



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0167441
(43) 공개일자 2022년12월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/14 (2006.01) A23K 20/132 (2016.01)
A23L 33/10 (2022.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 209/14 (2013.01)
A23K 20/132 (2016.05)

(21) 출원번호 10-2021-0076294
(22) 출원일자 2021년06월11일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
주식회사 메타센테라퓨틱스
경기도 수원시 영통구 창릉대로256번길 91, 비20
1호, 1007호(이의동, 에이스광교타워2)

(72) 발명자
서승용
인천 연수구 송도동 컨벤시아대로 42번길77 90 1
동 1303호

이산하
인천시 연수구 연수동 함박로 43, 302호
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
최은선

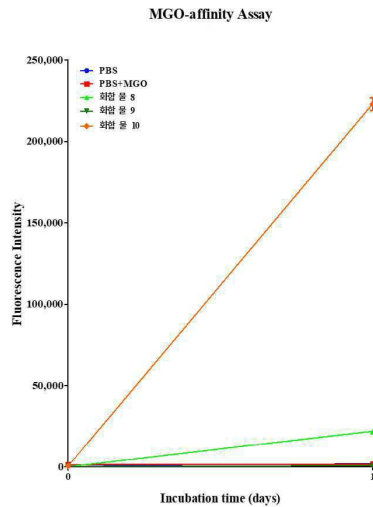
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 신규한 인돌 유도체 및 이의 최종당화산물 관련 질환의 치료 용도

(57) 요약

본 발명은 신규한 인돌 유도체 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 신규한 인돌 유도체는 최종당화산물의 주요 전구체인 메틸글리옥살 (methylglyoxal: MGO)을 포획하므로, 최종당화산물과 관련된 질환의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A23L 33/10 (2022.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/322 (2013.01)
A23V 2200/328 (2013.01)
A23V 2250/30 (2013.01)

(72) 발명자

이정은

경기도 시흥시 은계중앙로 115, 406동 1804호

허준성

인천광역시 연수구 경원대로 119번길 21 112동 90
9호

권상일

인천광역시 연수구 하모니로138번길 11, 102동
1913호

김선여

서울시 강남구 삼성로 51길 37로 110동 2202호

홍성민

충청북도 충주시 칠금 18길 40-5 102동 401호

강민철

인천시 연수구 월인재로 212, 107동 1403호

박명규

경기도 용인시 기흥구 서천동 105-506

이은주

서울시 강동구 둔촌동 진향도로 212 202-2002

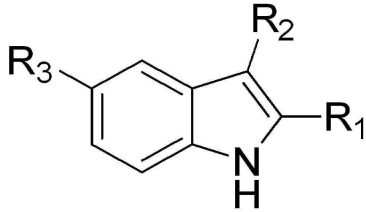
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 식에서,

R₁은 수소, C₁-C₆알킬, 또는 -C₁-C₆알킬-N(Ra)(Rb)이고

R₂는 수소, C₁-C₆알킬, 또는 -C₁-C₆알킬-C(Rc)(N(Rd)(Re))이고,

R₃은 수소, -OH, -O-C(=O)C₁-C₆알킬, -O-C(=O)C₂-C₆알케닐, 또는 -O-C(=O)C₁-C₆알킬-C₃-C₇시클로알킬이고,

여기서, Ra 및 Rb는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이고,

Rc는 수소, -C₁-C₆알킬-OH, -C₁-C₆알킬-O-C(=O)C₁-C₆알킬 또는 -C₁-C₆알킬-O-C(=O)NH-C₁-C₆알킬-NH-C₁-C₆알킬-NH₂이고,

Rd 및 Re는 각각 독립적으로 수소 또는 -C(=O)C₁-C₆알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁은 수소, C₁-C₆알킬 또는 -C₁-C₆알킬-NH₂인 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R₁은 수소, 또는 -C₁-C₆알킬-NH₂인 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

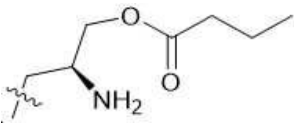
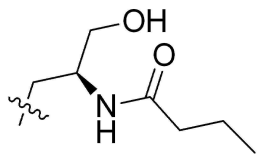
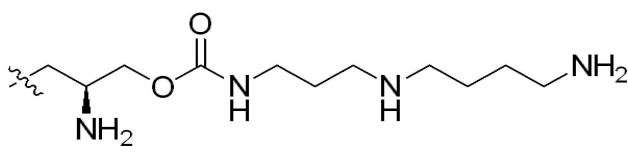
청구항 4

제1항에 있어서, R₂는 수소 또는 -C₁-C₆알킬-C(Rc)(N(Rd)(Re))이고,

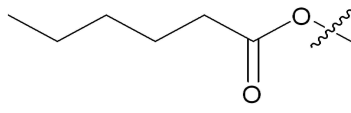
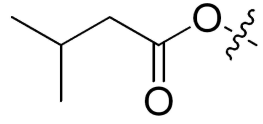
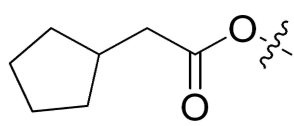
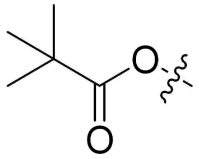
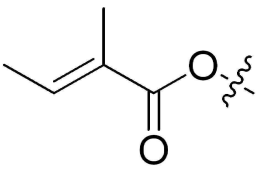
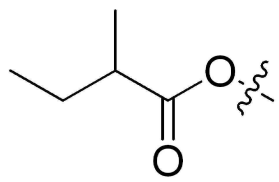
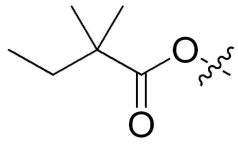
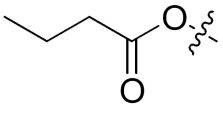
Rc는 수소, -C₁-C₆알킬-OH, -C₁-C₆알킬-O-C(=O)C₁-C₆알킬 또는 -C₁-C₆알킬-O-C(=O)NH-C₁-C₆알킬-NH-C₁-C₆알킬-NH₂이고,

Rd 및 Re는 각각 독립적으로 수소 또는 -C(=O)C₁-C₆알킬인 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

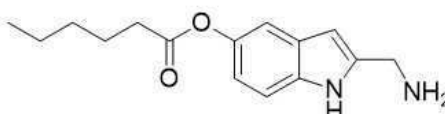
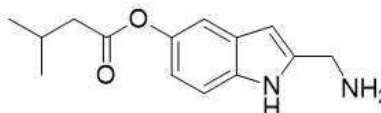
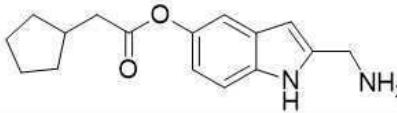
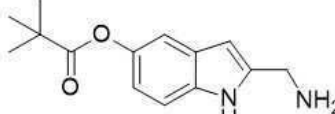
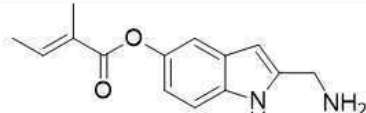
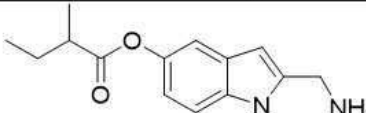
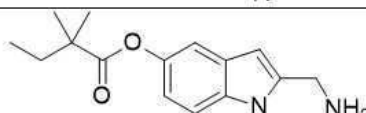
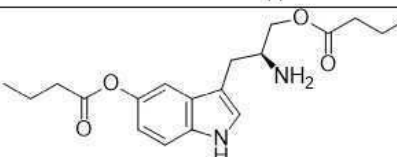
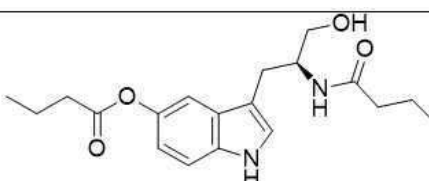
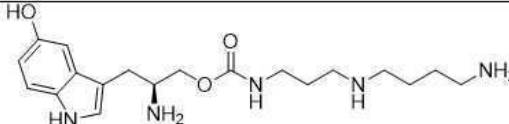
제1항에 있어서, R_2 는 수소, , , 또는 인 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R_3 는 수소, -OH, , , , , , , , 또는 인 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

하기 화합물로 이루어진 군에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화합물	구조식
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 최종당화산물 관련 질환은 노화, 당뇨병, 당뇨 합병증, 고지혈증, 고혈당증, 심혈관질환, 퇴행성 뇌질환, 자폐 스펙트럼 장애, 동맥경화, 비알코올성 지방간, 비알코올성 지방간염, 피부섬유증, 폐섬유증, 신장섬유증, 및 심장섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 최종당화산물 관련 질환은 당뇨병 또는 당뇨 합병증인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 당뇨병은 제2 당뇨병인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 당뇨 합병증은 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 족부궤양, 당뇨병성 심혈관 질환, 당뇨병성 동맥경화, 당뇨병성 골다공증, 당뇨병성 근감소증, 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 13

제9항에 있어서, 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펠트-야콥병, 루게릭병, 척수소뇌변성증, 프리드리히 운동실조증, 척수소뇌 실조증, 마카도-조셉병, 근육긴장이상, 진행성 핵상 마비, 인지기능장애, 노인성 치매, 루이소체 치매, 전두측두엽 치매, 혈관성 치매, 알코올성 치매, 초로기 치매, 측두엽 간질, 및 뇌졸중으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 최종당화산물 관련 질환은 노화, 당뇨병, 당뇨 합병증, 고지혈증, 고혈당증, 심혈관질환, 퇴행성 뇌질환, 자폐 스펙트럼 장애, 동맥경화, 비알코올성 지방간, 비알코올성 지방간염, 피부섬유증, 폐섬유증, 신장섬유증, 및 심장섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 최종당화산물 관련 질환은 당뇨병 또는 당뇨 합병증인 것을 특징으로 하는, 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 당뇨병은 제2 당뇨병인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 당뇨 합병증은 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 족부궤양, 당뇨병성 심혈관 질환, 당뇨병성 동맥경화, 당뇨병성 골다공증, 당뇨병성 근감소증 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 19

제15항에 있어서, 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펠트-야콥병, 루게릭병, 척수소뇌변성증, 프리드리히 운동실조증, 척수소뇌 실조증, 마카도-조셉병, 근육긴장이상, 진행성 핵상마비, 인지기능장애, 노인성 치매, 루이소체 치매, 전두측두엽 치매, 혈관성 치매, 알코올성 치매, 초로기 치매, 측두엽 간질, 및 뇌졸중으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 개선용 동물용 사료 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 인돌 유도체 및 이의 최종당화산물 관련 질환의 치료 용도에 관한 것이다. 본 발명의 신규한 인돌 유도체는 최종당화산물의 주요 전구체인 메틸글리옥살 (methylglyoxal: MGO)을 포획하므로, 최종당화산물과 관련된 질병의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

배경 기술

[0002] 당뇨병은 인슐린의 분비량이 부족하거나 인슐린 저항성으로 인해 높은 혈당 수치가 오랜 기간 지속되는 대사 질환이다. 체내 혈당이 높아진 상태가 장기간 지속됨에 따라, 당화 산물이 망막, 신장, 신경 또는 전신의 크고 작은 혈관들을 침범하면서 만성 합병증이 발병하게 된다. 당뇨병은 그 자체보다 당뇨 합병증이 더 위험하기 때문에, 오늘날 당뇨병 치료에 있어서 가장 큰 목표는 당뇨 합병증의 유발이나 진행을 억제하는 데에 있다. 대표적인 당뇨 합병증으로는 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 심장병, 당뇨병성 골다공증, 당뇨병성 아테롬성 동맥경화 등이 있다.

[0003] 이러한 당뇨 합병증을 유발하는 기전으로는 크게 자유라디칼에 의한 산화적 스트레스 (oxidative stress), 단백질의 비효소적 당화 반응 (non-enzymatic glycation of protein)과 폴리올 경로 (polyol pathway)의 기작 변화에 의한 삼투압 스트레스 등이 설명되고 있다.

[0004] 당뇨 합병증을 일으키는 원인인 산화적 스트레스란 인체 내에서 발생하는 활성산소의 제거기능이 저하되거나 환경적인 요인으로 활성산소 생성이 급격하게 증가되어 일어나는 반응을 일컫는다. 당뇨 환자의 경우 고혈당에 의해 산화적 스트레스가 상승하여 인슐린 저항성을 증가시키고 혈관, 신장, 망막 등의 세포 손상을 발생시킨다고 알려져 있다. 이뿐만 아니라 산화적 스트레스로 인하여 생성되는 최종당화산물 (advanced glycation end products, AGEs)은 당뇨합병증의 주요한 원인이 되고 있다. 당화 반응은 혈액이나 세포액에 존재하는 당류의 aldehyde group과 세포 내외의 단백질의 free amino group 사이의 비효소적 반응으로, 당과 단백질이 반응하여 초기당화산물이 생성되고 이 초기당화산물이 분해되지 않고 재배열된 후 다른 단백질과 교차 결합하여 최종당화

산물을 생성하는 일련의 반응을 일컫는다. 이 반응은 반응 시작 단계에서 에너지 공급 없이 거의 자연발생적으로 일어나므로 식품이나 우리의 신체 내에서 일어나며, 일정단계 이후 비가역적인 특징을 가진다. 따라서 최종당화산물은 일단 생성되면 혈당이 정상으로 회복되어도 분해되지 않고, 단백질 생존 기간 동안 조직에 축적되어 조직의 구조와 기능을 비정상적으로 변화시킨다. 이처럼 비효소적 단백질 당화반응에 의하여 기저막, 혈장 알부민, 수정체 단백질, 피브린, 콜라겐 등의 단백질에서 당화가 일어나며, 생성된 최종당화산물은 조직의 구조와 기능을 비정상적으로 변화시켜 만성 당뇨 합병증을 유발시킨다.

[0005] 따라서, 당뇨 합병증의 발병을 지연시키거나 예방 또는 치료하기 위해서는 산화적 스트레스를 막는 역할을 하거나 최종당화산물의 생성 억제 또는 분해 효과를 가지는 것이 중요하다.

[0006] 최종당화산물은 당뇨 합병증 외에도 비알코올성 지방간염 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 질환과 관련이 있다고 최근 밝혀졌다. 비알코올성 지방간염의 발병 기전은 완전히 밝혀지지 않았지만, 적어도 인슐린 저항성과 밀접한 관련이 있는 것으로 널리 받아들여지고 있다. 유전적 요인과 더불어 식이 및 운동 등 생활습관과 관련된 환경적 요인의 복합 작용으로 인슐린 저항이 증가하면, 간에서 과도한 유리 지방산 (free fatty acid, FAA)이 생성된다. 유리 지방산은 간세포 안에서 독성이 없는 중성 지방 (triglyceride, TG)으로 전환되어 일차적으로 단순 지방증의 상태가 된다 (Hepatology, 2007 Jun;45(6):1366-74; Hepatology, 2004 Jul;40(1):185-94). 이후에 다양한 산화적 스트레스가 추가되면서 지방과산화와 염증 사이토카인의 과생성으로 간세포 손상 및 염증반응이 일어나 비알코올성 지방간염으로 발전한다. 비알코올성 지방간염은 또다른 인슐린 저항성 관련 질환인 제2형 당뇨병을 흔히 동반하는데, 이러한 사실은 당뇨 합병증의 주요 원인 물질로 알려진 최종당화산물과 비알코올성 지방간염의 연관성을 시사한다.

[0007] 메틸글리옥살 (methylglyoxal: MGO)은 당뇨병으로 인한 합병증을 유발시키는 최종당화산물의 주요 전구체이다. 시험관 내 높은 포도당 농도에서 세포 대사에 의한 MGO 형성이 증가한다는 실험 결과가 있으며, MGO의 비정상적인 축적은 다양한 조직 및 기관에서 당뇨 합병증의 발생에 영향을 준다. 또한, MGO 수치를 증가시키자 초파리에서 비만과 고혈당증이 유발되었다는 실험결과도 존재한다. MGO는 해당 분해의 부산물을 비롯해 여러 경로를 통해 생성되며 여러 메커니즘이 MGO 해독에 영향을 줄 수 있다. 유기체 내에서 해독 장애로 인해 증가한 MGO는 조직에 직접 독성을 가지고 있으며 비만, 고혈당증 및 인슐린 저항성의 점진적인 발달로 이어진다. 이는 MGO의 증가가 인슐린 저항성 및 고지혈증의 결과이자 원인이 되어 잠재적 악순환을 일으킬 수 있음을 뜻한다 (Moraru et al., 2018).

[0008] 따라서 최종당화산물 생성 이전에 MGO를 포획 (trapping)함으로써 최종당화산물의 생성을 억제한다면 그로 인한 당뇨 합병증을 예방할 수 있다. 제2형 당뇨병 환자에서는 비만과 관상 동맥 질환 등이 위험 인자로 작용함으로써 고혈당의 치료와 더불어 이들 질환의 치료가 동시에 이루어져야 합병증의 진행을 막을 수 있는데, MGO의 축적은 비만에도 영향을 미치는 바, MGO 포획은 제2형 당뇨병 환자의 비만 관리에도 도움이 될 것으로 예상된다.

[0009] 이에, 본 발명자들은 MGO를 포획할 수 있는 신규한 물질을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0010] (비특허문헌 0001) Yamaguchi K, et al., Hepatology. 2007 Jun;45(6):1366-74
- (비특허문헌 0002) Feldstein AE et al., Hepatology. 2004 Jul;40(1):185-94
- (비특허문헌 0003) Moraru et al., Cell Metabolism 27, 926-934, April 3, 2018

발명의 내용

해결하려는 과제

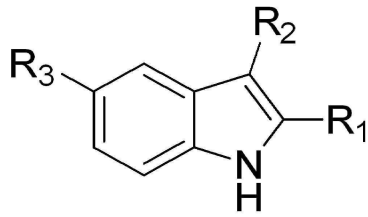
[0011] 본 발명은 메틸글리옥살 (methylglyoxal: MGO)의 포획능이 우수한 신규한 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0012] 또한, 본 발명은 상기 신규한 화합물을 포함하는 조성물을 제공하는 것을 목적으로 하며, 상기 조성물은 최종당화산물 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료 효과를 갖는다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] 상기 식에서,

[0017] R₁은 수소, C₁-C₆알킬, 또는 -C₁-C₆알킬-N(Ra)(Rb)이고

[0018] R₂는 수소, C₁-C₆알킬, 또는 -C₁-C₆알킬-C(Rc)(N(Rd)(Re))이고,

[0019] R₃은 수소, -OH, -O-C(=O)C₁-C₆알킬, -O-C(=O)C₂-C₆알케닐, 또는 -O-C(=O)C₁-C₆알킬-C₃-C₇시클로알킬이고,

[0020] 여기서, Ra 및 Rb는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이고,

[0021] Rc는 수소, -C₁-C₆알킬-OH, -C₁-C₆알킬-O-C(=O)C₁-C₆알킬 또는 -C₁-C₆알킬-O-C(=O)NH-C₁-C₆알킬-NH-C₁-C₆알킬-NH₂이고,

[0022] Rd 및 Re는 각각 독립적으로 수소 또는 -C(=O)C₁-C₆알킬이다.

[0023] 또한, 상기 R₁은 수소, C₁-C₆알킬 또는 -C₁-C₆알킬-NH₂일 수 있다.

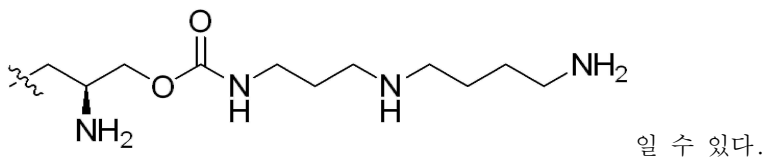
[0024] 바람직하게, 상기 R₁은 수소, 또는 -C₁-C₆알킬-NH₂일 수 있다.

[0025] 또한, 상기 R₂는 수소 또는 -C₁-C₆알킬-C(Rc)(N(Rd)(Re))이고,

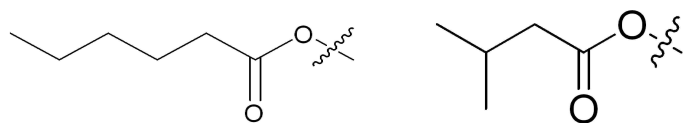
[0026] 상기 Rc는 수소, -C₁-C₆알킬-OH, -C₁-C₆알킬-O-C(=O)C₁-C₆알킬 또는 -C₁-C₆알킬-O-C(=O)NH-C₁-C₆알킬-NH-C₁-C₆알킬-NH₂이고,

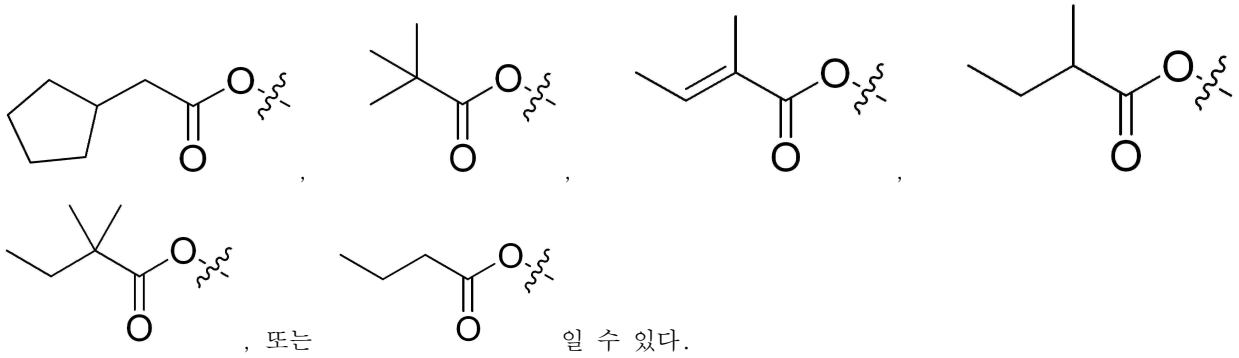
[0027] 상기 Rd 및 Re는 각각 독립적으로 수소 또는 -C(=O)C₁-C₆알킬일 수 있다.

[0028] 바람직하게, 상기 R₂는 수소, , , 또는



[0029] 또한, 상기 R₃은 수소, -OH,





[0030] 또한, 본 발명의 화합물은 하기 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

표 1

[0031]

화합물	화학명	구조식
1	2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 헥사노에이트	
2	2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 3-메틸부타노에이트	
3	2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 2-사이클로펜틸아세테이트	
4	2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 피발레이트	
5	2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 (E)-2-메틸부트-2-에노에이트	
6	2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 2-메틸부타노에이트	
7	2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 2,2-디메틸부타노에이트	

8	(S)-2-아미노-3-(5-(부틸옥시)-1H-인돌-3-일)프로필 부티레이트	
9	(S)-3-(2-부틸아미도-3-하이드록시프로필)-1H-인돌-5-일 부티레이트	
10	(S)-2-아미노-3-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)프로필 (3-((4-아미노부틸)아미노)프로필)카바메이트	

[0032] 또한, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0033] 상기 최종당화산물 관련 질환은 노화, 당뇨병, 당뇨 합병증, 고지혈증, 고혈당증, 심혈관질환, 퇴행성 뇌질환, 자폐 스펙트럼 장애, 동맥경화, 비알코올성 지방간, 비알코올성 지방간염, 피부섬유증, 폐섬유증, 신장섬유증, 및 심장섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[0034] 바람직하게, 상기 최종당화산물 관련 질환은 당뇨병 또는 당뇨 합병증일 수 있다.

[0035] 상기 당뇨병은 제2 당뇨병일 수 있고, 상기 당뇨 합병증은 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 족부궤양, 당뇨병성 심혈관 질환, 당뇨병성 동맥경화, 당뇨병성 골다공증, 당뇨병성 근감소증, 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[0036] 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펔트-야콥병, 루게릭병, 척수소뇌변성증, 프리드리히 운동실조증, 척수소뇌 실조증, 마카도-조셉병, 근육긴장이상, 진행성 핵상 마비, 인지기능장애, 노인성 치매, 루이소체 치매, 전두측두엽 치매, 혈관성 치매, 알코올성 치매, 초로기 치매, 측두엽 간질, 및 뇌졸중으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[0037] 또한, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0038] 상기 최종당화산물 관련 질환은 노화, 당뇨병, 당뇨 합병증, 고지혈증, 고혈당증, 심혈관질환, 퇴행성 뇌질환, 자폐 스펙트럼 장애, 동맥경화, 비알코올성 지방간, 비알코올성 지방간염, 피부섬유증, 폐섬유증, 신장섬유증, 및 심장섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[0039] 바람직하게, 상기 최종당화산물 관련 질환은 당뇨병 또는 당뇨 합병증일 수 있다.

[0040] 상기 당뇨병은 제2 당뇨병일 수 있고, 상기 당뇨 합병증은 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 족부궤양, 당뇨병성 심혈관 질환, 당뇨병성 동맥경화, 당뇨병성 골다공증, 당뇨병성 근감소증 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[0041] 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펔트-야콥병, 루게릭병, 척수소뇌변성증, 프리드리히 운동실조증, 척수소뇌 실조증, 마카도-조셉병, 근육긴장이상, 진행성 핵상 마비, 인지기능장애, 노인성 치매, 루이소체 치매, 전두측두엽 치매, 혈관성 치매, 알코올성 치매, 초로기 치매, 측두엽 간질, 및 뇌졸중으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[0042] 또한, 본 발명에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 개선용 동물용 사료 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0043] 본 발명은 신규한 인돌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 본 발명에 따른 인돌 유도체는 최종당화산물의 주요 전구체인 메틸글리옥살을 포획하는 효과 및 우수한 세포보호 효과를 나타내므로, 최종당화산물과 관련된 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0044] 또한, 본 발명의 신규한 인돌 유도체는 특히 제2형 당뇨병 및 그로부터 발생하는 당뇨병 합병증의 예방, 개선 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 본 발명의 화합물과 메틸글리옥살이 반응하여 생성된 반응 생성물의 형광강도를 나타낸다.

도 2는 본 발명의 화합물과 반응하지 않은 유리 메틸글리옥살의 농도를 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)로 측정된 결과를 나타낸다.

도 3은 MGO + L-DOPA 유발 SH-SY5Y 세포주에 본 발명의 화합물 처리시의 세포 생존율을 나타낸다.

도 4는 MGO + L-DOPA 유발 SH-SY5Y 세포주에 본 발명의 화합물 처리시의 ΔFOSB 발현 수준을 나타낸다.

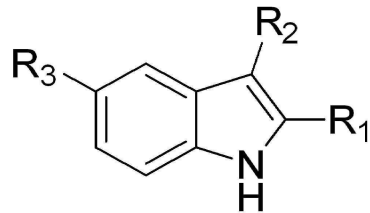
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시태양 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시태양 및 실시예에 한정되지 않는다.

[0047] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0048] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0049] [화학식 1]



[0050] 상기 식에서,
 [0051] R1은 수소, C1-C6알킬, 또는 -C1-C6알킬-N(Ra)(Rb)이고

[0052] R2는 수소, C1-C6알킬, 또는 -C1-C6알킬-C(Rc)(N(Rd)(Re))이고,
 [0053] R3은 수소, -OH, -O-C(=O)C1-C6알킬, -O-C(=O)C2-C6알케닐, 또는 -O-C(=O)C1-C6알킬-C3-C7시클로알킬이고,

[0054] 여기서, Ra 및 Rb는 각각 독립적으로 수소 또는 C1-C6알킬이고,
 [0055] Rc는 수소, -C1-C6알킬-OH, -C1-C6알킬-O-C(=O)C1-C6알킬 또는 -C1-C6알킬-O-C(=O)NH-C1-C6알킬-NH-C1-C6알킬-NH2이

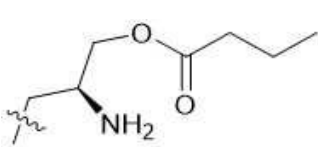
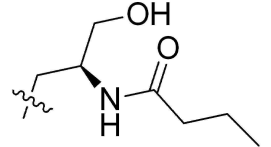
고,
 [0056] Rd 및 Re는 각각 독립적으로 수소 또는 -C(=O)C1-C6알킬이다.
 [0057]

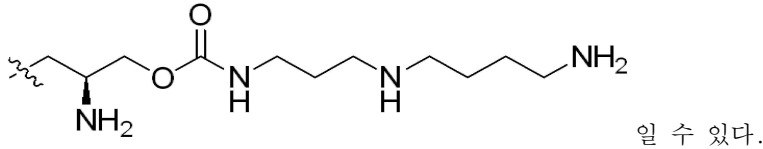
[0058] 일 실시태양에서, 상기 R1은 수소, C1-C6알킬 또는 -C1-C6알킬-NH2일 수 있다.
 [0059] 일 실시태양에서, 상기 R1은 수소, 또는 -C1-C6알킬-NH2일 수 있다.

[0060] 일 실시태양에서, 상기 R2는 수소 또는 -C1-C6알킬-C(Rc)(N(Rd)(Re))이고,
 [0061] 상기 Rc는 수소, -C1-C6알킬-OH, -C1-C6알킬-O-C(=O)C1-C6알킬 또는 -C1-C6알킬-O-C(=O)NH-C1-C6알킬-NH-C1-C6알킬

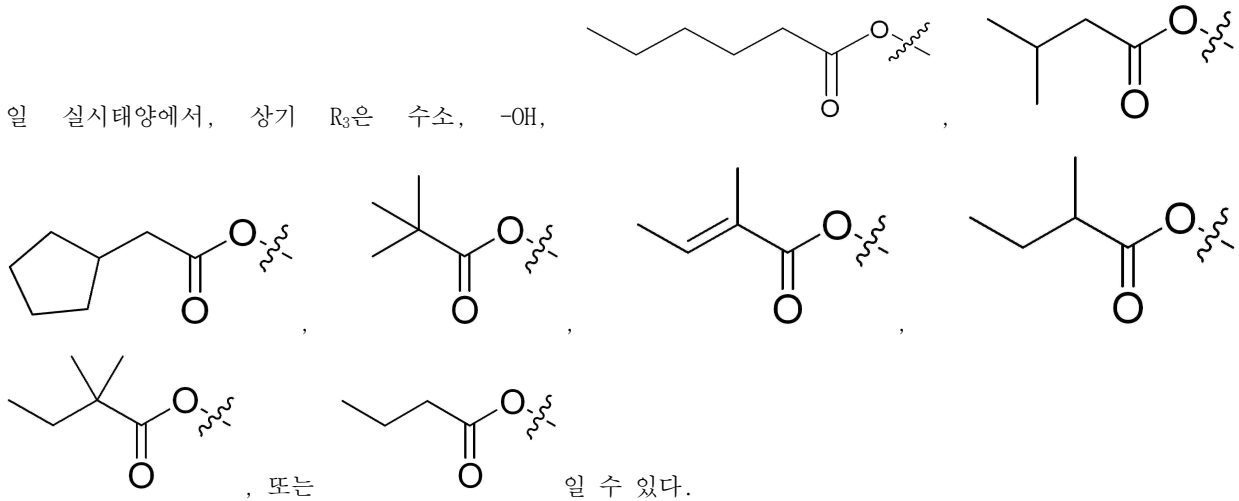
-NH₂이고,

[0062] 상기 Rd 및 Re는 각각 독립적으로 수소 또는 -C(=O)C₁-C₆알킬일 수 있다.

[0063] 일 실시태양에서, 상기 R₂는 수소, , 또는 , 또는



[0064] 일 실시태양에서, 상기 R₃는 수소, -OH,



[0065] 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 최종당화산물 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0066] 일 실시태양에서, 상기 최종당화산물 관련 질환은 노화, 당뇨병, 당뇨 합병증, 고지혈증, 고혈당증, 심혈관질환, 퇴행성 뇌질환, 자폐 스펙트럼 장애, 동맥경화, 비알코올성 지방간, 비알코올성 지방간염, 피부섬유증, 폐섬유증, 신장섬유증, 및 심장섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다. 바람직하게는, 당뇨 (특히 바람직하게는 제2형 당뇨) 또는 당뇨 합병증이다.

[0067] 일 실시태양에서, 상기 당뇨 합병증은 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 족부궤양, 당뇨병성 심혈관 질환, 당뇨병성 동맥경화, 당뇨병성 골다공증, 당뇨병성 근감소증 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[0068] 일 실시태양에서, 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펠트-야콥병, 루게릭병, 척수소뇌변성증, 프리드리히 운동실조증, 척수소뇌 실조증, 마카도-조셉병, 근육긴장이상, 진행성 핵상마비, 인지기능장애, 노인성 치매, 루이소체 치매, 전두측두엽 치매, 혈관성 치매, 알코올성 치매, 초로기 치매, 측두엽 간질, 및 뇌졸중으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "당뇨병 (diabetes mellitus: DM, 또는 diabetes)"은 높은 혈당 수치가 오랜 기간 지속되는 대사 질환군을 지칭한다. 당뇨병은 췌장이 충분한 인슐린을 만들어 내지 못하거나 몸의 세포가 만들어진 인슐린에 적절하게 반응하지 못하는 것으로 인해 발생할 수 있다. 당뇨병은 크게 충분한 인슐린을 만들어내지 못하는 것에 기인하는 제1형 당뇨병, 세포가 인슐린에 적절하게 반응하지 못하는 인슐린저항으로부터 나타나는 제2형 당뇨병, 및 임신성 당뇨병으로 나뉜다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "당뇨 합병증"은 당뇨병이 장기간 지속되는 경우 유발되는 증상을 의미한다. "당뇨 합병증"은 당뇨병의 발병 기준 및 판단 기준과 상이한 기준으로 평가된다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "자폐 스펙트럼 장애 (Autism Spectrum Disorder; ASD)"는 사회적 의사소통과 상호작용이

결핍되거나 제한적이고 반복적인 패턴의 행동, 관심사 또는 활동을 특징으로 하는 신경발달 장애 계열을 포함한다. 자폐 스펙트럼 장애는 자폐증, 아스퍼거 증후군, 달리 분류되지 않는 전반적 발달 장애 (PDD-NOS), 소아기 붕괴성 장애, 렛트 증후군 및 취약 X 증후군을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0072] 본 발명의 상기 조성물은 약학 조성물, 식품 조성물, 또는 동물용 사료 조성물일 수 있다.
- [0073] 일 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 인간을 대상으로 한 의학적 용도뿐 아니라, 동물을 대상으로 한 수의학적 용도에도 적합하다. 바람직하게 상기 동물은 포유동물이며, 반려 동물 (예를 들어, 개, 고양이, 말 등)을 포함하는 온혈동물, 및 기니 피그, 마우스, 래트, 저빌, 소, 염소, 양, 원숭이, 돼지, 설치류, 토끼류, 영장류 등을 비제한적으로 포함한다.
- [0074] 일 실시태양에서, 상기 약학 조성물에 약제학적으로 허용 가능한 통상의 첨가제, 예를 들어 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제, 가용화제, 현탁화제, 보존제 또는 증량제 등이 더 포함될 수 있다.
- [0075] 일 실시태양에서, 상기 식품 조성물은 건강기능식품, 유제품, 발효제품 또는 식품첨가물일 수 있다.
- [0076] 일 실시태양에서, 상기 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0077] 일 실시태양에서, 상기 동물용 사료 조성물은 모든 비-인간 동물, 예를 들어 비-인간 영장류, 양, 개, 소, 말 등에게 섭취시킬 수 있다.
- [0078] 일 실시태양에서, 상기 동물용 사료 조성물에 하나 이상의 담체, 부형제, 희석제, 증진제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 또는 방부제 등이 더 포함될 수 있다.
- [0079] 본원에 사용된 용어 "예방"은 조성물의 투여에 의해 질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 조성물의 투여에 의해 질환의 의심 및 발병 개체의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하며, "개선"은 조성물의 투여로 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0080] 본원의 화학식에 사용된 " R^1 "은 당업계에서 사용되는 관습에 따라, 잔기 또는 치환기 "R"이 골격 구조에 부착되어 있는 것을 나타내는데 사용된다.
- [0081] 본원에 사용된 "알킬"은 치환 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 및/또는 4차 탄소 원자를 갖는 탄화수소이며, 직쇄형, 분지형, 환형, 또는 이들의 조합일 수 있는 포화 지방족기를 포함한다. 예를 들어, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 알킬), 1 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₁₀ 알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, 바람직한 실시태양에서, 알킬은 C₁-C₆ 알킬을 지칭한다. 적합한 알킬 기의 예로는 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 및 옥틸 (-CH₂)₇CH₃을 들 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0082] 더욱이, 명세서, 실시예 및 청구항 전반에 걸쳐 사용되는 용어 "알킬"은 비치환된 및 치환된 알킬 기 모두를 포함하는 것으로 의도되며, 이들 중 후자는 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸과 같은 할로알킬 기 등을 포함하는, 탄화수소 골격의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 잔기를 지칭한다.

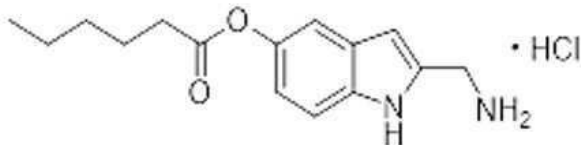
- [0083] 본원에 사용된 " C_{x-y} " 또는 " C_x-C_y "는, 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 같은 화학적 잔기와 함께 사용되는 경우, 사슬 내에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, (C_1-C_6) 알킬 기는 사슬 내에 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0084] 본원에 사용된 "알케닐"은 1차, 2차, 3차 및/또는 4차 탄소 원자를 갖고, 직쇄형, 분지형 및 환형 기, 또는 이들의 조합을 포함하고, 1개 이상의 불포화 영역, 즉, 탄소-탄소 sp^2 이중 결합을 갖는 탄화수소이다. 예를 들어, 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{20} 알케닐), 2 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{12} 알케닐), 2 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{10} 알케닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_6 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐 기의 예로는 비닐 ($-CH=CH_2$), 알릴 ($-CH_2CH=CH_2$), 시클로펜테닐 ($-C_5H_7$), 및 5-헥세닐 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)을 들 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0085] 본원에 사용된 "알키닐"은 1차, 2차, 3차 및/또는 4차 탄소 원자를 갖고, 직쇄형, 분지형 및 환형 기, 또는 이들의 조합을 포함하고, 1개 이상의 탄소-탄소 sp 삼중 결합을 갖는 탄화수소이다. 예를 들어, 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{20} 알키닐), 2 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{12} 알키닐), 2 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{10} 알키닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_6 알키닐)를 가질 수 있다. 적합한 알키닐 기의 예로는 아세틸레닉 ($-C\equiv CH$) 및 프로파르길 ($-CH_2C\equiv CH$)을 들 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0086] 본원에 사용된 "시클로알킬"은 치환 또는 비치환된 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있고 고리의 원자 각각이 탄소인 1가 또는 2가, 포화 또는 부분 포화 비방향족 고리를 지칭한다. 또한 "시클로알킬"은 모노시클릭일 때 3 내지 7개의 탄소 원자, 바이시클릭일 때 7 내지 12개의 탄소 원자, 및 폴리시클릭일 때 약 20개 이하의 탄소 원자를 가질 수 있다. 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계는 융합, 다리, 또는 스피로 고리계일 수 있다.
- [0087] 본원에 사용된 "헤테로시클로알킬"은 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는, 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭인, 치환 또는 비치환된 1가 또는 2가, 포화 또는 부분 포화 비방향족 고리를 지칭한다. 또한 "헤테로시클로알킬"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 시클릭 고리를 갖는 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계일 경우, 고리 중 1개 이상은 헤테로시클릭이고, 다른 시클릭 고리는 예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클로알킬일 수 있다. 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계는 융합, 다리, 또는 스피로 고리계일 수 있다. "헤테로시클로알킬"은 예를 들어, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 락톤, 락탐 등 (이들 각각은 치환되거나 또는 비치환된 것일 수 있음)을 포함한다.
- [0088] 본원에 사용된 "할로"는 할로젠을 의미하고, 클로로, 플루오로, 브로모, 및 요오도를 포함한다.
- [0089] 본원에 사용된 "아릴"은 고리의 원자 각각이 탄소인, 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭인, 치환 또는 비치환된 1가 또는 2가 방향족 탄화수소기를 포함한다. "아릴"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 시클릭 고리를 갖는 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계일 경우, 고리 중 1개 이상은 방향족이고, 다른 시클릭 고리는 예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클로알킬일 수 있다. "아릴"은 예를 들어, 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 안트라센, 인덴, 인단, 페놀, 아닐린 등 (이들 각각은 치환되거나 또는 비치환된 것일 수 있음)일 수 있다.
- [0090] 본원에 사용된 "Bn"은 벤질 ($-CH_2C_6H_5$)을 지칭하고, "Boc"는 *tert*-부틸옥시카보닐 ($-C(=O)OC(CH_3)_3$)을 지칭한다.
- [0091] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 1개 이상의 치환기를 갖는 본 발명의 화합물의 특정 잔기를 지칭한다. 알킬, 헤테로시클로알킬 등에 대하여 용어 "치환된", 예를 들어 "치환된 알킬" 또는 "치환된 헤테로시클로알킬"은 알킬 또는 헤테로시클로알킬의 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비-수소 치환기에 의해 대체된 것을 의미한다.
- [0092] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본원에서 환자의 치료에 적합한 또는 상용성이 있는 산부기염 또는 염기부기염을 지칭하는데 사용된다. 적합한 염을 형성하는 예시적 무기산으로는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 뿐만 아니라 금속 염, 예컨대 오르토인산 일수소 나트륨 및 황산수소칼륨을 들 수 있다. 적합한 염을 형성하는 예시적 유기산으로는 모노-, 디- 및 트리카르복실산, 예컨대 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 벤조산,

페닐아세트산, 신남산 및 살리실산, 뿐만 아니라 술폰산, 예컨대 p-톨루엔 술폰산 및 메탄술폰산을 들 수 있다. 일산 또는 이산 염이 형성될 수 있으며, 이러한 염은 수화, 용매화 또는 실질적으로 무수 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물의 산부가염은 이의 유리 염기 형태와 비교하여 물 및 다양한 친수성 유기 용매에 더욱 가용성이고, 일반적으로 더 높은 용점을 나타낸다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 공지되어 있다.

[0093] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.

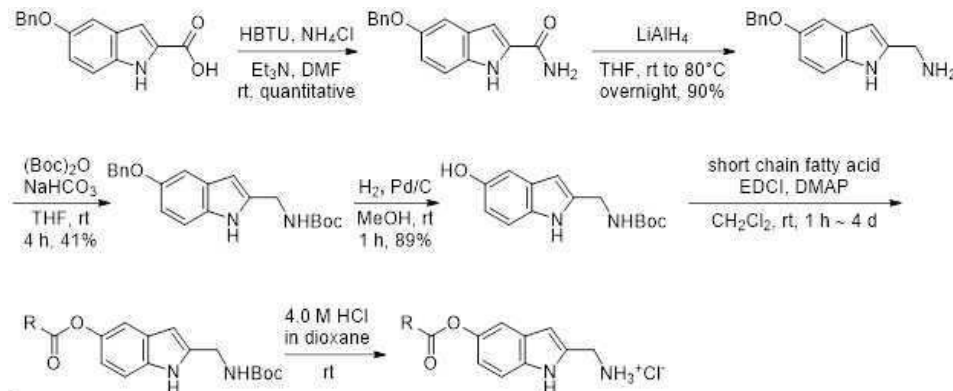
[0094] [실시예 1]

[0095] 2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 헥사노에이트 하이드로클로라이드 (2-(aminomethyl)-1H-indol-5-yl hexanoate hydrochloride, 화합물 1)의 제조



[0096] 본 발명의 화합물 1은 하기 제조식 1에 따라 제조되었다.

[0098] [제조식 1]



[0099] 0° C에서 5-벤질옥시-1H-인돌-2-카복시산 (1.0 g, 3.74 mmol)의 DMF 용액 (50mL)에 HBTU (1.40 g, 3.74 mmol)와 트리에틸아민 (1.60 mL, 11.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합액을 밤새 교반 한 후 염화암모늄 수용액 (20 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하여 반응을 중단시키고, EtOAc로 추출했다. 모아진 유기층을 염수와 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (CH₃OH/CH₂Cl₂/NH₄OH=1:20:2drop) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 5-(벤질옥시)-1H-인돌-2-카복사마이드를 수득하였다 (0.99 g, 99%); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.37 (q, 3H, J = 9.8, 8.6 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.08 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.09 (s, 2H). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 162.9, 152.7, 137.7, 132.3, 132.0, 128.4, 127.7, 127.5, 115.0, 113.2, 103.7, 103.0, 69.7.

[0101] 5-(벤질옥시)-1H-인돌-2-카복사마이드 (840 mg, 3.10 mmol)의 THF 용액 (30 mL)을 0° C로 냉각하였다. 리튬 알루미늄 하이드라이드 (620 mg, 16.0 mmol)를 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 가열하여 환류시키기 전에 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 H₂O (10 mL)로 켄칭하였다. 모아진 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고 실리카겔 (CH₃OH/CH₂Cl₂/NH₄OH=1:10:2 drop) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 (5-(벤질옥시)-1H-인돌-2-일)메탄아민을 수득하였다 (790 mg, 99%); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.45 (m, 2H), 7.36 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.29 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 6.89 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.20 (s, 2H). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, MeOD) δ 154.6, 139.3, 133.6, 133.3, 130.0, 129.4, 128.7, 128.6, 114.5, 112.9, 105.0, 102.9, 71.9, 38.0.

[0102] (5-(벤질옥시)-1H-인돌-2-일)메탄아민 (56, KST-42014) (740 mg, 2.90 mmol)의 THF 용액 (20 mL)에 디-tert-부

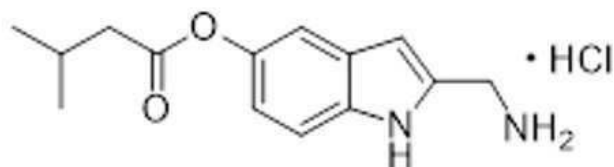
틸 디카보네이트 (0.70 mL, 3.20 mmol)와 NaHCO₃ (490 mg, 5.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 유기상을 물과 포화 NH₄Cl 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/n-hexane=1:3) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 tert-부틸 ((5-(벤조옥시)-1H-인돌-2-일)메틸)카바메이트를 수득하였다 (430 mg, 41%); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.09 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.34 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz), 1.47 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 137.9, 131.8, 128.6, 127.9, 127.7, 113.0, 111.8, 104.1, 100.5, 71.1, 38.3, 31.1, 28.5.

[0103] tert-부틸 ((5-(벤조옥시)-1H-인돌-2-일)메틸)카바메이트 (20.0 mg, 0.08 mmol)의 a CH₂Cl₂ 용액 (3.0 mL)에 헥세인산 (10 μL, 0.09 mmol), EDCI (22 mg, 0.11mmol), DMAP (1.0 mg, 0.008 mmol)를 첨가하였다. 48시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고 물과 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/n-hexane=1:2) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 헥사노에이트를 수득하였다 (26 mg, 77%); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.28 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.13 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 6.75 (m, 1H), 6.28 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.56 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (m, 4H), 0.95 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, MeOD) δ 175.1, 158.5, 145.4, 139.8, 135.9, 129.9, 116.1, 112.8, 112.1, 100.6, 80.4, 38.9, 35.1, 32.4, 28.8, 25.8, 23.4, 14.3.

[0104] 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 헥사노에이트 (25 mg, 0.07 mmol)를 4.0M HCl의 다이옥산 (2.0 mL)에 용해시켰다. 그리고 반응 혼합물을 20분 동안 교반하고, TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 에테르 (3.0 mL)에 용해시키고 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하여 화합물 1을 최종적으로 수득하였다 (19 mg, 93%); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.39 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 6.87 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.58 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.75 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 0.96 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, MeOD) δ 175.0, 145.9, 136.0, 132.9, 129.6, 117.8, 113.5, 112.8, 103.7, 37.6, 35.1, 32.4, 25.8, 23.4, 14.3.

[0105] [실시예 2]

[0106] 2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 3-메틸부타노에이트 하이드로클로라이드 (2-(aminomethyl)-1H-indol-5-yl 3-methylbutanoate hydrochloride, 화합물 2)의 제조



[0107]

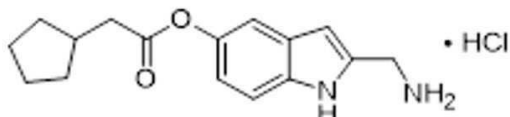
[0108] tert-부틸 ((5-하이드록시-1H-인돌-2-일)메틸)카바메이트 (20.0 mg, 0.08 mmol)의 CH₂Cl₂ 용액 (3.0 mL)에 이소발레르산 (10 μL, 0.09 mmol), EDCI (22 mg, 0.11mmol), DMAP (1.1 mg, 0.008 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고 물과 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/n-hexane=1:2) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 3-메틸부타노에이트 (23 mg, 85%); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.29 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.12 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 6.75 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.44 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.21 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, MeOD) δ 174.4, 158.5, 145.4, 139.8, 135.9, 129.9, 116.1, 112.8, 112.2, 100.6, 80.4, 44.2, 38.9, 28.8, 27.1, 22.7.

[0109] 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 3-메틸부타노에이트 (21 mg, 0.06 mmol)를 4.0M HCl의

다이옥산 (2.0 mL)에 용해시켰다. 그리고 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 에테르 (3.0 mL)에 용해시키고 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하여 화합물 2를 최종적으로 수득하였다 (17 mg, 97%); ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.40 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.87 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.46 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, MeOD) δ 174.2, 145.9, 136.0, 132.9, 129.6, 117.8, 113.5, 112.8, 103.7, 44.2, 37.6, 27.1, 22.7.

[0110] [실시예 3]

[0111] 2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 2-사이클로펜틸아세테이트 하이드로클로라이드 (2-(aminomethyl)-1H-indol-5-yl 2-cyclopentylacetate hydrochloride, 화합물 3)의 제조



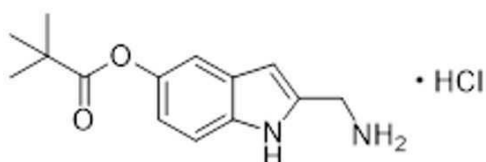
[0112]

[0113] tert-부틸 ((5-하이드록시-1H-인돌-2-일)메틸)카바메이트 (20.0 mg, 0.08 mmol)의 CH_2Cl_2 용액 (3.0 mL)에 2-사이클로펜틸 아세트산 (10 μL , 0.09 mmol), EDCI (22 mg, 0.11mmol), DMAP (1.1 mg, 0.008 mmol)을 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고 물과 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/n-hexane=1:2) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 2-사이클로펜틸아세테이트를 수득하였다 (30 mg, 98%); ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.28 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.75 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.56 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.35 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.30 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, MeOD) δ 174.7, 158.5, 145.4, 139.8, 135.9, 129.9, 116.1, 112.8, 112.1, 100.6, 80.4, 41.3, 38.9, 38.0, 37.8, 33.4, 26.0.

[0114] 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 2-사이클로펜틸아세테이트 (26 mg, 0.07 mmol)를 4.0M HCl의 다이옥산 (2.0 mL)에 용해시켰다. 그리고 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 에테르 (3.0 mL)에 용해시키고 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하여 화합물 3을 최종적으로 수득하였다 (19 mg, 90%); ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.39 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.87 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.58 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.37 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, MeOD) δ 174.5, 145.9, 136.0, 132.9, 129.6, 117.8, 113.5, 112.8, 103.7, 41.2, 38.0, 37.5, 33.4, 26.0.

[0115] [실시예 4]

[0116] 2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 피발레이트 하이드로클로라이드 (2-(aminomethyl)-1H-indol-5-yl pivalate hydrochloride, 화합물 4)의 제조



[0117]

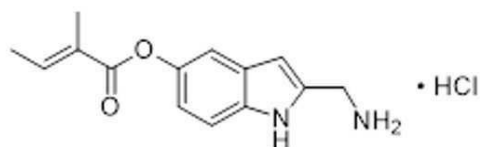
[0118] tert-부틸 ((5-하이드록시-1H-인돌-2-일)메틸)카바메이트 (20.0 mg, 0.08 mmol)의 CH_2Cl_2 용액 (3.0 mL)에 피발산 (9.2 mg, 0.09 mmol), EDCI (22 mg, 0.11 mmol), DMAP (1.2 mg, 0.008 mmol)을 첨가하였다. 72시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고 물과 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/n-hexane=1:2) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 2-(((tert-부톡시카

르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 피발레이트를 수득하였다 (17 mg, 64%); ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.29 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.72 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, MeOD) δ 179.8, 158.5, 145.7, 139.8, 135.9, 129.9, 115.9, 112.7, 112.2, 100.6, 80.4, 40.0, 38.9, 28.8, 27.6, 27.6.

[0119] 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 피발레이트 (17 mg, 0.05 mmol)를 4.0M HCl의 다이옥산 (2.0 mL)에 용해시켰다. 그리고 반응 혼합물을 20분 동안 교반하고, TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 에테르 (3.0 mL)에 용해시키고 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하여 화합물 4를 최종적으로 수득하였다 (13 mg, 97%); ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.40 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.84 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 1.37 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, MeOD) δ 179.7, 146.2, 136.0, 132.9, 129.6, 117.6, 113.3, 112.8, 103.7, 40.0, 37.5, 27.6.

[0120] [실시예 5]

[0121] 2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 (E)-2-메틸부트-2-에노에이트 하이드로클로라이드 (2-(aminomethyl)-1H-indol-5-yl (E)-2-methylbut-2-enoate hydrochloride, 화합물 5)의 제조



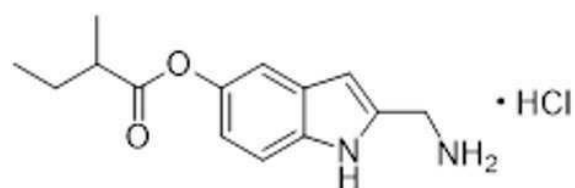
[0122]

[0123] tert-부틸 ((5-하이드록시-1H-인돌-2-일)메틸)카바메이트 (20.0 mg, 0.08 mmol)의 CH_2Cl_2 용액 (3.0 mL)에 티글린산 (9.2 mg, 0.09 mmol), EDCI (22 mg, 0.11mmol), DMAP (1.2 mg, 0.008 mmol)을 첨가하였다. 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고 물과 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/n-hexane=1:2) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 (E)-2-메틸부트-2-에노에이트를 수득하였다 (20 mg, 77%); ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.29 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.11 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (m, 3H), 1.47 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, MeOD) δ 169.2, 158.6, 145.7, 140.2, 139.8, 135.8, 130.0, 129.6, 116.2, 112.9, 112.2, 100.6, 80.4, 38.9, 28.8, 14.6, 12.3.

[0124] 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 (E)-2-메틸부트-2-에노에이트 (20 mg, 0.06 mmol)를 4.0M HCl의 다이옥산 (2.0 mL)에 용해시켰다. 그리고 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 에테르 (3.0 mL)에 용해시키고 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하여 화합물 5를 최종적으로 수득하였다 (15 mg, 88%); ^1H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.40 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.12 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.88 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, MeOD) δ 169.0, 146.2, 140.4, 136.0, 132.8, 129.6, 129.5, 117.9, 113.6, 112.8, 103.7, 37.6, 14.6, 12.3.

[0125] [실시예 6]

[0126] 2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 2-메틸부타노에이트 하이드로클로라이드 (2-(aminomethyl)-1H-indol-5-yl 2-methylbutanoate hydrochloride, 화합물 6)의 제조



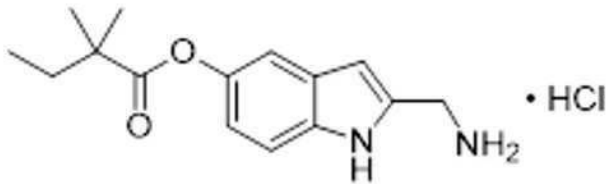
[0127]

[0128] tert-부틸 ((5-하이드록시-1H-인돌-2-일)메틸)카바메이트 (20.0 mg, 0.08 mmol)의 CH₂Cl₂ 용액 (3.0 mL)에 DL-2-메틸부탄산 (10 μL, 0.09 mmol), EDCI (22 mg, 0.11mmol), DMAP (1.0 mg, 0.008 mmol)을 첨가하였다. 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고 물과 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/n-hexane=1:2) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 2-메틸부타노에이트를 수득하였다 (20 mg, 77%); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.29 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.74 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.64 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 1.81 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, MeOD) δ 178.0, 158.5, 145.4, 139.8, 135.9, 129.9, 116.0, 112.8, 112.2, 100.6, 80.4, 42.4, 38.9, 28.8, 28.0, 17.1, 12.0.

[0129] 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 2-메틸부타노에이트 (20 mg, 0.06 mmol)를 4.0M HCl의 다이옥산 (2.0 mL)에 용해시켰다. 그리고 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 에테르 (3.0 mL)에 용해시키고 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하여 화합물 6을 최종적으로 수득하였다 (15 mg, 88%); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.40 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.86 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.29 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.05 (t, 3H, J = 7.5 Hz). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, MeOD) δ 177.9, 145.9, 136.0, 132.9, 129.6, 117.7, 113.4, 112.8, 103.7, 42.4, 37.6, 28.0, 17.1, 12.0.

[0130] [실시예 7]

[0131] 2-(아미노메틸)-1H-인돌-5-일 2,2-디메틸부타노에이트 하이드로클로라이드 (2-(aminomethyl)-1H-indol-5-yl 2,2-dimethylbutanoate hydrochloride, 화합물 7)의 제조



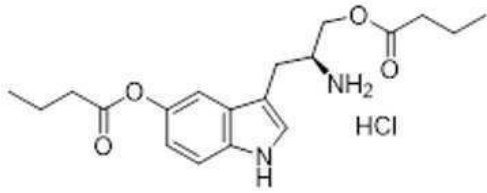
[0132]

[0133] tert-부틸 ((5-하이드록시-1H-인돌-2-일)메틸)카바메이트 (20.0 mg, 0.08 mmol)의 CH₂Cl₂ 용액 (3.0 mL)에 2,2-디메틸 부티르산 (10 μL, 0.09 mmol), EDCI (22 mg, 0.11mmol), DMAP (1.0 mg, 0.008 mmol)을 첨가하였다. 96시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고 물과 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/n-hexane=1:2) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 2,2-디메틸부타노에이트를 수득하였다 (12 mg, 43%); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.29 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.71 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.75 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.47 (s, 9H), 1.31 (s, 6H), 1.01 (t, 3H, J = 7.5 Hz). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, MeOD) δ 179.3, 158.6, 145.6, 139.9, 135.9, 130.0, 116.0, 112.7, 112.2, 100.6, 80.4, 44.0, 38.9, 34.5, 28.8, 25.2, 9.7.

[0134] 2-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-인돌-5-일 2,2-디메틸부타노에이트 (12 mg, 0.03 mmol)를 4.0M HCl의 다이옥산 (1.0 mL)에 용해시켰다. 그리고 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, TLC로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 에테르 (2.0 mL)에 용해시키고 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하여 화합물 7을 최종적으로 수득하였다 (9.0 mg, 91%); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.40 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.83 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 1.76 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 1.32 (s, 6H), 1.01 (t, 3H, J = 7.5 Hz). ¹³C{¹H} NMR (150 MHz, MeOD) δ 179.1, 146.1, 136.0, 133.0, 129.7, 117.7, 113.4, 112.8, 103.6, 44.0, 37.6, 34.5, 25.2, 9.7.

[0135] [실시예 8]

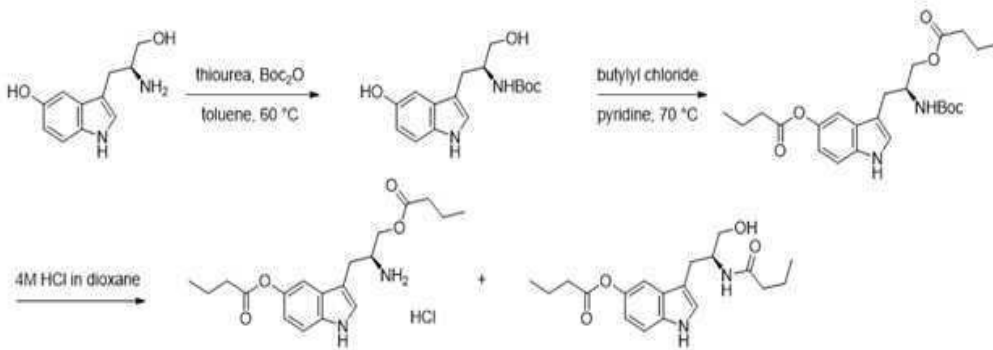
[0136] (S)-2-아미노-3-(5-(부티릴옥시)-1H-인돌-3-일)프로필 부티레이트 ((S)-2-amino-3-(5-(butyryloxy)-1H-indol-3-yl)propyl butyrate, 화합물 8)의 제조



[0137]

[0138] 본 발명의 화합물 8은 하기 제조식 2에 따라 제조되었다.

[0139] [제조식 2]



[0140]

[0141] (S)-3-(2-아미노-3-하이드록시프로필)-1H-인돌-5-올 (100 mg, 0.48 mmol)과 Boc₂O (105 mg, 0.48 mmol)의 톨루엔 용액 (2.5 mL)에 티오우레아 (4 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 60°C에서 30분간 교반한 후, Celite 패드를 통해 반응 혼합물을 여과하여 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/Hexane/MeOH=1:1:0.1) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 tert-부틸 (S)-((1-하이드록시-3-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)프로판-2-일)카바메이트를 수득하였다 (148 mg, 92%, 갈색 카라멜).

[0142]

tert-부틸 (S)-((1-하이드록시-3-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)프로판-2-일)카바메이트 (55 mg, 0.18 mmol)의 피리딘 용액 (1 mL)에 부틸릴 클로라이드 (0.05 mL, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 70°C에서 3시간 교반한 후, 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/Hexane=1:3) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(5-(부틸릴옥시)-1H-인돌-3-일)프로필 부티레이트를 수득하였다 (50 mg, 63%, 투명 오일).

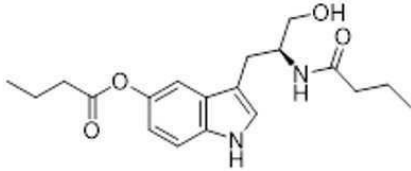
[0143]

0°C에서 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(5-(부틸릴옥시)-1H-인돌-3-일)프로필 부티레이트 (26 mg, 0.06 mmol)에 HCl의 1,4-다이옥산 4M 용액 (1 mL)을 첨가하였다. 동일한 온도에서 1시간 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 직접 농축시켜 화합물 8을 얻었다. 화합물 8을 CH₂Cl₂에 재용해하고 2일 동안 방치하여 부분적으로 화합물 9로 전환시켰다. 화합물 8 및 9의 혼합물을 실리카겔 (CH₂Cl₂/MeOH=14:1) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 화합물 8을 최종적으로 수득하였다 (10 mg, 45%, 백색 고체); ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 7.9, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 3.36 (dt, J = 10.7, 5.3 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.99 (td, J = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 1.67 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0144] [실시예 9]

[0145]

(S)-3-(2-부틸아미도-3-하이드록시프로필)-1H-인돌-5-일 부티레이트 ((S)-3-(2-butylamido-3-hydroxypropyl)-1H-indol-5-yl butyrate, 화합물 9)의 제조



[0146]

[0147] 본 발명의 화합물 9은 상기 실시예8의 제조식 2에 따라 제조되었고, 상기 화합물 8과 같은 방법을 통해 수득하였다.

[0148]

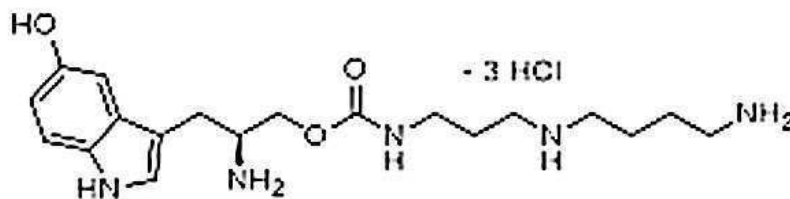
0℃에서 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(5-(부틸옥시)-1H-인돌-3-일)프로필 부티레이트 (26 mg, 0.06 mmol)에 HCl의 1,4-다이옥산 4M 용액 (1 mL)을 첨가하였다. 동일한 온도에서 1시간 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 직접 농축시켜 화합물 8을 얻었다. 화합물 8을 CH₂Cl₂에 재용해하고 2일 동안 방치하여 부분적으로 화합물 9로 전환시켰다. 화합물 8 및 9의 혼합물을 실리카겔 (CH₂Cl₂/MeOH=14:1) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 화합물 9를 최종적으로 수득하였다 (7 mg, 35%, 백색 고체); ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 3H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 3.60 (bs, 1H), 2.99 (ddd, J = 23.1, 14.6, 7.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.33 (td, J = 7.3, 1.9 Hz, 2H), 1.67 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.55 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0149]

[실시예 10]

[0150]

(S)-2-아미노-3-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)프로필 (3-((4-아미노부틸)아미노)프로필)카바메이트 ((S)-2-amino-3-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)propyl (3-((4-aminobutyl)amino)propyl)carbamate, 화합물 10)의 제조

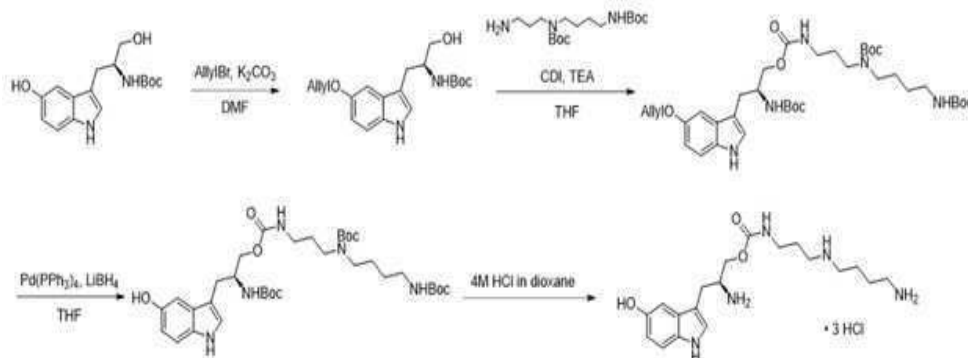


[0151]

[0152] 본 발명의 화합물 10은 하기 제조식 3에 따라 제조되었다.

[0153]

[제조식 3]



[0154]

[0155]

실온에서 tert-부틸 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)프로판-2-일)카바메이트 (260 mg, 0.85 mmol)의 DMF 용액 (4 mL)에 K₂CO₃ (176 mg, 1.27 mmol)와 알킬 브로마이드 (0.1 mL, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 동일한 온도에서 3일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 Et₂O로 추출하였다. 모아진 유기층을 염수로

세척하고, MgSO₄로 건조시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/Hexane=2:3) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 tert-부틸 (S)-(1-(5-(알릴옥시)-1H-인돌-3-일)-3-하이드록시프로판-2-일)카바메이트를 수득하였다 (257 mg, 87%, 갈색 카라멜); ¹H NMR (600 MHz, CDC13) δ 8.01 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.09 (ddt, J = 17.3, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.43 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (dq, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 5.4, 1.5 Hz, 2H), 3.94 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

[0156] 0℃에서 tert-부틸 (S)-(1-(5-(알릴옥시)-1H-인돌-3-일)-3-하이드록시프로판-2-일)카바메이트 (41 mg, 0.12 mmol)의 무수 THF 용액 (1 mL)에 카르보닐디이미다졸 (21 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 활성화시키고 N1,N5-Bis-Boc-spermidine (32 mg, 0.09 mmol)과 triethylamine (0.05 mL, 0.36 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 1N HCl로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층을 수성 NaHCO₃로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (Acetone/Hexane=1:2) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 tert-부틸 (S)-(6-((5-(알릴옥시)-1H-인돌-3-일)메틸)-2,2-디메틸-4,9-디옥소-3,8-디옥사-5,10-디아자트리데칸-13-일)(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부틸)카바메이트를 수득하였다 (39 mg, 45%, 무색 오일); ¹H NMR (600 MHz, MeOD) δ 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.12 (ddt, J = 17.3, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.24 (ddd, J = 10.5, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.02 (m, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.73 (bs, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.42 (s, 18H), 1.40 (s, 9H).

[0157] 실온에서 tert-부틸 (S)-(6-((5-(알릴옥시)-1H-인돌-3-일)메틸)-2,2-디메틸-4,9-디옥소-3,8-디옥사-5,10-디아자트리데칸-13-일)(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부틸)카바메이트 (36 mg, 0.05 mmol)의 무수 THF 용액 (1 mL)에 Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0.01 mmol)와 LiBH₄ (5 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 1N HCl로 켄칭하고 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc/Hexane=3:2) 상에서 flash column chromatography로 정제하여 tert-부틸 (S)-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부틸)(6-((5-하이드록시-1H-인돌-3-일)메틸)-2,2-디메틸-4,9-디옥소-3,8-디옥사-5,10-디아자트리데칸-13-일)카바메이트를 수득하였다 (12 mg, 35%, 무색 오일); ¹H NMR (600 MHz, Methanol-d₄) δ 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.20 (m, 4H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 (bs, 2H), 1.72 (bs, 2H), 1.53 (bs, 2H), 1.43 (m, 29H).

[0158] 0℃에서 tert-부틸 (S)-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부틸)(6-((5-하이드록시-1H-인돌-3-일)메틸)-2,2-디메틸-4,9-디옥소-3,8-디옥사-5,10-디아자트리데칸-13-일)카바메이트 (12 mg, 0.02 mmol)에 HCl의 1,4-다이옥산 4M 용액 (1 mL)을 첨가하였다. 동일한 온도에서 1시간 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 직접 농축시켜 화합물 10을 최종적으로 수득하였다 (11 mg, 100%, 백색 분말); ¹H NMR (600 MHz, Methanol-d₄) δ 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.03 (m, 8H), 1.92 (m, 2H), 1.77 (m, 4H).

[0159] [실험예 1]

[0160] 메틸글리옥살 (methylglyoxal, MGO) 포획능 분석 (1) : 형광강도 분석

[0161] 메틸글리옥살 (methylglyoxal: MGO)은 당뇨병으로 인한 합병증을 유발시키는 최종당화산물의 주요 전구체로서, 메틸글리옥살 (MGO)을 성공적으로 포획 (trapping)하는 경우에는 최종당화산물의 생성을 억제할 수 있다. 따라서 본 실험예에서는 본 발명의 화합물이 최종당화산물 생성 이전의 전구체인 메틸글리옥살 (MGO)을 포획하는 능력을 갖는지를 확인하고자 하였다.

[0162] 메틸글리옥살 (MGO)을 phosphate buffered saline (PBS, Cat no. 10010023, pH 7.4)에 첨가하여 혼합물을 제조하였다. 상기 혼합물 (MGO+PBS)에 상기 실시예의 화합물을 1.0 mM 농도로 처리한 후, 37℃에서 1일간 배양하였다. 반응 생성물의 형광강도 (fluorescence intensity)를 VICTORTMX3 multilabel plate reader를 이용하여 355

nm의 여기 파장 및 460 nm의 방출 파장에서 측정하였다. 각 화합물에 대해 얻어진 형광강도를 하기 표 2 및 도 1에 나타내었다.

[0163] 화합물이 메틸글리옥살과 반응하여 생성된 반응 생성물은 형광을 나타내는데, 반응 생성물로부터 측정된 형광강도가 높을수록 해당 화합물이 메틸글리옥살을 포획 (trapping)하는 능력이 높음을 나타낸다. 또한, 본 실험예에서는 형광강도가 10×10^3 이상인 경우, 해당 화합물이 메틸글리옥살의 포획능을 갖는 것으로 판단하였다.

표 2

[0164]	구분	1일째 형광강도($\times 10^3$)
	PBS	1.76±0.23
	MGO+PBS	1.16±0.03
	화합물 9	21.74±0.50
	화합물 10	0.75±0.30
	화합물 11	223.01±3.74

[0165] 상기 표 2 및 도 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 우수한 메틸글리옥살 포획능을 갖는 것을 확인하였다.

[0166] **[실험예 2]**

[0167] **메틸글리옥살 (methylglyoxal, MGO) 포획능 분석 (2) : HPLC 분석**

[0168] 본 실험예에서는 유리 메틸글리옥살 (MGO) 농도를 고성능 액체크로마토그래피 (high-performance liquid chromatography: HPLC)로 분석함으로써, 본 발명의 화합물의 메틸글리옥살(MGO) 포획능을 확인하고자 하였다.

[0169] 구체적으로, 메틸글리옥살 (MGO)을 phosphate buffered saline (PBS, Cat no. 10010023, pH 7.4)에 첨가하여 혼합물을 제조하였다. 상기 혼합물 (MGO+PBS)에 상기 실시예의 화합물을 메틸글리옥살 (MGO)과 1:1의 농도가 되도록 첨가하여 반응시킨 후, 37℃에서 1일간 배양하였다. 배양 후 1일 및 7일째에, 상기 실시예의 화합물과 반응하지 않은 유리 메틸글리옥살 (free MGO)의 농도를 HPLC로 측정하였고, 그 결과를 하기 표 3 및 도 2에 나타내었다.

표 3

[0170]	구분	1 일째 MGO 농도 (μM)	7 일째 MGO 농도 (μM)
	PBS	0	0
	MGO+PBS	499.53	436.38
	화합물 9	501.09	412.65
	화합물 10	551.993	403.462
	화합물 11	444.11	269.28

[0171] 상기 표 3 및 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 대조군 (N : PBS + MGO)와 비교하여, 유리 메틸글리옥살 (free MGO)의 농도를 감소시키는 것을 확인하였다. 특히 화합물 11을 처리하였을 경우, 배양 후 1일째의 유리 메틸글리옥살의 농도는 대조군의 약 12% 정도까지 감소하였다. 또한, 배양 후 7일째에서, 화합물 11을 처리하였을 경우 대조군의 약 38% 정도까지 감소하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 우수한 메틸글리옥살 포획능을 갖는 것을 알 수 있다.

[0172] **[실험예 3]**

[0173] **MGO + L-DOPA 처리로 인한 세포독성 보호효과 측정 (1)**

[0174] 본 실시예에서는 유리 MGO + L-DOPA 처리로 인해 세포독성을 유도하여, 본 발명의 화합물의 MGO + L-DOPA 보호능을 확인하고자 하였다.

[0175] 구체적으로, SH-SY5Y 세포를 2×10^4 cell/well로 96 well plate에 분주하였다. 각 세포주에 상기 실시예의 화합물 1, 5 μM 또는 1 mM 아미노구아니딘 (aminoguanidine, AG)을 1시간 동안 전처리 한 후, 600 μM MGO +

100 μM L-DOPA를 후처리하여 24시간 동안 배양하였다. 배지를 제거한 후 0.5 mg/ml 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) 용액을 1시간 처리하고, 환원된 formazan을 150 μl 의 DMSO에 녹여 570 nm 파장에서 미세분광광도계 (microspectrophotometer)로 세포 생존율 (cell viability)을 측정하였다. 아무것도 처리하지 않은 정상 대조군 (Control)의 세포 생존율을 100%로 하여, 각 물질을 처리한 경우의 세포 생존율을 평가하였고, 그 결과를 하기 도 3에 나타내었다.

[0176] 도 3에 나타난 바와 같이, MGO + L-DOPA 처리군에서 세포 생존율이 정상 대조군 (control)에 비하여 유의적으로 감소한 반면, 본 발명의 화합물 처리군에서는 농도의존적으로 세포 생존율이 증가하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 우수한 MGO + L-DOPA 보호 효과를 갖는 것을 알 수 있다.

[0177] [실험예 4]

[0178] MGO + L-DOPA 처리로 인한 세포독성 보호효과 측정 (2)

[0179] 본 실험예에서는 유리 MGO + L-DOPA 처리로 인해 세포독성을 유도하여, 신경 세포사멸에 관여하는 ΔFOSB 발현인자를 확인하고자 하였다.

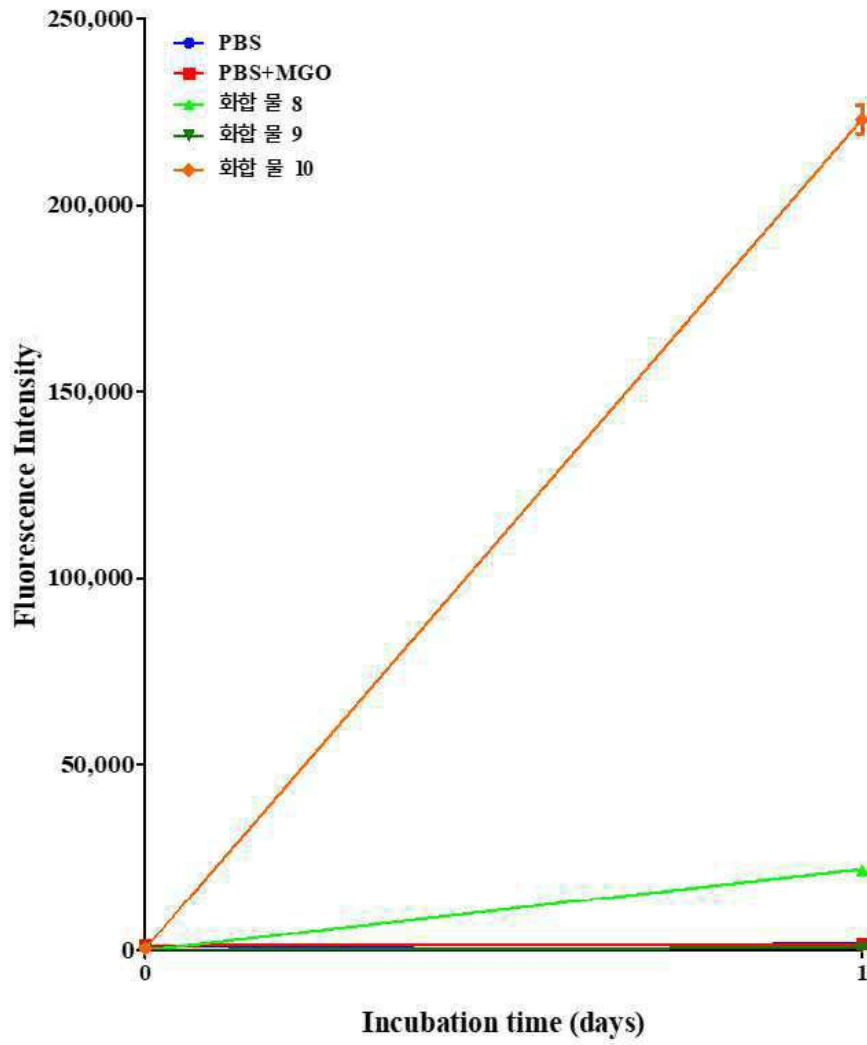
[0180] 구체적으로, SH-SY5Y 세포를 1×10^6 cell/well로 60 mm dish에 분주하였다. 각 세포주에 상기 실시예의 화합물 5 μM 을 1시간 동안 전처리 한 후, 600 μM MGO + 100 μM L-DOPA를 후처리하여 24시간 동안 배양하였다. 배양 후 완전히 가득찬 세포를 PBS로 세척하고, 용해 버퍼 (lysis buffer) (PRO-PREP™ Protein Extraction Solution, Intron Biotechnology, Seongnam, Korea)를 사용하여 용해시켰다. 그 후, 소 혈청 알부민 (bovine serum albumin, BSA)을 표준으로 하여, Bio-Rad Protein Assay (Bio-Rad, California, USA)로 상기 용해물 상층액의 단백질 함량을 측정하여 각 시료의 총 단백질 함량을 조정하였다. 그 후, 전기영동을 위해 10% SDS-PAGE 겔에 상기 시료들을 각각 30 μg 의 단백질량이 되도록 로딩하고, PVDF 멤브레인으로 옮겼다. 상기 멤브레인을 5% 탈지유로 블로킹한 후, ΔFOSB 및 $\alpha\text{-Tubulin}$ (Cell Signaling Technologies, Massachusetts, USA)에 대한 항체를 각각 이용하여 ChmiDoc XRS+ imaging system (Bio-Rad, CA, USA)으로 검출하여, 그 결과를 하기 도 4에 나타내었다.

[0181] 도 4에 나타난 바와 같이, MGO + L-DOPA 처리군에서 ΔFOSB 발현이 정상 대조군 (control)에 비하여 유의적으로 증가한 반면, 본 발명의 화합물 처리군에서는 ΔFOSB 발현이 감소하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 우수한 MGO + L-DOPA 보호 효과를 갖는 것을 알 수 있다.

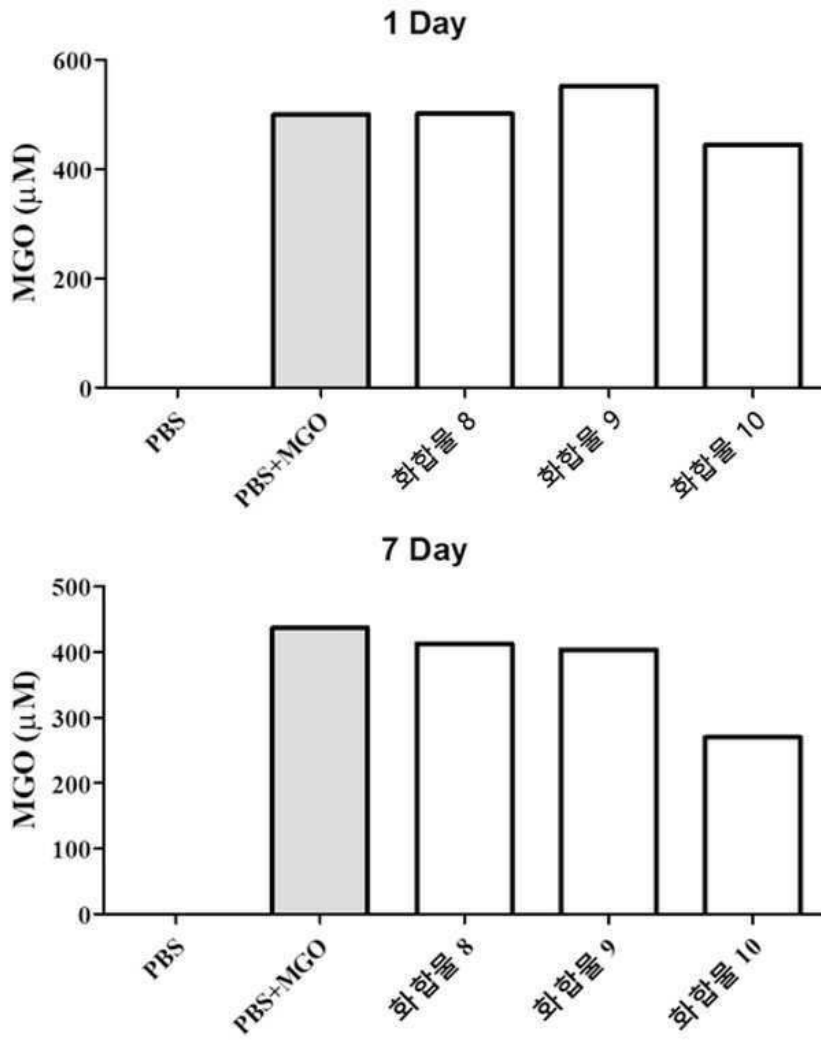
도면

도면1

MGO-affinity Assay



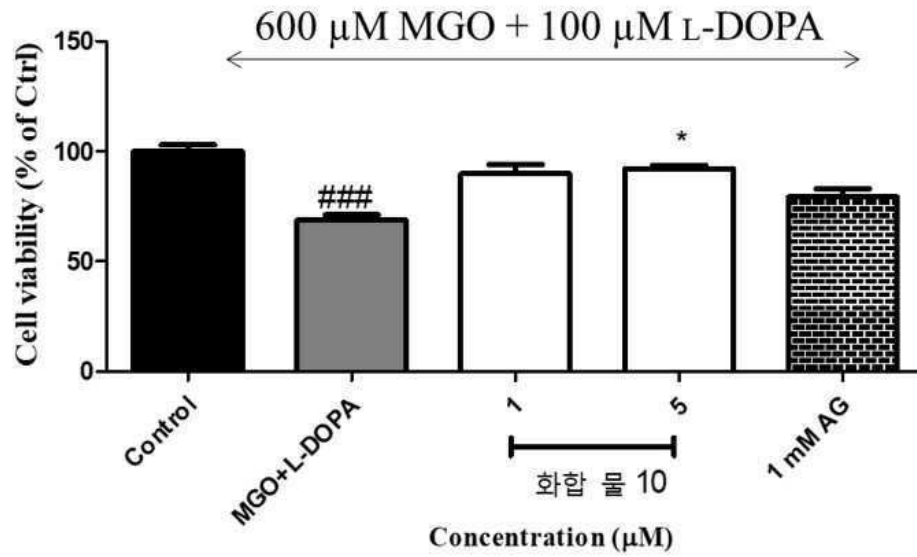
도면2



도면3

L-DOPA+MGO-induced model

Pre-treatment



도면4

