

명세서

발명의 명칭: 신규 인텐온 유도체 및 이의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 신규 인텐온 유도체, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이의 (i) 아밀로이드-베타의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해, (ii) 타우 단백질의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해, 및/또는 (iii) 타우 단백질의 과인산화 억제 용도, 그리고 퇴행성 뇌질환(neurodegenerative brain disease)의 예방 또는 치료 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 퇴행성 뇌질환은 중추신경계의 신경세포에 퇴행성 변화가 나타나면서 운동 및 감각기능의 손상, 기억, 학습, 연산 처리 등의 고차적 원인 기능의 저해와 같은 여러 가지 증상을 유발하는 질환이다. 대표적인 질환으로는 알츠하이머 환(Alzheimer's disease), 파킨슨 질환(Parkinson's disease) 및 기억장애 등이 있다. 퇴행성 뇌질환은 급격히 혹은 천천히 진행되는 괴사(necrosis)나 아포토시스(apoptosis)에 의한 신경세포의 사멸이 나타난다. 따라서 신경세포의 사멸기전에 대한 이해는 중추신경계 질환의 예방, 조절 및 치료법 개발을 위하여 이루어져야 한다.
- [3] 퇴행성 뇌질환을 일으키는 원인 물질로서 2종류의 단백질, 즉 아밀로이드-베타(amyloid-beta)와 타우(Tau) 단백질이 주목받고 있다.
- [4] 인간 아밀로이드-베타(amyloid-beta)는 약 36-43개 아미노산을 포함하는 펩타이드 분자로서, 올리고머 또는 응집체로의 자가 조립(self-assembly)은 알츠하이머병과 같은 뇌신경 질환의 발병에 관여하는 것으로 알려져 있다. 구체적으로, 아밀로이드-베타 펩타이드 분자는 아밀로이드 전구체 단백질(amyloid precursor protein: APP; UniProtKB P05067)을 베타 세크레타제(beta secretase)와 감마 세크레타제(gamma secretase)로 절단하여 얻어지며, 이러한 아밀로이드-베타 펩타이드 분자는 응집하여 신경세포 독성 올리고머를 형성하는 것에 의해 퇴행성 뇌질환을 유발한다.
- [5] 또한, 타우(Tau) 단백질은 N-말단 돌출 부분, 프로린(proline) 응집 도메인, 미세소기관 결합 도메인 및 C-말단의 4부분으로 구성되어 있으며, 중추신경계의 신경세포 속에서 타우 단백질이 비정상적으로 과인산화되거나 응집되는 경우 파킨슨병, 타우병증(tauopathy)과 같은 퇴행성 뇌질환을 유발한다고 알려져 있다.
- [6] 따라서, 아밀로이드-베타의 응집을 억제하거나 또는 응집체를 분해하거나, 타우 단백질의 응집을 억제하거나 또는 응집체를 분해하거나, 또는 타우 단백질의 과인산화를 억제하는 물질이 퇴행성 뇌질환의 치료제로서 제안될 수 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 본 발명의 하나의 목적은 (i) 아밀로이드-베타의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해, (ii) 타우 단백질의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해, 및/또는 (iii) 타우 단백질의 과인산화를 억제하는데 유용한 신규 인텐온 유도체, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
- [8] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규 인텐온 유도체, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 퇴행성 뇌질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규 인텐온 유도체, 이의 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 퇴행성 뇌질환을 예방 또는 개선하기 위한 건강기능성 식품을 제공하는 것이다.
- [10] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규 인텐온 유도체, 이의 이성질체 또는 이의 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.
- [11] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규 인텐온 유도체, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [12] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규 인텐온 유도체, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, (i) 아밀로이드-베타의 응집을 억제하고/하거나 응집체를 분해, (ii) 타우 단백질의 응집을 억제하거나 응집체를 분해하고/하거나 타우 단백질의 인산화를 억제, 또는 (iii) 퇴행성 뇌질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- [13] 본 발명의 또 다른 목적은 (i) 아밀로이드-베타의 응집을 억제하고/하거나 응집체를 분해, (ii) 타우 단백질의 응집을 억제하거나 응집체를 분해하고/하거나 타우 단백질의 인산화를 억제, 또는 (iii) 퇴행성 뇌질환을 치료 또는 예방하기 위한 상기 신규 인텐온 유도체, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [14] 이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.
- [15] 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함"한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.
- [16] 본 발명에서 용어 "이성질체(isomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 구조적 또는 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 이러한 이성질체에는 호변이성질체(tautomer) 등의 구조 이성질체와, 비대칭 탄소 중심을 가지는 R 또는 S 이성체, 기하이성질체(트랜스, 시스) 등의 입체 이성질체, 광학 이성질체(enantiomer)가 모두 포함된다. 이들 모든 이성체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다.
- [17] 용어 "할로젠"은 다른 언급이 없으면 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

- [18] 용어 " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형의 포화된 탄화수소 잔기를 의미한다. 구체적으로 C_{1-6} 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-펜틸, 1-메틸부틸, n-헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일 구현예에서 알킬기는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 예컨대 1 내지 3개의 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있다.
- [19] 용어 " C_{1-6} 알콕시"는 화학식 $-O-C_{1-6}$ 알킬을 의미하며, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, 이소펜톡시, tert-펜톡시, sec-펜톡시, 네오펜톡시, 헥실옥시 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일 구현예에서 알콕시기는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 예컨대 1 내지 3개의 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있다.
- [20] 용어 "아릴(aryl)"은 탄화수소 일환형 또는 이환형 방향족 고리를 지칭한다. 즉, 본 명세서에서 아릴은 달리 정의하지 않는 한 페닐, 나프틸 등과 바이아릴을 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서 C_{6-10} 아릴은 탄소수 6 내지 10의 방향족 고리를 지칭한다. 일 구현예에서 아릴 기의 각각의 고리의 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 원자는 치환기로 치환될 수 있다.
- [21] 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 방향족 5원 내지 10원 일환 또는 이환 헤테로고리를 지칭한다. 즉, 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 방향족 헤테로고리이거나, 또는 상기 헤테로아릴 고리가 벤젠 고리 또는 다른 헤테로아릴 고리에 융합된 2환식 고리를 지칭한다. 일 구현예에서, 헤테로아릴 기의 각각의 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 원자는 치환기로 치환될 수 있다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티아졸릴, 옥사졸릴, 티오펜릴, 퓨라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 비사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌릴, 아자인돌릴, 인돌리닐, 벤조티오펜릴, 벤조퓨라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퓨리닐, 퓨로피리디닐 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [22] 용어 "헤테로사이클릴(heterocyclyl)"은 탄소 원자 이외에 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 고리원자수 5 내지 10의 포화되거나 부분적으로 불포화된 카보사이클릭 고리를 나타낸다. 일 구현예에서 상기 헤테로사이클릴은 5원 또는 6원 지방족 헤테로고리이거나, 또는 상기 헤테로사이클릴 고리가 벤젠 고리 또는 다른 헤테로사이클릴 고리에 융합된 2환식 고리일 수 있

다. 일 구현예에서, 헤테로사이클릴 기의 각각의 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 원자는 치환기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 헤테로사이클릴은 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로-티에닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 아이소옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 디옥솔릴, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,1-다이옥소-티오모르폴린-4-일, 아제파닐, 다이아제파닐, 호모피페라지닐, 옥사제파닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 디하이드로인돌릴, 디옥소이소인돌리닐, 디하이드로푸릴, 디하이드로이미다졸리닐, 디하이드로옥사졸릴, 디하이드로벤조디옥시닐, 테트라하이드로피리디닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로벤조퓨라닐, 벤조디옥솔릴, 또는 벤조디옥사닐이다.

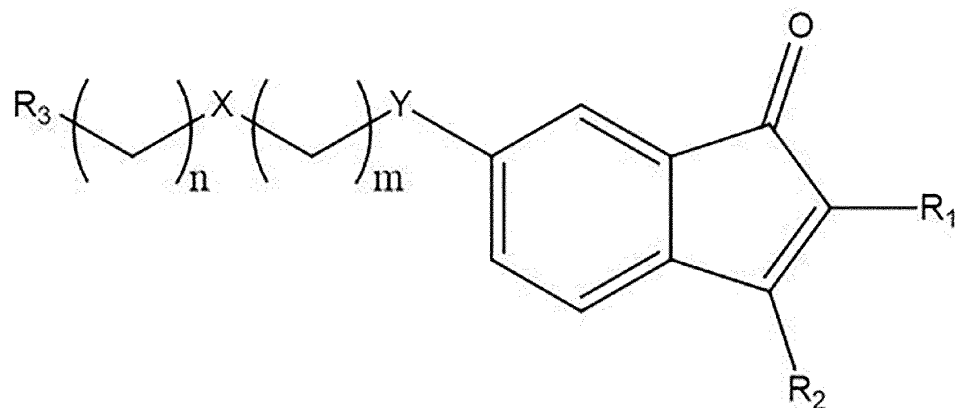
[23] 용어 "치환"은, 지정된 원자 상의 원자가(valence)를 초과하지 않으면서 이러한 치환으로부터 화학적으로 안정한 화합물이 되도록, 분자 구조체 내의 수소 원자를 치환기로 대체하는 것을 지칭한다. 예를 들어 "그룹 A가 치환기 B로 치환"된다는 것은, 그룹 A의 골격을 구성하는 탄소 등의 원자에 결합된 수소 원자가 치환기 B로 대체되어, 그룹 A와 치환기 B가 공유 결합을 형성함을 의미할 수 있다.

[24]

[25] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[26] [화학식 1]

[27]



[28] 상기 식에서,

[29] X 는 직접 결합 또는 O이고;

[30] Y 는 O 또는 S이고;

[31] n 은 0 내지 5의 정수이고;

[32] m 은 1 내지 5의 정수이고;

[33] R_1 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 이때 상기 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, $-C_{1-6}$ 알킬- C_{6-10} 아릴 및 5-6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, CN, $-NH_2$, -

CF_3 , C_{1-6} 알킬, $-\text{C}_{1-6}$ 알킬-CN, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 알킬 또는 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 치환될 수 있고;

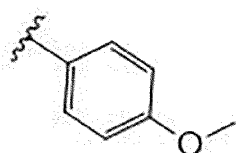
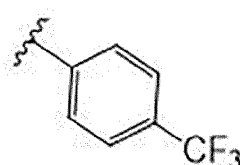
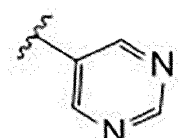
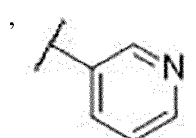
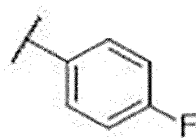
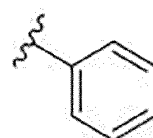
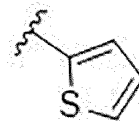
[34] R_2 는 5-6원 헤테로아릴이고, 이 때 상기 5-6원 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, $-\text{CF}_3$ 또는 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있고;

[35] R_3 는 C_{6-10} 아릴, 5-6원 헤테로아릴 또는 5-10원 헤테로사이클릴이고, 이때 상기 C_{6-10} 아릴, 5-6원 헤테로아릴 및 5-10원 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} 알킬, $-\text{C}_{1-6}$ 알킬-CN, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 알킬 또는 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 알킬})_2$ 로 치환될 수 있고;

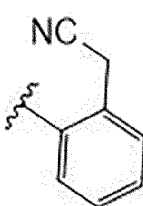
[36] 상기 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 방향족 헤테로고리이고, 상기 헤테로사이클릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 지방족 헤테로고리이다.

[37] 일 구체예에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물에서 상기 R_1 은 할로젠, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 티오펜일이고, 이 때 상기 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 티오펜일은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, CN, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} 알킬, $-\text{C}_{1-6}$ 알킬-CN, 또는 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬로 치환될 수 있다.

[38] 구체적으로, 상기 R_1 은 예컨대, 브로모,



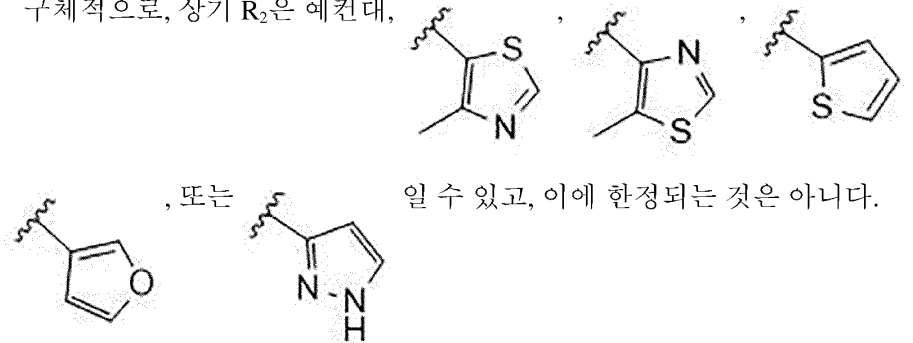
, 또는



일 수 있고, 이에 한정되는 것은 아니다.

[39] 일 구체예에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물에서 상기 R_2 는 퓨라닐, 티오펜일, 티아졸릴 또는 피라졸릴이고, 이 때 상기 티아졸릴, 퓨라닐, 티오펜일 및 피라졸릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, $-\text{CF}_3$ 또는 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있다.

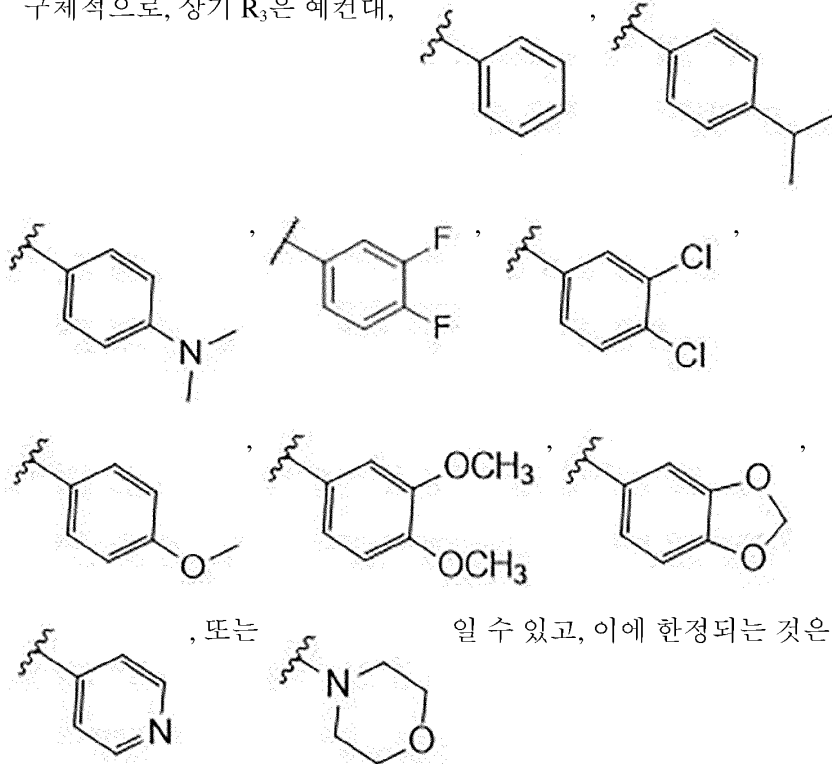
[40] 구체적으로, 상기 R_2 은 예컨대,



일 수 있고, 이에 한정되는 것은 아니다.

[41] 일 구체예에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물에서 상기 R_3 는 페닐, 피리디닐, 모르폴리닐 또는 벤조디옥솔릴이고, 이 때 상기 페닐, 피리디닐, 모르폴리닐 및 벤조디옥솔릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, $-NH_2$, $-CF_3$, C_{1-6} 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-NH-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-N(C_{1-6} 알킬)_2$ 로 치환될 수 있다.

[42] 구체적으로, 상기 R_3 은 예컨대,



일 수 있고, 이에 한정되는 것은 아니다.

[43] 일 구체예에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물에서 상기 R_1 은 할로젠, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 티오펜일이고, 이 때 상기 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 티오펜일은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, CN , $-CF_3$, C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- CN , 또는 $-O-C_{1-6}$ 알킬로 치환될 수 있고;

- [44] R₂는 퓨라닐, 티오펜, 티아졸릴 또는 피라졸릴이고, 이 때 상기 티아졸릴, 퓨라닐, 티오펜 및 피라졸릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4 개의 할로젠, -CF₃ 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환될 수 있고;
- [45] R₃는 페닐, 피리디닐, 모르폴리닐 또는 벤조디옥솔릴이고, 이 때 상기 페닐, 피리디닐, 모르폴리닐 및 벤조디옥솔릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, -NH₂, -CF₃, C₁₋₆ 알킬, -O-C₁₋₆ 알킬, -NH-C₁₋₆ 알킬 또는 -N(C₁₋₆ 알킬)₂로 치환될 수 있다.
- [46]
- [47] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물의 구체적인 예는 아래와 같으며, 이에 한정되는 것은 아니다:
- [48] (1) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [49] (2) 2-(2-(3-(4-메틸티아졸-5-일)-1-옥소-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-일)페닐)아세트나이트릴;
- [50] (3) 2-브로모-3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-1-온;
- [51] (4) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-모르폴리노프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [52] (5) 2-브로모-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-인덴-1-온;
- [53] (6) 6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-3-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온;
- [54] (7) 6-(3-페닐프로폭시)-3-(1H-피라졸-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [55] (8) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [56] (9) 3-(퓨란-3-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [57] (10) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-1-온;
- [58] (11) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리미딘-5-일)-1H-인덴-1-온;
- [59] (12) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온;
- [60] (13) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-(피리딘-3-일)-6-(3-(피리딘-4-일)프로폭시)-1H-인덴-1-온;
- [61] (14) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-펜에톡시-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [62] (15) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(4-페닐부톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [63] (16) 6-((벤질옥시)메톡시)-3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [64] (17) 3-(4-메틸티아졸-5-yl)-6-(2-페녹시에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [65] (18) 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-펜에톡시-1H-인덴-1-온;
- [66] (19) 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(4-페닐부톡시)-1H-인덴-1-온;
- [67] (20) 6-((벤질옥시)메톡시)-2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온;
- [68] (21) 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-페녹시에톡시)-1H-인덴-1-온;

- [69] (22) 2-(4-플루오로페닐)-6-(2-(4-메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온;
- [70] (23) 6-(2-(3,4-디메톡시페녹시)에톡시)-2-(4-플루오로페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온;
- [71] (24) 6-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)에톡시)-2-(4-플루오로페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온;
- [72] (25) 2-(4-플루오로페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)-1H-인덴-1-온;
- [73] (26) 6-(2-(3,4-디클로로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(피리미딘-5-일)-1H-인덴-1-온;
- [74] (27) 6-(2-(3,4-디플루오로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(피리미딘-5-일)-1H-인덴-1-온;
- [75] (28) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-펜에톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온;
- [76] (29) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(4-페닐뷰톡시)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온;
- [77] (30) 6-((벤질옥시)메톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온;
- [78] (31) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-페녹시에톡시)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온;
- [79] (32) 6-(2-(4-메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온;
- [80] (33) 6-(2-(3,4-디메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온;
- [81] (34) 6-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온;
- [82] (35) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온;
- [83] (36) 6-(2-(3,4-디클로로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온;
- [84] (37) 6-(2-(3,4-디플루오로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온;
- [85] (38) 3-(퓨란-3-일)-6-펜에톡시-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [86] (39) 3-(퓨란-3-일)-6-(4-페닐뷰톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [87] (40) 6-((벤질옥시)메톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [88] (41) 3-(퓨란-3-일)-6-(2-페녹시에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [89] (42) 3-(퓨란-3-일)-6-(2-(4-메톡시페녹시)에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [90] (43) 6-(2-(3,4-디메톡시페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;
- [91] (44) 6-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온;

- [92] (45) 3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-6-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)-1H-인텐-1-온;
- [93] (46) 6-(2-(3,4-디클루오로페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온;
- [94] (47) 6-(2-(3,4-디플루오로페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온;
- [95] (48) 6-(2-(4-(디메틸아미노)페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온;
- [96] (49) 3-(퓨란-3-일)-6-(2-(4-아이소프로필페녹시)에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온;
- [97] (50) 3-(퓨란-3-일)-6-(((4-메톡시벤질)옥시)메톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온;
- [98] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.
- [99]
- [100] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [101] 상기 약학적으로 허용가능한 염은 인간에 대한 독성이 낮아야 하며, 모 화합물의 생물학적 활성 및 물리화학적 특성에 임의의 부정적인 영향을 주지 않아야 한다.
- [102] 예를 들어, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 유리 산 (free acid)에 의해 형성된 산부가염일 수 있다.
- [103] 상기 유리 산으로는 무기 산 또는 유기 산을 사용할 수 있으며, 이때 무기 산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등일 수 있고, 유기 산은 아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 프탈산, 석신산, 락트산, 시트르산, 글루콘산, 타르타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등일 수 있다.
- [104] 상기 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 상기 화학식 1의 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조될 수 있다.
- [105] 또한, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 알칼리금속염(나트륨염 등) 또는 알칼리토금속염(칼륨염 등)일 수 있다.
- [106] 상기 알칼리금속염 또는 알칼리토금속염은, 예를 들어 상기 화학식 1의 화합물을 과량의 알칼리금속 수산화물 또는 알칼리토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 미용해된 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발 및 건조시켜 얻을 수 있다.
- [107] 또한, 본 발명의 화합물은 키랄 탄소 중심을 가질 수 있으며, 이에 따라 R 또는 S 이성질체, 라세미 화합물, 개개의 거울상 이성질체 또는 혼합물, 개개의 부분입체 이성질체 또는 혼합물 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 입체 이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 범주에 속할 수 있다.

[108] 또한, 본 발명의 화합물은 상기 화학식 1의 화합물의 수화물 및 용매화물을 포함할 수 있다. 상기 수화물 및 용매화물은 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있으며, 무독성 및 수용성인 것이 바람직하다. 특히, 바람직하게는 상기 수화물 및 용매화물은 각각 물 및 알코올성 용매(특히, 에탄올 등)의 1 내지 5개의 분자가 결합된 것일 수 있다.

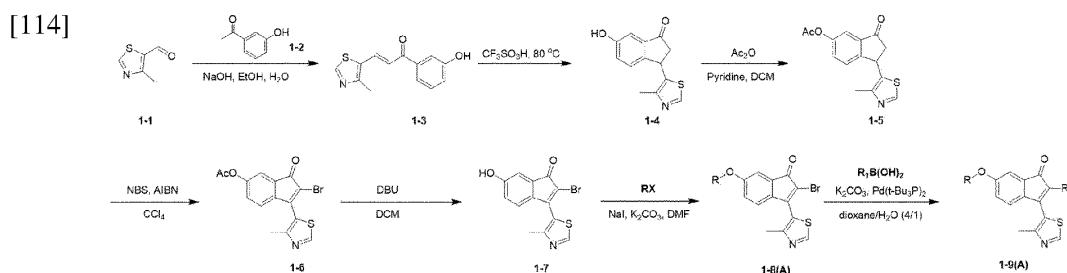
[109]

[110] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물에 대한 제조 방법을 제공한다.

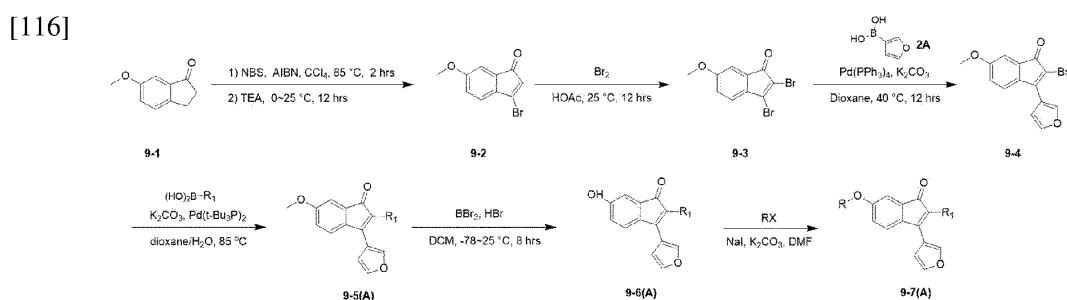
[111] 구체적으로, 상기 화학식 1의 화합물은 하기의 반응식 1 내지 5에 도시된 방법에 의하여 제조할 수 있지만, 이러한 방법에 의해 제조되는 것으로 한정되지 않는다. 특히, 통상의 기술자라면 당해 분야에서 잘 알려진 공지의 기술을 사용하여 다양한 방법에 의하여, 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있음을 충분히 이해할 수 있을 것이다.

[112] 하기 반응식 1 내지 5는 본 발명에 따른 대표적인 화합물들의 제조방법을 제조 단계별로 나타내는 것으로서, 본 발명의 여러 화합물들은 이하 제조 단계에서 사용되는 시약과 용매를 변경하거나 반응 순서를 바꿔 제조될 수도 있다.

[113] [반응식 1]

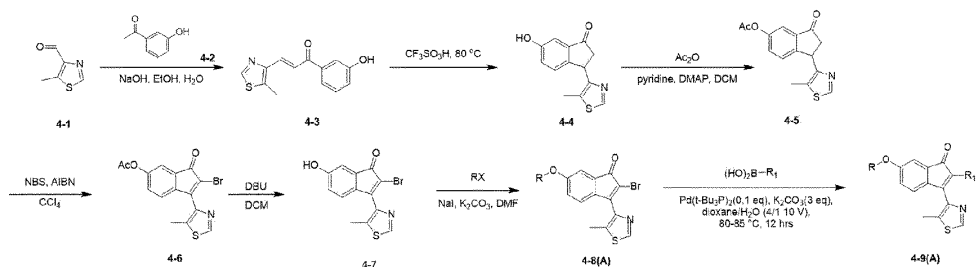


[115] [반응식 2]



[117] [반응식 3]

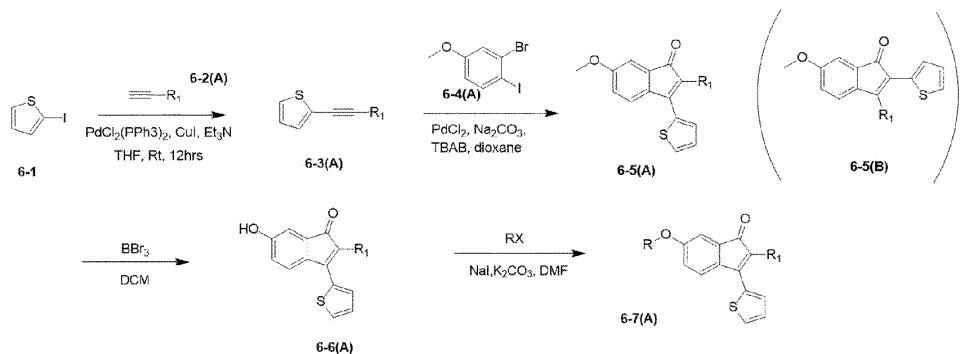
[118]



[119]

[반응식 4]

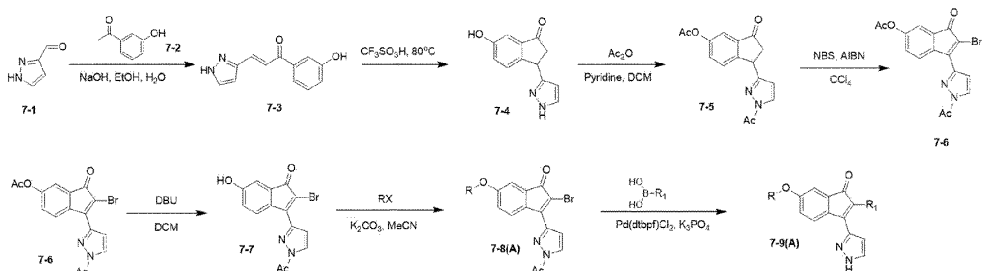
[120]



[121]

[반응식 5]

[122]



[123]

상기 반응식에서 생성된 목적 화합물들은 통상적인 방법, 예를 들면 관크로마토그래피, 재결정화 등의 방법을 이용하여 분리 정제할 수 있다.

[124]

[125]

본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 허용가능한 염을 포함하는, 조성물을 제공한다.

[126]

본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 조성물을 제공한다.

[127]

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 퇴행성 뇌질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물을 제공한다.

[128]

상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 아밀로이드-베타의 응집을 억제하거나 응집체를 분해하고, 타우 단백질의 응집을 억제하거나 응집체를 분해할 뿐만 아니라, 타우 단백질의 인산화를 억제하는

효과가 우수하므로, 상기 화합물 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 아밀로이드-베타의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해, 타우 단백질의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해, 및/또는 타우 단백질의 인산화 억제와 관련된 질환, 예컨대 퇴행성 뇌 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

- [129] 본 발명에 사용된 용어 "예방"이란 본 발명에 따른 화합물 또는 약학 조성물의 투여로 상기 질환의 발생, 확산 및 재발을 저해시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명에 따른 화합물 또는 약학 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [130] 본 명세서에 사용된 용어 '퇴행성 뇌질환'은 뇌의 퇴행성 변화와 관련된 모든 질환, 특히, 뇌 및/또는 뇌신경세포에서의 아밀로이드-베타의 응집, 타우 단백질의 응집, 및 타우 단백질의 과인산화 중 선택된 하나 이상의 요인에 의하여 유발될 수 있는 모든 질환(뇌질환)을 포괄적으로 의미한다.
- [131] 일 구현예로서, 본 발명에 따른 화합물 또는 약학 조성물로 예방 또는 치료 가능한 퇴행성 뇌질환은 치매, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 전임상 알츠하이머병(preclinical alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴 병(Huntington's disease), 경도인지장애(mild cognitive impairment), 대뇌 아밀로이드 맥관병증, 다운증후군, 아밀로이드성 뇌졸중(stroke), 전신성 아밀로이드 병, 더취(Dutch)형 아밀로이드증, 니만-픽병(Niemann-Pick disease), 노인성 치매, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 척수소뇌성 운동실조증(spino cerebellar atrophy), 뚜렛 증후군(Tourette's syndrome), 프리드리히 보행 실조(Friedrich's ataxia), 마차도-조셉 병(Machado-Joseph's disease), 루이 소체 치매(Lewy body dementia), 근육긴장이상(dystonia), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy) 및 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고, 아밀로이드-베타의 응집(agggregation), 타우 단백질의 응집, 및/또는 타우 단백질의 인산화에 기인한 질병이라면 어느 질병이라도 대상이 될 수 있다.
- [132] 일 구현예로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 아밀로이드-베타의 응집을 억제하고/하거나 응집체를 분해하기 위한 약학 조성물을 제공한다.
- [133] 일 구현예로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 타우 단백질의 응집을 억제하고/하거나 응집체를 분해하고/하거나 타우 단백질의 인산화를 억제하기 위한 약학 조성물을 제공한다.
- [134] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 아밀로이드-베타의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해와 관련된 질환, 예컨대 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료를 위한 용도를 제공한다.

- [135] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 아밀로이드-베타의 응집을 억제하고/하거나 응집체를 분해하기 위한 용도를 제공한다.
- [136] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 타우 단백질의 응집을 억제하거나 응집체를 분해하고/하거나 타우 단백질의 인산화를 억제하기 위한 용도를 제공한다.
- [137] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 아밀로이드-베타의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해와 관련된 질환, 예컨대 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [138] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 아밀로이드-베타의 응집 억제용 및/또는 응집체의 분해용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [139] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 타우 단백질의 응집 억제 또는 응집체의 분해용 및/또는 타우 단백질의 인산화 억제용 약제의 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [140] 또한 본 발명은 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상에게 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 아밀로이드-베타의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해와 관련된 질환, 예컨대 퇴행성 뇌질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은, 상기 투여하는 단계 이전에, 퇴행성 뇌질환의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [141] 또한 본 발명은 아밀로이드-베타의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해를 필요로 하는 대상에게 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 아밀로이드-베타의 응집을 억제하고/하거나 응집체를 분해하는 방법을 제공한다. 상기 방법은, 상기 투여하는 단계 이전에, 아밀로이드-베타 응집 억제 및/또는 응집체의 분해를 필요로 하는 대상을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [142] 본 발명은 타우 단백질의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해 및/또는 타우 단백질의 인산화 억제를 필요로 하는 대상에게 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 타우 단백질의 응집을 억제하거나 응집체를 분해하고/하거나 타우 단백질의 인산화를 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은, 상기 투여하는 단계 이전에, 타우 단백질의 응집 억제, 응집체의 분해 및/또는 타우 단백질의 인산화 억제를 필요로 하는 대상을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [143] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은,
- [144] (1) 아밀로이드-베타의 응집 수준이 정상보다 높거나 높을 위험이 있는 개체(환자);

- [145] (2) 타우 단백질의 응집 수준이 정상보다 높거나 높을 위험이 있는 개체(환자);
- [146] (3) 타우 단백질의 인산화 수준이 정상보다 높거나 높을 위험이 있는 개체(환자); 및
- [147] (4) 상기 (1) 내지 (3) 중 2 가지 이상에 해당하는 개체(환자)
- [148] 로 이루어진 군으로부터 선택된 개체(환자)에게 투여하기 위한 것일 수 있다.
- [149] 상기 아밀로이드-베타 또는 타우 단백질의 응집 수준은 아밀로이드-베타 응집체 또는 타우 단백질 응집체의 양(농도) 또는 전체 아밀로이드-베타 또는 전체 타우 단백질에 대한 아밀로이드-베타 응집체 또는 타우 단백질 응집체의 비율을 의미할 수 있다.
- [150] 상기 타우 단백질의 인산화 수준은 인산화된 타우 단백질의 양(농도) 또는 전체 타우 단백질에 대한 인산화된 타우 단백질의 비율을 의미할 수 있다.
- [151] 상기 "정상"은 상기 약학 조성물의 적용 대상(환자)와 동종의 개체 중에서 앞서 정의한 "퇴행성 뇌질환"을 갖지 않는 개체 또는 상기 개체로부터 분리 및/또는 배양된 뇌조직 또는 뇌세포(뇌신경세포)일 수 있다.
- [152] 본 발명에서 사용되는 용어, "억제"는 유전자의 전사, mRNA 프로세싱, 번역, 전좌 및 성숙 중 임의의 단계를 저해하거나, 단백질과 단백질간의 결합, 단백질의 활성화 또는 이를 통한 신호전달의 억제를 의미한다.
- [153] 본 발명의 약학 조성물은 유효성분 이외에 약학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 이때, 약학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [154] 본 발명의 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 통상의 기술자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.
- [155] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [156] 본 발명에 따른 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최

소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

- [157] 구체적으로 본 발명의 약학 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에 활성 성분의 흡수도, 불활성율 및 배설속도, 질병종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1 kg 당 0.001 내지 150 mg, 바람직하게는 0.01 내지 100 mg을 매일 또는 격일 투여하거나, 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 투여량은 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감 될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [158] 또한, 본 발명은 상기 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 퇴행성 뇌질환의 예방, 조절 또는 치료방법을 제공한다. 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 개, 고양이, 말 및 소 등의 포유류를 의미한다.
- [159]
- [160] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 퇴행성 뇌질환을 예방 및/또는 개선하기 위한 건강기능성 식품을 제공한다.
- [161] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 아밀로이드-베타의 응집을 억제하고/하거나 응집체를 분해하기 위한 건강기능성 식품을 제공한다.
- [162] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 타우 단백질의 응집 억제, 타우 단백질 응집체의 분해 및/또는 타우 단백질 인산화 억제를 위한 건강기능성 식품을 제공한다.
- [163] 상기 건강 기능성 식품은 일상 식사에서 결핍되기 쉬운 영양소나 인체에 유용한 기능을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조한 식품으로, 건강을 유지하거나 소정의 질병 또는 증상을 예방 및/또는 개선하는데 도움을 주는 모든 식품을 의미하며, 최종 제품 형태에는 특별한 제한이 없다. 예컨대, 상기 건강 기능성 식품은 각종 식품, 음료 조성물, 식품 첨가제 등으로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [164] 상기 건강 기능성 식품에 함유된 유효성분(즉, 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염)의 함량은 식품의 형태, 소망하는 용도 등에 따라 적절하게 조절할 수 있으며, 특별한 제한이 있는 것은 아니다.
- [165] 상기 건강 기능성 식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 또는 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제, 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 또는 그의 염, 알긴산 또는 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 추가로 함유할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 전체 건

강 기능성 식품 100 중량부 당 0.001 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

발명의 효과

- [166] 본 발명에 따른 인덴온 유도체는 (i) 아밀로이드-베타의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해, (ii) 타우 단백질의 응집 억제 및/또는 응집체의 분해, 및/또는 (iii) 타우 단백질의 과인산화 억제함으로써 퇴행성 뇌질환(neurodegenerative brain disease)의 예방 또는 치료 용도에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [167] 도 1은 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 1 내지 9의 아밀로이드-베타 응집 분해($A\beta$ disaggregation)를 티오플라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [168] 도 2는 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 10, 12 내지 19의 아밀로이드-베타 응집 분해($A\beta$ disaggregation)를 티오플라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [169] 도 3은 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 20 내지 28의 아밀로이드-베타 응집 분해($A\beta$ disaggregation)를 티오플라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [170] 도 4는 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 29 내지 37의 아밀로이드-베타 응집 분해($A\beta$ disaggregation)를 티오플라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [171] 도 5는 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 38 내지 46의 아밀로이드-베타 응집 분해($A\beta$ disaggregation)를 티오플라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [172] 도 6은 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 47 내지 50의 아밀로이드-베타 응집 분해($A\beta$ disaggregation)를 티오플라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [173] 도 7은 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 1 내지 9의 타우 응집 분해(Tau disaggregation)를 티오플라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [174] 도 8은 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 10, 12 내지 19의 타우 응집 분해(Tau disaggregation)를 티오플라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [175] 도 9는 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 20 내지 28의 타우 응집 분해(Tau disaggregation)를 티오플라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.

- [176] 도 10은 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 29 내지 37의 타우 응집 분해(Tau disaggregation)를 티오폴라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [177] 도 11은 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 38 내지 46의 타우 응집 분해(Tau disaggregation)를 티오폴라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [178] 도 12는 본 발명에 따른 인덴온(indenone) 유도체 화합물 47 내지 50의 타우 응집 분해(Tau disaggregation)를 티오폴라빈-T 분석을 통하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [179] 도 13은 일 양상에 따른 5xFAD TG 마우스 알츠하이머 모델에서 인덴온(indenone) 유도체 화합물 처리에 따른 아밀로이드 플라크 감소 효과를 나타낸 그래프이다.
- [180] 도 14는 일 양상에 따른 PS19 TG 마우스 알츠하이머 모델에서 인덴온(indenone) 유도체 화합물 처리에 따른 타우 응집체 감소 효과를 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [181] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다. 실시예들은 다양한 변환을 가할 수 있는 바, 실시예들은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 다양한 형태로 구현될 수 있다.
- [182]
- [183] 본 실시예에 사용된 약어는 하기를 나타낸다.
- [184]
- [185] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분석기(liquid chromatography mass spectrometry)
- [186] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography)
- [187] TLC 얇은 층 크로마토그래피(thin layer chromatography)
- [188] NMR 핵자기공명(nuclear magnetic resonance)
- [189] M⁺ 모분자 이온(parent molecular ion)
- [190] Et 에틸(ethyl)
- [191] W 와트(watt)
- [192] T 온도(temperature)
- [193] eq 당량
- [194] N normal (리터당 당량; equivalents per liter)
- [195] N₂ 질소(nitrogen)
- [196] Psi Pounds per Square inch

- [197] PdCl_2 염화팔라듐(II) Palladium(II) chloride
- [198] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
(Tris(debenzylideneacetone)dipalladium(0))
- [199] $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ [1,1'-비스(다이-터-부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) ([1,1'-Bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II))
- [200] $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) ([1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II))
- [201] $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 디클로로팔라듐(트리페닐포스펜) dichloropalladium(tri phenylphosphine)
- [202] $[(\text{t-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ [트리(터부틸)포늄]테트라플루오로보레이트 [tri(tert-butyl)phosphonium]tetrafluoroborate)
- [203] ACN 아세토나이트릴(acetonitrile)
- [204] Ac_2O 무수 아세트산(acetic anhydride)
- [205] AIBN 아조비시소부티로니트릴(2,2-azobis(2-methylpropionitrile))
- [206] DCM 디클로로메탄(dichloromethane)
- [207] DIAD 디이소프로필 아조디카르복실레이트(diisopropyl azodicarboxylate)
- [208] DMAP 4-디메틸아미노피리딘(4-dimethylaminopyridine)
- [209] DMF 디메틸포름아미드(dimethylformamide)
- [210] DMSO 디메틸 술피록사이드(dimethyl sulfoxide)
- [211] HOAc 아세트산(acetic acid)
- [212] TBAB 테트라부틸암모늄 브로마이드(tetrabutylammonium bromide)
- [213] MTBE 메틸 터셔리 부틸 에테르(methyl tertiary butyl ether)
- [214] TFA 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid)
- [215] THF 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)
- [216] PE 석유 에테르(petroleum ether)
- [217] Py 피리딘(pyridine)
- [218] EA 에틸 아세테이트(ethyl acetate)= EtOAc
- [219]
- [220] 일반적 실험 방법
- [221] ^1H NMR 스펙트럼은 Varian Mercury 400 MHz에 기록하였고, 내부 표준으로는 TMS(트리메틸실릴)을 사용하였다.
- [222] LCMS는 ES (+) 또는 (-) 이온화 모드에서 작동하는 Agilent LC/MSD 1200 시리즈의 사중극자 질량분석기(Column: Ultimate XB-C18 (50 X 4.6 mm, 5 μm))를 사용하여 측정하였다: T = 30°C; 유동 속도 = 1.5 mL/min; 검출 파장 detected wavelength: 214 nm 및 254 nm.
- [223]
- [224] 화합물의 제조

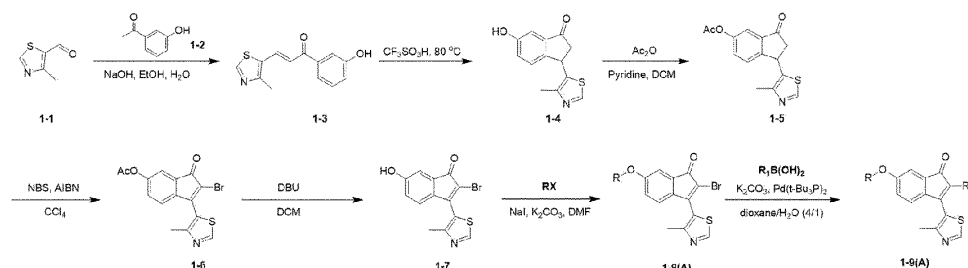
[225]

[226] 실시예 1. 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3일)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 1)

[227]

[228] [반응식 1]

[229]



[230]

[231] 단계 1: (E)-1-(3-하이드록시페닐)-3-(4-메틸티아졸-5-일)프로프-2-엔-1-온 ((E)-1-(3-hydroxyphenyl)-3-(4-methylthiazol-5-yl)prop-2-en-1-one) (1-3)의 합성

[232] 에탄올(50.0mL)에 화합물 1-1(5.00g, 39.3mmol)과 화합물 1-2(5.35g, 39.3mmol, 4.87mL)을 혼합한 후, H₂O(20.0mL)에 NaOH(2.36g, 58.9mmol)을 질소 대기하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물은 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(DCM: 메탄올 = 10/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물을 1N HCl로 pH 7로 조정 한 다음, 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 황색 고체의 화합물 1-3(6.00g, 24.46mmol, 수율: 62.21%)을 수득하였다.

[233]

[234] 단계 2: 6-하이드록시-3-(4-메틸티아졸-5-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온 (6-hydroxy-3-(4-methylthiazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one) (1-4)의 합성

[235] 트리플릭산(30.0mL)에 화합물 1-3(6.00g, 24.5mmol)을 용해시킨 후, 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 NaHCO₃ 수용액을 더하며 pH 8로 조정 한 다음, 혼합물을 여과하고 진공에 농축시켜 갈색 고체의 화합물 1-4(5.1g, 20.8mmol, 수율: 85.00%)을 수득하였다.

[236]

[237] 단계 3: 1-(4-메틸티아졸-5-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일 아세테이트 (1-(4-methylthiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl acetate) (1-5)의 합성

[238] DCM(20mL)에 화합물 1-4(2.00g, 8.15mmol) 및 Ac₂O(4.16g, 40.77mmol, 3.82mL)을 혼합한 후, 피리딘(3.22g, 40.77mmol, 3.29 mL)을 질소 대기하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물은 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 DCM(100mL)으로 희석하였고, 염

수(30mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica gel) 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체의 화합물 1-5(850mg, 2.96 mmol, 수율: 36.28%)를 수득하였다.

[239]

[240] 단계 4: 2-브로모-3-(4-메틸티아졸-5-일)-1-옥소-1H-인덴-6-일 아세테이트 (2-bromo-3-(4-methylthiazol-5-yl)-1-oxo-1H-inden-6-yl acetate) (1-6)의 합성

[241] 사염화탄소(5.00mL)에 화합물 1-5(650mg, 2.26mmol) 및 NBS(886mg, 4.98mmol)을 혼합한 후, AIBN(37.1mg, 226umol)을 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 400W하에서 80°C, 1.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였고, 화합물 1-6가 합성되었음을 확인하였다. 혼합물은 DCM(100mL)으로 희석하였고, 염수(30mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 진공에서 농축시켜 화합물 1-6(890mg)을 갈색 오일 형태로 수득하였다.

[242]

[243] 단계 5: 2-브로모-6-하이드록시-3-(4-메틸티아졸-5-일)인덴-1-온 (2-bromo-6-hydroxy-3-(4-methylthiazol-5-yl)inden-1-one) (1-7)의 합성

[244] DCM(4.00mL)에 화합물 1-6(780mg, 2.14 mmol)을 혼합한 후, DBU(326mg, 2.14mmol, 322uL)을 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 DCM(100mL)으로 희석하였고, 염수(30mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica gel) 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 1-7(110mg, 341umol, 수율: 15.9%)를 적색 오일 형태로 수득하였다.

[245]

[246] 단계 6: 2-브로모-3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 3)의 합성

[247] 아세트나이트릴(2.00mL)에 화합물 1-7(110mg, 341umol) 및 상기 [반응식 1]에서 RX로 (3-브로모프로필)벤젠(3-bromopropyl)benzene, 81.5mg, 409umol, 61.8uL)을 혼합한 후, K₂CO₃(141mg, 1.02mmol)을 첨가하였다. 혼합물은 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였고, MS로 화합물3이 합성되었음을 확인하였다. 혼합물은 EA(50.0mL)으로 희석하였고, 염수(10mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물3(10.0mg, 22.7umol, 수율: 6.65%)를 적색 오일 형태로 수득하였다.

[248]

- [249] 단계 7: 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3일)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 1)의 합성
- [250] 디옥산(2.00mL)과 H₂O(0.5mL)에 화합물 3(40.0mg, 90.8umol) 및 상기 [반응식 1]에서 R₁-B(OH)₂로 피리딘-3-일보로닉산(pyridin-3-ylboronic acid, 13.4mg, 109umol)을 혼합한 후, K₃PO₄(57.8mg, 272umol) 및 Pd(dppf)Cl₂(5.92mg, 9.08umol)을 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 100°C에서 2시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였고, 화합물1이 36.1% 검출되었음을 확인하였다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물1(6.00mg, 13.68umol, 수율: 15.06%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [251] ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 9.19 (s, 1H), 8.4-8.5 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 1H), 7.13-7.30 (m, 6H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.05 (s, 3H)
- [252] MS 실측치: 439.1 [M+H]⁺
- [253]
- [254] 실시예 2. 2-(2-(3-(4-메틸티아졸-5-일)-1-옥소-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-일)페닐)아세트나이트릴 2-(2-(3-(4-methylthiazol-5-yl)-1-oxo-6-(3-phenylpropoxy)-1H-inden-2-yl)phenyl)acetonitrile (화합물 2)
- [255] THF(2.00mL)과 H₂O(0.50mL)에 상기 실시예 1.에서 합성한 화합물 3(20.0mg, 45.4umol), 및 상기 [반응식 1]에서 R₁-B(OH)₂로 2-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로라-2-일)페닐)아세트나이트릴(2-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetonitrile, 13.2mg, 54.5umol) 및 Pd₂(dba)₃(4.16mg, 4.54umol)을 혼합한 후, KF(7.92mg, 136umol) 및 [(t-Bu)₃PH]BF₄ (1.32mg, 4.54umol)을 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였고, MS로 화합물2가 합성되었음을 확인하였다. 혼합물은 H₂O(20.0mL)로 희석하였고, EA(20.0mL x 3)로 추출하였다. 결합된 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물2(3.80mg, 7.97umol, 수율: 17.5%)를 적색 오일 형태로 수득하였다.
- [256] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.09 (s, 1H), 7.5-7.5 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 4.05 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)
- [257] MS 실측치: 477.0 [M+H]⁺

[258]

[259] 실시예 3. 2-브로모-3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 3)

[260] 상기 실시예 1.에서 화합물 3을 합성하였다.

[261] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.20 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 2H)

[262] MS 실측치: 439.9 [M+H]⁺

[263]

[264] 실시예 4. 3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-2-phenyl-6-(3-phenylpropoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 10)

[265] 단계 1: 2-브로모-3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-인덴-1-온 (2-bromo-3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-1H-inden-1-one) (10-1)의 합성

[266] DMF(300mL)에 상기 실시예 1에서 합성한 화합물 1-7(30.0g, 1.0eq) 및 상기 [반응식 1]에서 RX로 (3-브로모프로필)벤젠((3-bromopropyl)benzene, 22.3g, 1.2 eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(23.2g, 1.8eq) 및 NaI(1.40g, 0.1eq)을 20-25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(300mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH3으로 조정함 다음, EtOAc(100mL X 2)로 추출하였다. 유기층은 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 40-45°C 감압 조건에서 농축된 유기상 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica gel) 크로마토그래피(PE/EA = 20/1, 1/1)에 의해 정제하여 적색 오일 형태의 화합물 10-1(25.0g)을 수득하였다.

[267]

[268] 단계 2: 3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-2-phenyl-6-(3-phenylpropoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 10)의 합성

[269] 화합물 10-1(100mg, 220 μ mol, 1 eq) 및 상기 [반응식 1]에서 R₁-B(OH)₂로 페닐보로닉산(phenylboronic acid, 41.5mg, 340 μ mol, 1.5eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(94.0mg, 681 μ mol, 3.0eq), Pd(t-Bu₃P)₂(11.0mg, 21 μ mol, 0.1eq) 및 디옥산(0.8mL)와 물(0.2mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH3으로 조정함 다음, EtOAc(10mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 40-45°C 감압 조건에서 농축된 유기상 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1에서 1/1)로 정제하여 화합물 10(82.0mg, 179 μ mol, 수율: 79.1%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

- [270] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.28 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 5H), 7.25 - 7.16 (m, 5H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.91 (s, 3H)
- [271] MS 실측치: 438.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [272]
- [273] 실시예 5. 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리미딘-5-일)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-2-(pyrimidin-5-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 11)
- [274] 상기 실시예 4에서 합성한 화합물 10-1(100mg, 220 μmol , 1 eq) 및 상기 [반응식 1]에서 $\text{R}_1\text{-B}(\text{OH})_2$ 로 피리미딘-5-일보로닉산(pyrimidin-5-ylboronic acid, 42.2mg, 340 μmol , 1.5eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (94.0mg, 681 μmol , 3.0eq), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (11.0mg, 21 μmol , 0.1eq) 및 디옥산(0.8mL)와 물(0.2mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10mL)을 더하고, 1M HCl로 pH3으로 조정 한 다음, EtOAc(10mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 40-45°C 감압 조건에서 농축된 유기상 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , PE/EA = 10/1에서 1/1)로 정제하여 화합물 11(23.0mg, 179 μmol , 수율: 22.1%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [275] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.29 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.34 - 7.11 (m, 7H), 7.03 (m, 1H), 4.11 (brt, J = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (brt, J = 7.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (brd, J = 7.2 Hz, 2H)
- [276] MS 실측치: 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [277]
- [278] 실시예 6. 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-2-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 12)
- [279] 상기 실시예 4에서 합성한 화합물 10-1(100mg, 220 μmol , 1 eq) 및 상기 [반응식 1]에서 $\text{R}_1\text{-B}(\text{OH})_2$ 로 티오펜-2-일보로닉산(thiophen-2-ylboronic acid, 43.6mg, 340 μmol , 1.5eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (94.0mg, 681 μmol , 3.0eq), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (11.0mg, 21 μmol , 0.1eq) 및 디옥산(0.8mL)와 물(0.2mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10mL)을 더하고, 1M HCl로 pH3으로 조정 한 다음, EtOAc(10mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 40-45°C 감압 조건에서 농축된 유기상 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , PE/EA = 10/1에서 1/1)로 정제하여 화합물 12(23.0mg, 179 μmol , 수율: 22.08%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

- [280] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.38 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.02 (brt, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 (brt, J = 7.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 2H)
- [281] MS 실측치: 444.1([M+H] $^+$)
- [282]
- [283] 실시예 7. 3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-(피리딘-3-일)-6-(3-(피리딘-4-일)프로폭시)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-2-(pyridin-3-yl)-6-(3-(pyridin-4-yl)propoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 13)
- [284] 단계 1: 2-브로모-3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-(피리딘-4-일)프로폭시)-인덴-1-온 (2-bromo-3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(3-(pyridin-4-yl)propoxy)-1H-inden-1-one) (13-1)의 합성
- [285] DMF(3.00mL)에 상기 실시예 1에서 합성한 화합물 1-7(300mg, 745 μ mol, 1.00eq) 및 상기 [반응식 1]에서 RX로 4-(3-브로모프로필)피리딘(4-(3-bromopropyl)pyridine, 557mg, 2.24mmol, 3.00eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (190mg, 1.35mmol, 1.80eq) 및 NaI(13.0mg, 85.8 μ mol, 0.10eq)을 20-25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 40-45°C에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH3으로 조정한다. EtOAc(10.0mL X 3)로 추출하였다. 잔류물은 HCl 조건하에서, 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 적색 고체 형태의 화합물 13-1(47.0mg, 97.9 μ mol, 수율: 13.1%)을 수득하였다.
- [286]
- [287] 단계 2: 3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-(피리딘-3-일)-6-(3-(피리딘-4-일)프로폭시)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-2-(pyridin-3-yl)-6-(3-(pyridin-4-yl)propoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 13)의 합성
- [288] 상기 화합물 13-1(45.0mg, 93.8 μ mol, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 1]에서 $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ 로 피리딘-3-일보로닉산(pyridin-3-ylboronic acid, 18.0mg, 145 μ mol, 1.45eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (40.0mg, 283 μ mol, 3.00eq), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (6.00mg, 11.1 μ mol, 0.10eq) 및 디옥산(0.80mL)와 물(0.20mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 7으로 조정한다. EtOAc(10mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 40-45°C 감압 조건에서 농축된 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 13(36.0mg, 79.4 μ mol, 수율: 84.7%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [289] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.31 (s, 1H), 8.44 - 8.50 (m, 3H), 8.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 7.02

(m, 1H), 4.07 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.77 (br t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.02 - 2.11 (m, 2H), 1.96 (s, 3H)

[290] MS 실측치: 440.0([M+H]⁺)

[291]

[292] 실시예 8. 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-펜에톡시-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-phenethoxy-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 14)

[293] 단계 1: 2-브로모-3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-펜에톡시-인덴-1-온 (2-bromo-3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-phenethoxy-1H-inden-1-one) (14-1)의 합성

[294] DMF(30mL)에 상기 실시예 1에서 합성한 화합물 1-7(3.00g, 9.31mmol, 1.00eq) 및 상기 [반응식 1]에서 RX로 (2-브로모에틸)벤젠((2-bromoethyl)benzene, 2.58g, 13.97mmol, 1.5eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(2.32g, 16.76mmol, 1.5eq) 및 NaI(139mg, 931.17umol, 0.2eq)을 20-25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 20-25°C에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH3으로 조정함 다음, EtOAc(5mL)로 추출하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1)에서 1/1로 정제하여 적색 고체 형태의 화합물 14-1(2.3mg, 508umol, 수율: 32.76%)을 수득하였다.

[295]

[296] 단계 2: 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-펜에톡시-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-phenethoxy-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 14)의 합성

[297] 화합물 14-1(500mg, 220umol, 1eq) 및 상기 [반응식 1]에서 R₁-B(OH)₂로 피리딘-3-일보로닉산(pyridin-3-ylboronic acid, 209mg, 1.70mmol, 1.5eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(470mg, 681umol, 3.0eq), Pd(t-Bu₃P)₂(57.9mg, 113umol, 0.1eq) 및 디옥산(8mL)와 물(2mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 3으로 조정함 다음, EtOAc(10mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 40-45°C 감압 조건에서 농축된 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1)에서 1/1로 정제하여 화합물 14(300mg, 692umol, 수율: 61.07%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[298] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.36 (s, 1H), 8.53 (dd, $J=1.2, 4.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.44 (dd, $J=4.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 4H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 4.34 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H)

[299] MS 실측치: 425 [M+H]⁺

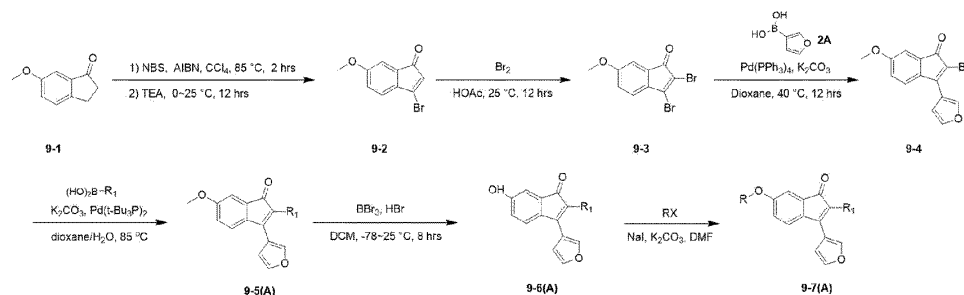
[300]

- [301] 실시예 9. 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(4-페닐부톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(4-phenylbutoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 15)
- [302] 단계 1: 2-브로모-3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(4-페닐부톡시)-인덴-1-온 (2-bromo-3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(4-phenylbutoxy)-1H-inden-1-one) (15-1)의 합성
- [303] DMF(5mL)에 상기 실시예 1에서 합성한 화합물 1-7(500mg, 1.55mmol, 1eq) 및 상기 [반응식 1]에서 RX로 (4-브로모뷰틸)벤젠((4-bromobutyl)benzene, 396mg, 1.86mmol, 1.2eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(321mg, 2.33mmol, 1.5eq) 및 NaI(46.0mg, 310umol, 0.2eq)을 20-25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 20-25°C에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH3으로 조정 한 다음, EtOAc(5mL)로 추출하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1)에서 1/1로 정제하여 적색 고체 형태의 화합물 15-1(231mg, 508umol, 수율: 32.7%)을 수득하였다.
- [304]
- [305] 단계 2: 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(4-페닐부톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(4-phenylbutoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 15)의 합성
- [306] 화합물 15-1(100mg, 220umol, 1 eq) 및 상기 [반응식 1]에서 R₁-B(OH)₂로 피리딘-3-일보로닉산(pyridin-3-ylboronic acid, 40.0mg, 325umol, 1.48eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(91.0mg, 658umol, 2.99eq), Pd(t-Bu₃P)₂(11.00mg, 21umol, 0.10eq) 및 디옥산(0.8mL)와 물(0.2mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 3으로 조정 한 다음, EtOAc(10mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 40-45°C 감압 조건에서 농축된 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1)에서 1/1로 정제하여 화합물 15(14.9mg, 26umol, 수율: 12.1%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [307] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1H), 8.52 - 8.39 (m, 2H), 7.61 - 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 - 7.11 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 4.09 - 4.07 (t, J = 10.8, 2H), 2.66 - 2.62 (t, J = 14, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.74 - 1.73 (d, J = 3.6, 4H)
- [308] MS 실측치: 453.3 [M+H]⁺
- [309]
- [310] 실시예 10. 6-((벤질옥시)메톡시)-3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (6-((benzyloxy)methoxy)-3-(4-methylthiazol-5-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 16)

- [311] 단계 1: 6-((벤질옥시)메톡시)-2-브로모-3-(4-메틸티아졸-5-일)-인덴-1-온 (6-((benzyloxy)methoxy)-2-bromo-3-(4-methylthiazol-5-yl)-1H-inden-1-one) (16-1)의 합성
- [312] DMF(10.0mL)에 상기 실시예 1에서 합성한 화합물 1-7(1.00g, 3.10mmol, 1.00eq) 및 상기 [반응식 1]에서 RX로 ((클루오로메톡시)메틸)벤젠(((chloromethoxy)methyl)benzene, 614mg, 3.72mmol, 1.20eq)을 혼합한 후, K₂CO₃ (657mg, 4.66mmol, 1.50eq) 및 NaI(94mg, 620umol, 0.20eq)을 20-25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 40-45°C에서 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH3으로 조정 한 다음, EtOAc(30.0mL X 3)로 추출하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 20/1에서 5/1)로 정제하여 적색 고체 형태의 화합물 16-1(270mg, 568umol, 수율: 18.3%)을 수득하였다.
- [313]
- [314] 단계 2: 6-((벤질옥시)메톡시)-3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (6-((benzyloxy)methoxy)-3-(4-methylthiazol-5-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 16)의 합성
- [315] 화합물 16-1(250mg, 525umol, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 1]에서 R₁-B(OH)₂로 피리딘-3-일보로닉산(pyridin-3-ylboronic acid, 98.0mg, 789umol, 1.50eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(224mg, 4.59mmol, 3.02eq), Pd(t-Bu₃P)₂(29.0mg, 53.9umol, 0.10eq) 및 디옥산(2.00mL)와 물(0.50mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 3으로 조정 한 다음, EtOAc(10mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 40-45°C 감압 조건에서 농축된 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 20/1에서 1/1)로 정제하여 화합물 16(67.4mg, 26umol, 수율: 12.1%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [316] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.86 (s, 1H), 8.37 - 8.50 (m, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 1H), 7.30 (br d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 7.18 - 7.27 (m, 4H), 6.96 - 7.05 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.03 (s, 3H)
- [317] MS 실측치: 441.0 [M+H]⁺
- [318]
- [319] 실시예 11. 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(2-페녹시에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(2-phenoxyethoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one)(화합물 17)
- [320] 단계 1: 2-브로모-3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(2-페녹시에톡시)-인덴-1-온 (2-bromo-3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(2-phenoxyethoxy)-1H-inden-1-one) (17-1)의 합성

- [321] DMF(5mL)에 상기 실시예 1에서 합성한 화합물 1-7(500mg, 1.55mmol, 1eq) 및 상기 [반응식 1]에서 RX로 (2-브로모에톡시)벤젠((2-bromoethoxy)benzene, 374mg, 1.86mmol, 1.2eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(321mg, 2.33mmol, 1.5eq) 및 NaI(46.0mg, 310umol, 0.2eq)을 20-25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 20-25°C에서 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH3으로 조정된 다음, EtOAc(5mL)로 추출하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1에서 1/1)로 정제하여 적색 고체 형태의 화합물 16-1(179mg, 404umol, 수율: 26.1%)을 수득하였다.
- [322]
- [323] 단계 2: 3-(4-메틸티아졸-5-yl)-6-(2-페녹시에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(4-methylthiazol-5-yl)-6-(2-phenoxyethoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one)(화합물 17)의 합성
- [324] 화합물 17-1(100mg, 220umol, 1 eq) 및 상기 [반응식 1]에서 R₁-B(OH)₂로 피리딘-3-일보로닉산(pyridin-3-ylboronic acid, 40.0mg, 325umol, 1.48eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(91.0mg, 658umol, 2.99eq), Pd(t-Bu₃P)₂(11.00mg, 21umol, 9.78e-2 eq) 및 디옥산(0.8mL)와 물(0.2mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 3으로 조정된 다음, EtOAc(10mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 40-45°C 감압 조건에서 농축된 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1에서 1/1)로 정제하여 화합물 17(22.86mg, 37umol, 수율: 16.44%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [325] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.31 (s, 1H), 8.49 - 8.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.48 - 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36-8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.39 - 6.95 (m, 9H), 4.44 - 4.42 (m, 2H), 4.34 - 4.32 (m, 2H), 1.96 (s, 1H).
- [326] MS 실측치: 441.3 [M+H]⁺
- [327]
- [328] 실시예 12. 3-(퓨란-3-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 9)
- [329] [반응식 2]

[330]



[331] 단계 1: 3-브로모-6-메톡시-1H-인덴-1-온 (3-bromo-6-methoxy-1H-inden-1-one) (9-2)의 합성

[332] CCl_4 (1.00L)에 상기 [반응식 2]의 화합물 9-1(50.0g, 308 mmol, 1.00 eq)과 NBS(109g, 616mmol, 2.00 eq), AIBN(1.02g, 6.20mmol, 2.01 eq)을 혼합한 후, 질소 대기하에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물은 85°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE : EA = 1:1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물에 TEtOAc(93.5g, 924mmol, 128mL, 3.00eq)을 첨가한 후, 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(1000mL)로 냉각하였고, DCM(800mL X 2)로 추출하였다. 유기층은 NaCl(500mL X 3)으로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조하였다. 여과 후, 감압 농축하고, 잔류물은 적색 고체 형태의 화합물 9-2(70.0g, 201mmol, 수율: 65.4%, 순도: 68.9%)을 수득하였다.

[333]

[334] 단계 2: 2,3-디브로모-6-메톡시-1H-인덴-1-온 (2,3-dibromo-6-methoxy-1H-inden-1-one) (9-3)의 합성

[335] HOAc(850mL)에 화합물 9-2(65.0g, 271.8mmol, 1.00eq)을 용해시킨 후, 혼합물을 22-25°C에서 교반하였다. Br_2 (130g, 815mmol, 42.0mL, 3.00 eq)를 적하한 후, 22-25°C에서 12시간 교반하였다. TLC(PE: EA = 3:1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액(1000mL)로 추출하였고, 수상은 MTBE(500mL X 2)로 추출하였다. 유기상은 NaHCO_3 (1000mL X 2)로 세척한 다음, 염수(500mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , PE/EA = 3:1, P1=0.49)로 정제하여 화합물 9-3(15.0g, 39.8mmol, 수율: 14.6%, 순도: 84.5%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[336]

[337] 단계 3: 2-브로모-3-(퓨란-3-일)-6-메톡시-1H-인덴-1-온 (2-bromo-3-(furan-3-yl)-6-methoxy-1H-inden-1-one) (9-4)의 합성

[338] 디옥산(120mL)과 H_2O (30.0mL)에 화합물 9-3(11.9g, 37.4mmol, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 2]에서 2A(5.03g, 44.9mmol, 1.20 eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (15.5g, 112mmol, 3.00eq) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.32g, 3.74mmol, 0.10 eq)을 질소 대기하에 25°C에서 첨가하

였다. 혼합물은 40°C에서 12시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. ACN(1mL)를 적하하면서, LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였고, 반응물을 22-25°C로 식혔다. 혼합물은 물(200mL)을 더하고, EtOAc(100mL X 2)로 추출하였다. 유기층은 NaCl(100mL X 2)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하였다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 여과 후, 감압 농축하고, 잔류물은 적색 고체 형태의 화합물 9-4(5.20g, 4.67mmol, 수율: 12.4%, 순도: 27.4%)을 수득하였다.

[339]

[340] 단계 4: 3-(퓨란-3-일)-6-메톡시-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-6-methoxy-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (9-5)의 합성

[341] 디옥산(120mL)과 H₂O(30.0mL)에 화합물 9-4(5.00g, 16.3mmol, 1.00eq) 및 상기 [반응식 2]에서 R₁-B(OH)₂로 피리딘-3-일보로닉산(pyridin-3-ylboronic acid, 2.42g, 19.7mmol, 1.20 eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(6.78g, 49.0mmol, 2.99eq) 및 Pd(t-Bu₃P)₂ (875mg, 1.71mmol, 1.04eq)을 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 85°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 22-25°C로 식힌 후, ACN(1mL)를 적하하면서, LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(30.0mL)을 더하고, EtOAc(30.0mL X 2)로 추출하였다. 유기층은 NaCl(20.0mL X 2)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하였다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE:EA = 3:1, P_T=0.20)로 정제하여 적색 고체 형태의 화합물 9-5(2.50g, 5.17mmol, 수율: 31.5%, 순도: 62.7%)을 수득하였다.

[342]

[343] 단계 5: 3-(퓨란-3-일)-6-하이드록시-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-6-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (9-6)의 합성

[344] DCM(90.0mL)에 화합물 9-5(3.00g, 9.89mmol, 1.00eq)를 질소 대기하 22-25°C에서 혼합한 후, BBr₃(7.44g, 29.7mmol, 2.86mL, 3.00 eq)을 질소 대기하 -78°C에서 혼합하였다. 혼합물은 -78°C에서 2시간 동안 교반한 후, 질소 대기하 22-25°C에서 6시간 동안 교반하였다. ACN(1mL)를 적하하면서, LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 0°C에서 물(100mL)을 더하고 10분간 교반하였다. 혼합물은 5% NaHCO₃/H₂O로 pH 7으로 조정한 다음, EtOAc(50.0mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(100mL)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 여과 및 농축하였다. 이에, THF(20.0mL) 및 PE(80.0mL)를 더하고, 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 여과 후, PE(50.0mL)으로 세척한 후, 진공에서 건조시켜 얻은 적색 고체 화합물을 얻었다. 이에, 용액을 제거하여, 화합물 9-6(3.30g, 7.41mmol, 수율: 74.9%, 순도: 65.0%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[345]

- [346] 단계 6: 3-(퓨란-3-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 9)의 합성
- [347] DMF(1mL)에 화합물 9-6(50.0mg, 172.84umol, 1eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 (3-브로모프로필)벤젠(3-bromopropyl)benzene, 1eq)을 혼합한 후, K₂CO₃ (35.8mg, 259.26umol, 1.5eq) 및 NaI(5.18mg, 34.57umol, 0.2eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 45°C에서 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(5mL)로 희석하고, EtOAc(5mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(5mL X 2)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 9(12.18mg, 28.93umol, 수율: 16.74%, 순도: 96.78%)를 주황색 고체 형태로 수득하였다.
- [348] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.56 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 2H), 7.83 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (td, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.36 - 7.13 (m, 6H), 7.04 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 2H)
- [349] MS 실측치: 408.2 [M+H]⁺
- [350]
- [351] 실시예 13. 3-(퓨란-3-일)-6-펜에톡시-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-6-phenethoxy-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 38)
- [352] DMF(1mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(50.0mg, 172umol, 1eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 (2-브로모에틸)벤젠(2-bromoethyl)benzene, 31.9mg, 172umol, 23.38uL, 1eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(35.8mg, 259umol, 1.5eq) 및 NaI(5.18mg, 34.5umol, 0.2eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 14시간 동안 50°C에서 교반하였다. DCM(1.00mL)를 적하하면서, TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(5mL)로 희석하고, EtOAc(5mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(5mL X 2)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 38(12mg, 30.50umol, 수율: 17.65%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [353] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)
- [354] MS 실측치: 394.1 [M+H]⁺
- [355]

- [356] 실시예 14. 3-(퓨란-3-일)-6-(4-페닐부톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-6-(4-phenylbutoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 39)
- [357] DMF(1mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(54.3mg, 187.69umol, 1eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 (4-브로모부틸)벤젠((4-bromobutyl)benzene, 40.0mg, 187.69umol, 1eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(38.9mg, 281umol, 1.5eq) 및 NaI(5.63mg, 37.5umol, 0.2eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 14시간 동안 50°C에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(5mL)로 희석하고, EtOAc(5mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(5mL X 2)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 39(15mg, 34.95umol, 수율: 18.62%, 순도: 98.2%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [358] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.55 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.71 (td, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 1.75 (br d, *J* = 3.6 Hz, 4H)
- [359] MS 실측치: 422.2 [M+H]⁺
- [360]
- [361] 실시예 15. 6-((벤질옥시)메톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (6-((benzyloxy)methoxy)-3-(furan-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 40)
- [362] DMF(1mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(80.0mg, 276.54umol, 1eq) 및 NaH(13.3 mg, 331 umol, 순도:60%, 1.2eq)을 혼합한 후, 상기 [반응식 2]에서 RX로 ((클루오로메톡시)메틸)벤젠(((chloromethoxy)methyl)benzene, 86.6mg, 553umol, 76.4uL, 2eq)을 DMF(0.1mL)에 녹여 적하하여 혼합한 후, 혼합물을 1시간 동안 25°C에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물 NH₄Cl(5mL)로 냉각시킨 후, 물(5mL)로 희석하고, EtOAc(5mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(5mL X 2)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 prep-HPLC(SiO₂, PE:EA = 1:2)로 정제하여 화합물 40(9.72mg, 20.58umol, 수율: 7.44%, 순도: 86.7%)를 적색 gum 형태로 수득하였다.
- [363] ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d): δ 8.55 - 8.43 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (br s, 3H), 7.25 - 7.13 (m, 5H), 7.02 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.72 - 4.61 (s, 2H)
- [364] MS 실측치: 410.1 [M+H]⁺
- [365]

- [366] 실시예 16. 3-(퓨란-3-일)-6-(2-페녹시에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-6-(2-phenoxyethoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 41)
- [367] DMF(1mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(54.7mg, 189umol, 1eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 (2-브로모에톡시)벤젠((2-bromoethoxy)benzene, 38.0mg, 189umol, 1eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(39.2mg, 283umol, 1.5eq) 및 NaI(5.67mg, 37.8umol, 0.2eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 45°C에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(5mL)로 희석하고, EtOAc(5mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(5mL X 2)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 41(20mg, 48.26umol, 수율: 25.54%, 순도: 98.8%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [368] ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d): δ 8.53 - 8.47 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (td, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 3H), 6.30 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 4H)
- [369] MS 실측치: 410.1 [M+H]⁺
- [370]
- [371] 실시예 17. 3-(퓨란-3-일)-6-(2-(4-메톡시페녹시)에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-6-(2-(4-methoxyphenoxy)ethoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 42)
- [372] DMF(3.00mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(50.0mg, 172umol, 1eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 1-(2-브로모에톡시)-4-메톡시벤젠(1-(2-bromoethoxy)-4-methoxybenzene, 40.7mg, 176umol, 1.02eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(36.0mg, 260umol, 1.51eq) 및 NaI(5.00mg, 33.3umol, 1.93eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 45-50°C에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 3:1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)로 냉각하였다. EtOAc(10.0mL X 2)로 추출하였다. 유기층은 NaCl(10.0mL X 2)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 42(11.0mg, 24.6umol, 수율: 14.2%, 순도: 98.4%)를 수득하였다.
- [373] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3.70 (s, 3 H), 4.24-4.32 (m, 2 H), 4.38-4.44 (m, 2 H), 6.20 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 6.84-6.89 (m, 2 H), 6.90-6.96 (m, 2 H), 7.06-7.11 (m, 1 H), 7.17-7.22 (m, 1 H), 7.45 (dd, J=8.0, 4.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.67-7.74 (m, 1 H), 7.77-7.86 (m, 1 H), 8.44-8.50 (m, 2 H), 8.54 (dd, J=4.8, 1.2 Hz, 1 H).
- [374] MS 실측치: 440.1 (M+1)
- [375]

- [376] 실시예 18. 6-(2-(3,4-디메톡시페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-dimethoxyphenoxy)ethoxy)-3-(furan-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 43)
- [377] DMF(3.00mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(20.0mg, 69.1umol, 1.00eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 4-(2-브로모에톡시)-1,2-디메톡시벤젠(4-(2-bromoethoxy)-1,2-dimethoxybenzene, 18.4mg, 70.5umol, 1.02eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(14.4mg, 104umol, 1.51eq) 및 NaI(20.0mg, 133umol, 1.93eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 40°C에서 교반하였다. EtOAc(1mL)를 적하하면서, TLC(PE: EA = 1:0)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 22-25°C로 냉각하였다. 물(30.0mL)로 희석하였고, EtOAc(10.0mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(15.0mL)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 화합물 43(12.1mg, 25.33umol, 수율: 36.64%, 순도: 98.3%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [378] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.54 (s, 1 H), 8.46 (s, 2 H) 7.81 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.48 (d, J=21.6 Hz, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.86 (d, J=4.8 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 4.21 - 4.48 (d, J=52 Hz, 4 H) 3.71 (d, J=19.2 Hz, 6 H).
- [379] MS 실측치: 470.2 [M+H]⁺
- [380]
- [381] 실시예 19. 6-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)ethoxy)-3-(furan-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 44)
- [382] DMF(3.0mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(50.0mg, 172umol, 1.00eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 5-(2-브로모에톡시)벤조[d][1,3]디옥솔(5-(2-bromoethoxy)benzo[d][1,3]dioxole, 40.7mg, 176umol, 1.02eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(36.0mg, 260umol, 1.51eq) 및 NaI(5.00mg, 33.3umol, 1.93eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 45-50°C에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)로 냉각하였다. EtOAc(10.0mL X 2)로 추출하였다. 유기층은 NaCl(10.0mL X 2)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 44(15.9mg, 31.4umol, 수율: 18.1%, 순도: 89.6%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [383] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.54 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.45-8.49 (m, 2 H), 7.82 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 7.71 (dt, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.42-7.47 (m, 1 H), 7.19 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.43 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1 H), 6.20 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 4.38-4.40 (m, 2 H), 4.21-4.30 (m, 2 H).

- [384] MS 실측치: 454 (M+1)
- [385]
- [386] 실시예 20. 3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-6-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)-6-(2-(pyridin-4-yloxy)ethoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 45)
- [387] DMF(3.00mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(50.0mg, 172umol, 1.00eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 4-(2-브로모에톡시)피리딘 (4-(2-bromoethoxy)pyridine, 35.6mg, 176umol, 1.02eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(60.0mg, 434umol, 2.51eq) 및 NaI(5.18mg, 34.5umol, 0.20eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 40°C에서 교반하였다. EtOAc(1mL)를 적하하면서, TLC(PE: EA = 1:0)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 22-25°C로 냉각하였다. 물(30.0mL)로 희석하였고, EtOAc(10.0mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(15.0mL)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 화합물 45(8mg, 18.7umol, 수율: 10.8%, 순도: 96.2%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [388] ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d): δ ppm 8.58 (s, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.31 - 7.34 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.89-6.98 (m, 3 H), 6.27 (s, 1 H), 4.43 (s, 4 H).
- [389] MS 실측치: 411.2 [M+H]⁺
- [390]
- [391] 실시예 21. 6-(2-(3,4-디클루오로페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-dichlorophenoxy)ethoxy)-3-(furan-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 46)
- [392] DMF(3.0mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(50.0mg, 173umol, 1.00eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 4-(2-브로모에톡시)-1,2-디클루오로벤젠(4-(2-bromoethoxy)-1,2-dichlorobenzene, 46.0mg, 194umol, 1.12eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(36.0mg, 260umol, 1.51eq) 및 NaI(5.00mg, 33.4umol, 0.20eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 40°C에서 교반하였다. MeOH(1.00mL)를 적하하면서, LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 25°C로 냉각하였다. 물(30.0mL)로 희석하였고, EtOAc(10.0mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(15.0mL)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 진공조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 46(34.0mg, 순도: 90.1%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [393] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.54 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.46 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.82 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 7.71 (dt, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=11.6, 9.2 Hz, 2 H), 7.45 (dd, J=7.6, 4.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 7.19 (d, J

=2.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (dd, $J=9.2$, 3.2 Hz, 1 H), 6.20 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 4.41 (dd, $J=16.0$, 1.2 Hz, 4 H).

[394] MS 실측치: 478.1(M)

[395]

[396] 실시예 22. 6-(2-(3,4-디플루오로페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-difluorophenoxy)ethoxy)-3-(furan-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 47)

[397] DMF(3.00mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(50.0mg, 172umol, 1.00eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 4-(2-브로모에톡시)-1,2-디플루오로벤젠(4-(2-bromoethoxy)-1,2-difluorobenzene, 46.0mg, 194umol, 1.12eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (36.0mg, 260umol, 1.51eq) 및 NaI(5.00mg, 33.3umol, 0.20eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 40°C에서 교반하였다. MeOH(1.00mL)를 적하하면서, LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 25°C로 냉각하였다. 물(50.0mL)로 희석하였고, EtOAc(30.0mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(15.0mL)로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조하고, 혼합물을 진공조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피($P_1=0.30$)로 정제하여 화합물 47(21.0mg, 순도: 98.5%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

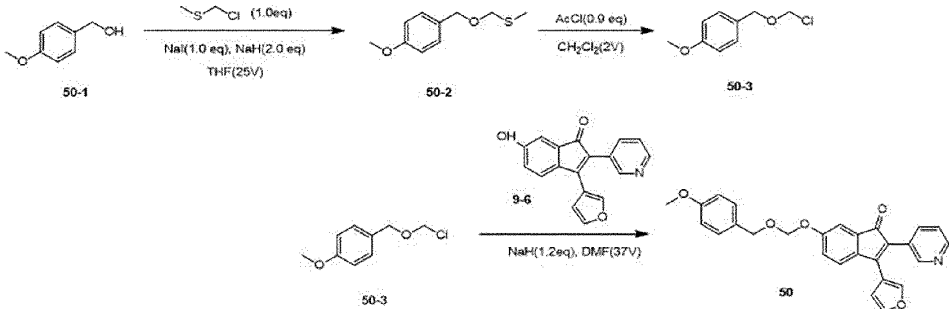
[398] 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d): δ ppm 8.54 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J=8.0$, 5.2 Hz, 1 H), 7.36 (q, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.11-7.24 (m, 2 H), 7.08 (dd, $J=8.0$, 2.4 Hz, 1 H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 4.39-4.49 (m, 2 H), 4.34 (d, $J=4.4$ Hz, 2 H).

[399] MS 실측치: 446.1(M)

[400]

[401] 실시예 23. 6-(2-(4-(디메틸아미노)페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(4-(dimethylamino)phenoxy)ethoxy)-3-(furan-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 48)

[402] DMF(3.00mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(50.0mg, 172umol, 1.00eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 4-(2-브로모에톡시)-N,N-디메틸아닐린(4-(2-bromoethoxy)-N,N-dimethylaniline, 43.0mg, 176umol, 1.02eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (36.0mg, 260umol, 1.51eq) 및 NaI(5.00mg, 33.3umol, 1.93eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 45-50°C에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)로 냉각하였고, EtOAc(10.0mL X 2)로 추출하였다. 유기층은 NaCl(10.0mL X 2)로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 48(7.00mg, 13.8umol, 수율: 8.03% 순도: 89.7%)를 적색 gum 형태로 수득하였다.

- [403] ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d): δ ppm 8.52-8.61 (m, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.31-7.42 (m, 2 H), 6.87-7.01 (m, 3 H), 6.76 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 4.28-4.42 (m, 4 H), 2.89 (s, 6 H).
- [404] MS 실측치: 453.2 (M+1)
- [405]
- [406] 실시예 24. 3-(퓨란-3-일)-6-(2-(4-아이소프로필페녹시)에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-6-(2-(4-isopropylphenoxy)ethoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 49)
- [407] DMF(3.00mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(50.0mg, 172 μ mol, 1.00eq) 및 상기 [반응식 2]에서 RX로 1-(2-브로모에톡시)-4-아이소프로필벤젠(1-(2-bromoethoxy)-4-isopropylbenzene, 43.0mg, 176 μ mol, 1.02eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (36.0mg, 260 μ mol, 1.51eq) 및 NaI(5.00mg, 33.3 μ mol, 1.93eq)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 45-50°C에서 교반하였다. MeOH(1.00mL)를 적하하면서, LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)로 냉각하였고, EtOAc(10.0mL X 2)로 추출하였다. 유기층은 NaCl(10.0mL X 2)로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 49(13.00mg, 26.1 μ mol, 수율: 15.11% 순도: 90.7%)를 적색 gum 형태로 수득하였다.
- [408] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.53-8.60 (m, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.30-7.39 (m, 2 H), 6.88-7.00 (m, 3 H), 6.76 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 4.25-4.48 (m, 4 H), 2.89 (s, 6 H), 1.23 (br s, 3 H), 1.16 (s, 3 H).
- [409] MS 실측치: 452.2 (M+1)
- [410]
- [411] 실시예 25. 3-(퓨란-3-일)-6-(((4-메톡시벤질)옥시)메톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-6-(((4-methoxybenzyl)oxy)methoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 50)
- [412] [반응식 2-1]
- [413] 
- [414] 단계 1: (((4-메톡시벤질)옥시)메틸)(메틸)설판 (((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)(methyl)sulfane) (50-2)의 합성

- [415] THF(100mL), NaI(10.8g, 72.4mmol, 1eq), 및 NaH(5.79g, 144.76mmol, 순도: 60%, 2eq)를 25°C에서 혼합하였다. 혼합물을 0°C로 냉각한 후, 상기 [반응식 2-1]의 화합물 50-1(10.0g, 72.4mmol, 9.03mL, 1eq)을 혼합한 후, 반응물을 25-30°C에서 반응시켰다. 혼합물을 1시간 동안 25-30°C에서 교반하였다. 클루오로(메틸설파닐)메테인(chloro(methylsulfanyl)methane, 6.99g, 72.38mmol, 6.06mL, 1eq)을 더하여 25-30°C에서 반응시켰다. 질소 대기하에 25-30°C에서 12시간 동안 교반하였다. DCM(0.5mL)를 적하하면서, TLC(PE/EA = 3/1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 0°C에서 NH₄Cl(300mL)로 냉각하였고, 물(100mL)로 희석하였으며, EtOAc(100mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(100mL X 2)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE:EA = 50:1에서 10:1 P₁=0.20)로 정제하여 백색 오일 형태의 화합물 50-2(9.2g, 46.40mmol, 수율: 64.11%)을 수득하였다.
- [416]
- [417] 단계 2: 1-((클루오로메톡시)메틸)-4-메톡시벤젠 (1-((chloromethoxy)methyl)-4-methoxybenzene) (50-3)의 합성
- [418] DMF(1mL)에 상기 화합물 50-2(500mg, 2.52mmol, 1eq)을 용해시킨 후, 아세틸클로라이드(178mg, 2.27mmol, 161uL, 0.9eq)을 혼합하여, 질소 대기하에서 25-30°C에서 12시간동안 교반하였다. DCM(1.00mL)를 적하하면서, TLC(PE: EA = 5:1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 진공하에서 농축되고, EA(5mL)로 추출하였다. 물(10mL)로 희석하였으며, EtOAc(10mL X 2)로 추출하였고, 유기층은 물(10mL X 3)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 백색 오일 형태의 화합물 50-3(400mg, 2.14mmol, 수율: 84.99%)을 수득하였다.
- [419]
- [420] 단계 3: 3-(퓨란-3-일)-6-(((4-메톡시벤질)옥시)메톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(furan-3-yl)-6-(((4-methoxybenzyl)oxy)methoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 50)의 합성
- [421] DMF(1mL)에 상기 실시예 12에서 합성한 화합물 9-6(60.0mg, 207umol, 1 eq) 및 NaH(5.97g, 248umol, 1.2eq)을 혼합하였다. DMF(0.2mL)에 상기 화합물 50-3(77.4mg, 414umol, 2eq)을 첨가하여 혼합물에 적하하였다. 혼합물은 25-30°C에서 2시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. DCM(1.00mL) 및 물(1.00mL)의 혼합물을 적하하면서, TLC(PE: EA = 1:1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 0°C에서 NH₄Cl(30mL)로 냉각하였고, 물(10mL)로 희석하였으며, EtOAc(10mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(5.00mL X 2)로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조하고, 혼합물을 감압조건에서 여과 및 농축하였다. 잔류물은 잔류물은 prep-HPLC(SiO₂, PE:EA = 1:1)로 정제하여 화합물 50(11.0mg, 34.9umol, 수율: 11.1%, 순도: 92.1%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[422] ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d): δ 8.50 (br s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)

[423] MS 실측치: 440.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

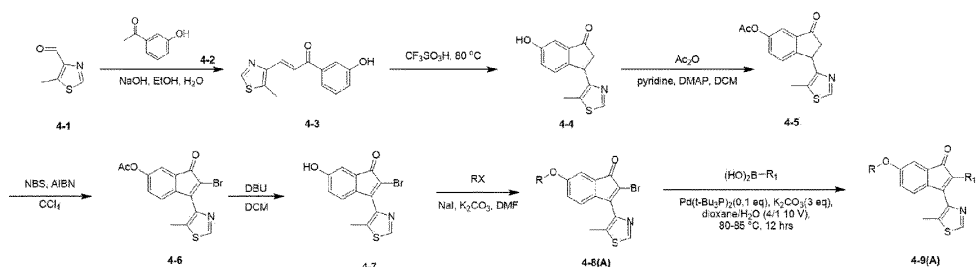
[424]

[425] 실시예 26. 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-모르폴리노프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(3-morpholinopropoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 4)

[426]

[427] [반응식 3]

[428]



[429] 단계 1: (E)-1-(3-하이드록시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)프로프-2-엔-1-온 ((E)-1-(3-hydroxyphenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)prop-2-en-1-one) (4-3)의 합성

[430] 에탄올(5.00mL)에 상기 [반응식 3]의 화합물 4-1(500mg, 3.93mmol)과 상기 [반응식 3]의 화합물 4-2(535mg, 3.93mmol, 486 μ L)를 혼합한 후, H_2O (2.00mL)에 NaOH (235mg, 5.90mmol)을 질소 대기하에 0°C 에서 첨가하였다. 혼합물은 20°C 에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(DCM: 메탄올 = 10/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였고, MS로 화합물 4-3이 합성되었음을 확인하였다. 혼합물을 1N HCl 로 pH 7로 조정 한 다음, 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 황색 고체의 화합물 4-3(700mg, 2.85mmol, 수율: 72.5%)을 수득하였다.

[431]

[432] 단계 2: 6-하이드록시-3-(5-메틸티아졸-4-일)인단-1-온 (6-hydroxy-3-(5-methylthiazol-4-yl)indan-1-one) (4-4)의 합성

[433] 트리플릭산(10mL)에 화합물 4-3(700mg, 2.85mmol)을 용해시킨 후, 혼합물을 80°C 에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(30.0mL)를 더하고, NaHCO_3 수용액을 더하며 pH 8으로 조정 한 다음, 혼합물을 여과하고 진공에 농축시켜 갈색 고체의 화합물 4-4(700mg, 2.85mmol, 수율: 100.00%)을 수득하였다.

[434]

- [435] 단계 3: [1-(5-메틸티아졸-4-일)-3-옥소-인단-5-일] 아세테이트 ([1-(5-methylthiazol-4-yl)-3-oxo-indan-5-yl] acetate) (4-5)의 합성
- [436] DCM(10.0mL)에 화합물 4-4(200mg, 815umol)을 용해시킨 후, Ac₂O(416.18mg, 4.08mmol, 381.82uL, 5eq), 피리딘(322mg, 4.08mmol, 329uL, 5eq) 및 DMAP(99.6mg, 815umol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물은 20°C에서 24시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 DCM(100mL)으로 희석하였고, 염수(30.0mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica gel) 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체의 화합물 4-5(130mg, 452umol, 수율: 55.4%)를 수득하였다.
- [437]
- [438] 단계 4: 2-브로모-1-(5-메틸티아졸-4-일)-3-옥소-인텐-5-일] 아세테이트 (2-bromo-1-(5-methylthiazol-4-yl)-3-oxo-inden-5-yl] acetate) (4-6)의 합성
- [439] 사염화탄소(5.00mL)에 화합물 4-5(130mg, 452umol) 및 NBS(177mg, 995umol)을 혼합한 후, AIBN(7.43mg, 45.2umol)을 질소 대기하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 400W하에서 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 2/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 DCM(100mL)으로 희석하였고, 염수(30mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 진공에서 농축시켜 화합물 4-6(200mg)을 갈색 오일 형태로 수득하였다.
- [440]
- [441] 단계 5: 2-브로모-6-하이드록시-3-(5-메틸티아졸-4-일)인텐-1-온 (2-bromo-6-hydroxy-3-(5-methylthiazol-4-yl)inden-1-one) (4-7)의 합성
- [442] DCM(4.00mL)에 화합물 4-6(200mg, 549umol)을 혼합한 후, DBU(83.6mg, 549umol, 82.7uL)을 첨가하였다. 혼합물은 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 DCM(100mL)으로 희석하였고, 염수(30mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica gel) 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 4-7(50.0mg, 155umol, 수율: 28.26%)를 적색 오일 형태로 수득하였다.
- [443]
- [444] 단계 6: 2-브로모-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-몰포리노프로폭시)인텐-1-온 (2-bromo-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(3-morpholinopropoxy)inden-1-one) (화합물 5)의 합성
- [445] 아세트나이트릴(2.00mL)에 화합물 4-7(50.0mg, 155umol) 및 상기 [반응식 3]에서 RX로 4-(3-클루오로프로필)모르폴린(4-(3-chloropropyl)morpholine, 30.5mg, 186umol, 61.7uL)을 혼합한 후, K₂CO₃(64.3mg, 465umol) 및 KI(25.7mg, 155umol)을 첨가하였다. 혼합물은 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완

전히 소모됨을 확인하였고, MS로 화합물 5가 합성되었음을 확인하였다. 혼합물은 EtOAc(50.0mL)으로 희석하였고, 염수(10mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 5(5.60mg, 11.7umol, 수율: 7.58%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[446]

[447] 단계 7: 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-모르폴리노프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(3-morpholinopropoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 4)의 합성

[448] 디옥산(2.00mL)과 H₂O(0.50mL)에 화합물 5(30.0mg, 66.7umol), 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂로 피리딘-3-일보로닉산(pyridin-3-ylboronic acid, 8.21mg, 66.7umol)을 혼합한 후, K₃PO₄(42.5mg, 200umol) 및 Pd(dtbpf)Cl₂(4.35mg, 6.68umol)을 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 100°C에서 2시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였고, MS로 화합물 4가 합성되었음을 확인하였다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 4(5.40mg, 12.1umol, 수율: 18.0%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[449] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 2.54, 8.4 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.83 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.17-3.26 (m, 2H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)

[450] MS 실측치: 448.0 [M+H]⁺

[451]

[452] 실시예 27. 2-브로모-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(3-morpholinopropoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 5)

[453] 상기 실시예 26.에서 화합물 5를 합성하였다.

[454] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.04 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.52-2.65 (m, 9H), 1.96-2.08 (m, 2H)

[455] MS 실측치: 448.9 [M+H]⁺

[456]

[457] 실시예 28. 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 8)

- [458] 단계 1: 2-브로모-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-1H-inden-1-one) (8-1)의 합성
- [459] DMF(1.00mL)에 상기 실시예 26에서 합성한 화합물 4-7(100mg, 1.00eq)와 상기 [반응식 3]에서 RX로 (3-브로모프로필)벤젠((3-bromopropyl)benzene, 88.0mg, 1.5eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(70.0mg, 1.83eq) 및 NaI(5.00mg, 0.01eq)을 20-25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 40-45°C 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 3으로 조정함 다음, EtOAc(10.0mL X 3)로 추출하였다. 혼합물은 염수(10.0mL)로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 50/1에서 20/1)로 정제하여 화합물 8-1(78.0mg, 수율: 61.5%, 순도: 97.4%)를 적색 겔 형태로 수득하였다.
- [460]
- [461] 단계 2: 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(3-phenylpropoxy)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 8)의 합성
- [462] 화합물 8-1(78.0mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂로 피리딘-3-일 보로닉산(pyridin-3-ylboronic acid, 32.0mg, 1.5eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(73.0mg, 3.01eq), Pd(t-Bu₃P)₂(10.0mg, 0.01 eq) 및 디옥산(0.80mL)와 물(0.20mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 7으로 조정함 다음, EtOAc(1.00mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(10.0mL)로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 농축된 유기상 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 8(21.0mg, 수율: 26.2%, 순도: 94.2%)를 적색 gum 형태로 수득하였다.
- [463] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.72 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 7.18 - 7.30 (m, 7H), 7.00 - 7.04 (m, 1H), 4.07 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.75 (br t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.98 (s, 3H)
- [464] MS 실측치: 439.2 [M+H]⁺
- [465]
- [466] 실시예 29: 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-페네토キシ-1H-인덴-1-온 (2-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-phenethoxy-1H-inden-1-one) (화합물 18)
- [467] 단계 1: 2-브로모-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-페네토キシ-1H-인덴-1-온 (2-bromo-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-phenethoxy-1H-inden-1-one) (18-1)의 합성

- [468] DMF(15.0mL)에 상기 실시예 26에서 합성한 화합물 4-7(1.5g, 1.00eq)와 상기 [반응식 3]에서 RX로 (2-브로모에틸)벤젠((2-bromoethyl)benzene, 9.00g, 6.58mL, 11.0eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(1.83g, 3.00eq) 및 NaI(133mg, 0.20eq)을 15-20°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 37시간 동안 65-70°C에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 3:1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 15-20°C에서 물(45.0mL)을 더하여 냉각시켰고, EtOAc(40.0mL X 3)으로 희석 및 추출하였다. 혼합물은 염수(40.0mL)로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 50/1에서 10/1)로 정제하여 화합물 18-1를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [469]
- [470] 단계 2: 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-페네토キシ-1H-인덴-1-온 (2-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-phenethoxy-1H-inden-1-one) (화합물 18)의 합성
- [471] 화합물 18-1(100.0mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂로 (4-메톡시페닐)보로닉산((4-methoxyphenyl)boronic acid, 67.0mg, 2.05eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(90.0mg, 3.02eq), Pd(t-Bu₃P)₂(11.0mg, 0.10 eq) 및 디옥산(2.0mL)와 물(0.5mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 19시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 15-20°C에서 물(10.0mL)을 더하여 냉각시켰고, EtOAc(10.0mL X 3)으로 희석 및 추출하였다. 유기층은 염수(10.0mL)로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 18을 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [472] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.85 (s, 3 H) 3.05 (t, J = 6.8 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.27 (t, J = 6.8 Hz, 2 H) 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H) 6.96 (dd, J = 8.0, 2.38 Hz, 1 H) 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1 H) 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 4 H) 9.17 (s, 1 H)
- [473] MS 실측치: 454.2 [M+H]⁺
- [474]
- [475] 실시예 30. 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(4-페닐부톡시)-1H-인덴-1-온 (2-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(4-phenylbutoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 19)
- [476] 단계 1: 2-브로모-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(4-페닐부톡시)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(4-phenylbutoxy)-1H-inden-1-one) (19-1)의 합성
- [477] DMF(3.00mL)에 상기 실시예 26에서 합성한 화합물 4-7(300mg, 1.00eq)와 상기 [반응식 3]에서 RX로 (4-브로모부틸)벤젠((4-bromobutyl)benzene, 239mg, 1.20eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(194mg, 1.51eq) 및 NaI(28.0mg, 0.02eq)을 20-25°C에서 질

소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 40-45°C에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 1:1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물 (20.0mL)으로 희석하였고, 1M HCl으로 pH 3으로 조정 한 다음, EtOAc(30.0mL X 3)로 추출하였다. 혼합물은 분리되었고, 유기층은 염수(30.0mL)로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 100/1에서 20/1)로 정제하여 화합물 19-1(275mg, 수율: 64.0%, 순도: 97.9%)를 적색 gum 형태로 수득하였다.

[478]

[479] 단계 2: 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(4-페닐부톡시)-1H-인덴-1-온 (2-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(4-phenylbutoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 19)의 합성

[480] 화합물 19-1(130mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂로 (4-메톡시페닐)보로닉산((4-methoxyphenyl)boronic acid, 66.0mg, 1.52eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(118mg, 3.01eq), Pd(t-Bu₃P)₂(15.0mg, 0.10 eq) 및 디옥산(0.8mL)와 물(0.2mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 12시간 동안 교반 하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 7으로 조정 한 다음, EtOAc(10.0mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(10.0mL)로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 19(58.0mg, 수율: 42.0%, 순도: 97.5%)를 적색 gum 형태로 수득하였다.

[481] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.11 - 9.23 (m, 1H), 7.04 - 7.30 (m, 9H), 6.85 - 6.97 (m, 3H), 4.00 - 4.11 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.61 - 2.68 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.73 (br s, 4H)

[482] MS 실측치: 482.2 [M+H]⁺

[483]

[484] 실시예 31. 6-((벤질옥시)메톡시)-2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (6-((benzyloxy)methoxy)-2-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 20)

[485] 단계 1: 6-((벤질옥시)메톡시)-2-브로모-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (6-((benzyloxy)methoxy)-2-bromo-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (20-1)의 합성

[486] DMF(5.0mL)에 상기 실시예 26에서 합성한 화합물 4-7(500mg, 1.00eq)와 상기 [반응식 3]에서 RX로 ((클루오로메톡시)메틸)벤젠(((chloromethoxy)methyl)benzene, 1.16g, 5.02eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(618mg, 3.03eq) 및 NaI(48mg, 0.20eq)을 25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 40-45°C에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 3:1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(5.00mL)을 더하고, EtOAc(2mL X 1)로 추출하였다. 감압 조건

에서 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , PE/EA = 20/1에서 10/1)로 정제하여 화합물 20-1(300mg, 수율: 34.0%, 순도: 74.4%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[487]

[488] 단계 2: 6-((벤질옥시)메톡시)-2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (6-((benzyloxy)methoxy)-2-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 20)의 합성

[489] 화합물 20-1(100.0mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 $\text{R}_1\text{-B}(\text{OH})_2$ 로 (4-메톡시페닐)보로닉산((4-methoxyphenyl)boronic acid, 52.0mg, 1.51eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (94.0mg, 3.01eq), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (12.0mg, 0.10 eq) 및 디옥산(0.80mL)와 물(0.20mL)에 25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 $80\text{--}85^\circ\text{C}$ 에서 12시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(3.00mL)을 더하여 희석시켰고, EtOAc(1.00mL)으로 추출하였으며, Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 20(36.87mg, 수율: 34.5%, 순도: 99.5%)을 적색 gum 형태로 수득하였다.

[490] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.06 - 9.31 (m, 1 H), 7.25 - 7.41 (m, 5 H), 7.23 (s, 1 H), 7.04 - 7.18 (m, 4 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H) 5.40 (s, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H)

[491] MS 실측치: 470.1 (M+1)

[492]

[493] 실시예 32. 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-페녹시에톡시)-1H-인덴-1-온 (2-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(2-phenoxyethoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 21)

[494] 단계 1: 2-브로모-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-페녹시에톡시)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(2-phenoxyethoxy)-1H-inden-1-one) (21-1)의 합성

[495] DMF(5.00mL)에 상기 실시예 26에서 합성한 화합물 4-7(500mg, 1.00eq)와 상기 [반응식 3]에서 RX로 (2-브로모에톡시)벤젠 ((2-bromoethoxy)benzene, 1.78g, 6.00eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (306mg, 1.50eq) 및 NaI(45.0mg, 0.20eq)을 $15\text{--}20^\circ\text{C}$ 에서 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물을 37시간 동안 $55\text{--}60^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 3:1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 $15\text{--}20^\circ\text{C}$ 에서 물(20.0mL)으로 냉각시킨 후, EtOAc(20.0mL X 3)로 희석 및 추출하였다. 유기층은 염수(20mL)로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , PE/EA = 50/1에서 2/1)로 정제하여 화합물 21-1를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[496]

- [497] 단계 2: 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-페녹시에톡시)-1H-인덴-1-온 (2-(4-methoxyphenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(2-phenoxyethoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 21)
- [498] 화합물 21-1(100.0mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂로 (4-메톡시페닐)보로닉산((4-methoxyphenyl)boronic acid, 61.0mg, 2.01eq)을 혼합한 후, K₂CO₃ (83.0mg, 3.01eq), Pd(t-Bu₃P)₂(11.0mg, 0.10 eq) 및 디옥산(1.60mL)와 물(0.40mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 18시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 15-20°C에서 물(10.0mL)을 더하여 냉각시켰고, EtOAc(10.0mL X 3)으로 희석 및 추출하였다. 유기층은 염수(10.0mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 21을 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [499] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.85 (s, 3 H) 3.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H) 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H) 6.96 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1 H) 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H) 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H) 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.31 - 7.35 (m, 4 H) 9.17 (s, 1 H)
- [500] MS 실측치: 454.2 [M+H]⁺
- [501]
- [502] 실시예 33. 6-(2-(3,4-디클로로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(피리미딘-5-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-dichlorophenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 26)
- [503] 단계 1: 2-브로모-6-(2-(3,4-디클로로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-6-(2-(3,4-dichlorophenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (26-1)의 합성
- [504] DMF(5mL)에 상기 실시예 26에서 합성한 화합물 4-7(0.50g, 1.00eq)와 상기 [반응식 3]에서 RX로 4-(2-브로모에톡시)-1,2-디클로로벤젠 (4-(2-bromoethoxy)-1,2-dichlorobenzene, 503mg, 1.20eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(322mg, 1.50eq) 및 NaI(47mg, 2.02e-1eq)을 15-20°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 40-45°C에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 3:1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 3으로 조정 한 다음, EtOAc(30mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(30mL)로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1에서 3/1)로 정제하여 화합물 26-1(401mg, 수득: 43.3%, 순도: 85.7%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [505]

- [506] 단계 2: 6-(2-(3,4-디클로로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(피리미딘-5-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-dichlorophenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 26)의 합성
- [507] 화합물 26-1(100mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂로 피리미딘-5-일보로닉산(pyrimidin-5-ylboronic acid, 37mg, 1.53eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(81.0mg, 586.08umol, 3eq), Pd(t-Bu₃P)₂(10mg, 0.10 eq) 및 디옥산(2mL)와 물(0.5mL)에 15-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 12시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, EtOAc(30mL X 3)으로 추출하였다. 유기층은 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 26(17.04mg, 수율: 19.17%, 순도: 95.2%)를 주황 고체 형태로 수득하였다.
- [508] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.06 (ddd, *J* = 2.8, 8.4, 17.2 Hz, 2H), 4.41 (br dd, *J* = 5.2, 14.4 Hz, 4H), 2.00 (s, 3H)
- [509] MS 실측치: 510.1 (M+1)
- [510]
- [511] 실시예 34. 6-(2-(3,4-디플루오로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(피리미딘-5-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-difluorophenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 27)
- [512] 단계 1: 2-브로모-6-(2-(3,4-디플루오로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-6-(2-(3,4-difluorophenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (27-1)의 합성
- [513] DMF(10mL)에 상기 실시예 26에서 합성한 화합물 4-7(1.00g, 3.10mmol, 1.00eq)와 상기 [반응식 3]에서 RX로 4-(2-브로모에톡시)-1,2-디플루오로벤젠 (4-(2-bromoethoxy)-1,2-difluorobenzene, 883mg, 1.20eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(644mg, 1.50eq) 및 NaI(94mg, 0.20eq)을 15-20°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 40-45°C에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 3:1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 3으로 조정된 다음, EtOAc(30mL X 3)로 추출하였다. 유기층은 염수(30mL)로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1에서 3/1)로 정제하여 화합물 27-1(690mg, 수득: 42.8%, 순도: 92.1%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [514]
- [515] 단계 2: 6-(2-(3,4-디플루오로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(피리미딘-5-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-difluorophenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 27)의 합성

- [516] 화합물 27-1(100mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R_1 -B(OH)₂로 피리미딘-5-일 보로닉산(pyrimidin-5-ylboronic acid, 39.0mg, 1.51eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(87.0mg, 3.01eq), Pd(t-Bu₃P)₂(11mg, 1.03e-1 eq) 및 디옥산(2mL)와 물(0.5mL)에 15-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 12시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 1:1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, EtOAc(30mL X 3)으로 추출하였다. 유기층은 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1에서 2/1)로 정제하여 화합물 27(31.0mg, 수율: 28.5%, 순도: 91.9%)를 갈적색 고체 형태로 수득하였다.
- [517] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.16 (ddd, *J* = 2.8, 6.8, 12.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.46-4.31 (m, 4H), 2.00 (s, 3H)
- [518] MS 실측치: 478.1 (M+1)
- [519]
- [520] 실시예 35. 6-(2-(4-메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(4-methoxyphenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-inden-1-one) (화합물 32)
- [521] 단계 1: 2-브로모-6-(2-(4-메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-6-(2-(4-methoxyphenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (32-1)의 합성
- [522] DMF(1.00mL)에 상기 실시예 26에서 합성한 화합물 4-7(200mg, 1.00eq)와 상기 [반응식 3]에서 RX로 1-(2-브로모에톡시)-4-메톡시벤젠 (1-(2-bromoethoxy)-4-methoxybenzene, 164mg, 1.20eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(124mg, 1.52eq) 및 NaI(19.0mg, 0.02eq)을 20-25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 40-45°C에서 교반하였다. TLC(PE: EA = 3:1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)을 더하고, 1M HCl로 pH 3-4으로 조정된 다음, EtOAc(20.0mL X 2)로 추출하였다. Na₂SO₄로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 30/1에서 3/1)로 정제하여 화합물 32-1(199mg, 수득: 70%, 순도: 100%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [523]
- [524] 단계 2: 6-(2-(4-메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(4-methoxyphenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-inden-1-one) (화합물 32)의 합성
- [525] 화합물 32-1(90.0mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R_1 -B(OH)₂로 4-(트리플루오로메틸)페닐)보로닉산((4-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid, 54.0mg, 1.49eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(79.0mg, 3.00eq), Pd(t-Bu₃P)₂(10.0mg, 0.02 eq) 및 디옥산(2.00mL)와 물(0.5mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C

에서 8시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, EtOAc(10.0mL X 2)으로 추출하였다. 유기층은 염수(10.0mL X 2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 진공 조건에서 여과, 및 농축하였다. 20-25°C에서 혼합물을 ACN/MeOH = 5/1(3.00mL)으로 30분간 적정하였고, 여과하여, 잔류물을 얻었다. 잔류물은 화합물 32(26.4mg, 수율: 24.54%, 순도: 95.2%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[526] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9.21 (s, 1 H), 8.40 (br d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.72 (br d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.40 (br d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.12 - 7.29 (m, 2 H), 6.94 - 7.11 (m, 3 H), 4.44 (s, 4 H), 1.85 (s, 3 H).

[527] MS 실측치: 509.3 (M+1)

[528]

[529] 실시예 36. 2-(4-플루오로페닐)-6-(2-(4-메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (2-(4-fluorophenyl)-6-(2-(4-methoxyphenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 22)

[530] 상기 실시예 35에서 합성한 화합물 32-1(100mg, 1.00eq) 및 상기 [반응식 3]에서 $\text{R}_1\text{-B}(\text{OH})_2$ (4-플루오로페닐)보로닉산((4-fluorophenyl)boronic acid, 45.0mg, 1.52eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (88.0mg, 3.01eq), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (11.0mg, 0.1 eq) 및 디옥산(2mL)와 물(0.5mL)에 15-20°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 14시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, EtOAc으로 추출하였다. 유기층은 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica gel) 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 22(12.05mg, 수율: 11.59%, 순도: 99.3%)을 적색 고체 형태로 수득하였다.

[531] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9.20 (s, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 5 H), 7.12 - 7.16 (m, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 1 H), 6.91 - 6.95 (m, 2 H), 6.85 - 6.90 (m, 2 H), 4.36 - 4.41 (m, 2 H), 4.24 - 4.29 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H).

[532] MS 실측치: 488.3(MS+1)

[533]

[534] 실시예 37. 6-(2-(3,4-디메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-dimethoxyphenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-inden-1-one) (화합물 33)

[535] 단계 1: 2-브로모-6-(2-(3,4-디메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-6-(2-(3,4-dimethoxyphenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (33-1)의 합성

[536] DMF(5.00mL)에 상기 실시예 26에서 합성한 화합물 4-7(500mg, 1.00eq)와 상기 [반응식 3]에서 RX로 4-(2-브로모에톡시)-1,2-디메톡시벤젠 (4-(2-bromoethoxy)-1,2-dimethoxybenzene, 642mg, 1.50eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (306mg,

1.50eq) 및 NaI(44.0mg, 0.02eq)을 20-25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 40-45°C에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 3-4으로 조정 한 다음, EtOAc(20.0mL X 2)로 추출하였다. Na₂SO₄로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, EA/DCM = 0/1에서 1/20)로 정제 후, 농축하여 화합물 33-1(172mg, 수득: 22.0%, 순도: 95.0%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[537]

[538] 단계 2: 6-(2-(3,4-디메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-dimethoxyphenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-inden-1-one) (화합물 33)의 합성

[539] 화합물 33-1(80.0mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂로 (4-(트리플루오로메틸)페닐)보로닉산((4-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid, 45.0mg, 1.49eq)을 혼합한 후, 물(0.25mL)에 K₂CO₃(66.0mg, 3.00eq)를 녹인 용액, Pd(t-Bu₃P)₂(16.0mg, 0.02 eq) 및 디옥산(1.00mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 8시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20.0mL)을 더하고, EtOAc(10.0mL X 2)으로 추출하였다. 유기층은 염수(10.0mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 0.10% HCl 조건하에서 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 33(17.3mg, 수율: 18.6%, 순도: 97.4%)을 적색 고체 형태의 수득하였다.

[540] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.21 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.40 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 2 H), 4.20 - 4.33 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H).

[541] MS 실측치: 568.3(M+1)

[542]

[543] 실시예 38. 6-(2-(3,4-디메톡시페녹시)에톡시)-2-(4-플루오로페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-dimethoxyphenoxy)ethoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 23)

[544] 상기 실시예 37에서 합성한 화합물 33-1(80.0mg, 1.00eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂로 (4-플루오로페닐)보로닉산((4-fluorophenyl)boronic acid, 34.0mg, 1.53eq)을 혼합한 후, K₂CO₃(67.0mg, 3.04eq), Pd(t-Bu₃P)₂(10.0mg, 0.12 eq) 및 디옥산(2mL)와 물(0.5mL)에 15-20°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 14시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, EtOAc으로 추출하였다. 유기층은 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하

였다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 23(13.60mg, 순도: 95.4%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[545] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9.20 (s, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 5 H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 8.8, 2.75 Hz, 1 H), 4.38 (br d, J = 4.4 Hz, 2 H), 4.27 (br d, J = 2.4 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H)

[546] MS 실측치: 518.3 (MS+1)

[547]

[548] 실시예 39. 6-(2-(벤조[d] [1,3]디옥솔-5-일옥시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(benzo[d] [1,3]dioxol-5-yloxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-inden-1-one) (화합물 34)

[549] 단계 1: 6-(2-벤조[d] [1,3]디옥솔-5-일옥시)에톡시)-2-브로모-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(benzo[d] [1,3]dioxol-5-yloxy)ethoxy)-2-bromo-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (34-1)의 합성

[550] DMF(1.00mL)에 상기 실시예 26에서 합성한 화합물 4-7(200mg, 1.00eq)와 상기 [반응식 3]에서 RX로 5-(2-브로모에톡시)벤조[d] [1,3]디옥솔 (5-(2-bromoethoxy)benzo[d] [1,3]dioxole, 173mg, 1.19eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (124mg, 1.52eq) 및 NaI(18.0mg, 0.02eq)을 20-25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 40-45°C에서 교반하였다. TLC(PE/EA = 3/1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 3-4으로 조정된 다음, EtOAc(20.0mL X 2)로 추출하였다. Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , PE/EA = 30/1에서 3/1)로 정제 후, 농축하여 화합물 34-1(150mg, 수득: 48.0%, 순도: 91.8%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[551]

[552] 단계 2: 6-(2-(벤조[d] [1,3]디옥솔-5-일옥시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(benzo[d] [1,3]dioxol-5-yloxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-inden-1-one) (화합물 34)의 합성

[553] 화합물 34-1(40.0mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ 로 (4-(트리플루오로메틸)페닐)보로닉산 ((4-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid, 24.0mg, 1.54eq)을 혼합한 후, 물(0.25mL)에 K_2CO_3 (34.0mg, 2.99eq)를 녹인 용액, Pd($t\text{-Bu}_3\text{P}$) $_2$ (5.00mg, 0.02 eq) 및 디옥산(1.00mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 8시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20.0mL)을 더하고, EtOAc(10.0mL X 2)으로 추출하였다. 유기층은 염수(10.0mL X 2)로 세척하

고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 진공 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 0.10% HCl 조건하에서 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 34(24.1mg, 수율: 53.1%, 순도: 99.6%)을 적색 고체 형태의 수득하였다.

[554] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9.21 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.40 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 2 H), 4.20 - 4.33 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H).

[555] MS 실측치: 552.3 (M+1)

[556]

[557] 실시예 40. 6-(2-(벤조[*d*] [1,3]디옥솔-5-일옥시)에톡시)-2-(4-플루오로페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(benzo[*d*] [1,3]dioxol-5-yloxy)ethoxy)-2-(4-fluorophenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 24)

[558] 상기 실시예 39에서 합성한 화합물 34-1(90.0mg, 1.00eq) 및 상기 [반응식 3]에서 $\text{R}_1\text{-B}(\text{OH})_2$ (4-플루오로페닐)보로닉산((4-fluorophenyl)boronic acid, 40.0mg, 1.54eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (78.0mg, 3.05eq), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (10.0mg, 0.1 eq) 및 디옥산(2mL)와 물(0.5mL)에 15-20°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 14시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더하고, EtOAc으로 추출하였다. 유기층은 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica gel) 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 24(14.72mg, 수율: 15.8%, 순도: 99.8%)를 적색 고체의 형태로 수득하였다.

[559] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9.20 (s, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 5 H), 7.14 (d, J =8.0 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J =8.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.83 (d, J =8.4 Hz, 1 H), 6.69 (d, J =2.8 Hz, 1 H), 6.43 (dd, J =8.8, 2.8 Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 4.37 (m, 2 H), 4.23 - 4.28 (m, 2 H), 1.86 (s, 3 H)

[560] MS 실측치: 502.2 (MS+1)

[561]

[562] 실시예 41. 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온 (3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(2-(pyridin-4-yloxy)ethoxy)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-inden-1-one) (화합물 35)

[563] 단계 1: 2-브로모-6-(2-((*t*-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-6-(2-((*t*-butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (35-1)의 합성

[564] DMF(10.0mL)에 상기 실시예 26에서 합성한 화합물 4-7(1.00g, 1.00eq)와 (2-브로모에톡시)(*t*-부틸)디메틸실레인 ((2-bromoethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane, 1.06g, 1.50eq)을 혼합한 후, K_2CO_3 (613mg, 1.50eq) 및 NaI(89.0mg, 0.02eq)을

20-25°C에서 질소 대기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 40-45°C에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(50.0mL)을 더하고, 1M HCl으로 pH 3-4으로 조정 한 다음, EtOAc(50.0mL X 2)로 추출하였다. Na₂SO₄로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 30/1에서 3/1)로 정제 후, 농축하여 화합물 35-1(723mg, 수득: 50.9%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[565]

[566] 단계 2: 2-브로모-6-(2-하이드록시에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (2-bromo-6-(2-hydroxyethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 35-2)의 합성

[567] THF(4.00mL)에 화합물 35-1(723mg, 1.00 eq)에 HCl(2.00M, 1.50mL, 2.00eq)을 넣어준 후, 20-25°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE/EA = 1/1)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(10.0mL)을 더하고, NaHCO₃로 pH 8-9로 조정 한 다음, EtOAc(20.0mL X 2)으로 추출하였다. 농축 후, 정제 없이 화합물 35-2(521mg, 수율: 94.5%)을 적색 고체 형태로 수득하였다.

[568]

[569] 단계 3: 6-(2-하이드록시에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온 (6-(2-hydroxyethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-inden-1-one) (화합물 35-3)의 합성

[570] 화합물 35-2(270mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂로 4-(트리플루오로메틸)페닐)보로닉산((4-(trifluoromethyl)phenyl)boronic acid, 210mg, 1.50eq)을 혼합한 후, 물(0.7mL)에 K₂CO₃(307mg, 3.01eq)를 녹인 용액, Pd(t-Bu₃P)₂(75.0mg, 0.02 eq) 및 디옥산(2.70mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 8시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. TLC로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20.0mL)을 더하고, EtOAc(10.0mL X 2)으로 추출하였다. 유기층은 염수(10.0mL X 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1에서 0/1)로 정제 후, 농축하여 화합물 35-3(219mg, 수득: 62.4%, 순도: 90.6%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[571]

[572] 단계 4: 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온 (3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(2-(pyridin-4-yloxy)ethoxy)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-inden-1-one) (화합물 35)의 합성

[573] DCM(0.50mL)에 화합물 35-3(110mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 RX를 대신하여 피리딘-4-올(pyridin-4-ol, 29.0mg, 1.50eq)을 혼합한 후, PPh₃(118mg, 1.76eq) 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 0-5°C에서 냉각시킨 후, DIAD(91.0mg, 1.77 eq)를 더한 후, 2시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다.

TLC(PE/EA = 1/2)로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20.0mL)을 더하고, EtOAc(50.0mL X 3)으로 추출하였다. Na₂SO₄로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물은 prep-TLC(EA:THF = 1:1)로 정제하였고, 이를 3mL의 PE/MTBE = 10/1에 30분간 20-25°C에서 적정하였다. 여과 및 농축과정을 거쳐 화합물 35를 주황색 고체 형태로 수득하였다.

[574] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.21 (s, 1 H), 8.40 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.72 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.40 (br d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.12 - 7.29 (m, 2 H), 6.94 - 7.11 (m, 3 H), 4.44 (s, 4 H), 1.85 (s, 3 H).

[575] MS 실측치: 509.3 (M+1)

[576]

[577] 실시예 42: 2-(4-플루오로페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)-1H-인덴-1-온 (2-(4-fluorophenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(2-(pyridin-4-yloxy)ethoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 25)

[578] 단계 1: 2-(4-플루오로페닐)-6-(2-하이드록시에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인덴-1-온 (2-(4-fluorophenyl)-6-(2-hydroxyethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-1H-inden-1-one) (25-1)의 합성

[579] 상기 실시예 41에서 합성한 화합물 35-2(250mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂로 (4-플루오로페닐)보로닉산 ((4-fluorophenyl)boronic acid, 146mg, 1.53eq)을 혼합한 후, 물(1mL)에 K₂CO₃(287mg, 3.04eq)를 녹인 용액, Pd(t-Bu₃P)₂(43.0mg, 0.12 eq) 및 디옥산(4mL)에 15-20°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 80-85°C에서 14시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20.0mL)을 더하고, EtOAc으로 추출하였다. 유기층은 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 10/1에서 3/1)로 정제 후, 농축하여 화합물 25-1(103mg, 수득: 35.9%, 순도: 90.8%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[580]

[581] 단계 2: 2-(4-플루오로페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)-1H-인덴-1-온 (2-(4-fluorophenyl)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(2-(pyridin-4-yloxy)ethoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 25)의 합성

[582] THF(5mL)에 화합물 25-1(100.0mg, 1.00 eq) 및 상기 [반응식 3]에서 RX을 대신하여 피리딘-4-올(pyridin-4-ol, 25.0mg, 1.00eq)을 혼합한 후, PPh₃(103mg, 1.50eq) 및 DIAD(80.0mL, 1.51eq) 0-10°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 15-25°C에서 14시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20.0mL)을 더하고, EtOAc으로 추출하였다. 유기층은 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하였다. Na₂SO₄로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂,

PE/EA = 10/1에서 3/1로 정제 후, 화합물 25(27.58mg, 수득: 20.72%, 순도: 90.3%)를 적색 gum 형태로 수득하였다.

- [583] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9.20 (s, 1 H), 8.39 - 8.43 (m, 2 H), ppm 7.13 - 7.25 (m, 6 H), 7.02 - 7.06 (m, 3 H), 4.44 (s, 4 H), 1.87 (s, 3 H)
- [584] MS 실측치: 459.1 (MS+1)
- [585]
- [586] 실시예 43. 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-펜에톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-phenethoxy-2-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 28)
- [587] 상기 실시예 29에서 합성한 화합물 18-1(150mg, 1.00eq) 및 상기 [반응식 3]에서 $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ 을 대신하여 트리부틸(티오펜-2-일)스타난(tributyl(thiophen-2-yl)stannane, 157mg, 1.30eq)을 혼합한 후, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60.0mg, 0.20 eq) 및 디옥산(4.00mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 115-120°C에서 2시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 15-20°C에서 물(15.0mL)을 더해 냉각시키고, EtOAc(15.0mL X 3)으로 추출하였다. 유기층은 염수(15.0mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 28을 흑갈색 고체 형태로 수득하였다.
- [588] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2.17 (s, 3 H) 3.04 (t, J = 6.8 Hz, 2 H) 4.26 (t, J = 6.8 Hz, 2 H) 6.85 - 6.89 (m, 1 H) 6.92 - 6.96 (m, 1H) 7.04 - 7.10 (m, 2 H) 7.26 - 7.36 (m, 6 H) 7.56 (m, 1 H) 9.21 (s, 1 H)
- [589] MS 실측치: 430.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [590]
- [591] 실시예 44. 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(4-페닐부톡시)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(4-phenylbutoxy)-2-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 29)
- [592] 상기 실시예 30에서 합성한 화합물 19-1(50.0mg, 1.00eq) 및 상기 [반응식 3]에서 $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ 을 대신하여 트리부틸(티오펜-2-일)스타난(tributyl(thiophen-2-yl)stannane, 55.0mg, 1.31eq)을 혼합한 후, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20.0mg, 0.02 eq) 및 디옥산(1.50mL)에 25-30°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 115-120°C에서 2시간 동안 마이크로파에서 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 15-20°C에서 물(10.0mL)을 더했고, EtOAc(10.0mL X 3)으로 추출하였다. 유기층은 염수(10.0mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 여과, 및 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 29(58.0mg, 수율: 58.7%, 순도: 99.5%)을 적색 오일 형태로 수득하였다.

- [593] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.22 (s, 1H), 7.55 - 7.57 (m, 1H), 7.18 - 7.31 (m, 6H), 7.05 - 7.10 (m, 2H), 6.85 - 6.94 (m, 2H), 4.03 - 4.07 (m, 2H), 2.62 - 2.67 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.70 - 1.75 (m, 4H)
- [594] MS 실측치: 458.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [595]
- [596] 실시예 45. 6-((벤질옥시)메톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (6-((benzyloxy)methoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 30)
- [597] 상기 실시예 31에서 합성한 화합물 20-1(100mg, 1.00eq) 및 상기 [반응식 3]에서 $\text{R}_1\text{-B}(\text{OH})_2$ 을 대신하여 트리뷰틸(티오펜-2-일)스타난(tributyl(thiophen-2-yl)stannane, 110mg, 1.30eq)을 혼합한 후, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (42.0mg, 0.20 eq) 및 디옥산(1.00mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 120°C에서 2시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 물(3.0mL)을 더했고, EtOAc(1.0mL X 1)으로 추출하였다. Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 30(51.82mg, 수율: 51.0%, 순도: 99.3%)을 어두운 자색 고체 형태로 수득하였다.
- [598] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.23 (s, 1 H), 7.58 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 6 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.02 - 7.14 (m, 2 H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 2.12 - 2.28 (m, 3 H)
- [599] MS 실측치: 446.0 (M+1)
- [600]
- [601] 실시예 46. 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-페녹시에톡시)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (3-(5-methylthiazol-4-yl)-6-(2-phenoxyethoxy)-2-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 31)
- [602] 상기 실시예 32에서 합성한 화합물 21-1(150mg, 1.00eq) 및 상기 [반응식 3]에서 $\text{R}_1\text{-B}(\text{OH})_2$ 을 대신하여 트리뷰틸(티오펜-2-일)스타난(tributyl(thiophen-2-yl)stannane, 146mg, 1.30eq)을 혼합한 후, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55.0mg, 0.20 eq) 및 디옥산(4.50mL)에 20-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 115-120°C에서 2시간 동안 질소 대기하에서 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 15-20°C에서 물(15.0mL)을 더해 냉각시키고, EtOAc(15.0mL X 3)으로 추출하였다. 유기층은 염수(15.0mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 조건에서 여과, 및 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 31을 흑갈색 고체 형태로 수득하였다.
- [603] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2.19 (s, 3 H) 4.29 - 4.34 (m, 2 H) 4.40 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 2 H) 6.89 - 7.02 (m, 5 H) 7.07 (m, 1 H) 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 3 H) 7.57 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1 H) 9.23 (s, 1 H)

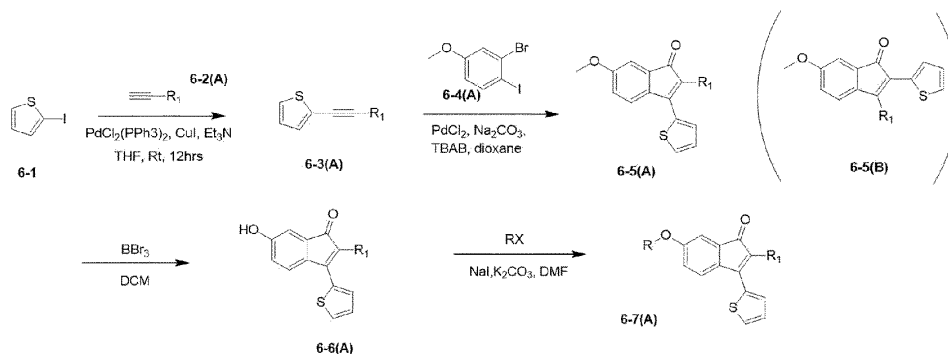
- [604] MS 실측치: 446.0 [M+H]⁺
- [605]
- [606] 실시예 47. 6-(2-(3,4-디클루오로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-dichlorophenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 36)
- [607] 상기 실시예 33에서 합성한 화합물 26-1(100mg, 1.00eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂을 대신하여 트리뷰틸(티오펜-2-일)스타난(tributyl(thiophen-2-yl)stannane, 96.0mg, 1.32eq)을 혼합한 후, Pd₂(dba)₃(36.0mg, 39.31μmol, 0.20 eq) 및 디옥산(3mL)에 15-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 145-150°C에서 2시간 동안 질소 대기하에서 마이크로파로 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더했고, EtOAc(30mL X 3)으로 추출하였다. 유기층은 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 여과, 및 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 36(50.2mg, 수율: 49.5%, 순도: 99.4%)를 어두운 자색 고체 형태로 수득하였다.
- [608] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.23 (s, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09-6.97 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38 (br d, J = 2.8 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H)
- [609] MS 실측치: 514.0 (M+1)
- [610]
- [611] 실시예 48. 6-(2-(3,4-디플루오로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (6-(2-(3,4-difluorophenoxy)ethoxy)-3-(5-methylthiazol-4-yl)-2-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 37)
- [612] 상기 실시예 34에서 합성한 화합물 27-1(100mg, 1.00eq) 및 상기 [반응식 3]에서 R₁-B(OH)₂을 대신하여 트리뷰틸(티오펜-2-일)스타난(tributyl(thiophen-2-yl)stannane, 103mg, 1.32eq)을 혼합한 후, Pd₂(dba)₃(39mg, 0.20 eq) 및 디옥산(3mL)에 15-25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 145-150°C에서 2시간 동안 질소 대기하에서 마이크로파로 교반하였다. LCMS로 원하는 화합물이 합성되는 것을 확인하였다. 혼합물은 물(20mL)을 더했고, EtOAc(30mL X 3)으로 추출하였다. 유기층은 염수(30mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후, 45°C 감압 조건에서 여과, 및 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물은 역상 HPLC(reversed-phase HPLC)에 의해 정제하여 화합물 37(30.4mg, 수율: 29.9%, 순도: 99.0%)를 어두운 자색 고체 형태로 수득하였다.
- [613] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.16 (ddd, J = 2.8, 6.8, 12.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.46-4.31 (m, 4H), 2.00 (s, 3H)
- [614] MS 실측치: 478.1 (M+1)

[615]

[616] 실시예 49. 6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-3-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (6-(3-phenylpropoxy)-2-(pyridin-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 6)

[617] [반응식 4]

[618]



[619] 단계 1: 3-(티오펜-2-일에티닐)피리딘 (3-(thiophen-2-ylethynyl)pyridine) (6-3)의 합성

[620] THF(10.0mL)에 상기 [반응식 4]의 화합물 6-1(1.70g, 8.08mmol, 823uL)과 상기 [반응식 4]에서 R₁으로 피리딘으로 하여, 화합물 6-2(A)로 3-에티닐피리딘 (3-ethynylpyridine, 1.00g, 9.70mmol, 558uL)을 혼합한 후, Et₃N(2.45g, 24.2mmol, 3.37mL), CuI(769mg, 4.04mmol), 및 PdCl₂(PPh₃)₂(567mg, 808umol)을 질소 대기 하에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물은 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS로 화합물 6-3이 합성되었음을, TLC(PE: EA = 3/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 잔류물은 EtOAc(200mL)로 희석되었다. 결합된 유기상 층은 염수 (20mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 저압조건에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica gel) 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 6-3으로 3-(티오펜-2일에티닐)피리딘(3-(thiophen-2-ylethynyl)pyridine, 1.16g, 6.26mmol, 수율: 77.49%)을 황색 오일형태로 수득하였다.

[621]

[622] 단계 2: 6-메톡시-2-(피리딘-3-일)-3-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (6-methoxy-2-(pyridin-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one) (6-5)의 합성

[623] 디옥산(5.00mL)에 상기 단계 1에서 합성한 화합물 6-3인 3-(티오펜-2일에티닐)피리딘(600mg, 3.24mmol) 및 화합물 6-4A(2.03g, 6.48mmol)을 혼합한 후, TBAB(1.04g, 3.24mmol), Na₂CO₃(686mg, 6.48mmol), 및 PdCl₂(57.4mg, 323umol)을 25°C에서 일산화탄소(15 psi) 조건하에서 첨가하였다. 혼합물은 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 잔류물은 EtOAc(200mL)로 희석되었다. 결합된 유기상 층은 염수(20.0mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 저압조건에서 농축시켜 잔

류물을 수득하였다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica gel) 크로마토그래피에 의해 정제한 후, prep-HPLC로 정제하여 적색 고체의 화합물 6-5(6-methoxy-2-(pyridin-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one, 100mg, 313umol, 수율: 9.67%) 및 자색 고체의 화합물 6-5(B)로 6-메톡시-3-(피리딘3-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (6-methoxy-3-(pyridin-3-yl)-2-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one, 140mg, 438.35umol, 수율: 13.53%)을 수득하였다.

[624]

[625] 단계 3: 6-하이드록시-2-(피리딘-3-일)-3-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (6-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one) (6-6)의 합성

[626] DCM(2.00mL)에 화합물 6-5인 6-메톡시-2-(피리딘-3-일)-3-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온(70.0mg, 219.18umol)을 혼합한 후, BBr₃(55.0mg, 219umol, 21.1uL)을 0°C질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 반응 혼합물을 수용액 NaHCO₃(10.0mL)로 냉각시켰고, 추가적인 반응(work up)은 진행하지 않았으며 화합물 6-6(6-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one, 150mg)은 적색 오일형태로 수득하였다.

[627]

[628] 단계 4: 6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-3-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (6-(3-phenylpropoxy)-2-(pyridin-3-yl)-3-(thiophen-2-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 6)의 합성

[629] 아세트나이트릴(3.00mL)에 화합물 6-6인 6-하이드록시-2-(피리딘-3-일)-3-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온 (70.0mg, 229umol) 및 상기 [반응식 4]의 RX으로 (3-브로모프로필)벤젠 ((3-bromopropyl)benzene, 68.5mg, 343umol, 51.8uL)을 혼합한 후, K₂CO₃(79.2mg, 573umol)을 25°C 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 잔류물은 EtOAc(200mL)로 희석되었다. 결합된 유기상 층은 염수(20.0mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 저압조건에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 prep-HPLC로 정제하여 화합물 6(5.00mg, 11.6umol, 수율: 5.05%, 순도: 98.15%)로 적색 고체 형태로 수득하였다.

[630] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.53-8.56 (m, 2H), 7.97-8.0 (m, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.15-7.33 (m, 7H), 6.97 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H)

[631] MS 실측치: 424.1 [M+H]⁺

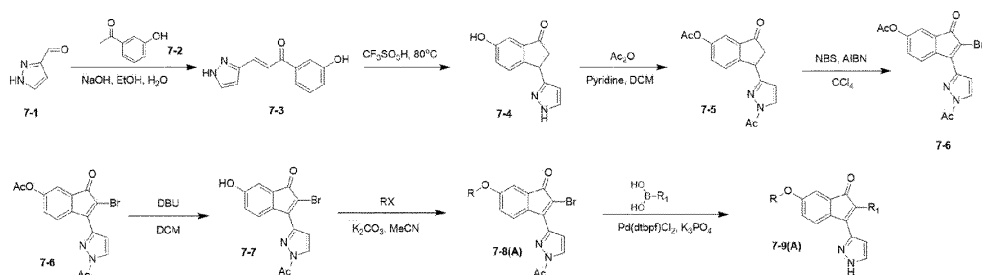
[632]

[633] 실시예 50. 6-(3-페닐프로폭시)-3-(1H-피라졸-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (6-(3-phenylpropoxy)-3-(1H-pyrazol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 7)

[634]

[635] [반응식 5]

[636]



[637] 단계 1: (E)-1-(3-하이드록시페닐)-3-(1H-피라졸-5-일)프로프-2-엔-1-온 ((E)-1-(3-hydroxyphenyl)-3-(1H-pyrazol-5-yl)prop-2-en-1-one) (7-3)의 합성

[638] 에탄올(75.0mL)에 상기 [화학식 5]의 화합물 7-1(5.00g, 52.0mmol)과 상기 [화학식 5]의 화합물 7-2(7.08g, 52.0mmol)를 혼합한 후, H₂O(30.0mL)에 NaOH(3.12g, 78.05mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 3/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 잔류물은 H₂O(50mL)로 희석되었고, EtOAc(50.0mL x 2)로 추출되었다. 결합된 유기상 층은 염수(50mL x 2)로 추출하였다. Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 저압조건에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 1/0에서 3/1)로 정제하여 화합물 7-3(1.25g)을 황색 고체형태로 수득하였다.

[639]

[640] 단계 2: 6-하이드록시-3-(1H-피라졸-5-일)-2,3-다이하이드로-1H-인덴-1-온 (6-hydroxy-3-(1H-pyrazol-5-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one) (7-4)의 합성

[641] 트리플릭산(10.0mL)에 화합물 7-3(1.10g, 5.13mmol)을 혼합한 후, 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 잔류물은 H₂O(50.0mL)로 희석되었고, EtOAc(50.0mL x 2)로 추출되었다. 결합된 유기상 층은 염수(50.0mL x 2)로 추출하였다. Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 저압조건에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, PE/EA = 1/0에서 1/1)로 정제하여 화합물 7-4(0.80g, 3.73mmol, 수율: 72.7%)을 흑갈색 고체 형태로 수득하였다.

[642]

[643] 단계 3: [1-(1-아세틸피라졸-3-일)-3-옥소-인단-5-일] 아세테이트 ([1-(1-acetylpyrazol-3-yl)-3-oxo-indan-5-yl] acetate) (7-5)의 합성

[644] DCM(10mL)에 화합물 7-4(500mg, 2.33mmol), 및 Ac₂O(1.19g, 11.6mmol)을 혼합한 후, 피리딘(923mg, 11.6mmol) 및 DMAP(285mg, 2.33mmol)을 0°C에서 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물은 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 반응 혼합물은 DCM(100mL)으로 희석하였고, 염수(30.0mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica

gel) 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체의 화합물 7-5(540mg, 1.81mmol, 수율: 77.5%)를 수득하였다.

[645]

[646] 단계 4: [1-(1-아세틸피라졸-3-일)-2-브로모-3-옥소-인덴-5-일] 아세테이트 ([1-(1-acetylpyrazol-3-yl)-2-bromo-3-oxo-inden-5-yl] acetate) (7-6)의 합성

[647] 사염화탄소(10.0mL)에 화합물 7-5(540mg, 1.81mmol) 및 NBS(708mg, 3.98mmol)을 용해시킨 후, AIBN(29.7mg, 181umol)을 질소 대기하에서 첨가하였다. 혼합물을 400W하에서 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 1/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 DCM(100mL)으로 희석하였고, 염수(30.0mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 진공에서 농축시켜 화합물 7-6(800mg)을 적색 오일 형태로 수득하였다.

[648]

[649] 단계 5: 3-(1-아세틸피라졸-3-일)-2-브로모-6-하이드록시-인덴-1-온 (3-(1-acetylpyrazol-3-yl)-2-bromo-6-hydroxy-inden-1-one) (7-7)의 합성

[650] DCM(10.0mL)에 화합물 7-6(800mg, 2.13mmol)을 용해한 후, DBU(324mg, 2.13mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물은 20°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 2/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물을 1N HCl로 pH 6로 조정 한 다음, 혼합물을 DCM(50.0mL x 3)으로 추출하였다. 결합된 유기상층은 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica gel) 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 7-7(40.0mg, 120umol, 수율: 5.63%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.

[651]

[652] 단계 6: 3-(1-아세틸-1H-피라졸-3-일)-2-브로모-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-1-온 (3-(1-acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-bromo-6-(3-phenylpropoxy)-1H-inden-1-one) (화합물 7-8)의 합성

[653] 아세토나이트릴(3.00mL)에 화합물 7-7(40.0mg, 120umol) 및 상기 [반응식 5]에서 RX로 (3-브로모프로필)벤젠((3-bromopropyl)benzene, 35.8mg, 180umol)을 혼합한 후, K₂CO₃(49.8mg, 360umol)를 20°C에서 첨가하였고, 혼합물은 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE: EA = 2/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 EtOAc(50.0mL)으로 희석하였고, 염수(20.0mL x 3)로 추출하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 플래시 실리카 겔(flash silica gel) 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 7-8(3-(1-acetyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-bromo-6-(3-phenylpropoxy)-1H-inden-1-one, 6.00mg, 12.37umol, 수율: 10.30%)를 황색 오일 형태로 수득하였다.

[654]

- [655] 단계 7: 6-(3-페닐프로폭시)-3-(1H-피라졸-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온 (6-(3-phenylpropoxy)-3-(1H-pyrazol-3-yl)-2-(pyridin-3-yl)-1H-inden-1-one) (화합물 7)의 합성
- [656] 디옥산(1.50mL)과 H₂O(0.50mL)에 화합물 7-8(6.00mg, 12.37 μ mol), 및 상기 [화식 5]의 B(OH)₂-R₁에서 R₁을 피리딘으로 하여 피리딘-3-일보로닉산(pyridin-3-ylboronic acid, 1.82mg, 14.8 μ mol)을 혼합한 후, K₃PO₄(7.88mg, 37.11 μ mol) 및 Pd(dtbpf)Cl₂(806 μ g, 1.24 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물은 100°C에서 10시간 동안 질소 대기조건하에서 교반하였다. TLC(DCM: 메탄올 = 10/1)로 반응물이 완전히 소모됨을 확인하였다. 혼합물은 H₂O(10.0mL)으로 희석하였고, EtOAc(20.0mL x 3)로 추출하였다. 결합된 유기상 층은 무수 Na₂SO₄로 건조 및 여과시킨 후, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물은 prep-TLC(SiO₂, DCM: 메탄올 = 10/1)에 의해 정제하여 화합물 7(3.50mg, 8.59 μ mol, 수율: 64.61%, 순도: 89.36%)를 적색 고체 형태로 수득하였다.
- [657] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.45-8.52 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.18-2.25 (m, 2H)
- [658] MS 실측치: 452.8 [M+H]⁺
- [659]
- [660] 실험예
- [661] 실험예 1. 아밀로이드-베타 응집 분해 시험(A β disaggregation test)
- [662] 1.1. 시료의 준비
- [663] 각 화합물들은 10mM 농도가 되도록 DMSO에 녹였다. 그 후, 상기 화합물은 6% DMSO (in DW)를 이용하여 희석하여 사용하였다.
- [664] 구체적으로, 아밀로이드-베타 및 타우 용액은 A β ₁₋₄₂ 또는 Tau-RD3(Tau repeat domain 3) 모노머를 10mM 농도가 되도록 DMSO에 녹여서 준비하였다. 그 후, DW를 이용하여 100 μ M이 되도록 희석하고 얼음위에 보관하였다. 한편, 티오플라빈-T(Thioflavin-T)를 5mM 농도가 되도록 50mM 글리신(glycine) 완충액(pH8.5)에 녹였다. 그 후, 50mM 글리신 완충액(pH8.5)를 사용하여 5 μ M이 되도록 희석하고 빛을 차단한 상태로 암실에서 보관하였다.
- [665] 1.2. 티오플라빈-T 분석에 의한 아밀로이드-베타 및 타우 응집 분해 시험
- [666] 상기 실험예 1.1.에서 준비한 아밀로이드-베타 및 타우 용액을 1.5mL 마이크로 원심분리관에 50 μ M 또는 35 μ M 이 되도록 각각 넣은 후, 37°C에서 24시간 동안 반응시켰다. 상기 아밀로이드-베타 및 타우 응집이 완료된 1.5mL 마이크로 원심분리관 별로 화합물을 500 μ M 부터 계단 희석 (serial dilution)을 하여 0 μ M까지의 농도로 각각 처리한 후 37°C에서 48시간 동안 추가 반응시켰다. 반응이 완료된 반응액을 96-well 형광분석용 플레이트의 각 웰에 25 μ L씩 넣고, 앞에서 준비한 티

오픈라빈-T 용액을 각 웰에 75 μ L씩 넣었다. 상온에서 암실상태로 5분간 반응시킨 후, 다중모드 마이크로플레이트 리더(multi-mode microplate reader)를 이용하여 excitation 450nm, emission 485nm에서 형광값을 측정하였다.

- [667] 아밀로이드-베타 또는 타우만을 처리하여 72시간동안 응집한 군(대조군)의 형광값을 %값으로 환산하여 100으로 표시하고, 상기 24시간 동안 반응시켜 응집이 완료된 아밀로이드-베타 및 타우 응집체에 각 화합물을 농도별로 처리하여 추가 48시간 반응시킨 후 측정된 형광 값을 상대적인 값으로 환산하여, 그 결과를 각각 도 1 내지 6과 도 7 내지 12에 도시하였다. 또한, 본 발명의 화합물의 각각 아밀로이드-베타 및 타우에 대한 EC₅₀ 값을 표 1로 정리하였다.

- [668] [표1]

화합물번호	EC50 (μ M)		화합물번호	EC50 (μ M)	
	Amyloid-beta	Tau		Amyloid-beta	Tau
1	8.2	19.2	27	236.8	>500
2	92.9	321.1	28	8.3	310.4
3	3.8	8.5	29	7.5	>500
4	75	156.3	30	3.7	410.5
5	65.6	344.1	31	12.8	165.6
6	3.2	16.2	32	160.8	>500
7	194.5	132.7	33	10.4	145.2
8	1.9	4.2	34	31.2	426.3
9	19.1	53.6	35	1.0	>500
10	5.6	349.7	36	26.0	>500
12	4.3	154.5	37	46.3	469.6
13	110.4	1.5	38	3.0	120.4
14	177.2	>500	39	2.6	10.7
15	2.5	59.8	40	2.1	67.1
16	12.5	96.5	41	1.1	4.8
17	5.7	19.2	42	31.2	124.0
18	26.1	241.7	43	1.8	2.8
19	11.6	337.8	44	1.8	2.7
20	11.9	478.1	45	9.1	11.9

21	5.2	173.4	46	1.4	2.1
22	18.5	60.3	47	1.7	57.0
23	4.1	5.2	48	2.3	4.1
24	99.6	>500	49	1.5	1.9
25	7.6	>500	50	2.3	19.9
26	2.4	4.8			

[669]

[670] 도 1 내지 6은 각 인덴온(indenone) 유도체 화합물 1 내지 50의 처리 농도(0 ~ 500 μ M)에 따른 아밀로이드-베타 응집 분해 효과 (대조군: A β ₁₋₄₂ 50 μ M 처리군으로 72시간 동안 응집; 처리군: A β ₁₋₄₂ 50 μ M를 24시간 동안 응집 + 유도체 화합물 각각의 농도로 처리하여 48시간 동안 반응) 및 각 화합물 처리 시의 대조군 대비 50% 아밀로이드-베타 응집을 분해할 수 있는 농도(EC₅₀)를 보여주고 있다. 이는 각 화합물들이 농도의존적으로 응집분해 효과를 나타낸다는 것을 의미하였다.

[671] 도 7 내지 12는 각 화합물들의 처리 농도(0 ~ 500 μ M)에 따른 타우 응집 분해 효과 (대조군: Tau-RD3 35 μ M 처리군으로 72시간 동안 응집; 처리군: Tau-RD3 35 μ M를 24시간 동안 응집 + 유도체 화합물 각각의 농도로 처리하여 48시간 동안 반응) 및 각 화합물 처리 시의 대조군 대비 50% 타우 응집을 분해할 수 있는 농도(EC₅₀)를 보여주고 있다. 이는 각 화합물들이 농도의존적으로 응집분해 효과를 나타낸다는 것을 의미하였다.

[672] 실험예 2. 5xFAD TG 마우스에서 화합물 처리에 의한 아밀로이드 플라크 감소 효과 확인

[673] 2.1. 5xFAD TG 마우스 모델 준비

[674] 형질 전환 마우스 (5xFAD TG; 알츠하이머병 동물모델; B6SJL-Tg(APPswF1Lon,PSEN1*M146L*L286V)6799Vas/Mmjax) 및 야생형 마우스는 Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine, USA)로부터 유래하였다. 5xFAD TG 마우스는 야생형 마우스와 교차하여 이중 반접합체 (double hemizygotes)로 유지되었다. 모든 유전자형은 Jackson Laboratory의 표준 PCR 조건에 따라 꼬리 DNA (tail DNA)를 이용한 PCR 분석을 통해 확인되었다. 본 시험에 사용된 TG 마우스는 아밀로이드- 베타의 뇌내 침착으로 인해 인지기능 저하가 발생하는 모델로 실제 알츠하이머 환자의 뇌내 침착물질인 아밀로이드-베타의 침착의 양상이 환자와 유사한 형태를 가지는 것으로 알려져 있어 시험결과를 해석하고 평가하기에 용이하여 선택하였다. 마우스는 동물 사육실에서 플라스틱 케이지 당 1 마리씩 수용되어, 12시간의 명암 사이클을 번갈아가면서 21 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C로 유지되었고, 음식물과 물을 자유롭게 섭취하였다.

[675] 2.2. 마우스 모델에 화합물 투여

- [676] 화합물을 10개월령의 5xFAD TG 마우스에 각각의 농도별로 매일 경구 투여하였다.
- [677] 시험군은 총 6 개로, wildtype (WT) 1개 군과 5xFAD (TG) 5개 군으로 구성하였고, TG 마우스 군은 음성대조군인 vehicle 투여군과, 화합물 1을 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg 투여군으로 구성하였다.
- [678] **2.3. 뇌조직 샘플 준비**
- [679] 4주 동안 투여 후, 마우스를 2% 아베르틴 (20 mg/g, i.p.)을 사용하여 마취했다. 상기 마우스를 0.9% NaCl로 관류시키고 뇌를 절제하였고, hemibrains을 4°C에서 4% 파라포름알데히드 (pH 7.4)에서 밤새 고정시켰다.
- [680] **2.4. 면역 조직 화학 염색**
- [681] 상기 실험에 2.3.에서 준비한 고정된 뇌 조직을 30 μ m의 두께로 절편을 제작하여 면역조직화학 염색을 수행하였다. 상기 고정된 조직을 0.5% 티오플라빈-S(Thioflavin-S) 용액에 10분간 반응하여 아밀로이드 플라크를 염색하였다. 50% 에탄올로 2회 세척 및 DPBS로 1회 세척을 진행한 후, 슬라이드 글라스에 염색한 조직을 마운팅하여 레이저 스캐닝 공초점 현미경으로 관찰하였다. 또한 아밀로이드-베타에 대한 특이 항체인 6E10 안티바디를 이용하여 면역 염색을 수행하였다.
- [682] 도 13은 일 양상에 따른 5xFAD TG 마우스 알츠하이머 모델에서 인덴온(indenone) 유도체 화합물 처리에 따른 아밀로이드 플라크 감소 효과를 나타낸 그래프이다.
- [683] 도 13의 그래프에 나타난 바와 같이, 뇌 반구에서의 아밀로이드-베타 응집의 총 면적을 구한 값으로, 대조군 마우스 (Vehicle)와 비교하였을 때, 상기 플라크 면적이 화합물이 투여된 마우스에서 투여 용량 의존적으로 현저히 감소하는 것을 확인하였다.
- [684]
- [685] **실험예 3. PS19 TG 마우스에서 화합물 처리에 의한 타우 응집체 감소 효과 확인**
- [686] **3.1. PS19 TG 마우스 모델 준비**
- [687] 형질 전환 마우스 (PS19 TG; 알츠하이머병 동물모델; B6;C3-Tg(Pmp-MAPT*P301S)PS19Vle/J) 및 야생형 마우스는 Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine, USA)로부터 유래하였다. PS19 TG 마우스는 야생형 마우스와 교차하여 이중 반접합체 (double hemizygotes)로 유지되었다. 모든 유전자형은 Jackson Laboratory의 표준 PCR 조건에 따라 꼬리 DNA (tail DNA)를 이용한 PCR 분석을 통해 확인되었다. 본 시험에 사용된 TG 마우스는 타우 응집체의 뇌내 침착으로 인해 인지기능 저하가 발생하는 모델로 실제 알츠하이머 환자의 뇌내 침착물질인 타우 응집체의 침착의 양상이 환자와 유사한 형태를 가지는 것으로 알려져 있어 시험결과를 해석하고 평가하기에 용이하여 선택하였다. 마우스는 동물 사육

실에서 플라스틱 케이지 당 1 마리씩 수용되어, 12시간의 명암 사이클을 번갈아가면서 $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 유지되었고, 음식물과 물을 자유롭게 섭취하였다.

[688] **3.2. 마우스 모델에 화합물 투여**

[689] 화합물을 6개월령의 PS19 TG 마우스에 각각의 농도별로 매일 경구 투여하였다.

[690] 시험군은 총 4 개로, wildtype (WT) 1개 군과 PS19 (TG) 3개 군으로 구성하였고, TG 마우스 군은 음성대조군인 vehicle 투여군과, 화합물 1을 3 mg/kg, 10 mg/kg 투여군으로 구성하였다.

[691] **3.3. 뇌조직 샘플 준비**

[692] 12주 동안 투여 후, 마우스를 2% 아베르틴 (20 mg/g, i.p.)을 사용하여 마취했다. 상기 마우스를 0.9% NaCl로 관류시키고 뇌를 절제하였고, hemibrains을 4°C 에서 4% 파라포름알데히드 (pH 7.4)에서 밤새 고정시켰다.

[693] **3.4. 면역 조직 화학 염색**

[694] 상기 실험에 3.3.에서 준비한 고정된 뇌 조직을 $30\mu\text{m}$ 의 두께로 절편을 제작하여 면역조직화학 염색을 수행하였다. 상기 고정된 조직을 0.5% 티오프라빈-S 용액에 10분간 반응하여 타우 응집체를 염색하였다. 50% 에탄올로 2회 세척 및 DPBS로 1회 세척을 진행한 후, 슬라이드 글라스에 염색한 조직을 마운팅하여 레이저 스캐닝 공초점 현미경으로 관찰하였다. 또한 타우 응집체에 대한 특이 항체인 NFT(Neurofibrillary tangles) 안티바디를 이용하여 면역 염색을 수행하였다.

[695] 도 14는 일 양상에 따른 PS19 TG 마우스 알츠하이머 모델에서 인덴온(indenone) 유도체 화합물 처리에 따른 타우 응집체 감소 효과를 나타낸 그래프이다.

[696] 도 14의 그래프에 나타난 바와 같이, 뇌 반구에서의 타우 응집의 총 면적을 구한 값으로, 대조군 마우스 (Vehicle)와 비교하였을 때, 상기 타우 응집체의 면적이 화합물이 투여된 마우스에서 투여 용량 의존적으로 현저히 감소하는 것을 확인하였다.

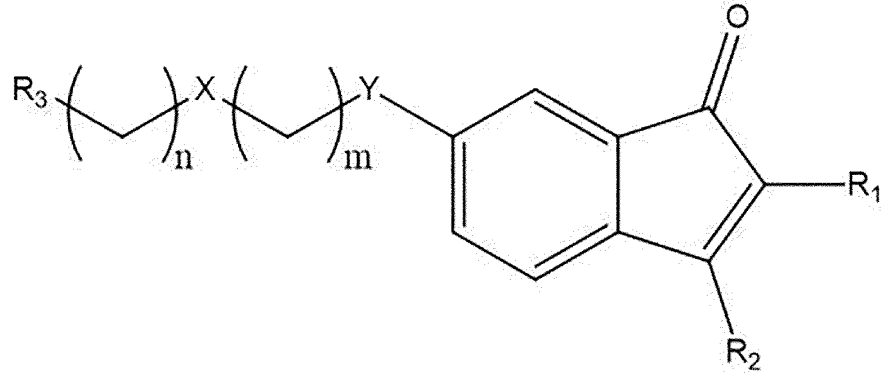
[697]

[698] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이지 아닌 것으로 이해해야만 한다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 식에서,

X는 직접 결합 또는 O이고;

Y는 O 또는 S이고;

n은 0 내지 5의 정수이고;

m은 1 내지 5의 정수이고;

R₁은 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, -C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴 또는 5-6원 헤테로아릴이고, 이때 상기 C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₀ 아릴, -C₁₋₆ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴 및 5-6원 헤테로아릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, CN, -NH₂, -CF₃, C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-CN, -O-C₁₋₆ 알킬, -NH-C₁₋₆ 알킬 또는 -N(C₁₋₆ 알킬)₂로 치환될 수 있고;

R₂는 5-6원 헤테로아릴이고, 이 때 상기 5-6원 헤테로아릴은 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, -CF₃ 또는 C₁₋₆ 알킬로 치환될 수 있고;

R₃는 C₆₋₁₀ 아릴, 5-6원 헤테로아릴 또는 5-10원 헤테로사이클릴이고, 이때 상기 C₆₋₁₀ 아릴, 5-6원 헤테로아릴 및 5-10원 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, CN, -NH₂, -CF₃, C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-CN, -O-C₁₋₆ 알킬, -NH-C₁₋₆ 알킬 또는 -N(C₁₋₆ 알킬)₂로 치환될 수 있고;

상기 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 방향족 헤테로고리이고, 상기 헤테로사이클릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 지방족 헤테로고리이다.

[청구항 2] 청구항 1에 있어서,

R₁은 할로젠, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 티오펜일이고, 이 때 상기 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 티오펜일은 각각 독립적으로 치환되지 않

거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, CN, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} 알킬, $-\text{C}_{1-6}$ 알킬-CN, 또는 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬로 치환될 수 있는 것인 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3]

청구항 1 또는 2에 있어서,

R_2 는 퓨라닐, 티오펜, 티아졸릴 또는 피라졸릴이고, 이 때 상기 티아졸릴, 퓨라닐, 티오펜 및 피라졸릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, $-\text{CF}_3$ 또는 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있는 것인 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4]

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서,

R_3 는 페닐, 피리디닐, 모르폴리닐 또는 벤조디옥솔릴이고, 이 때 상기 페닐, 피리디닐, 모르폴리닐 및 벤조디옥솔릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, $-\text{NH}_2$, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 알킬 또는 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{알킬})_2$ 로 치환될 수 있는 것인 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5]

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서,

R_1 은 할로젠, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 또는 티오펜이고, 이 때 상기 페닐, 피리디닐, 피리미디닐 및 티오펜은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, CN, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} 알킬, $-\text{C}_{1-6}$ 알킬-CN, 또는 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬로 치환될 수 있고;

R_2 는 퓨라닐, 티오펜, 티아졸릴 또는 피라졸릴이고, 이 때 상기 티아졸릴, 퓨라닐, 티오펜 및 피라졸릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, $-\text{CF}_3$ 또는 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있고;

R_3 는 페닐, 피리디닐, 모르폴리닐 또는 벤조디옥솔릴이고, 이 때 상기 페닐, 피리디닐, 모르폴리닐 및 벤조디옥솔릴은 각각 독립적으로 치환되지 않거나, 또는 1 내지 4개의 할로젠, 하이드록시, $-\text{NH}_2$, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} 알킬, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 알킬 또는 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{알킬})_2$ 로 치환될 수 있는 것인 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 6]

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

- (1) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,
- (2) 2-(2-(3-(4-메틸티아졸-5-일)-1-옥소-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-일)페닐)아세트나이트릴,
- (3) 2-브로모-3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-1-온
- (4) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-모르폴리노프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,

- (5) 2-브로모-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-모르폴리노프로폭시)-1H-인텐-1-온,
- (6) 6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-3-(티오펜-2-일)-1H-인텐-1-온,
- (7) 6-(3-페닐프로폭시)-3-(1H-피라졸-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온,
- (8) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온,
- (9) 3-(푸란-3-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온,
- (10) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인텐-1-온,
- (11) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(피리미딘-5-일)-1H-인텐-1-온,
- (12) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(3-페닐프로폭시)-2-(티오펜-2-일)-1H-인텐-1-온,
- (13) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-(피리딘-3-일)-6-(3-(피리딘-4-일)프로폭시)-1H-인텐-1-온,
- (14) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-펜에톡시-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온,
- (15) 3-(4-메틸티아졸-5-일)-6-(4-페닐부톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온,
- (16) 6-((벤질옥시)메톡시)-3-(4-메틸티아졸-5-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온,
- (17) 3-(4-메틸티아졸-5-yl)-6-(2-페녹시에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인텐-1-온,
- (18) 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-펜에톡시-1H-인텐-1-온,
- (19) 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(4-페닐부톡시)-1H-인텐-1-온,
- (20) 6-((벤질옥시)메톡시)-2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인텐-1-온,
- (21) 2-(4-메톡시페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-페녹시에톡시)-1H-인텐-1-온,
- (22) 2-(4-플루오로페닐)-6-(2-(4-메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인텐-1-온,
- (23) 6-(2-(3,4-디메톡시페녹시)에톡시)-2-(4-플루오로페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인텐-1-온,
- (24) 6-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)에톡시)-2-(4-플루오로페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-1H-인텐-1-온,
- (25) 2-(4-플루오로페닐)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)-1H-인텐-1-온,
- (26) 6-(2-(3,4-디클로로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(피리미딘-5-일)-1H-인텐-1-온,

- (27) 6-(2-(3,4-디플루오로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(피리미딘-5-일)-1H-인덴-1-온,
- (28) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-펜에톡시-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온,
- (29) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(4-페닐뷰톡시)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온,
- (30) 6-((벤질옥시)메톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온,
- (31) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-페녹시에톡시)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온,
- (32) 6-(2-(4-메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온,
- (33) 6-(2-(3,4-디메톡시페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온,
- (34) 6-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온,
- (35) 3-(5-메틸티아졸-4-일)-6-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-인덴-1-온,
- (36) 6-(2-(3,4-디클루오로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온,
- (37) 6-(2-(3,4-디플루오로페녹시)에톡시)-3-(5-메틸티아졸-4-일)-2-(티오펜-2-일)-1H-인덴-1-온,
- (38) 3-(퓨란-3-일)-6-펜에톡시-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,
- (39) 3-(퓨란-3-일)-6-(4-페닐뷰톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,
- (40) 6-((벤질옥시)메톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,
- (41) 3-(퓨란-3-일)-6-(2-페녹시에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,
- (42) 3-(퓨란-3-일)-6-(2-(4-메톡시페녹시)에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,
- (43) 6-(2-(3,4-디메톡시페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,
- (44) 6-(2-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,
- (45) 3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-6-(2-(피리딘-4-일옥시)에톡시)-1H-인덴-1-온,
- (46) 6-(2-(3,4-디클루오로페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,
- (47) 6-(2-(3,4-디플루오로페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,

- (48) 6-(2-(4-(디메틸아미노)페녹시)에톡시)-3-(퓨란-3-일)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온,
 (49) 3-(퓨란-3-일)-6-(2-(4-아이소프로필페녹시)에톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온, 및
 (50) 3-(퓨란-3-일)-6-(((4-메톡시벤질)옥시)메톡시)-2-(피리딘-3-일)-1H-인덴-1-온.

- [청구항 7] 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 퇴행성 뇌질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물.
- [청구항 8] 청구항 7에 있어서,
 (1) 아밀로이드-베타의 응집 수준이 퇴행성 뇌질환을 갖지 않는 정상보다 높거나 높을 위험이 있는 개체;
 (2) 타우 단백질의 응집 수준이 퇴행성 뇌질환을 갖지 않는 정상보다 높거나 높을 위험이 있는 개체;
 (3) 타우 단백질의 인산화 수준이 퇴행성 뇌질환을 갖지 않는 정상보다 높거나 높을 위험이 있는 개체; 및
 (4) 상기 (1) 내지 (3) 중 1 가지 이상에 해당하는 개체 중에서 선택된 개체에게 투여하기 위한, 약학 조성물.
- [청구항 9] 청구항 7 또는 8에 있어서, 상기 퇴행성 뇌질환은 치매, 알츠하이머병 (Alzheimer's disease), 전임상 알츠하이머병(preclinical alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병 (Huntington's disease), 경도인지장애(mild cognitive impairment), 대뇌 아밀로이드 맥관병증, 다운증후군, 아밀로이드성 뇌졸중(stroke), 전신성 아밀로이드병, 더취(Dutch)형 아밀로이드증, 니만-픽병(Niemann-Pick disease), 노인성 치매, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 척수소뇌성 운동실조증(spino-cerebellar atrophy), 뚜렛 증후군(Tourette's syndrome), 프리드리히 보행실조(Friedrich's ataxia), 마차도-조셉 병(Machado-Joseph's disease), 루이 소체 치매(Lewy body dementia), 근육긴장이상(dystonia), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy) 및 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 약학 조성물.
- [청구항 10] 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 퇴행성 뇌질환을 예방 또는 개선하기 위한 건강기능성 식품.
- [청구항 11] 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체 또는 허용가능한 염을 포함하는, 조성물.
- [청구항 12] 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 아밀로이드-베타의 응집을 억제하거나 응집체를 분해하는 방법.

- [청구항 13] 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 타우 단백질의 응집을 억제, 응집체를 분해, 또는 타우 단백질의 인산화를 억제하는 방법.
- [청구항 14] 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 퇴행성 뇌질환을 치료 또는 예방하는 방법.
- [청구항 15] 아밀로이드-베타의 응집을 억제하거나 응집체를 분해하기 위한 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도.
- [청구항 16] 타우 단백질의 응집을 억제, 응집체를 분해, 또는 타우 단백질의 인산화를 억제하기 위한 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도.
- [청구항 17] 퇴행성 뇌질환 치료 또는 예방을 위한 청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도.