

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

A61K 31/415

A61K 31/445

A61K 31/47

C07D 231/56

(45) 공고일자 2004년03월 19일

(11) 등록번호 10-0418174

(24) 등록일자 2004년01월29일

(21) 출원번호	10-1997-0706456	(65) 공개번호	10-1998-0703047
(22) 출원일자	1997년09월 13일	(43) 공개일자	1998년09월05일
번역문제출일자	1997년09월 13일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1996/003551	(87) 국제공개번호	WO 1996/33713
(86) 국제출원일자	1996년03월 14일	(87) 국제공개일자	1996년10월31일
(81) 지정국	국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 아이슬란드 일본 북한 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽고 뉴질랜드 폴란드 루마니아 싱가포르 슬로베니아 슬로바키아 터 어키 트리니다드토바고 우크라이나 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 케냐 레소토 말라위 수단 우간다 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 타지키스탄 투르크메니스탄		

(30) 우선권주장 08/405119 1995년03월 16일 미국(US)  
08/485956 1995년06월07일 미국(US)

(73) 특허권자 일라이 릴리 앤드 캄파니

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼레이트 센터  
캐트로우, 존, 티.

(72) 발명자 미국 46220 인디애나주 인디애나폴리스 쿼 데빌 5368 아파트먼트 디  
코헨, 마를렌, 엘.

미국 46032 인디애나주 카멜 카퍼게이트 10532  
마르티넬리, 마이클, 제이.

미국 46254 인디애나주 인디애나폴리스 윌튼 우드 코트 5242  
쇼스, 존, 엠.

미국 46077 인디애나주 지온스빌 레인트리 드라이브 135  
스완슨, 스티븐, 피.

미국 46236 인디애나주 인디애나폴리스 올드 오크랜드 블루바드 노쓰11519  
통슨, 데니스, 씨.

미국 46217 인디애나주 인디애나폴리스 프렌드십 드라이브 1722  
월슨, 토마스, 엠.

(74) 대리인 미국 46224 인디애나주 스피드웨이 그린로운 1193  
김영, 주성민

**심사관 : 이유형****(54) 인다졸카르복스아미드****명세서**

<1> 본 발명은 약리학 및 합성 유기 화학의 분야에 속하는 것으로, 세로토닌 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 국부 작용약 (partial agonist) 및 길항제 (antagonist)인 인다졸카르복스아미드 계열을 제공한다.

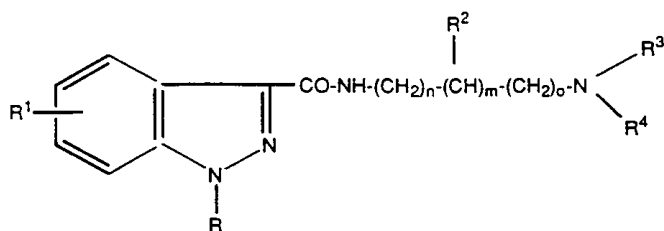
<2> 신경전달자로서 세로토닌을 포함하는 뇌 및 다른 기관에서의 프로세스는 수십년 동안 약물학적 연구의 주요한 분야가 되어 왔다. 세로토닌에 의존하는 수많은 프로세스가 확인되었고, 이러한 프로세스에 작용하는 많은 치료 화합물이 폭넓게 사용되고 있다. 세로토닌에 의해 영향을 받는 12개 이상의 수용체가 확인되었다. 수용체의 생리학적 매카니즘의 일부는 확인되었으며, 기타는 여전히 연장되고 활발한 연구의 주제이다.

<3> 보다 최근에 확인된 세로토닌 수용체의 하나는 5-HT<sub>4</sub>로서 알려져 있다. 다른 수용체에 실질적으로 영향을 주지 않고 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 작용하는 화합물이 부족하여 5-HT<sub>4</sub> 수용체를 사용하는 치료 방법은

방해받고 있었다. 본 발명은 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 높은 친화력과 선택도를 갖는 신규한 제약 제제의 계열을 제공한다.

<4> 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용가능한 염을 제공한다.

화학식 I



<6> 식 중,

<7> R은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-시클로알킬이고,

<8> R¹은 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬티오, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시아미도, 모노- 또는 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬)카르복시아미도이고,

<9> m, n 및 o는 독립적으로 0 내지 50이되, 단, m, n 및 o의 합은 2 내지 50이고,

<10> R²는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이고,

<11> R³ 및 R⁴는 이들이 부착되는 질소 원자와 결합하여, 1-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-2-이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로-1-인돌리닐, 4-모르폴리닐, 1-피페리디닐 또는 1-헥사메틸렌이미닐을 형성하고, 이들은 페닐, 나프틸, (페닐 또는 나프틸)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), (페닐 또는 나프틸)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알카노일), 아미노, 모노- 또는 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬)아미노 또는 화학식 -NH-Y-R⁵의 기로 치환되나 [여기서, 페닐 또는 나프틸기는 비치환되거나 또는 1 내지 3개의 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시기로 치환됨], 단, 피페라지닐 또는 모르폴리닐기는 아미노, 모노- 또는 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬)아미노, 또는 -NH-Y-R⁵로 치환되지 않을 수 있고,

<12> Y는 카르보닐, 술포닐, 아미노카르보닐 또는 옥시카르보닐이고,

<13> R⁵는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-시클로알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub>-비시클로알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub>-트리시클로알킬, (페닐 또는 나프틸)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 페닐 또는 나프틸이며, 여기서 시클로알킬, 비시클로알킬, 트리시클로알킬, 페닐 또는 나프틸기는 비치환되거나 또는 1 내지 3개의 히드록시, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시기로 치환된다.

<14> 본 발명은 또한 상기 화합물 및 제약학상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물, 및 화학식 I의 화합물과 추가로 R³ 및 R⁴가 부착되는 질소 원자와 함께 R³ 및 R⁴의 결합에 의해 형성된 복소환식기가 비치환되는 화합물을 사용하는 것을 포함하는 제약학적 방법을 제공한다.

<15> 본 발명의 제약학적 방법은 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 작용하는 방법, 특히 상기 수용체에 국부 작용약 및 길항제 활성을 부여하는 방법을 포함한다. 따라서, 본 발명은 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 기능 장애에 의해 유발되거나 또는 영향을 받는 질병의 치료 또는 예방을 위한 방법, 및 이러한 목적을 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 본 화합물이 치료 또는 예방을 제공하는 질병은 중추 신경계의 병변, 예를 들면 불안, 고통, 우울, 정신 분열증, 기억 장애 및 치매; 위장관의 병변, 예를 들면 감응성 장 증후군, 구기(nausea), 위식도의 역류 질환, 소화불량, 위장 운동성 장애, 및 변비; 심장혈관 질병, 예를 들면 심방성 세동(細動), 부정맥증 및 빈삭증; 및 생식비뇨기 질병, 예를 들면 요폐증, 요실금 및 배뇨시 통증을 포함한다.

<16> 본 발명은 또한

<17> R³ 및 R⁴는 이들이 부착되는 질소 원자와 결합하여 아미노-치환된 1-피롤리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로-2-이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로-1-인돌리닐, 1-피페리디닐 또는 1-헥사메틸렌이미닐인 화학식 I의 화합물을 아미드-형성 반응을 위한 커플링제의 존재 하에서 화학식 HO<sub>2</sub>C-R⁵의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는,

<18> R³ 및 R⁴는 이들이 부착되는 질소 원자와 결합하여 화학식 -NH-Y-R⁵의 기로 치환된, 1-피롤리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로-2-이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로-1-인돌리닐, 1-피페리디닐 또는 1-헥사메틸렌이미닐을 형성하고,

<19> Y는 카르보닐이고,

<20>  $R^5$ 는  $C_3-C_8$ -시클로알킬,  $C_6-C_{11}$ -비시클로알킬,  $C_6-C_{11}$ -트리시클로알킬, (페닐 또는 나프틸)( $C_1-C_3$ -알킬), 페닐 또는 나프틸이며, 여기서 시클로알킬, 비시클로알킬, 트리시클로알킬, 페닐 또는 나프틸기는 1 내지 3개의 히드록시기로 치환되는 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약학상 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다.

<21> 본 원에서, 농도, 백분율, 비율 등의 모든 표현은 달리 언급이 없다면 중량 단위로 표현될 것이며, 단 용매의 혼합물은 부피 단위로 표현될 것이다. 달리 언급이 없다면 모든 온도는 섭씨로 표현될 것이다.

<22> <화학물>

<23> 전술한 화학식에서, 일반 화학 용어는 그들의 통상적인 의미를 갖는다. 예를 들면,  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_1-C_4$ -알킬 및  $C_1-C_3$ -알킬이란 용어는 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸, 이소프로필, 이소부틸, 2-에틸부틸, 헥실, 이소헥실 등을 포함한다. 용어  $C_3-C_6$ -시클로알킬 및  $C_3-C_6$ -비시클로알킬은 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로옥틸 등의 기를 포함한다.  $C_1-C_4$ -알콕시,  $C_1-C_4$ -알킬티오 및  $C_1-C_3$ -알콕시기는 산소 원자 또는 황 원자를 통하여 연결된 상응하는 알킬기를 포함한다. 용어  $C_1-C_3$ -알카노일은 카르보닐, 아세틸 및 프로피오닐을 포함한다.

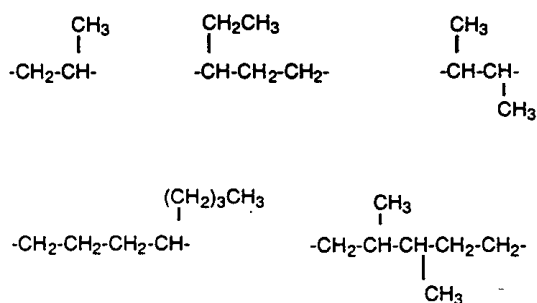
<24> 용어  $C_6-C_{11}$ -비시클로알킬 또는  $C_6-C_{11}$ -트리시클로알킬은 비시클로[2.2.0]헥실, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[3.2.0]헵틸, 스피로[3.4]옥틸, 비시클로[3.1.1]헵틸, 비시클로[4.2.0]옥틸, 스피로[3.5]노닐, 비시클로[5.2.0]노닐, 비시클로[7.2.0]운데실, 비시클로[3.3.0]옥틸, 노르보르닐, 스피로[4.4]노닐, 비시클로[4.3.0]노닐, 비시클로[3.2.1]옥틸, 스피로[4.5]데실, 비시클로[0.3.5]데실, 스피로[4.6]운데실, 아다만틸, 트리시클로[1.3.3.0]노닐, 트리시클로[1.3.3.0]노닐, 트리시클로[3.3.0.0]옥틸, 및 스피로[시클로펜틸-1,7']노르보닐을 포함한다.

<25> 용어 할로는 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오드를 포함한다.

<26> 인다졸기의 6-원 고리는 임의의 4개의 허용가능한 위치에서 하나의  $R^1$  기, 예를 들면 플루오로, 에틸, 히드록시, 프로콕시, 메틸티오, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복스아미도, N-에틸카르복스아미도 또는 N,N-디프로필카르복스아미도로 치환될 수 있다.

<27> 이미다졸의 1-위치 질소 원자는 R기, 예를 들면 메틸, 프로필 또는 시클로펜틸로 치환될 수 있다.

<28> 알킬렌 연결기 (linking group)  $(CH_2)_m-(CH)_n-(CH_2)_o$ 는 알킬  $R^2$  기, 예를 들면 메틸 또는 이소프로필로 치환될 수 있다. 연결기는 2 내지 5개의 메틸렌기를 포함하며, 임의의 메틸렌기는 없을 수 있다는 것을 알 수 있다. 따라서, 연결기는 각각 메틸렌 상에 치환될 수 있거나, 또는 비치환될 수 있거나, 또는 기 중의 임의 위치에서 알킬  $R^2$  치환체를 가질 수 있다. 따라서, 적합한 연결기는 에틸렌, 프로필렌, 펜틸렌 및 하기 기들을 포함한다.



<30> 본 발명의 신규 화합물 및 본 발명의 치료 방법에서 사용하기 위한 화합물의 개념에서, 기  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되는 질소 원자와 결합하여 복소환식기를 형성한다. 본 발명의 신규 화합물의 개념에서, 이렇게 형성된 복소환식기는 치환되고, 본 방법에서 사용된 화합물의 개념에서, 복소환식기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

<31> 복소환식기 상의 치환체인 시클릭 기, 또는 복소환식기 상의 치환체의 성분인 시클릭 기는 클로로, 히드록시, 브로모, 메틸, 메톡시, 에틸, 프로콕시 또는 이소프로필과 같은 하나 이상의 기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

<32>  $R^3$  및  $R^4$ 에 의해 형성된 복소환식기가 그들의 치환에서 어느 정도 복잡할 수 있기 때문에, 읽는 이에게 충분히 이해되도록 하기에서 많은 전형적인 상기 기들을 예시된다.

<33> 3-페닐-1-피페리디닐,

<34> 3-(4-클로로-6-에틸-2-나프틸)-1-피페라지닐,

<35> 5-[2-(3-메틸페닐)에틸]-1,2,3,4-테트라히드로-2-이소퀴놀리닐,

- <36> 5-(2,4,6-트리클로로페닐)아세틸-2,3-디히드로-1-인돌리닐,  
 <37> 3-(2-노르보르닐카르보닐아미노)-1-피롤리디닐,  
 <38> 3-(시클로옥틸술폰아미노)-1-피페리디닐,  
 <39> 3-(헥사아미노카르보닐아미노)-1-헥사메틸렌이미닐,  
 <40> 4-[2-(4-클로로-3,5-디메틸페닐)에틸]-옥시카르보닐아미노-1-피페리디닐,  
 <41> 2-(4-브로모-3-에톡시-1-나프틸)카르보닐아미노-1-피롤리디닐,  
 <42> 4-(6-플루오로-8-프로필-2-나프틸)메틸술폰아미노-1-인돌리닐,  
 <43> 3-(1-아다만틸)옥시카르보닐아미노-1-피롤리디닐,  
 <44> 6-(4-에틸-2,6-디플루오로페닐)아미노카르보닐아미노-2,3-디히드로-1-인돌리닐,  
 <45> 3-(3-페닐프로필)카르보닐아미노-1-피페리디닐,  
 <46> 3-(4-히드록시-2-노르보르닐카르보닐아미노)-1-피롤리디닐,  
 <47> 3-(3-히드록시시클로헥실술폰아미노)-1-피페리디닐,  
 <48> 2-(4-히드록시-2-플루오로-1-나프틸)카르보닐아미노-1-피롤리디닐.

<49> 화학식 I에서 기술된 바와 같이, 본 발명은 상기 화학식에 의해 정의된 화합물의 제약학상 허용 가능한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물은 임의의 많은 비독성 무기산 및 유기산과 반응하여 제약학상 허용가능한 염을 형성한다. 산 부가 염을 형성하기 위하여 통상 사용된 산은 무기산, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산 등, 및 유기산, 예를 들면 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 옥살산, p-브로모페닐술폰산, 카르본산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 아세트산 등이다. 따라서, 상기 제약학상 허용가능한 염의 예는 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부틸레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 크실렌술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 감마-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 만데레이트 등이다. 바람직한 제약학상 허용가능한 산 부가 염은 염산 및 브롬화수소산과 같은 광물산으로 형성된 염, 및 말레산 및 메탄술폰산과 같은 유기산으로 형성된 염이다.

<50> 본 원에서 기술된 모든 화합물은 활성이 있고 유용하나, 특정기의 화합물이 특히 흥미롭고 바람직하다. 하기 목록은 바람직한 화합물의 여러 기를 상술한다. 각각의 목록은 다른 목록과 조합되어 추가의, 보다 넓거나, 보다 제한적인 바람직한 화합물의 기를 만들어 낼 수 있다고 이해될 것이다.

- <51> a) R은 수소이다.  
 <52> b) R은 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 또는 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-시클로알킬이다.  
 <53> c) R은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬이다.  
 <54> d) R은 수소 또는 2차 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬이다.  
 <55> e) R<sup>1</sup>은 수소이다.  
 <56> f) R<sup>2</sup>는 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이다.  
 <57> g) R<sup>2</sup>는 수소 또는 메틸이다.  
 <58> h) R<sup>2</sup>는 수소이다.  
 <59> i) m, n 및 o의 합은 2-4이다.  
 <60> j) R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착되는 질소 원자와 결합하여 1-피롤리디닐, 1-피페라지닐 또는 1-피페리디닐을 형성한다.  
 <61> k) R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 질소 원자에 의해 형성된 복소환식기 상의 치환체는 페닐, 나프틸 또는 (페닐 또는 나프틸)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)이다.  
 <62> l) R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 질소 원자에 의해 형성된 복소환식기 상의 치환체는 아미노, 또는 모노- 또는 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬)아미노이다.  
 <63> m) R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 질소 원자에 의해 형성된 복소환식기 상의 치환체는 -NH-Y-R<sup>5</sup>이다.  
 <64> n) Y는 카르보닐 또는 술폰아미노이다.  
 <65> o) Y는 아미노카르보닐 또는 옥시카르보닐이다.

- <66> p) R<sup>5</sup>는 알킬 또는 시클로알킬이다.
- <67> q) R<sup>5</sup>는 아다만틸 또는 노르보르닐이다.
- <68> r) R<sup>5</sup>는 페닐, 나프틸 또는 (페닐 또는 나프틸)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬)이다.
- <69> s) R<sup>5</sup>는 1 내지 3개의 히드록시기로 치환된다.
- <70> t) R<sup>5</sup>는 1 내지 3개의 히드록시기로 치환된 아다만틸이다.
- <71> u) R<sup>5</sup>는 1 내지 3개의 히드록시기로 치환된 시클로알킬이다.
- <72> v) 화합물은 제약학상 허용가능한 염이다.

<73> <합성>

<74> 본 발명의 화합물은 널리 공지된, 원하는 R<sup>1</sup> 치환체를 갖는 1H-인다졸-3-카르복실산으로부터 제조된다. 합성에서 기본 반응은 연결기로 구성된 인다졸카르복실산과 아민 화합물 및 -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>) 시스템 간의 카르복사미드를 형성하는 것이다. 아미드의 형성은 온화한 온도에서 임의의 불활성 용매 중에서 활성제로서 1,1'-카르보닐디이미다졸을 사용하는 것과 같은 종래의 방식으로 용이하게 수행된다. 테트라히드로푸란은 약 0 내지 50 °C, 통상 바람직하게는 주위 온도에서 수행되는 방법에서 통상적으로 편리하고 바람직한 용매이다.

<75> 아민 반응물의 합성은 반응물이 종래 사용되고 쉽게 반응하는 단위로 구성되기 때문에 전형적인 것이다. 유리 아미노기, 히드록시기 등을 갖는 반응물은 반응 동안 종래의 방법으로 보호되고 보호기는 생성물의 분리 전에 제거될 필요가 있다는 것으로 이해될 것이다.

<76> 또한, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>기가 결합된 복소환 상의 치환체 기는 주로 제2 단계로서, 예를 들면 아로일 할라이드와 상기 복소환식기의 반응에 의해 첨가되어 예를 들면 벤조일 또는 나프틸카르보닐 치환체를 제공하는 것이 편리할 수 있다. 유사하게, 치환된 술포닐 할라이드는 반응물로서 사용되어 Y가 술포닐인 치환된 술포아미도 치환체를 제공할 수 있다.

<77> 나머지 분자가 합성된 후, 제2 단계에서 R 치환체를 첨가하는 것이 통상적으로 바람직하다. 수소화나트륨과 같은 매우 강염기의 존재 하에서 원하는 R 치환체의 요오드-치환된 유도체와의 반응은 원하는 생성물을 용이하게 제공한다. 반응은 약 0 °C 내지 대략 주위 온도의 범위의 냉각 온도에서 가장 잘 수행되며, 디메틸포름아미드는 종종 바람직한 용매이다.

<78> 하기 실시예 37 및 38에서 기술된 본 발명의 특히 바람직한 방법은 예측하지 못한 단순한 방식으로 히드록시-치환된 R<sup>5</sup>기를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 당업자는 바람직하지 않은 중합체 물질이 형성하는 것을 방지하기 위하여 출발 화합물의 히드록시기를 보호하여야 한다는 것을 예측할 수 있다. 그러나, 하기 실시예는 미보호된 히드록시 화합물과의 반응이 월등한 수율과 순도로 원활하게 진행된다는 것을 설명한다. 본 방법은 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 및 에틸렌 디클로라이드와 같은 할로겐화 알칸, 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드와 같은 아미드, 및 디에틸에테르 및 테트라히드로푸란과 같은 에테르 등의 양성자성 용매 중에서 약 0 내지 80 °C, 바람직하게는 주위 온도 내지 약 60 °C에서 수행될 수 있다. 습기 또는 산소로부터의 특별한 보호는 필요하지 않다. 바람직한 커플링제는 카르보닐디이미다졸이나, 특히 펩티드 화학 분야에서 아미드 결합을 형성하는데 보조하기 위하여 통상 사용되는 것과 같은 임의의 커플링제가 유용하다. 예컨대, 상기 커플링제에 대해 문헌 [The Peptides, Gross and Meienhofer, Eds., Academic Press (1979), Ch. 2]을 참고한다.

<79> 본 화합물의 합성에 대한 추가의 정보는 하기 제조예로부터 얻을 수 있다. 당업자는 실시예가 예시적인 것이나 속속들이 규명해내는 것은 아니며 본 방법의 수많은 유용한 변형들이 당업자에게 일어날 수 있다는 것을 이해할 것이다.

**실시예**

<80> <실시예 1>

<81> N-[2-(1-피페리디닐)에틸]-1H-인다졸-3-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

<82> 25 ml 테트라히드로푸란 중의 1H-인다졸-3-카르복실산 용액 (0.778 g, 4.8 mmol)에 1,1'-카르보닐-디이미다졸 (0.778 g, 4.8 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이 용액에 테트라히드로푸란 3.0 ml 중에 용해된 1-(2-아미노에틸)피페리딘 (0.615 g, 4.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 상기 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 증발시키고, 물로 희석시켰다. 에틸아세테이트로 추출하고, 이어 물 및 염수로 세척하여 저용점의 고상물 1.14 g을 얻었다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 히드로클로라이드 염으로서의 결정화는 무색의 결정 0.407 g을 제공하였다. 융점: 252 °C. 질량 스펙트럼, m/z=273. 원소 분석 (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O): 이론치 C, 58.34; H, 6.85; N, 18.14; 실측치 C, 58.57; H, 6.97; N, 18.02.

<83> <실시예 2>

<84> N-[2-(1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

<85> 실시예 1의 유리 염기 일부 (1.41 g, 5.17 mmol)를 수소화나트륨 (0.207 g, 5.17 mmol, 60 % 광물유 분산액)을 첨가하는 동안 35 ml 디메틸포름아미드 중에서 실온에서 교반하였다. 실온에서 4 시간

동안 교반한 후, 반응 혼합물을 빙욕조에서 15 °C로 냉각시키고, 2-요오도프로판 (0.57 ml, 5.7 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸아세테이트 중에 용해시켰다. 에틸아세테이트 용액을 10 % 탄산나트륨 용액, 물 및 염수로 세척한 후, 증발시켜 유상물 1.76 g을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/메탄올 (85/15)]하여 1.35 g의 유상물을 얻었다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 히드로클로라이드 염으로 결정화는 무색의 결정 1.109 g을 제공하였다. 융점: >250 °C. 질량 스펙트럼, m/z=314. 원소 분석 (C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O): 이론치 C, 61.61; H, 7.76; N, 15.97; 실측치 C, 61.85; H, 7.79; N, 15.98.

<86> <실시예 3>

<87> N-[3-(1-피페리디닐)프로필]-1H-인다졸-3-카르복사미드의 제조

<88> 실시예 1에서 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 1H-인다졸-3-카르복실산 (0.65 g, 4 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.65 g, 4 mmol) 및 1-(3-아미노프로필)피페리딘 (0.57 g, 4 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 유상물 0.906 g으로 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/메탄올/수산화암모늄 (100/10/0.5)]하여 0.457 g의 유상물을 얻었다. 질량 스펙트럼, m/z=287.

<89> <실시예 4>

<90> N-[3-(1-피페리디닐)프로필]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

<91> 실시예 2에 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 실시예 3의 생성물 (0.457 g, 1.6 mmol), 수소화나트륨 (0.064 g, 1.6 mmol, 60 % 광물유 분산액) 및 2-요오도프로판 (0.18 ml, 1.76 mmol). 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/메탄올/수산화암모늄 (100/2.5/0.5)]하여 0.366 g의 유상물을 얻었다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 히드로클로라이드 염으로 결정화는 무색 결정 0.145 g을 제공하였다. 융점: 156-158 °C. 질량 스펙트럼, m/z=329. 원소 분석 (C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O): 이론치 C, 62.54; H, 8.01; N, 15.35; 실측치 C, 62.69; H, 7.91; N, 15.60.

<92> <실시예 5>

<93> N-[4-(1-피페리디닐)부틸]-1H-인다졸-3-카르복사미드의 제조

<94> 20 ml 디메틸포름아미드 중의 1H-인다졸-3-카르복실산 (0.745 g, 4.6 mmol)의 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.745 g, 4.6 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 이 혼합물에 디메틸포름아미드 3 ml 중에 용해시킨 1-(4-아미노부틸)피페리딘 (0.718 g, 4.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 상기 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 휘발물을 증발시키고, 잔류물을 물로 희석시켰다. 에틸아세테이트를 추출하고, 이어 물 및 염수로 세척하여 다음 단계에서 사용하기에 충분히 순수한 유상물 1.40 g을 얻었다. 질량 스펙트럼, m/z=301.

<95> <실시예 6>

<96> N-[4-(1-피페리디닐)부틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 옥살레이드의 제조

<97> 실시예 2에 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 실시예 5의 생성물 (1.40 g, 4.66 mmol), 수소화나트륨 (0.190 g, 4.66 mmol, 60 % 광물유 분산액) 및 2-요오도프로판 (0.52 ml, 5.13 mmol). 에틸아세테이트 추출물은 1.48 g 유상물을 제공하였다. 2-프로판올로부터 옥살레이트 염으로 2회의 결정화는 무색 결정 0.41 g을 제공하였다. 융점: 143 °C. 질량 스펙트럼, m/z=343. 원소 분석 (C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>): 이론치 C, 61.09; H, 7.46; N, 12.95; 실측치 C, 61.05; H, 7.51; N, 13.02.

<98> <제조예 1>

<99> 1-(2-아미노에틸)-4-벤질옥시카르보닐아미노피페리딘의 제조

<100> 4-아미노-1-벤질-피페리딘 (15.2 g, 80 mmol), 중탄산나트륨 (9.54 g, 110 mmol), 310 ml 테트라히드로푸란 및 155 ml 물의 냉각 (10 °C) 교반중인 혼합물에 벤질 클로로포르메이트 (14.0 ml, 98 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 5-10 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 1000 ml 상에 부었다. 에틸아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조하고, 에틸아세테이트를 증발시켜 점성의 유상물을 얻었다. 헥산으로 분쇄하여 고상물 18.56 g을 얻었다. 융점: 74-76 °C. 질량 스펙트럼, m/z=324.

<101> 상기 중간체 (18.5 g, 57 mmol)을 1-클로로에틸 클로로포르메이트 (12.3 ml, 114 mmol)을 적가하는 동안, 300 ml 1,2-디클로로에탄 중에서 교반하고 빙욕조에서 5 °C로 냉각하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 1,2-디클로로에탄을 잔류물이 되게 증발시켰다. 메탄올 300 ml를 잔류물에 첨가하고, 용액을 1 시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 메탄올을 증발시키고, 에틸아세테이트 300 ml를 첨가하고, 여과하여 황색 고상물 15.67 g을 얻었다. 융점: 178 °C. 질량 스펙트럼, m/z=235.

<102> 상기 중간체 (2.07 g, 7.6 mmol), N-(2-브로모에틸)프탈이미드 (1.94 g, 7.6 mmol) 및 탄산나트륨 (2.83 g, 26.6 mmol)을 40 ml 디메틸포름아미드 중에서 18 시간 동안 100 °C에서 함께 가열하였다. 디메틸포름아미드를 증발시키고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하고 물로 세척하고, 염수로 세척하고 건조하고, 증발하여 고상물 3.15 g을 얻었다. 메탄올로부터의 결정화는 무색의 결정 1.58 g을 제공하였다. 융점: 159-161 °C. 질량 스펙트럼, m/z=407. 원소 분석 (C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>): 이론치 C, 57.80; H, 6.18; N, 10.31; 실측치 C, 57.71; H, 6.32; N, 10.20.

<103> 상기에서 제조된 중간체 (11.9 g, 29.2 mmol)를 히드라진 히드레이트 15.8 ml가 첨가되는 동안 에탄올 600 ml 중에서 교반시켰다. 이 혼합물을 4 시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 냉각 후, 침전물을 여과하고, 여액을 증발시켜 잔류물을 얻었다. 이 잔류물에 주의하여 1N 수산화나트륨 용액 250 ml를 첨가하고, 용액이 포화될 때까지 고체 염화나트륨을 첨가하였다. 디에틸에테르로 추출을 반복하고,



건조하고 증발시켜 유상물 8.19 g을 얻었다. 질량 스펙트럼,  $m^+$ =278.

<104> <실시예 7>

<105> N-[2-(4-벤질옥시카르보닐아미노-1-피페리디닐)에틸]-1H-인다졸-3-카르복스아미드의 제조

<106> 실시예 5에서 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 1H-인다졸-3-카르복실산 (4.70 g, 29 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (4.70 g, 29 mmol) 및 제조예 1의 중간체 (8.10 g, 29 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 증발시켜 다음 단계에서 사용하기에 충분히 순수한 고상물 11.17 g을 얻었다. 융점: 184-187 °C. 질량 스펙트럼,  $m^+$ =422.

<107> <실시예 8>

<108> N-[2-(4-벤질옥시카르보닐아미노-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 옥살레이트의 제조

<109> 실시예 2에 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 실시예 7의 생성물 (11.1 g, 26.3 mmol), 수소화나트륨 (1.05 g, 26.3 mmol, 60 % 광물유 분산액) 및 2-요오도프로판 (2.90 ml, 29 mmol). 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/메탄올 (95/5)]하여 10.60 g의 유상물을 얻었다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정을 제공하였다. 융점: 149-151 °C. 질량 스펙트럼,  $m^+$ =463. 원소 분석 ( $C_{28}H_{35}N_5O_7$ ): 이론치 C, 60.75; H, 6.37; N, 12.65; 실측치 C, 60.53; H, 6.37; N, 12.47.

<110> <실시예 9>

<111> N-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1H-인다졸-3-카르복스아미드의 제조

<112> 실시예 1에서 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 1H-인다졸-3-카르복실산 (0.65 g, 4 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.65 g, 4 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피롤리딘 (0.458 g, 4 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 증발시켜 0.754 g의 유상물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/메탄올/수산화암모늄 (100/10/0.5)]하여 0.421 g의 유상물을 얻었다. 질량 스펙트럼,  $m^+$ =258.

<113> <실시예 10>

<114> N-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드의 제조

<115> 실시예 2에 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 실시예 9의 생성물 (0.421 g, 1.63 mmol), 수소화나트륨 (0.065 g, 1.63 mmol, 60 % 광물유 분산액) 및 2-요오도프로판 (0.18 ml, 1.77 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 유상물 0.526 g이 되게 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/메탄올/수산화암모늄 (100/5/0.5)]하여 0.385 g의 유상물을 얻었다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 옥살레이트 염으로서 결정화는 0.197 g의 무색 결정을 제공하였다. 융점: 210-212 °C. 질량 스펙트럼,  $m^+$ =300. 원소 분석 ( $C_{17}H_{25}ClN_4O$ ): 이론치 C, 60.61; H, 7.48; N, 16.63; 실측치 C, 60.44; H, 7.21; N, 16.58.

<116> <제조예 2>

<117> N-(2-아미노에틸)헥사메틸렌이민의 제조

<118> 헥사메틸렌이민 (5.7 ml, 50 mmol), N-(2-브로모에틸)프탈이미드 (12.7 g, 50 mmol) 및 탄산나트륨 (13.3 g, 125 mmol)을 250 ml 디메틸포름아미드 중에서 100 °C에서 18 시간 동안 가열하였다. 디메틸포름아미드를 증발시키고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조하고, 증발하여 유상물 12.71 g을 얻었다. 2-프로판올로부터 토실레이트 염으로서 결정화는 무색의 결정 13.29 g을 제공하였다. 융점: 180-182 °C. 질량 스펙트럼,  $m^+$ =272. 원소 분석 ( $C_{23}H_{28}N_2O_5S$ ): 이론치 C, 62.14; H, 6.35; N, 6.30; 실측치 C, 62.37; H, 6.19; N, 6.35.

<119> 상기 중간체 (유리 염기로서, 3.33 g, 12.2 mmol)을 히드라진 히드레이트 5.0 ml를 적가하는 동안 220 ml 에탄올 중에서 교반하였다. 이 혼합물을 4 시간 동안 환류 온도에서 가열시켰다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 잔류물로 증발시켰다. 이 잔류물을 주의하여 1N 수산화나트륨 용액으로 희석시키고, 디에틸에테르로 추출하고, 건조하고 증발하여 유상물 1.33 g을 얻었다. 이 물질은 다음 단계에서 사용하기에 적합하였다.

<120> <실시예 11>

<121> N-[2-(1-헥사메틸렌이미닐)에틸]-1H-인다졸-3-카르복스아미드의 제조

<122> 실시예 5에서 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 제조예 2의 중간체 (1.33 g, 9.3 mmol), 1H-인다졸-3-카르복실산 (1.51 g, 9.3 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (1.51 g, 9.3 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 고상물이 되게 증발시켰다. 시클로헥산을 첨가하고, 여과하여 고상물 2.46 g을 얻었다. 융점: 104-115 °C. 질량 스펙트럼,  $m^+$ =287.

<123> <실시예 12>

<124> N-[2-(1-헥사메틸렌이미닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 히드로클로라이드의 제조

<125> 실시예 2에 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 실시예 11의 생성물 (2.45 g, 8.55 mmol), 수소화나트륨 (0.342 g, 8.55 mmol, 60 % 광물유 분산액) 및 2-요오도프로판 (0.94 ml, 9.4 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 유상물 3.0 g이 되게 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/메탄올 (85/15)]하여 1.39 g의 유상물을 얻었다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 히

드로클로라이드 염으로서 결정화는 1.05 g의 무색 결정을 제공하였다. 융점: 216-218 °C. 질량 스펙트럼, m/z=328. 원소 분석 (C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O): 이론치 C, 62.54; H, 8.01; N, 15.35; 실측치 C, 62.52; H, 8.09; N, 15.48.

<126> <실시예 13>

<127> N-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-1H-인다졸-3-카르복사미드의 제조

<128> 실시예 1에서 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 1H-인다졸-3-카르복실산 (0.65 g, 4 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.65 g, 4 mmol) 및 4-(2-아미노에틸)모르폴린 (0.52 ml, 4 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 고상물 0.468 g이 되게 증발시켰다. 에틸아세테이트로부터의 결정화는 무색의 결정 0.267 g을 제공하였다. 질량 스펙트럼, m/z=274.

<129> <실시예 14>

<130> N-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 히드로클로라이드의 제조

<131> 실시예 2에 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 실시예 13의 생성물 (0.267 g, 0.97 mmol), 수소화나트륨 (0.040 g, 0.97 mmol, 60 % 광물유 분산액) 및 2-요오도프로판 (0.107 ml, 1.07 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 유상물 0.324 g이 되게 증발시켰다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 히드로클로라이드 염으로 2회 결정화는 0.122 g의 무색 결정을 제공하였다. 융점: 201-203 °C. 질량 스펙트럼, m/z=316. 원소 분석 (C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>): 이론치 C, 57.87; H, 7.14; N, 15.88; 실측치 C, 57.71; H, 7.04; N, 16.07.

<132> <제조예 3>

<133> 1-(2-아미노에틸)-4-벤질피페라진의 제조

<134> 1-벤질피페라진 (8.81 g, 50 mmol), N-(2-브로모에틸)프탈이미드 (12.7 g, 50 mmol) 및 탄산나트륨 (13.25 g, 125 mmol)을 디메틸포름아미드 250 ml 중에서 100 °C에서 18 시간 동안 함께 가열하였다. 디메틸포름아미드를 증발시키고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고 건조하고, 증발한 후 유상물 18.47 g을 얻었다. 메탄올로부터 디히드로클로라이드 염으로 결정화는 8.70 g의 무색 결정을 제공하였다. 융점: >250 °C. 질량 스펙트럼, m/z=349. 원소 분석 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>): 이론치 C, 59.72; H, 5.97; N, 9.95; 실측치 C, 60.04; H, 6.00; N, 10.04.

<135> 상기 중간체 (8.48 g, 20 mmol)을 히드라진 히드레이트 10.0 ml를 적가하는 동안 400 ml 에탄올 중에서 교반하였다. 이 혼합물을 4 시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 잔류물이 되게 증발시켰다. 이 잔류물을 주의하여 1N 수산화나트륨 용액 300 ml로 희석하고, 디에틸에테르로 추출하고, 건조하고 증발하여 유상물 1.69 g을 얻었다. 질량 스펙트럼, m/z=219.

<136> <실시예 15>

<137> N-[2-(4-벤질-1-피페라지닐)에틸]-1H-인다졸-3-카르복사미드의 제조

<138> 실시예 5에서 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 1H-인다졸-3-카르복실산 (2.72 g, 16.7 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (2.72 g, 16.7 mmol) 및 제조예 3의 중간체 (3.68 g, 16.7 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 증발시켜 5.72 g의 고상물을 얻었다. 질량 스펙트럼, m/z=364.

<139> <실시예 16>

<140> N-[2-(4-벤질-1-피페라지닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 디히드로클로라이드의 제조

<141> 실시예 2에 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 실시예 15의 생성물 (5.72 g, 15.7 mmol), 수소화나트륨 (0.630 g, 15.7 mmol, 60 % 광물유 분산액) 및 2-요오도프로판 (1.73 ml, 17.3 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 유상물 7.24 g이 되게 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/메탄올 (93/7)]하여 2.85 g의 유상물을 얻었다. 2-프로판올로부터 디히드로클로라이드 염으로 결정화는 무색 결정을 제공하였다. 융점: 242 °C. 질량 스펙트럼, m/z=405. 원소 분석 (C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O): 이론치 C, 60.25; H, 6.95; N, 14.64; 실측치 C, 60.04; H, 7.01; N, 14.53.

<142> <실시예 17>

<143> N-[2-(1-피페라지닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드의 제조

<144> 유리 염기로서 실시예 16의 생성물 (2.35 g, 5.8 mmol)을 에탄올 용액 중에서 5 % Pd/C (40 °C / 18 h/60 PSI)의 존재 하에서 수소 기체와 반응시켰다. 촉매를 여과한 후, 에탄올을 유상물 1.49 g이 되게 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/메탄올/수산화암모늄 (100/15/0.5)]하여 0.951 g의 유상물을 얻었다. 질량 스펙트럼, m/z=315.

<145> <실시예 18>

<146> N-[2-(4-벤조일-1-피페라지닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 옥살레이트의 제조

<147> 실시예 17의 생성물 (0.315 g, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.146 ml, 1.05 mmol)을 테트라히드로푸란 10.0 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 간단히 냉각시켰다. 혼합물에 벤조일 클로라이드 (0.116 ml, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하고 유상물이 되게 증발시켰다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.284 g을 제공하였다. 융점: 105 °C. 질량 스펙트럼, m/z=419. 정확한 질량 이론치, 419.2321; 실측치, 419.2315.



- <148> <제조예 4>
- <149> 1-(2-아미노에틸)-4-벤질피페리딘의 제조
- <150> 4-벤질피페리딘 (5.30 ml, 30 mmol), N-(2-브로모에틸)프탈이미드 (7.6 g, 30 mmol) 및 탄산나트륨 (7.95 g, 75 mmol)을 디메틸포름아미드 150 ml 중에서 100 °C에서 18 시간 동안 함께 가열하였다. 디메틸포름아미드를 증발시키고, 물로 희석화하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고 건조하고, 증발시킨 후 유상물 11.61 g을 얻었다. 에탄올로부터 토실레이트 염으로 결정화는 10.39 g의 무색 결정을 제공하였다. 융점: 194-196 °C. 질량 스펙트럼, m/z=348. 원소 분석 (C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S): 이론치 C, 66.90; H, 6.20; N, 5.38; 실측치 C, 66.68; H, 6.40; N, 5.16.
- <151> 유리 염기로서 상기 중간체 (5.05 g, 14 mmol)을 히드라진 히드레이트 5.0 ml를 적가하는 동안 225 ml 에탄올 중에서 교반하였다. 이 혼합물을 4 시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 잔류물이 되게 증발시켰다. 이 잔류물을 주의하여 1N 수산화나트륨 용액으로 희석하고, 디에틸에테르로 추출하고, 건조하고 증발하여 유상물 3.13 g을 얻었다. 질량 스펙트럼, m/z=218.
- <152> <실시예 19>
- <153> N-[2-(4-벤질-1-피페라디닐)에틸]-1H-인다졸-3-카르복스아미드의 제조
- <154> 실시예 5에서 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 1H-인다졸-3-카르복실산 (1.62 g, 10 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (1.62 g, 10 mmol) 및 제조예 4의 중간체 (2.18 g, 10 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 고상물이 되게 증발시켰다. 시클로헥산을 첨가하고 여과하여 고상물 3.52 g을 얻었다. 질량 스펙트럼, m/z=363.
- <155> <실시예 20>
- <156> N-[2-(4-벤질-1-피페라디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 옥살레이트의 제조
- <157> 실시예 2에 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 실시예 19의 생성물 (3.50 g, 9.7 mmol), 수소화나트륨 (0.390 g, 9.7 mmol, 60 % 광물유 분산액) 및 2-요오도프로판 (1.07 ml, 10.7 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 유상물 4.30 g이 되게 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/에탄올 (93/7)]하여 2.52 g의 유상물을 얻었다. 에탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 2.51 g을 제공하였다. 융점: 149 °C. 질량 스펙트럼, m/z=404. 원소 분석 (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>): 이론치 C, 65.57; H, 6.93; N, 11.33; 실측치 C, 65.32; H, 6.86; N, 11.48.
- <158> <제조예 5>
- <159> 2-(2-아미노에틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린의 제조
- <160> 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (3.76 ml, 30 mmol), N-(2-브로모에틸)프탈이미드 (7.6 g, 30 mmol) 및 탄산나트륨 (8.0 g, 75 mmol)을 디메틸포름아미드 150 ml 중에서 100 °C에서 18 시간 동안 함께 가열하였다. 디메틸포름아미드를 증발시키고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고 건조하고, 증발시킨 후 유상물 10.46 g을 얻었다. 에탄올로부터 토실레이트 염으로 결정화는 10.30 g의 무색 결정을 제공하였다. 융점: 196-198 °C. 질량 스펙트럼, m/z=306. 원소 분석 (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S): 이론치 C, 65.26; H, 5.48; N, 5.85; 실측치 C, 65.37; H, 5.45; N, 5.95.
- <161> 유리 염기로서 상기 중간체 (3.06 g, 10 mmol)을 히드라진 히드레이트 5.0 ml를 첨가하는 동안 200 ml 에탄올 중에서 교반하였다. 이 혼합물을 4 시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 잔류물이 되게 증발시켰다. 이 잔류물을 주의하여 1N 수산화나트륨 용액으로 희석하고, 디에틸에테르로 추출하고, 건조하고 증발시켜 유상물 1.62 g을 얻었다. 질량 스펙트럼, m/z=176.
- <162> <실시예 21>
- <163> N-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-2-이소퀴놀리닐)에틸]-1H-인다졸-3-카르복스아미드의 제조
- <164> 실시예 5에서 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 1H-인다졸-3-카르복실산 (1.49 g, 9.2 mmol), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (1.49 g, 9.2 mmol) 및 제조예 5의 중간체 (1.62 g, 9.2 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 고상물이 되게 증발시켰다. 시클로헥산을 첨가하고 여과하여 고상물 2.73 g을 얻었다. 질량 스펙트럼, m/z=321.
- <165> <실시예 22>
- <166> N-[2-(1,2,3,4-테트라히드로-2-이소퀴놀리닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 옥살레이트의 제조
- <167> 실시예 2에 기술된 바와 동일 과정을 행하였다. 하기 양이 사용되었다: 실시예 21의 생성물 (2.70 g, 8.5 mmol), 수소화나트륨 (0.340 g, 8.5 mmol, 60 % 광물유 분산액) 및 2-요오도프로판 (0.94 ml, 9.4 mmol). 에틸아세테이트 추출물을 유상물 3.28 g이 되게 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/에탄올 (93/7)]하여 2.62 g의 유상물을 얻었다. 에탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 2.47 g을 제공하였다. 융점: 191 °C. 질량 스펙트럼, m/z=362. 원소 분석 (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>): 이론치 C, 63.70; H, 6.24; N, 12.38; 실측치 C, 63.96; H, 6.47; N, 12.26.
- <168> <실시예 23>
- <169> N-[2-(4-아미노-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 디옥살레이트의 제조
- <170> 유리 염기로서 화학식 8의 생성물 (8.71 g, 18.8 mmol)을 에탄올 용액 중에서 5 % Pd/C (25 °C

/18 h/60 PSI)의 존재 하에서 수소 기체와 반응시켰다. 촉매를 여과한 후, 에탄올을 유상물 5.0 g이 되게 증발시켰다. 메탄올/물로부터 디옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정을 제공하였다. 융점: 232 °C. 질량 스펙트럼, m/z=329. 원소 분석 ( $C_{22}H_{31}N_5O_9$ ): 이론치 C, 51.86; H, 6.13; N, 13.75; 실측치 C, 51.61; H, 6.04; N, 13.48.

<171> <실시예 24>

<172> N-[2-(4-메틸술폰닐아미노-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 옥살레이트의 제조

<173> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.330 g, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 ml, 1.05 mmol)을 테트라히드로푸란 10.0 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 간단히 냉각시켰다. 혼합물에 메탄술폰닐 클로라이드 (0.08 ml, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 여액을 유상물 0.401 g이 되게 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 [실리카 겔, 염화메틸렌/메탄올 (90/10)]하여 0.147 g의 유상물을 얻었다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.149 g을 제공하였다. 융점: 204 °C. 질량 스펙트럼, m/z=407. 정확한 질량 이론치, 408.2069; 실측치, 408.2066.

<174> <실시예 25>

<175> N-[2-(4-벤조일아미노-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 옥살레이트의 제조

<176> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.330 g, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 ml, 1.05 mmol)을 테트라히드로푸란 10.0 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 간단히 냉각시켰다. 혼합물에 벤조일 클로라이드 (0.116 ml, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 유상물 0.498 g이 되게 증발시켰다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.265 g을 제공하였다. 융점: 130 °C. 질량 스펙트럼, m/z=433. 원소 분석 ( $C_{27}H_{33}N_5O_6$ ): 이론치 C, 61.94; H, 6.35; N, 13.38; 실측치 C, 61.73; H, 6.35; N, 13.33.

<177> <실시예 26>

<178> N-[2-(4-벤질카르보닐아미노-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 옥살레이트의 제조

<179> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.310 g, 0.94 mmol) 및 트리에틸아민 (0.13 ml, 0.94 mmol)을 테트라히드로푸란 10.0 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 간단히 냉각시켰다. 혼합물에 페닐아세틸 클로라이드 (0.12 ml, 0.94 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 유상물이 되게 증발시켰다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.176 g을 제공하였다. 융점: 168 °C. 질량 스펙트럼, m/z=447. 원소 분석 ( $C_{28}H_{35}N_5O_6$ ): 이론치 C, 62.56; H, 6.56; N, 13.03; 실측치 C, 62.61; H, 6.65; N, 12.83.

<180> <실시예 27>

<181> N-[2-(4-아다만틸카르보닐아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 옥살레이트의 제조

<182> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.330 g, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 ml, 1.05 mmol)을 테트라히드로푸란 10.0 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 간단히 냉각시켰다. 혼합물에 분할하여 1-아다만틸카르보닐 클로라이드 (0.199 g, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 유상물 0.565 g이 되게 증발시켰다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.267 g을 제공하였다. 융점: 228 °C. 질량 스펙트럼, m/z=491. 원소 분석 ( $C_{31}H_{43}N_5O_6$ ): 이론치 C, 64.01; H, 7.45; N, 12.04; 실측치 C, 63.89; H, 7.53; N, 12.12.

<183> <실시예 28>

<184> N-[2-(4-아세틸아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 옥살레이트의 제조

<185> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.330 g, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 ml, 1.05 mmol)을 테트라히드로푸란 10.0 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 간단히 냉각시켰다. 혼합물에 아세틸 클로라이드 (0.071 ml, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 유상물 0.360 g이 되게 증발시켰다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.243 g을 제공하였다. 융점: 176 °C. 질량 스펙트럼, m/z=371. 원소 분석 ( $C_{22}H_{31}N_5O_6$ ): 이론치 C, 57.25; H, 6.77; N, 15.17; 실측치 C, 56.95; H, 6.74; N, 14.99.

<186> <실시예 29>

<187> N-[2-(4-프로필아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 옥살레이트의 제조

<188> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.310 g, 0.94 mmol) 및 트리에틸아민 (0.13 ml, 0.94 mmol)을 테트라히드로푸란 10.0 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 간단히 냉각시켰다. 혼합물에 프로피오닐 클로라이드 (0.08 ml, 0.94 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 유상물이 되게 증발시켰다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.168 g을 제공하였다. 융점: 169 °C. 질량 스펙트럼, m/z=385. 원소 분석 ( $C_{23}H_{33}N_5O_6$ ): 이론치 C, 58.09; H, 6.99; N, 14.73; 실측치 C, 57.79; H, 6.93; N, 14.46.

- <189> <실시예 30>
- <190> N-[2-(4-부틸일아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 옥살레이트의 제조
- <191> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.330 g, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 ml, 1.05 mmol)을 테트라히드로푸란 10.0 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 간단히 냉각시켰다. 혼합물에 부틸일 클로라이드 (0.1 ml, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 유상물 0.389 g이 되게 증발시켰다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.149 g을 제공하였다. 융점: 122 °C. 질량 스펙트럼, m/z=399. 원소 분석 (C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>): 이론치 C, 58.88; H, 7.21; N, 14.32; 실측치 C, 58.60; H, 7.15; N, 14.30.
- <192> <실시예 31>
- <193> N-[2-(4-발레릴아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드의 제조
- <194> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.330 g, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 ml, 1.05 mmol)을 테트라히드로푸란 10.0 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 간단히 냉각시켰다. 혼합물에 발레릴 클로라이드 (0.12 ml, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 유상물 0.385 g이 되게 증발시켰다. 디에틸에테르로부터의 결정화는 무색 결정 0.176 g을 제공하였다. 융점: 107-109 °C. 질량 스펙트럼, m/z=413. 원소 분석 (C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>): 이론치 C, 66.80; H, 8.53; N, 16.93; 실측치 C, 66.59; H, 8.66; N, 17.04.
- <195> <실시예 32>
- <196> N-[2-(4-이소부틸일아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 옥살레이트의 제조
- <197> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.330 g, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 ml, 1.05 mmol)을 테트라히드로푸란 10.0 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 간단히 냉각시켰다. 혼합물에 이소부틸일 클로라이드 (0.10 ml, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 유상물 0.417 g이 되게 증발시켰다. 2-프로판올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.194 g을 제공하였다. 융점: 193 °C. 질량 스펙트럼, m/z=399. 원소 분석 (C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>): 이론치 C, 58.88; H, 7.21; N, 14.30; 실측치 C, 58.60; H, 6.95; N, 14.14.
- <198> <실시예 33>
- <199> N-[2-(4-트리메틸아세틸아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 옥살레이트의 제조
- <200> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.330 g, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 ml, 1.05 mmol)을 테트라히드로푸란 10.0 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 간단히 냉각시켰다. 혼합물에 트리메틸아세틸 클로라이드 (0.12 ml, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 유상물 0.384 g이 되게 증발시켰다. 2-프로판올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.297 g을 제공하였다. 융점: 194 °C. 질량 스펙트럼, m/z=413. 원소 분석 (C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>): 이론치 C, 59.63; H, 7.41; N, 13.91; 실측치 C, 59.47; H, 7.62; N, 13.63.
- <201> <실시예 34>
- <202> N-[2-(4-벤질아미노카르보닐아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 옥살레이트의 제조
- <203> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.330 g, 1 mmol)을 테트라히드로푸란 8 ml 중에 교반시키고 빙욕조 중에서 10 °C로 냉각시켰다. 혼합물에 벤질 이소시아네이트 (0.12 ml, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 유상물이 되게 증발시켰다. 에탄올로부터 염으로 결정화는 무색 결정 0.319 g을 제공하였다. 융점: 168 °C. 질량 스펙트럼, m/z=463. 정확한 질량 이론치, 463.2821; 실측치, 463.2838.
- <204> <실시예 35>
- <205> N-[2-(4-페닐아미노카르보닐아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 옥살레이트의 제조
- <206> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.330 g, 1 mmol)을 테트라히드로푸란 8 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 10 °C로 냉각시켰다. 혼합물에 페닐 이소시아네이트 (0.11 ml, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 유상물이 되게 증발시켰다. 에탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.299 g을 제공하였다. 융점: 198 °C. 질량 스펙트럼, m/z=449. 원소 분석 (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>): 이론치 C, 60.21; H, 6.36; N, 15.60; 실측치 C, 60.42; H, 6.60; N, 15.47.
- <207> <실시예 36>
- <208> N-[2-(4-(4-플루오로페닐아미노카르보닐아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복스아미드 옥살레이트의 제조
- <209> 유리 염기로서 실시예 23의 생성물 (0.330 g, 1 mmol)을 테트라히드로푸란 8 ml 중에 교반시키고, 빙욕조 중에서 10 °C로 냉각시켰다. 혼합물에 4-플루오로페닐 이소시아네이트 (0.11 ml, 1 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 유상물이 되게 증발시켰다. 에틸아세테이트/메탄올로부터 옥살레이트 염으로 결정화는 무색 결정 0.147 g을

제공하였다. 융점: 158 °C. 질량 스펙트럼, m+=466. 원소 분석 (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>): 이론치 C, 58.27; H, 5.98; N, 15.10; 실측치 C, 58.48; H, 6.23; N, 14.94.

<210> <실시예 37>

<211> N-[2-(4-(3-히드록시-1-아다만틸카르보닐아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복시아미드 옥살레이트의 제조

<212> 디메틸포름아미드 10 ml 중의 3-히드록시-1-아다만틸카르복실산 1.07 g (5.45 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 0.88 g (5.45 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 용액에 디메틸포름아미드 7 ml 중의 실시예 23의 생성물 1.80 g (5.45 mmol)을 적가하였다. 반응물을 18 시간 동안 교반시킨 후, 진공하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 고상물을 여과에 의해 제거하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카, 9:1 디클로로메탄-메탄올)에 의해 정제하여 발포체로서 목적하는 생성물 1.30 g (47 %)을 얻었다. 에탄올 20 ml 중의 옥살산 0.23 g (2.62 mmol)으로 생성물을 추가로 처리하여 용액을 농축하여 옥살레이트 염 (LSN343031) 1.51 g을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.9 (br s, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.24 (br t, 2H), 3.07 (br t, 2H), 2.11 (br s, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.64 (m, 6H), 1.55 (m, 10H), 1.48 (br s, 2H).

<213> <실시예 38>

<214> N-[2-(4-(4-히드록시-1-아다만틸카르보닐아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복시아미드 옥살레이트의 제조

<215> 디메틸포름아미드 10 ml 중의 4-히드록시-1-아다만틸카르복실산 0.50 g (2.55 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 0.44 g (2.71 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 용액에 디메틸포름아미드 7 ml 중의 실시예 23의 생성물 0.90 g (2.75 mmol)을 적가하였다. 반응물을 18 시간 동안 교반시킨 후, 진공하에서 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키고, 고상물을 여과에 의해 제거하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카, 9:1 디클로로메탄-메탄올)에 의해 정제하여 발포체로서 목적하는 생성물 0.71 g (55 %)을 얻었다. 에탄올 15 ml 중의 옥살산 88 mg으로 생성물 500 mg을 추가로 처리하고 용액을 농축하여 옥살레이트 염 (LSN343032) 580 mg을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.47 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.3 (br s, 3H), 5.04 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.95 (d, 2H), 1.69 (m, 13H), 1.47 (d, 6H), 1.25 (d, 2H).

<216> <처리>

<217> 본 발명의 대표적인 화합물을 생물학적으로 시험하여 5-HT<sub>4</sub> 수용체와의 상호작용을 설명하였다. 시험은 무게가 각각 250-300 g인 수컷 비스타르 쥐 (Wistar rat)로부터 신선하게 제거한 식도의 평활근에서 수행하였다. 쥐를 경부 탈구에 의해 죽이고, 식도를 제거하여 결합 조직이 없게 해부하였다. 식도를 종렬 제제물로서 사용하여 각 동물로부터 2개의 제제물을 얻었다. 하부 말단은 정지된 유리 막대로 묶고, 상단 말단은 변환기에 묶으면서 각각의 말단에서 조직을 끈살로 묶었다.

<218> 조직을 개질된 하기 조성의 크렙스 용액 (Krebs' solution) 10 ml를 포함하는 기관 조 (organ bath)에 고정시켰다: (단위: mM), NaCl 118.2; KCl 4.6; CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 1.6; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2; MgSO<sub>4</sub> 1.2; 덱스트로스 10.0; 및 NaHCO<sub>3</sub> 24.8. 조직 조 용액을 37 °C로 유지시키고, 95 % O<sub>2</sub>-5 % CO<sub>2</sub>로 에어레이트하였다. 조직을 최적의 정지력, 즉 1 g 하에 놓고, 약제에 노출시키기 전에 1 시간 동안 평형을 유지시켰다. 오하이오주 컬럼버스 소재 센소텍사 (Sensotec, Columbus, Ohio) 모델 MBL 5514-02 변환기를 사용하여 펜실바니아주 말베른 소재 모듈라 인스트루먼트 인크 (Modular Instruments Inc., Malvern, PA)사제의 모델 M4000 데이터 획득 시스템 상의 그람 힘의 변화로서 등길이의 수축을 기록하였다. 국부 작용약 또는 길항제를 사용한 연구에서, 조직을 45 분 동안 비히클 또는 길항제로 미리 배양시켰다. 모든 약제를 탈이온수 중에서 매일 제조하고, 실험 과정 동안 얼음 상에서 유지시켰다. 조직은 10<sup>-7</sup>-10<sup>-5</sup> M의 카르바밀콜린으로 배양하여 수축하였으며, 세로토닌 10<sup>-8</sup>-10<sup>-10</sup> M을 첨가하여 이완되었고, 이처리는 조직을 이완시켰고, 카르바밀콜린에 의해 유발된 수축을 감소시켰다. 본 발명의 화합물을 첨가하면 세로토닌 반응이 상쇄되었으며, 조직의 관측된 이완이 감소되었다. 여러가지 농도로 각각의 화합물을 반복 시험하였으며, 이완 커브의 2배 이동을 유발한 농도를 계산하였다. 이 농도는 음의 로그 (logarithm)로서 본원에서 보고된다. 각각의 경우에, 데이터의 SEM을 계산하고, 하기에 보고하고, 이는 각 화합물을 사용하여 수행한 실험의 수이다.

<219>	실시예 번호의 화합물	-Log K <sub>50</sub>
<220>	1	7.5±0.01 (4)
<221>	2	8.0±0.3 (9)
<222>	4	8.1±0.4 (3)
<223>	6	8.2±0.1 (5)
<224>	8	8.8±0.2 (15)
<225>	10	7.7±0.1 (3)
<226>	12	8.0±0.6 (4)

<227>	14	7.6±0.2 (7)
<228>	16	8.0±0.3 (6)
<229>	18	7.5±0.4 (4)
<230>	20	7.3±0.2 (5)
<231>	22	8.0±0.3 (4)
<232>	23	6.8±1 (4)
<233>	24	7.9±0.6 (4)
<234>	25	8.6±0.2 (8)
<235>	26	8.4±0.2 (8)
<236>	27	9.9±0.4 (6)
<237>	28	8.3±0.3 (4)
<238>	29	8.5±0.2 (3)
<239>	30	7.8±0.3 (4)
<240>	31	7.7±0.4 (4)
<241>	32	8.6±0.2 (5)
<242>	33	8.5±0.3 (3)
<243>	34	8.3±0.4 (3)
<244>	35	8.0±0.2 (3)
<245>	36	7.6±0.05 (3)
<246>	37	8.9
<247>	38	8.7

<248> 상기 데이터는 본 발명의 화합물이 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 대해 극도로 높은 친화력을 갖는다는 것을 설명한다. 또한, 본 발명의 화합물이 특히 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 대해 높은 친화력을 갖는 현재 공지된 화합물인 시사프리드와 비교하여 생체내에서 유용하게 활성이 장기간 지속된다는 것을 밝혀내었다. 본 발명의 화합물은 다른 활성에서 및 다른 수용체에서 보다 5-HT<sub>4</sub> 수용체에서 그의 친화력이 뚜렷하게 강력하다는 점이 또한 두드러지며, 선택도는 종종 동일 결합 효능을 달성하기 위한 크기의 둘 또는 심지어 그 이상 순서에 이르는 농도차에 의해 증명된다.

<249> 따라서, 본 발명의 방법은 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 작용하는데, 그리고 특히 상기 수용체에서 길항제 효과를 증명하는데 매우 강력하다. 본 발명의 방법은 5-HT<sub>4</sub> 수용체에서 상기 효과가 필요하거나, 또는 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 기능장애 또는 질병의 치료 또는 예방이 필요한 개체에 효과적인 투여량으로 상기에서 기술된 화합물을 투여함으로써 수행된다. 본 발명을 고려한 효과적인 투여량은 바람직한 효과를 제공하기에 적합한 또는 질환에 대한 치료를 제공하기에 적합한 화합물의 양이다. 화합물은 일반적으로 매우 적인 투여량에서 효과적이고, 실질적인 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 효과적인 투여량은 통상 약 0.001 내지 약 30 mg/1 kg 체중/1 일의 범위일 것이다. 통상 제약학적 치료에서, 매일의 투여량은 책임을 맡은 의사의 판단에 따라 하나의 거환 (bolus)으로 또는 분할된 투여량으로 투여할 수 있다. 보다 바람직한 범위의 투여량은 약 0.1 내지 약 3.0 mg/kg/일이다. 당업자는 정해진 개체에 대한 투여량이 항상 보조하는 의사의 판단에 의해 정해지며, 투여량이 환자의 크기, 개체의 마르거나 뚱뚱한 특성, 선택된 구체적인 화합물의 특성, 개체의 관련 증상 또는 관련 질병의 정도 및 개체의 생리적인 반응에 영향을 줄 수도 있는 심리 요소를 기초하여 변형되는 것을 이해할 것이다.

<250> 본 발명은 5-HT<sub>4</sub> 수용체를 갖는 포유류에서 효과적이며, 바람직한 개체는 인간이다.

<251> 상기에서 간단히 언급한 바와 같이, 다양한 생리적인 기능이 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 의해 영향을 받는다는 것이 나타났다. 따라서, 본 발명의 방법은 중추 신경계의 병변, 예를 들면 불안, 고통, 우울, 정신 분열증, 기억 장애, 및 치매; 위장관의 병변, 예를 들면 감응성 장 증후군, 구기, 위식도의 역류 질환, 소화불량, 위장 운동성 장애, 및 변비; 심장혈관 질병, 예를 들면 심방성 세동 (細動), 부정맥증 및 빈삭증; 및 생식비뇨기 질병, 예를 들면 요폐증, 요실금 및 배뇨시 통증의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 전술한 질병의 치료를 위한 투여 비율은 5-HT<sub>4</sub> 수용체를 차단하는데 효과적인 것으로 언급된 투여량인데, 이는 치료 또는 예방이 상기 수용체에서 활성에 의해 얻어지기 때문이다.

<252> <제약 조성물>

<253> 투여용으로 조제물을 제형화하여 투여량의 조절, 및 선적과 저장시 제품의 안정성을 제공하는 것이 통상적이며, 제형화의 통상적인 방법은 화학식 I의 화합물에 전적으로 적용가능하다. 1 종 이상의 제약학적 허용가능한 담체를 포함하는 상기 조성물은 그 안의 화학식 I의 화합물의 존재로 인하여 유용하며 신규하다. 비록 조제학 분야의 화학자들이 본 화합물에 적용가능한 조제물을 제형화하는 많은 효과적인 방법을 잘 알고 있더라도, 읽는이의 편리를 위하여 본원에서 이 주제의 일부를 토론할 것이다.



- <254> 조제학 분야에서 사용되는 통상적인 제형화 방법, 및 정제, 추잉 정제, 캡슐, 용액, 비경구 용액, 코내 분무 또는 분말, 트로키제, 좌약, 경피용 패치 (transdermal patch) 및 현탁액을 포함하는 조성물의 통상 형태가 사용될 수 있다. 일반적으로, 조성물은 바람직한 투여량 및 사용되는 조성물의 형태에 따라, 전체 조성물 중에 화합물 약 0.5 % 내지 약 50 %를 포함한다. 그러나, 화합물의 양은 유효량, 다시 말하면 상기 치료가 필요한 환자에 바람직한 투여량을 제공하는 각 화합물의 양으로서 가장 잘 정의된다. 화합물의 활성은 조성물의 특성에 의존하지 않아 조성물은 전적으로 편리성과 경제적인 이유로 선택되고 제형화된다. 임의의 화합물은 조성물의 임의의 바람직한 형태로 제형화될 수 있다. 상이한 조성물들을 어느 정도로 토론한 후 일부 전형적인 제형에 대해 토론하고자 한다.
- <255> 본 화합물을 적당한 희석제와 혼합하고, 캡슐 안에 혼합물의 적당량을 충전하여 캡슐을 제조한다. 통상의 희석제는 많은 상이한 종류의 전분, 분말 셀룰로스, 특히 결정질 및 미세결정질 셀룰로스, 프락토스, 만니톨 및 수크로스과 같은 당, 곡물가루 및 유사한 식용 분말과 같은 불활성 분말 물질을 포함한다.
- <256> 정제는 직접 압착화, 습윤 과립화 또는 건조 과립화에 의해 제조된다. 그의 제형에는 본 화합물 뿐만 아니라 통상 희석제, 결합제, 윤활제 및 붕괴제가 혼합된다. 대표적인 희석제는 예를 들면 다양한 종류의 전분, 락토스, 만니톨, 케롤린, 인산칼슘, 황산칼슘, 무기염 [예: 염화나트륨] 및 분말 당을 포함한다. 분말 셀룰로스 유도체가 또한 유용하다. 대표적인 정제 결합제는 전분, 젤라틴, 및 락토스, 프락토스, 글루코스 등과 같은 당 등의 물질이다. 아카시아, 아르기네이트, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘 등을 포함하는 천연 및 합성 감이 또한 편리하다. 폴리에틸렌 글리콜, 에틸셀룰로스 및 왁스가 또한 결합제로서 기능한다.
- <257> 윤활제는 정제 및 펀치 (punch)가 다이에 부착하는 것을 방지하기 위하여 정제 제형에서 필수적이다. 윤활제는 탈크, 마그네슘 및 칼슘 스테아레이트, 스테아르산 및 수소첨가된 식물성 유지와 같은 매끄러운 고상물로부터 선택된다.
- <258> 정제 붕괴제는 습윤시 팽창되어 정제를 깨뜨려서 화합물을 방출하는 물질이다. 이들은 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴 및 검을 포함한다. 보다 구체적으로는, 옥수수 및 감자 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 목재 셀룰로스, 분말 천연 스펀지, 양이온 교환 수지, 알기닌산, 구아르검, 시트루스 펄프 및 카르복시메틸셀룰로스를 포함하며, 예를 들면 나트륨 라우릴 술페이트가 사용될 수 있다.
- <259> 장용 제형은 위의 강산성 내용물로부터 활성 성분을 보호하기 위하여 종종 사용된다. 이러한 제형은 고상물 투여 형태를 산성 환경에서 불용성이고 염기성 환경에서 가용성인 중합체 필름으로 코팅시켜 만들어진다. 전형적인 필름은 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트이다.
- <260> 정제는 종종 향미제 및 실란트로서 당으로 코팅하거나, 막형성 보호제로 코팅하여 정제의 분해 특성을 개질한다. 본 화합물은 또한 제형 중의 만니톨과 같은 미각이 좋은 물질을 다량으로 사용하여 추잉 정제로서 제형화될 수 있으며, 이는 실용적으로 현재 만족스럽게 확립되어 있다. 즉시 용해되는 정제와 유사한 제형은 또한 환자가 투여 형태를 소모하게 하고, 일부 환자를 괴롭히는 고상물을 삼키는데 어려움을 피하기 위하여 현재 자주 사용된다.
- <261> 좌약으로서 배합물을 투여하는 것이 바람직할때, 통상적인 기재가 사용될 수 있다. 코코아 버터가 전통적인 좌약 기재이며, 이는 왁스를 첨가하여 그의 용점을 약간 상승시켜 개질할 수 있다. 특히 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수 혼화성 좌약 기재가 또한 폭넓게 사용된다.
- <262> 경구용 패치는 최근에 일반화되었다. 대표적으로, 이들은 약제가 용해되거나 또는 부분적으로 용해될 수지 함유 조성물을 포함하며, 조성물은 조성물을 보호하는 필름에 의해 피부와 접촉을 유지한다. 많은 특허들이 최근에 이 분야에서 나타났다. 다른, 보다 복잡한 패치 조성물들이 또한 사용되고 있으며, 구체적으로는 이들은 약제가 삼투압 작용에 의해 평평되는 많은 세공이 뚫린 막을 갖는다.
- <263> 조제학 분야의 과학자들의 관심과 정보를 위하여 하기 대표적인 제형들을 제공한다.
- <264> 제형 1
- <265> 경질의 젤라틴 캡슐을 하기 성분들을 사용하여 제조하였다:
- |             | 양 (mg/캡슐) |
|-------------|-----------|
| 실시에 27      | 20 mg     |
| 전분 (건조)     | 200 mg    |
| 마그네슘 스테아레이트 | 10 mg     |
| 전체          | 230 mg    |
- <271> 제형 2
- <272> 정제를 하기 성분을 사용하여 제조하였다:
- |            | 양 (mg/캡슐) |
|------------|-----------|
| 실시에 28     | 10 mg     |
| 미세결정질 셀룰로스 | 400 mg    |
| 발연 이산화실리콘  | 10 mg     |
| 스테아르산      | 5 mg      |



<278> 전체 425 mg  
 <279> 성분들을 블렌드하고 압착하여 각각 무게가 425 mg인 정제를 형성하였다.

<280> 제형 3

<281> 각각 활성 성분 10 mg을 포함하는 정제를 하기와 같이 제조하였다:

	<u>양 (mg/캡슐)</u>
<283> 실시예 8	10 mg
<284> 전분	45 mg
<285> 미세결정질 셀룰로스	35 mg
<286> 수 중의 10 % 용액으로서 폴리비닐피롤리돈	4 mg
<287> 나트륨 카르복시메틸 전분	4.5 mg
<288> 마그네슘 스테아레이트	0.5 mg
<289> 탈크	<u>1 mg</u>
<290> 전체	100 mg

<291> 활성 성분, 전분 및 셀룰로스를 제45번 메시 U.S. 시브를 통과시키고, 철저히 혼합하였다. 폴리비닐피롤리돈 함유 수용액을 얻어진 분말과 혼합한 후, 혼합물을 제14번 메시 U.S. 시브를 통과시켰다. 이렇게 형성된 과립을 50 °C에서 건조시키고, 제18번 메시 U.S. 시브를 통과시켰다. 미리 제60번 메시 U.S. 시브를 통과시킨, 나트륨 카르복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 탈크를 과립에 첨가하고, 혼합한 후 정제 기기 상에서 압착하여 각각 100 mg 무게의 정제를 얻었다.

<292> 제형 4

<293> 각각 활성 성분 30 mg을 포함하는 캡슐을 하기와 같이 제조하였다:

	<u>양 (mg/캡슐)</u>
<295> 실시예 11	30 mg
<296> 전분	59 mg
<297> 미세결정질 셀룰로스	59 mg
<298> 마그네슘 스테아레이트	<u>2 mg</u>
<299> 전체	150 mg

<300> 활성 성분, 셀룰로스, 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 블렌드하고, 제45번 메시 U.S. 시브를 통과시키고, 150 mg 양으로 경질 젤라틴 캡슐안에 충전시켰다.

<301> 제형 5

<302> 각각 활성 성분 5 mg을 포함하는 좌약을 하기와 같이 제조하였다:

	<u>양 (mg/캡슐)</u>
<304> 실시예 21	5 mg
<305> 포화 지방산 글리세리드	<u>2,000 mg</u>
<306> 전체	2,005 mg

<307> 활성 성분을 제60번 메시 U.S. 시브를 통과시키고, 필요한 최소 열을 사용하여 미리 용융시킨 포화 지방산 글리세리드 안에 현탁시켰다. 이어서 혼합물을 명목상 2 g 용량을 갖는 좌약 몰드에 붓고 냉각시켰다.

<308> 제형 6

<309> 투여량 5 ml 당 각각 활성 성분 10 mg을 포함하는 현탁액을 하기와 같이 제조하였다:

	<u>양 (mg/캡슐)</u>
<311> 실시예 6	10 mg
<312> 나트륨 카르복시메틸셀룰로스	50 mg
<313> 시럽	1.25 ml
<314> 벤조산 용액	0.10 ml
<315> 향미제	충분량
<316> 착색제	충분량
<317> 전체에 정제수	5 ml

<318> 활성 성분을 제45번 메시 U.S. 시브를 통과시키고, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및 시럽과 혼합

하여 매끈매끈한 페이스트를 형성하였다. 벤조산 용액, 향미제 및 착색제를 물 일부로 희석시키고, 교반하면서 첨가하였다. 이어서 충분한 물을 첨가하여 필요한 부피로 만들었다.

&lt;319&gt;

제형 7

&lt;320&gt;

정맥용 제형이 하기와 같이 제조될 수 있다:

&lt;321&gt;

양 (mg/캡슐)

&lt;322&gt;

실시에 32

10 mg

&lt;323&gt;

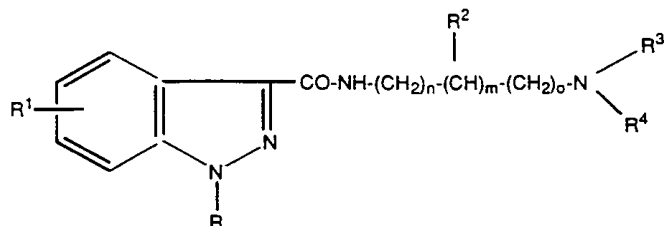
등장성 염수

1,000 ml

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용가능한 염.

<화학식 I>



식 중,

R은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-시클로알킬이고,

R<sup>1</sup>은 수소, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬티오, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복사미도, 모노- 또는 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬)카르복사미도이고,

m, n 및 o는 독립적으로 0 내지 50이되, 단, m, n 및 o의 합은 2 내지 50이고,

R<sup>2</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬이고,

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착되는 질소 원자와 결합하여, 1-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 1,2,3,4-테트라히드로-2-이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로-1-인돌리닐, 4-모르폴리닐, 1-피페리디닐 또는 1-헥사메틸렌이미닐을 형성하고, 이들은 페닐, 나프틸, (페닐 또는 나프틸)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), (페닐 또는 나프틸)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알카노일), 아미노, 모노- 또는 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬)아미노, 또는 화학식 -NH-Y-R<sup>5</sup>의 기로 치환되거나 [여기서, 페닐 또는 나프틸기는 비치환되거나 또는 1 내지 3개의 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시기들로 치환됨], 단, 피페라지닐 또는 모르폴리닐기는 아미노, 모노- 또는 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬)아미노, 또는 -NH-Y-R<sup>5</sup>로 치환되지 않을 수 있고,

Y는 카르보닐, 술포닐, 아미노카르보닐 또는 옥시카르보닐이고,

R<sup>5</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-시클로알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub>-비시클로알킬, C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub>-트리시클로알킬, (페닐 또는 나프틸)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬), 페닐 또는 나프틸이며, 여기서 시클로알킬, 비시클로알킬, 트리시클로알킬, 페닐 또는 나프틸기는 비치환되거나 또는 1 내지 3개의 히드록시, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시기들로 치환된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, m+n+o는 2 내지 4인 화합물.

**청구항 3**

제2항에 있어서, R은 수소 또는 알킬인 화합물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, R<sup>1</sup>은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시인 화합물.

**청구항 5**

제4항에 있어서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>와 이들이 부착되는 질소 원자가 결합하여 형성된 기는 페닐, 나프틸, (페닐 또는 나프틸)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬) 또는 (페닐 또는 나프틸)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알카노일)로 치환되는 화합물.

**청구항 6**

제4항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 와 이들이 부착되는 질소 원자가 결합하여 형성된 기는 화학식  $-NH-Y-R^5$ 의 기로 치환되는 화합물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, N-[2-(4-(3-히드록시-1-아다만틸카르보닐아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 또는 N-[2-(4-(4-히드록시-1-아다만틸카르보닐아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 또는 그의 제약학상 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, N-[2-(4-벤질옥시카르보닐아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 또는 그의 제약학상 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, N-[2-(4-아세틸아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 또는 그의 제약학상 허용가능한 염인 화합물.

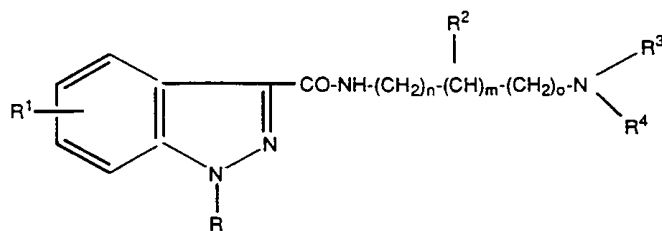
**청구항 10**

제1항에 있어서, N-[2-(4-(1-아다만틸카르보닐아미노)-1-피페리디닐)에틸]-1-(2-프로필)-1H-인다졸-3-카르복사미드 또는 그의 제약학상 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 11**

아미드-형성 반응을 위한 커플링제의 존재 하에서  $R^3$  및  $R^4$ 가 이들이 부착된 질소 원자와 결합하여 아미노-치환된 1-피롤리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로-2-이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로-1-인돌리닐, 1-피페리디닐 또는 1-헥사메틸렌이미닐을 형성하는 하기 화학식 I의 화합물과 화학식  $HO_2C-R^5$ 의 화합물을 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용가능한 염의 제조 방법.

<화학식 I>



식 중,

R은 수소,  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_3-C_6$ -시클로알킬이고,

$R^1$ 은 수소, 할로,  $C_1-C_4$ -알킬, 히드록시,  $C_1-C_4$ -알콕시,  $C_1-C_4$ -알킬티오, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복사미도, 모노- 또는 디-( $C_1-C_4$ -알킬)카르복사미도이고,

m, n 및 o는 독립적으로 0 내지 5이되, 단, m, n 및 o의 합은 2 내지 5이고,

$R^2$ 는 수소 또는  $C_1-C_4$ -알킬이고,

$R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되는 질소 원자와 결합하여 화학식  $-NH-Y-R^5$ 의 기로 치환된, 1-피롤리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로-2-이소퀴놀리닐, 2,3-디히드로-1-인돌리닐, 1-피페리디닐 또는 1-헥사메틸렌이미닐을 형성하고,

Y는 카르보닐이고,

$R^5$ 는  $C_3-C_8$ -시클로알킬,  $C_6-C_{11}$ -비시클로알킬,  $C_6-C_{11}$ -트리시클로알킬, (페닐 또는 나프틸)( $C_1-C_3$ -알킬), 페닐 또는 나프틸이며, 여기서 시클로알킬, 비시클로알킬, 트리시클로알킬, 페닐 또는 나프틸기는 1 내지 3개의 히드록시기로 치환된다.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 화학식 I의 화합물이  $R^5$ 가 히드록시-치환된 시클로알킬, 비시클로알킬 또는 트리시클로알킬인 방법.

**청구항 13**

제11항에 있어서, 화학식 I의 화합물이  $R^5$ 가 히드록시-치환된 아다만틸인 방법.

**요약**

인다졸카르복스아미드는 세로토닌 수용체 5-HT<sub>4</sub>용 길항제 및 부분 작용약으로서 사용되며, 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 기능 장애에 의해 유발된 또는 영향을 받은 질병의 치료를 위한 치료 방법을 제공한다.