반응시켰다. 반응 완결 후, 철, 에탄올 제거 후, 염화 암모니움 수용액으로 추출, 농축하여 분리 정제없이 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-5-아민을 다음 반응에 사용하였다.
- [337]
- [338] (단계 6)
- [339] 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-5-아민(0.1 mmol, 0.032 g, 1.0 eq), N-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.2 mmol, 0.038 g, 2.0 eq), 디클로로메탄(1 mL)을 플라스크에 차례로 가하였다. 트리에틸아민(0.1 mL), 아크릴산(0.11 mmol, 0.0079 g, 1.1 eq)을 가한 후 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응 완결 후 디클로로메탄을 제거하고, 컬럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(9.0 mg, 수율: 25%)을 얻었다.
- [340] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).
- [341]
- [342] 실시예 29: N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[343]



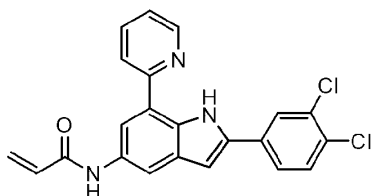
[344] 실시예 28의 단계 2에서, 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1,2-디클로로-4-에티닐벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 28과 동일한 방법으로 표제 화합물(14.8 mg, 수율: 36%)을 얻었다.

[345] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89-7.88 (m, 2H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.48 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.31-6.24 (m, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 4.06 (s, 3H).

[346]

[347] 실시예 30: N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(피리딘-2-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[348]



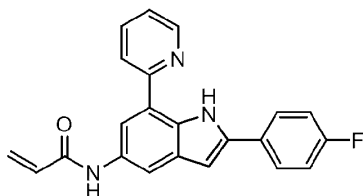
[349] 실시예 28의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1,2-디클로로-4-에티닐벤젠을 사용하고, 실시예 28의 단계 3에서 1-메틸-3-(트리부틸스타닐)-1H-피라졸 대신 2-(트리부틸스타닐)피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 28과 동일한 방법으로 표제 화합물(11.4 mg, 수율: 28%)을 얻었다.

[350] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.50 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 10.1 Hz, 1H).

[351]

[352] 실시예 31: N-(2-(4-플루오로페닐)-7-(피리딘-2-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[353]



[354] 실시예 28의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-4-플루오로벤젠을 사용하고, 실시예 28의 단계 3에서 1-메틸-3-(트리부틸스타닐)-1H-피라졸 대

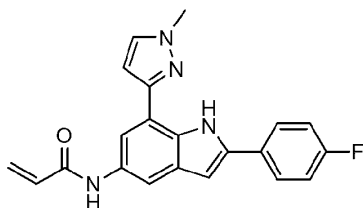
신 2-(트리부틸스타닐)피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 28과 동일한 방법으로 표제 화합물(9.6 mg, 수율: 27%)을 얻었다.

[355] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 5H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H).

[356]

[357] 실시예 32: N-(2-(4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-pyrazol-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[358]



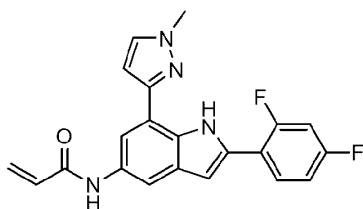
[359] 실시예 28의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-4-플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 28과 동일한 방법으로 표제 화합물(7.9 mg, 수율: 22%)을 얻었다.

[360] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.73 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.79-5.71 (m, 1H), 4.06 (s, 3H).

[361]

[362] 실시예 33: N-(2-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[363]



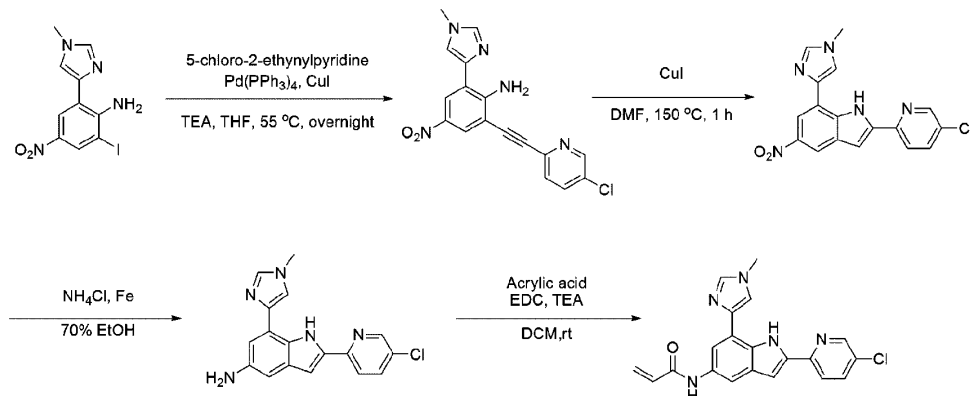
[364] 실시예 28의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-2,4-디플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 28과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.6 mg, 수율: 23%)을 얻었다.

[365] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.27 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

[366]

[367] 실시예 34: N-(2-(5-클로로피리딘-2-일)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[368]



[369]

[370] (단계 1)

[371] Sealed tube에 2-아이오도-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-니트로아닐린(1.5 mmol, 0.52 g, 1.0 eq)를 THF(2.5 mL), 및 TEA(2.5 mL)에 녹인 후 Pd(PPh₃)₄(0.15 mmol, 173.3 mg, 0.1 eq), CuI(0.15 mmol, 28.6 mg, 0.1 eq)을 넣은 후 5-클로로-2-에티닐피리딘(3.0 mmol, 0.41 g, 2.0 eq)을 넣고 55°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 완결 후 온도를 실온으로 낮추었다. 삼차-부틸 메틸 에테르 (5 mL)을 넣고 고체를 여과하여 2-((5-클로로피리딘-2-일)에티닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-니트로아닐린(0.49 g, 수율: 92%)을 얻었다.

[372]

[373] (단계 2)

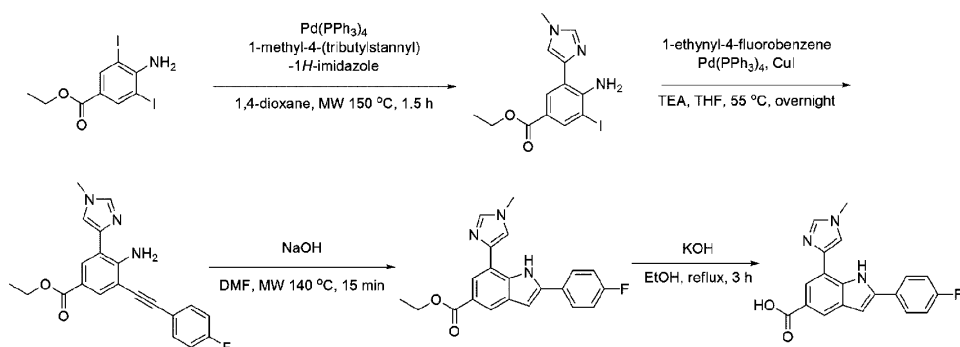
[374] Sealed tube에 2-((5-클로로피리딘-2-일)에티닐)-6-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-니트로아닐린(1.4 mmol, 0.48 g, 1.0 eq)을 DMF(7.0 mL)에 녹인 후 CuI(0.14 mmol, 26.7 mg, 0.1 eq)을 넣고 150°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 완결 후 온도를 실온으로 낮추었다. 포화 소듐 클로라이드 수용액과, 에틸 아세테이트로 추출, 농축 후 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 2-(5-클로로피리딘-2-일)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-니트로-1H-인돌(0.22 g, 수율: 44%)을 얻었다. 단계 3, 4는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 표제 화합물(12.8 mg, 수율: 31%)을 얻었다.

[375] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.40 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 16.0, 1.5 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).

[376]

[377] 실시예 35: 2-(4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산의 제조

[378]



[379]

[380] (단계 1)

[381] Sealed tube에 에틸-4-아미노-3,5-다이오도벤조에이트(2.0 mmol, 0.83 g, 1.0 eq)를 1,4-디옥산(10 mL)에 녹인 후 1-메틸-4-(트리부틸스테닐릴)-1H-이미다졸(2.1 mmol, 0.78 g, 1.05 eq), Pd(PPh₃)₄(0.4 mmol, 0.46 g, 0.2 eq)를 차례로 가한 후 마이크로웨이브 반응기로 140°C에서 1.5시간 동안 반응시켰다. 반응 완결 후 용매를 제거하고, 얻어진 농축잔사를 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 에틸 4-아미노-3-아이오도-5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조에이트(0.32 g, 수율: 44%)를 얻었다.

[382]

[383] (단계 2)

[384] Sealed tube에 에틸 4-아미노-3-아이오도-5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조에이트(0.5 mmol, 186 mg, 1.0 eq)를 테트라하이드로퓨란(0.8 mL)에 녹인 후 1-에티닐-4-플루오르벤젠(0.8 mmol, 96 mg, 1.6 eq), Pd(PPh₃)₄(0.05 mmol, 58 mg, 0.1 eq), CuI(0.03 mmol, 4.8 mg, 0.05 eq), 트리에틸아민(0.8 mL)을 넣고 55°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 완결 후 온도를 실온으로 낮추었다. 물(10 mL), 에틸 아세테이트(5 mL)을 넣고 유기층으로 목적 화합물을 추출, 건조, 그리고 농축하여 에틸 4-아미노-3-((4-플루오르페닐)에티닐)-5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조에이트(0.15 g, 수율: 81%)를 얻었다.

[385]

[386] (단계 3)

[387] Sealed tube에 에틸 4-아미노-3-((4-플루오르페닐)에티닐)-5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조에이트(0.4 mmol, 0.15 g, 1.0 eq)를 디메틸아세트아미드(2 mL)에 넣고 녹인 후 수산화나트륨(2.0 mmol, 80 mg, 5.0 eq)을 넣고 마이크로웨이브 반응기로 140°C에서 15분 동안 반응시켰다. 포화 소듐 클로라이드 수용액(50 mL), 에틸 아세테이트(15 mL)을 넣고 추출하고, 얻어진 유기층을 건조 후 용매를 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 분리 정제하여 에틸 2-(4-플루오르페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트(70 mg, 수율: 48%)를 얻었다.

[388]

[389] (단계 4)

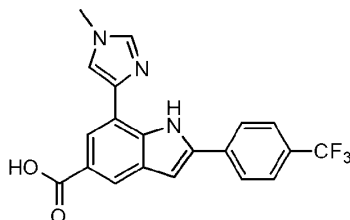
[390] Sealed tube에 에틸 2-(4-플루오르페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트(0.1 mmol, 0.036 g, 1.0 eq), 70% 에탄올(0.5 mL; 에탄올: 증류수 = 7:3(v:v)), 수산화칼륨(0.2 mmol, 11.2 mg, 2.0 eq)을 차례로 가한 후 2시간 동안 환류시켰다. 반응 완결 후 온도를 실온으로 낮추었다. 반응액에 아세트산(0.2 mL), 정제수(1 mL)을 넣고 생성된 고체를 여과하여 표제 화합물(21.5 mg, 수율: 19%)을 얻었다.

[391] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.79 (s, 3H).

[392]

[393] 실시예 36: 7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-카르복실산의 제조

[394]



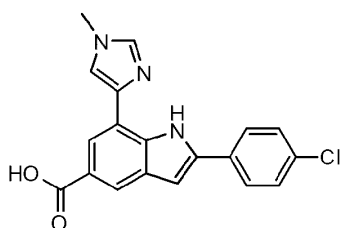
[395] 실시예 35의 단계 2에서 1-에티닐-4-플루오로벤젠 대신 1-에티닐-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 35와 동일한 방법으로 표제 화합물(21.5 mg, 수율: 56%)을 얻었다.

[396] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12-8.03 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[397]

[398] 실시예 37: 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산의 제조

[399]



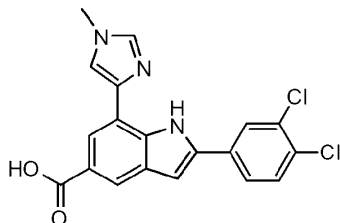
[400] 실시예 35의 단계 2에서 1-에티닐-4-플루오로벤젠 대신 1-클로로-4-에티닐벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 35와 동일한 방법으로 표제 화합물(8.6 mg, 수율: 24%)을 얻었다.

[401] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.50 (br, s, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[402]

[403] 실시예 38: 2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산의 제조

[404]



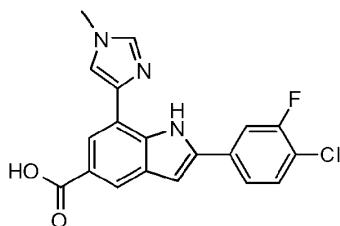
[405] 실시예 35의 단계 2에서 1-에티닐-4-플루오로벤젠 대신 1,2-디클로로-4-에티닐벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 35와 동일한 방법으로 표제 화합물(6.7 mg, 수율: 17%)을 얻었다.

[406] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.56 (br, s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[407]

[408] 실시예 39: 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산의 제조

[409]



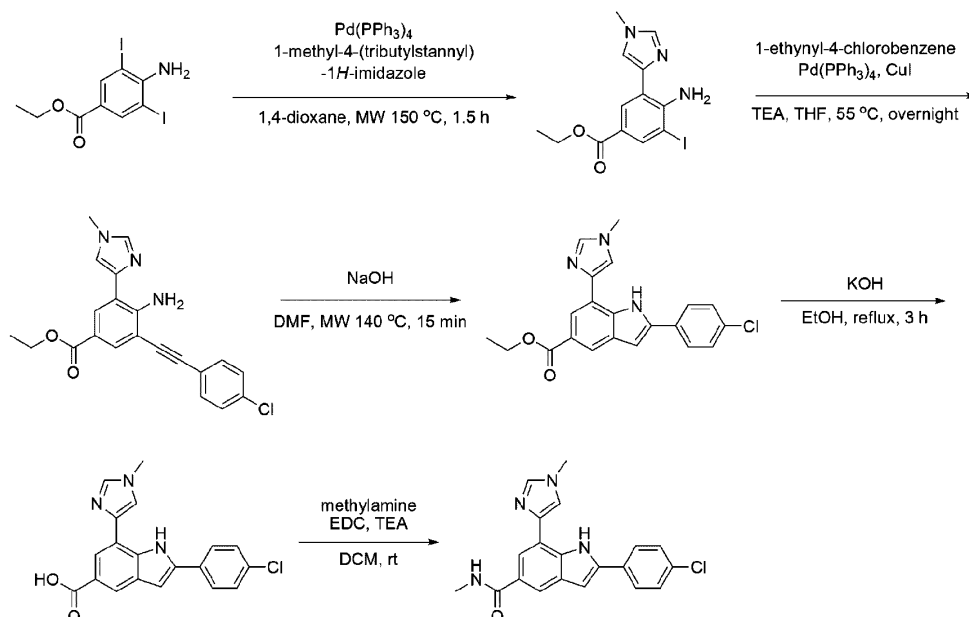
[410] 실시예 35의 단계 2에서 1-에티닐-4-플루오로벤젠 대신 1-클로로-4-에티닐-2-플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 35와 동일한 방법으로 표제 화합물(22.5 mg, 수율: 60%)을 얻었다.

[411] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.59 (br, s, 1H), 11.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

[412]

[413] 실시예 40: 2-(4-클로로페닐)-N-메틸-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실아미드의 제조

[414]



[415]

[416] (단계 1)

[417] Sealed tube에 에틸-4-아미노-3,5-다이오도벤조에이트(2.0 mmol, 0.83 g, 1.0 eq)를 1,4-디옥산(10 mL)에 녹인 후 1-메틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸(2.1 mmol, 0.78 g, 1.05 eq), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.4 mmol, 0.46 g, 0.2 eq)를 차례로 가한 후 마이크로웨이브 반응기로 140°C에서 1.5시간 동안 반응시켰다. 반응 완결 후 용매를 제거하고, 얻어진 농축잔사를 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 에틸 4-아미노-3-아이오도-5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조에이트(0.32 g, 수율: 44%)를 얻었다.

[418]

[419] (단계 2)

[420] Sealed tube에 에틸 4-아미노-3-아이오도-5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조에이트(0.5 mmol, 186 mg, 1.0 eq)를 테트라하이드로퓨란(0.8 mL)에 녹인 후 1-에티닐-4-클로로벤젠(0.8 mmol, 96 mg, 1.6 eq), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.05 mmol, 58 mg, 0.1 eq), CuI(0.03 mmol, 4.8 mg, 0.05 eq), 트리에틸아민(0.8 mL)을 넣고 55°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 완결 후 온도를 실온으로 낮추었다. 물(10 mL), 에틸 아세테이트(5 mL)을 넣고 유기층으로 목적 화합물을 추출, 건조, 그리고 농축하여 에틸 4-아미노-3-((4-클로로페닐)에티닐)-5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조에이트(0.16 g, 수율: 84%)를 얻었다.

[421]

[422] (단계 3)

[423] Sealed tube에 에틸 4-아미노-3-((4-클로로페닐)에티닐)-5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)벤조에이트(0.4 mmol, 0.15 g, 1.0 eq)을 디메틸아세트아미드(2 mL)에 넣

고 녹인 후 수산화나트륨(2.0 mmol, 80 mg, 5.0 eq)을 넣고 마이크로웨이브 반응기로 140°C에서 15분 동안 반응시켰다. 포화 소듐 클로라이드 수용액(50 mL), 에틸 아세테이트(15 mL)을 넣고 추출 후, 얻어진 유기층을 건조 후 용매를 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피 분리 정제하여 에틸 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트(81 mg, 수율: 53%)를 얻었다.

[424]

[425] (단계 4)

[426] Sealed tube에 에틸 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실레이트(0.2 mmol, 0.080 g, 1.0 eq), 70% 에탄올(0.5 mL; 에탄올: 증류수 = 7:3(v:v)), 수산화칼륨(0.2 mmol, 22.4 mg, 2.0 eq)을 차례로 가한 후 2시간 동안 환류시켰다. 반응 완결 후 온도를 실온으로 냉각하였다. 반응액에 아세트산(0.2 mL), 정제수(1 mL)을 넣고 생성된 고체를 여과하여 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산(36 mg, 수율: 51%)을 얻었다.

[427]

[428] (단계 5)

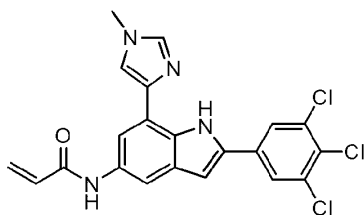
[429] 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산(0.1 mmol, 0.035 g, 1.0 eq), N-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(0.2 mmol, 0.038 g, 2.0 eq), 디클로로메탄(1 mL)을 플라스크에 차례로 가하였다. 트리에틸아민(0.1 mL), 아크릴산(0.11 mmol, 0.0079 g, 1.1 eq)을 가한 후 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응 완결 후 디클로로메탄을 제거하고, 컬럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(10.3 mg, 수율: 28%)을 얻었다.

[430] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.47 (s, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 3H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

[431]

[432] 실시예 41: N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3,4,5-트리클로로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[433]



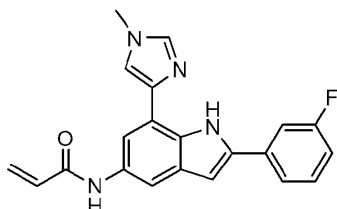
[434] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1,2,3-트리클로로-5-에티닐벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(16.8 mg, 수율: 19%)을 얻었다.

[435] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H).

[436]

[437] 실시예 42: N-(2-(3-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[438]



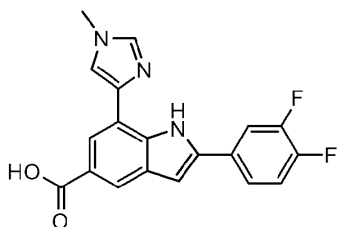
[439] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-3-플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(13.5 mg, 수율: 36%)을 얻었다.

[440] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.16 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.55 (dd, J = 8.0 Hz 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[441]

[442] 실시예 43: 2-(3,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산의 제조

[443]



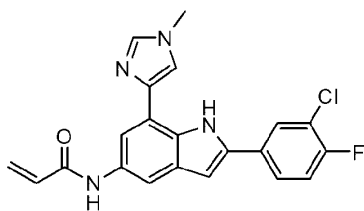
[444] 실시예 35의 단계 2에서 1-에티닐-4-플루오로벤젠 대신 4-에티닐-1,2-디플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 35와 동일한 방법으로 표제 화합물(23.4 mg, 수율: 74%)을 얻었다.

[445] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[446]

[447] 실시예 44: N-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[448]



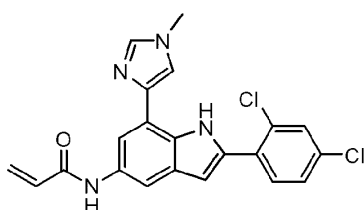
[449] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 2-클로로-4-에티닐-1-플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 (10.8 mg, 수율: 27%)을 얻었다.

[450] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.49 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[451]

[452] 실시예 45: N-(2-(2,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[453]



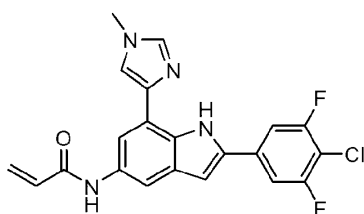
[454] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 2,4-디클로로-1-에티닐벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물 (12.0 mg, 수율: 27%)을 얻었다.

[455] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.50 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

[456]

[457] 실시예 46: N-(2-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[458]



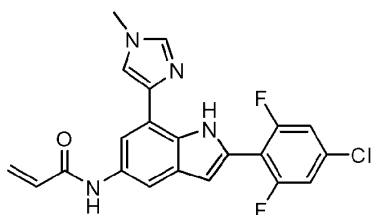
[459] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 2-클로로-5-에티닐-1,3-디플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(36.2 mg, 수율: 18%)을 얻었다.

[460] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89-7.88 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.49 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

[461]

[462] 실시예 47: N-(2-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[463]



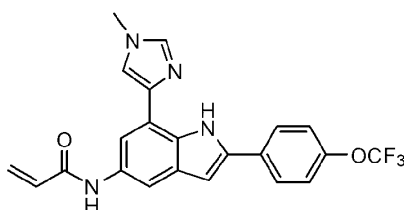
[464] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 5-클로로-2-에티닐-1,3-디플루오로벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(34.7 mg, 수율: 10%)을 얻었다.

[465] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.74 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

[466]

[467] 실시예 48: N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드

[468]



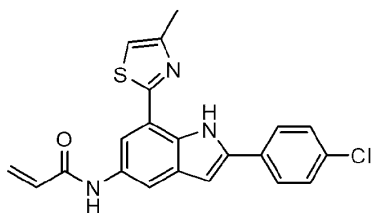
[469] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-4-(트리플루오로메톡시)벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(38.0 mg, 수율: 89%)을 얻었다.

[470] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.49 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[471]

[472] 실시예 49: N-(2-(4-클로로페닐)-7-(4-메틸싸이아졸-2-일)-1H-인돌-5-yl)아크릴아미드의 제조

[473]



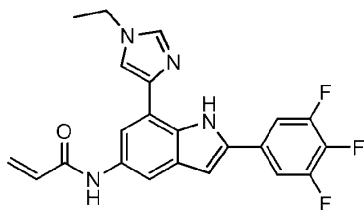
[474] 실시예 28의 단계 3에서 1-메틸-3-(트리부틸스타닐)-1H-피라졸 대신 4-메틸-2-(트리부틸스타닐)싸이아졸을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 28과 동일한 방법으로 표제 화합물(15.1 mg, 수율: 38%)을 얻었다.

[475] ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.36 - 6.23 (m, 1H), 5.81 - 5.71 (m, 1H), 2.60 (s, 3H).

[476]

[477] 실시예 50: N-(7-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[478]



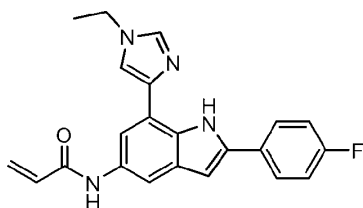
[479] 실시예 28의 단계 2에서 1-클로로-4-에틸닐벤젠 대신 5-에틸닐-1,2,3-트리플루오로벤젠을 사용하고, 실시예 28의 단계 3에서 1-메틸-3-(트리부틸스타닐)-1H-피라졸 대신 1-에틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 28과 동일한 방법으로 표제 화합물(15.0 mg, 수율: 36%)을 얻었다.

[480] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 6.74 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 16.8, 10.2$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[481]

[482] 실시예 51: N-(7-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드의 제조

[483]



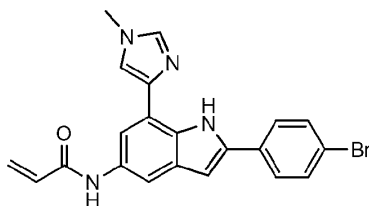
[484] 실시예 28의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-에티닐-4-플루오로벤젠을 사용하고, 실시예 28의 단계 3에서 1-메틸-3-(트리부틸스타닐)-1H-피라졸 대신 1-에틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 28과 동일한 방법으로 표제 화합물(25.2 mg, 수율: 66%)을 얻었다.

[485] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 4H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[486]

[487] 실시예 52: N-(2-(4-브로모페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-yl)아크릴아미드의 제조

[488]



[489] 실시예 1의 단계 2에서 1-클로로-4-에티닐벤젠 대신 1-브로모-4-에티닐벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(38.0 mg, 수율: 89%)을 얻었다.

[490] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.16 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 3H), 7.73 - 7.67 (m, 3H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.35 - 6.12 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

[491]

[492] 실험예 1: 전사인자 TEAD의 활성 저해 시험

[493] 상기 실시예에서 제조한 화합물에 대하여 Hippo Pathway TEAD reporter-MCF7 재조합 세포주(BPS Bioscience, Catalog #60618)를 이용하여 ONE-GloTM Luciferase assay(Promega, Catalog #E6110) 방법으로 전사인자 TEAD 활성을 측정하였다.

[494]

[495] 구체적으로, TEAD Reporter-MCF7 세포주는 인간 유방암 세포주인 MCF7에 TEAD 반응 요소의 조절 하에 발현이 조절되는 firefly luciferase 유전자를 포함한다. 해당 세포주는 스트레스를 받지 않은 상황에서 핵 안에 인산화가 되지 않은 YAP/TAZ가 존재하여 지속적으로 luciferase reporter의 발현을 유도한다.

[496]

[497] 세포 배양 배지(MEM medium, 10% FBS, 1% P/S, 400 $\mu\text{g/mL}$ Geneticin, 1% N에틸 아세테이트A, 1 mM NA pyruvate, 10 $\mu\text{g/mL}$ Insulin) 100 μL 에 TEAD Reporter-MCF7 세포를 white clear-bottom 96 well microplate에 준비하였다. 준비된 plate를 37°C, 5% CO₂ incubator에 24시간 동안 배양한 후, 앞서 제조한 실시예의 화합물을 최종적으로 0.0005, 0.005, 0.05, 0.5, 5 μM 이 되도록 처리하였으며, 모든 처리액에 대하여 3번 반복하였다. 실시예 화합물을 처리한 plate를 37°C, 5% CO₂ incubator에 24시간 동안 배양하였고, luciferin을 함유하는 기질 수용액 100 $\mu\text{L/well}$ 를 white clear-bottom 96 well microplate에 첨가함으로써, 효소적 반응을 개시시켰다. 5분 동안 상온에서 반응시키고 Flexstation3 multi-mode microplate reader를 이용하여 luminescence(integration time 1000 ms)를 측정하였다. ONE-Glo™ Luciferase assay 설명서에 따라 화학 발광법에 의해 전사인자 TEAD의 활성을 대변하는 luciferase 효소 활성을 측정하고, 본 발명에 따른 화합물의 저해 활성을 계산하였다. 각 화합물의 결과 분석은 마이크로소프트 엑셀을 이용하였으며, IC₅₀ 값은 그래프패드 프리즘 (GraphPad Prism) 소프트웨어에 의해 계산되었으며, 상기 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[498]

[499] 실험예 2: 세포 증식 억제 시험

[500] 상기 실시예에서 제조한 화합물에 대하여 NCI-H226(addexbio)과 NCI-H28(한국세포주은행) 세포주를 이용하여 CellTiter-Glo® Luminescednt Cell Viability(Promega, Catalog #G7571) 방법으로 세포 증식을 측정하였다. 해당 평가법은 살아있는 세포로부터 유출되는 ATP에 의해 luciferase 효소가 활성화되면, luciferin 기질과 반응하고 이때의 효소 활성을 측정하여 cell viability를 확인하는 방법이다.

[501]

[502] 구체적으로, 세포 배양 배지(RPMI medium, 10% FBS, 1% P/S, 4.5 g/L D-Glucose, 2.383g/L HEPES Buffer, L-Glut아민, 1.5 g/L Sodium Bicarbonate, 110 mg/L Sodium pyruvate) 100 μL 에 NCI-H226 과 NCI-H28 세포를 white clear-bottom 96 well microplate에 준비하였다. 준비된 plate를 37°C, 5% CO₂ incubator에 24시간 동안 배양한 후, 앞서 제조한 실시예의 화합물을 최종적으로 0.0005, 0.005, 0.05, 0.5, 5 μM 이 되도록 처리하였으며, 모든 처리액에 대하여 3번 반복하였다. 실시예 화합물을 처리한 plate를 37°C, 5% CO₂ incubator에 배양하였고, luciferin을 함유하는 기질 수용액 100 $\mu\text{L/well}$ 를 white clear-bottom 96 well microplate에 첨가함으로써, 효소적 반응을 개시시켰다. 10분 동안 어두운 상온에서 반응시키고 Flexstation3 multi-mode microplate reader를 이용하여 luminescence를 측정하였다. CellTiter-Glo® Luminescednt Cell Viability 설명서에 따라 화학 발광법에 의해 ATP 양을 대변하는 luciferase 효소 활성을 측정하고, 본 발명에 따른 화합물의 저해 활

성을 계산하였다. 각 화합물의 결과 분석은 마이크로소프트 엑셀을 이용하였으며, IC₅₀ 값은 그래프패드 프리즘 (GraphPad Prism) 소프트웨어에 의해 계산되었으며, 상기 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[503] [표1]

실시예 번호	TEAD I C ₅₀ (nM)	growth I C ₅₀ (μM) H226	growth I C ₅₀ (μM) H28	실시예 번호	TEAD I C ₅₀ (nM)	growth I C ₅₀ (μM) H226	growth I C ₅₀ (μM) H28
1	0.0094	0.0210	>5	30	0.1260	0.3386	0.553
2	0.0390	0.0650	4.140	31	0.0300	0.012	1.767
3	0.0035	0.0025	1.530	32	0.0230	0.0076	1.357
4	0.0300	0.0100	4.400	33	0.0510	0.0243	4.914
5	0.0064	0.0042	>5	35	0.1000	0.1367	>5
6	0.0059	0.0044	4.000	37	0.0260	0.1345	0.759
8	0.1100	0.0570	0.950	39	0.0360	0.0219	>5
9	0.0200	0.0053	2.950	42	0.0970	0.0045	2.080
10	0.0600	0.0200	2.469	43	0.0540	0.0078	>5
12	0.0790	0.0225	2.800	44	0.0370	0.0217	1.900
13	0.0460	0.0223	3.500	46	0.0900	0.0790	1.360
14	0.0490	0.0251	2.300	50	0.0270	0.0154	>5
19	0.1900	0.2099	0.438	51	0.0480	0.0076	2.540
21	0.2360	>5	2.221	52	0.3460	0.0580	0.868
28	0.0150	0.0084	2.300				

[504]

[505] 실험예 3: CTGF, CYR61 분석 시험

[506] 6-well 세포 배양용 플레이트에 NCI-H226 (AddexBio) 사람 중피종 세포를 각 well 당 5×10^5 개수로 하여 배양하였다. 24시간동안 안정화 과정을 거친 후 실시예 1을 500 nM의 농도로 처리하고 동일한 양의 DMSO를 처리한 세포를 대조군으로 설정하였다. 처리 후 24시간 뒤 타깃 유전자 발현 분석용 RNA 확보를 위해 세포를 수집하였다.

[507]

[508] RNA를 TRIzol 용액 (Ambion)을 사용하여 세포로부터 추출하였다. 세포 용해 및 소화가 완료되면 클로로포름을 각각의 샘플에 첨가하고 균질액을 원심분리에 의해 수성 및 유기 상으로 분리하였다.

[509]

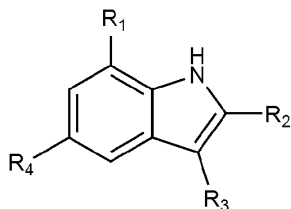
[510] YAP-TEAD에 의해 조절되는 유전자인 *ctgf*(connective tissue growth factor) 및 *cyr61*(Cysteine-rich angiogenic inducer 61) 및 하우스키핑 유전자인 *gapdh*(Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase)의 발현을 Maxima SYBR Green/Fluorescein qPCR Master Mix 및 각 유전자의 primer를 사용하여 qRT-PCR 분석으로 수량화 하였다. 세포 cDNA 샘플에 대한 *ctgf*, *cyr61* 및 *gapdh* 주기 역치 (Ct) 값을 측정하고 *ctgf*, *cyr61* 발현을 *gapdh*에 대해 정규화하였다.

[511]

[512] 실시예 1을 처리한 실험군의 각 유전자 발현을 DMSO를 처리한 대조군 그룹에 대해 정규화 하였다. 도 1는 실시간 PCR을 사용하는 실시예 1의 TEAD 타겟 유전자 2종에 대한 발현 조절 성질을 도시한 것이다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:
[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_1 은 C_{6-10} 아릴; 또는 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5환 또는 6환 헤테로고리이고,

상기 R_1 은 비치환되거나; 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 싸이오알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 싸이오알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, $(C_{1-4}$ 알킬)아미노, 또는 디 $(C_{1-4}$ 알킬)아미노로 치환되거나; 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 고리와 융합되고,

R_2 는 C_{6-10} 아릴; C_{3-6} 사이클로알케닐; 또는 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5환 또는 6환 헤테로고리이고,

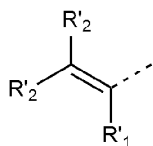
상기 R_2 는 비치환되거나; 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 싸이오알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 싸이오알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-6} 사이클로알킬, 아미노, 니트로, 시아노, $(C_{1-4}$ 알킬)아미노, 및 디 $(C_{1-4}$ 알킬)아미노로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 치환되고,

R_3 는 수소, 또는 할로젠이고,

R_4 는 $-NHCO-R'$, $-NHSO_2-R'$, $-COO-R'$, $-CONH-R'$, 또는 1H-피롤-2,5-디온-1-일이고,

상기 R' 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알키닐, 또는 하기 화학식 2로 표시되는 치환기이다:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R'_1 은 수소, 할로젠, 또는 시아노이고,

R'_2 는 각각 독립적으로, 수소, C_{6-10} 아릴, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-NH(C_{1-4}$ 알킬), 또는 $-CH_2-N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$ 이다.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
 R_1 은 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 싸이아졸릴, 또는 이소싸이아졸릴이고,
 상기 R_1 은 비치환되거나; 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 싸이오알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, 니트로, 시아노, $(C_{1-4}$ 알킬)아미노, 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노로 치환되거나, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬 고리와 융합되는,
 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
 R_1 은 이미다졸릴, 사이클로펜탄과 융합된 이미다졸릴, 피라졸릴, 또는 피리디닐이고,
 상기 R_1 은 비치환되거나; 또는 메틸, 에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 또는 트리플루오로메틸로 치환되는,
 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
 R_2 는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 싸이아졸릴, 또는 이소싸이아졸릴이고,
 상기 R_2 는 비치환되거나; 또는 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 싸이오알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, 니트로, 시아노, $(C_{1-4}$ 알킬)아미노, 또는 디(C_{1-4} 알킬)아미노로 치환되는,
 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
 R_2 는 페닐, 피리디닐, 또는 사이클로헥세닐이고,
 상기 R_2 는 비치환되거나; 또는 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환기로 치환되는,
 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 6] 제1항에 있어서,
 R_3 는 수소, 또는 클로로인,
 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
 R_4 는 $-NHCO-R'$, $-NHSO_2-R'$, $-COO-R'$, $-CONH-R'$, 또는 1H-피롤-2,5-디온-1-일이고,

상기 R'는 수소; C₁₋₄ 알킬; 비치환되거나 또는 페닐, 플루오로, 및 시아노로
구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기
로 치환된 C₂₋₄ 알케닐; 또는 C₂₋₄ 알키닐인,
화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 8]

제1항에 있어서,

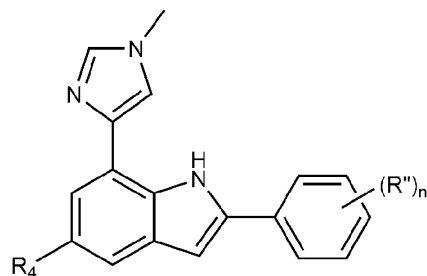
R₄는 -NHCO-CH=CH₂, -NHCO-CF=CH₂, -NHCO-C(CN)=CH(페닐), -
NHCO-C≡C-CH₃, -NHSO₂-CH₃, -NHSO₂-CH=CH₂, -COOH, -CONH-CH₃, 또
는 1H-피롤-2,5-디온-1-일인,
화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 9]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기 화학식 3으로 표시되는,
화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 3]



상기 화학식 3에서,

R''는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 할로알킬이고,
n은 1내지 3의 정수이고,

R₄는 -NHCO-CH=CH₂, 또는 -COOH이다.

[청구항 10]

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은,

- 1) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴
아마이드,
- 2) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인
돌-5-일)아크릴아마이드,
- 3) N-(2-(4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크
릴아마이드,
- 4) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 5) N-(2-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)
아크릴아마이드,
- 6) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1H-인
돌-5-일)아크릴아마이드,

- 7) N-(7-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 8) N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 9) N-(2-(3,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 10) N-(2-(3-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 11) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-(디플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 12) N-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 13) N-(2-사이클로헥세닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 14) N-(2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 15) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-p-톨릴-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 16) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 19) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-일)메탄술폰아마이드,
- 20) N-(2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 21) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)메탄술폰아마이드,
- 22) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-플루오로아크릴아마이드,
- 23) N-(3-클로로-2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아마이드,
- 24) (E)-N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)-2-시아노-3-페닐아크릴아마이드,
- 25) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)부트-2-인아마이드,
- 26) N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)에탄술폰아마이드,
- 27) 1-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)-1H-피롤-2,5-디온,

- 28) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
29) N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
30) N-(2-(3,4-디클로로페닐)-7-(피리딘-2-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
31) N-(2-(4-플루오로페닐)-7-(피리딘-2-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
32) N-(2-(4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-pyrazol-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
33) N-(2-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
34) N-(2-(5-클로로피리딘-2-yl)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
35) 2-(4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복시산,
36) 7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-5-카르복시산,
37) 2-(4-클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복시산,
38) 2-(3,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복시산,
39) 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복시산,
40) 2-(4-클로로페닐)-N-메틸-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실아미드,
41) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3,4,5-트리클로로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
42) N-(2-(3-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
43) 2-(3,4-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-카르복실산,
44) N-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
45) N-(2-(2,4-디클로로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
46) N-(2-(4-클로로-3,5-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,
47) N-(2-(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,

48) N-(7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,

49) N-(2-(4-클로로페닐)-7-(4-메틸싸이아졸-2-일)-1H-인돌-5-yl)아크릴아미드,

50) N-(7-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드,

51) N-(7-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-5-일)아크릴아미드, 및

52) N-(2-(4-브로모페닐)-7-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-인돌-5-yl)아크릴아미드.

로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 11] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 암 또는 종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.