



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2008-0094962  
(43) 공개일자 2008년10월27일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.<br/>C07D 487/08 (2006.01) C07D 453/02 (2006.01)<br/>C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7022899</p> <p>(22) 출원일자 2008년09월19일<br/>심사청구일자 없음<br/>번역문제출일자 2008년09월19일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2007/052109<br/>국제출원일자 2007년02월07일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/097197<br/>국제공개일자 2007년08월30일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>JP-P-2006-00041827 2006년02월20일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인<br/>아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤<br/>일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고</p> <p>(72) 발명자<br/>가꾸, 히데따까<br/>일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내<br/>야마다, 히로요시<br/>일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메 3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>위혜숙, 장수길</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 18 항

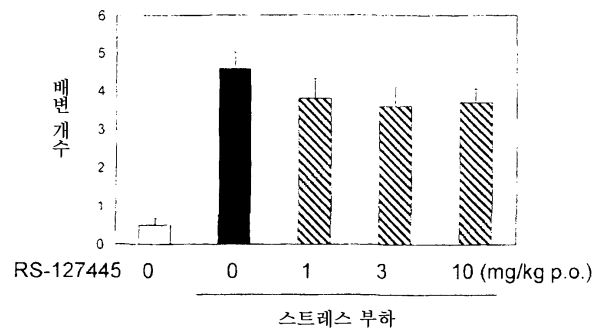
**(54) 아미드 유도체 또는 그의 염**

**(57) 요약**

본 발명은, 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체가 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료, 특히 과민성 장 증후군(IBS)의 치료에 사용할 수 있는 화합물을 제공한다.

본 발명자들은, 인돌 등의 질소 함유 이환식 헤테로환을 갖는 것을 특징으로 하는 아미드 유도체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염이 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 모두에 강력한 길항 작용을 갖는다는 것을 발견하였다. 또한, 양 수용체에 길항 활성을 갖는 본 발명 화합물은 각각 1개의 수용체에 선택적인 길항약을 단독으로 사용한 경우에 비해 양호한 약리 작용을 나타내었다. 이상의 점으로부터, 본 발명 화합물은 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체가 관여하는 질환의 예방 및/또는 치료, 특히 과민성 장 증후군(IBS)의 치료에 유용하다.

**대표도 - 도1**



(72) 발명자

**가가, 다이스께**

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메  
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

**세오, 류시**

일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메  
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

**아쿠자와, 시노부**

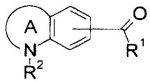
일본 103-8411 도쿄도 츄오쿠 니혼바시혼초 2초메  
3반 11고 아스텔라스세이야쿠 가부시키키가이샤 내

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

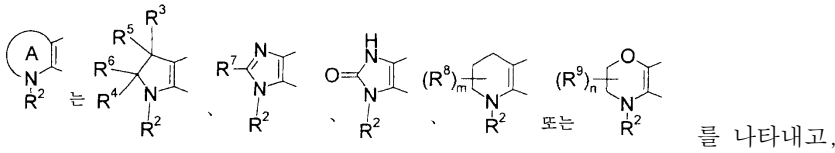
화학식 I로 표시되는 아미드 유도체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염과, 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물.

<화학식 I>



[식 중,

R<sup>1</sup>은 -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 또는 R<sup>13</sup>을 나타내고,



m 및 n은 0 내지 2의 정수를 나타내고,

R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 동일하거나 서로 상이하며, 저급 알킬을 나타내고,

R<sup>11</sup>은 -H, 저급 알킬 또는 저급 알킬렌-아릴을 나타내되, 단, R<sup>11</sup>에 있어서의 아릴은 치환될 수도 있고,

R<sup>12</sup>는 질소 함유 포화 헤테로환기, 저급 알킬렌-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, 저급 알킬렌-질소 함유 포화 헤테로환기, 저급 알킬렌-C(O)-R<sup>13</sup> 또는 저급 알킬렌-R<sup>15</sup>를 나타내되, 단, R<sup>12</sup>에 있어서의 저급 알킬렌 및 질소 함유 포화 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,

R<sup>13</sup>은 환 원자의 질소 원자에 결합수를 갖는 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환을 나타내되, 단, R<sup>13</sup>에 있어서의 질소 함유 포화 헤테로환에 함유되는 질소 원자가 1개인 경우, 1개 이상은 G군으로부터 선택되는 기로 치환되어 있고,

R<sup>14</sup>는 동일하거나 서로 상이하며, -H, 저급 알킬, 저급 알킬렌-OR<sup>0</sup>, 저급 알킬렌-아릴 또는 아릴을 나타내되, 단, R<sup>14</sup>에 있어서의 아릴은 치환될 수도 있고,

R<sup>0</sup>은 각각 독립적으로 -H 또는 저급 알킬을 나타내고,

R<sup>15</sup>는 각각 치환되어 있는 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로환기를 나타내되, 단, 1개 이상은 G군으로부터 선택되는 기로 치환되어 있고,

G군은 -N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, 질소 함유 포화 헤테로환기, -저급 알킬렌-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> 및 -저급 알킬렌-질소 함유 포화 헤테로환기를 나타내되, 단, G군에 있어서의 질소 함유 포화 헤테로환기는 치환될 수도 있고,

(I) R<sup>1</sup>이 -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>인 경우,

R<sup>2</sup>는 -H, 저급 알킬, 할로게노 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로환기, -CH(아릴)<sub>2</sub> 또는 저급 알킬렌-R<sup>21</sup>을 나타내되, 단, R<sup>2</sup>에 있어서의 아릴 및 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,

R<sup>21</sup>은 -OR<sup>0</sup>, -O-아릴, -N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -CH(OH)R<sup>0</sup>, -C(O)R<sup>0</sup>, -C(O)-아릴, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, 시클로알킬, 아릴, 헤테로

환기 또는 CH(아릴)<sub>2</sub>를 나타내되, 단, R<sup>21</sup>에 있어서의 아릴 및 헤테로환은 각각 치환될 수도 있고,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>7</sup>은 -H, 저급 알킬, 할로게노 저급 알킬, 저급 알킬렌-OR<sup>0</sup>, 저급 알킬렌-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -O-저급 알킬, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬, -S(O)<sub>2</sub>-저급 알킬, -C(O)R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup> 또는 C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>를 나타내고,

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 -H, 또는 R<sup>5</sup>와 R<sup>6</sup>이 일체가 되어 결합을 형성할 수도 있되, 단, -C(O)R<sup>1</sup>의 치환 위치는 A환이 축합되어 있는 벤젠환 위의 임의의 위치일 수도 있고,

(II) R<sup>1</sup>이 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 또는 R<sup>13</sup>인 경우,

R<sup>2</sup>는 저급 알킬렌-아릴 또는 저급 알킬렌-헤테로환기를 나타내되, 단, R<sup>2</sup>에 있어서의 아릴 및 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>7</sup>은 저급 알킬, 저급 알킬렌-OR<sup>0</sup>, -C(O)R<sup>0</sup>, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬 또는 S(O)<sub>2</sub>-저급 알킬을 나타내고,

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 R<sup>5</sup>와 R<sup>6</sup>이 일체가 되어 결합하되, 단, -C(O)R<sup>1</sup>의 치환 위치는 N(R<sup>2</sup>)의 파라 위치임]

**청구항 2**

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 이중 길항제인 의약 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 과민성 장 증후군 치료약인 의약 조성물.

**청구항 4**

5-HT<sub>2B</sub> 수용체 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 이중 길항제 또는 과민성 장 증후군 치료약의 제조를 위한, 제1항에 기재된 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 용도.

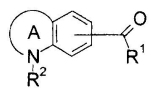
**청구항 5**

제1항에 기재된 화합물 또는 그의 염의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과민성 장 증후군의 치료 방법.

**청구항 6**

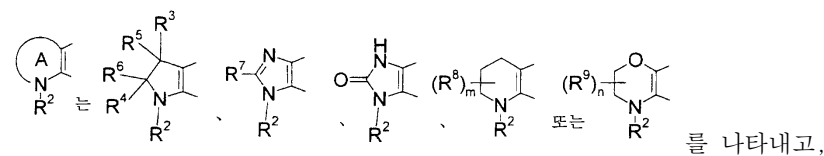
하기 화학식 I-a로 표시되는 아미드 유도체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

<화학식 I-a>



[식 중,

R<sup>1</sup>은 -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 또는 R<sup>13</sup>을 나타내고,



m 및 n은 0 내지 2의 정수를 나타내고,

$R^8$  및  $R^9$ 는 동일하거나 서로 상이하며, 저급 알킬을 나타내고,

$R^{11}$ 은 -H, 저급 알킬 또는 저급 알킬렌-아릴을 나타내되, 단,  $R^{11}$ 에 있어서의 아릴은 치환될 수도 있고,

$R^{12}$ 는 질소 함유 포화 헤테로환기, 저급 알킬렌- $N(R^{14})_2$ , 저급 알킬렌-질소 함유 포화 헤테로환기, 저급 알킬렌- $C(O)-R^{13}$  또는 저급 알킬렌- $R^{15}$ 를 나타내되, 단,  $R^{12}$ 에 있어서의 저급 알킬렌 및 질소 함유 포화 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,

$R^{13}$ 은 환 원자의 질소 원자에 결합손을 갖는 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환을 나타내되, 단,  $R^{13}$ 에 있어서의 질소 함유 포화 헤테로환에 함유되는 질소 원자가 1개인 경우, 1개 이상은 G군으로부터 선택되는 기로 치환되어 있고,

$R^{14}$ 는 동일하거나 서로 상이하며, -H, 저급 알킬, 저급 알킬렌- $OR^0$ , 저급 알킬렌-아릴 또는 아릴을 나타내되, 단,  $R^{14}$ 에 있어서의 아릴은 치환될 수도 있고,

$R^0$ 은 각각 독립적으로 -H 또는 저급 알킬을 나타내고,

$R^{15}$ 는 각각 치환되어 있는 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로환기를 나타내되, 단, 1개 이상은 G군으로부터 선택되는 기로 치환되어 있고,

G군은  $-N(R^{14})_2$ , 질소 함유 포화 헤테로환기, -저급 알킬렌- $N(R^{14})_2$  및 -저급 알킬렌-질소 함유 포화 헤테로환기를 나타내되, 단, G군에 있어서의 질소 함유 포화 헤테로환기는 치환될 수도 있고,

(I)  $R^1$ 이  $-N=C(NH_2)_2$ 인 경우,

$R^2$ 는 -H, 저급 알킬, 할로게노 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로환기,  $-CH(아릴)_2$  또는 저급 알킬렌- $R^{21}$ 을 나타내되, 단,  $R^2$ 에 있어서의 아릴 및 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,

$R^{21}$ 은  $-OR^0$ ,  $-O-아릴$ ,  $-N(R^0)_2$ ,  $-CH(OH)R^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)-아릴$ ,  $-CO_2R^0$ ,  $-C(O)N(R^0)_2$ , 시클로알킬, 아릴, 헤테로환기 또는  $CH(아릴)_2$ 를 나타내되, 단,  $R^{21}$ 에 있어서의 아릴 및 헤테로환은 각각 치환될 수도 있고,

$R^3$ ,  $R^4$  및  $R^7$ 은 -H, 저급 알킬, 할로게노 저급 알킬, 저급 알킬렌- $OR^0$ , 저급 알킬렌- $N(R^0)_2$ ,  $-O-저급 알킬$ ,  $-S-저급 알킬$ ,  $-S(O)-저급 알킬$ ,  $-S(O)_2-저급 알킬$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-CO_2R^0$  또는  $C(O)N(R^0)_2$ 를 나타내고,

$R^5$  및  $R^6$ 은 -H, 또는  $R^5$ 와  $R^6$ 이 일체가 되어 결합을 형성할 수도 있되, 단,  $-C(O)R^1$ 의 치환 위치는 A환이 축합되어 있는 벤젠환 위의 임의의 위치일 수도 있으며,

단,

(1) A환 및 벤젠환으로 형성되는 이환식환이 인돌환이고,  $R^2$ 가 -H, 메틸, 이소프로필 또는 비치환 벤질인 경우,  $R^3$  및  $R^4$  중 1개 이상은 -H가 아니고,

(2) A환 및 벤젠환으로 형성되는 이환식환이 벤즈이미다졸환이고,  $R^2$ 가 -H, 메틸, 노르말렉실 또는 2-클로로벤질인 경우,  $R^7$ 은 -H, 메틸 또는 -S-메틸이 아니고,

(II)  $R^1$ 이  $-NR^{11}R^{12}$  또는  $R^{13}$ 인 경우,

$R^2$ 는 저급 알킬렌-아릴 또는 저급 알킬렌-헤테로환기이되, 단,  $R^2$ 에 있어서의 아릴 및 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,

$R^3$ ,  $R^4$  및  $R^7$ 은 저급 알킬, 저급 알킬렌- $OR^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-S$ -저급 알킬,  $-S(O)$ -저급 알킬 또는  $S(O)_2$ -저급 알킬을 나타내고,

$R^5$  및  $R^6$ 은  $R^5$ 와  $R^6$ 이 일체가 되어 결합하되, 단,  $-C(O)R^1$ 의 치환 위치는  $N(R^2)$ 의 파라 위치이며,

단, A환 및 벤젠환으로 형성되는 이환식환이 벤즈이미다졸환인 경우,  $R^2$ 는 4-카르바모일벤질이 아니며, 단,

1-벤질-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드,

1-벤질-5-[(4-에틸피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌,

5-[(4-에틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌,

1-(3,4-디클로로벤질)-5-[(4-에틸피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌,

1-벤질-2-에틸-5-[(4-에틸피페라진-1-일)카르보닐]-3-메틸-1H-인돌,

1-벤질-5-[(4-벤질피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌,

5-[(4-벤조일피페라진-1-일)카르보닐]-1-벤질-2,3-디메틸-1H-인돌,

1-(1-([1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-일]카르보닐)피페리딘-2-일)-N,N-디메틸메타나민,

4-([2-부틸-5-(피페라진-1-일카르보닐)-1H-벤즈이미다졸-1-일]메틸)벤조산,

N-[아미노(이미노)메틸]-1-(2-클로로벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드,

N-[아미노(이미노)메틸]-1-헥실-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드,

N-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드,

N-(1-벤질피페리딘-4-일)-2-옥소-1-(2-페닐에틸)-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드,

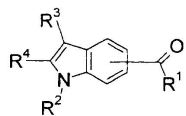
N-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드 및

N-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드를 제외함]

### 청구항 7

제6항에 있어서, 하기 화학식 I-b로 표시되는 화합물.

<화학식 I-b>



[식 중의  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$  기호는 제6항에서와 동일한 의미를 나타냄]

### 청구항 8

제7항에 있어서,  $R^4$ 가 저급 알킬인 화합물.

### 청구항 9

제8항에 있어서,  $R^3$ 이 저급 알킬 또는  $-C(O)R^0$ 인 화합물.

### 청구항 10

제9항에 있어서,  $R^2$ 가 저급 알킬렌-(할로젠으로 치환될 수도 있는 페닐)인 화합물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, R<sup>1</sup>이 -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>0</sup>)-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기), -N(R<sup>0</sup>)-저급 알킬렌-N(저급 알킬)<sub>2</sub> 또는 -N(R<sup>0</sup>)-저급 알킬렌-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)인 화합물.

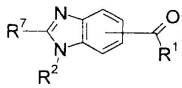
**청구항 12**

제11항에 있어서, R<sup>1</sup>이 -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)인 화합물.

**청구항 13**

제6항에 있어서, 하기 화학식 I-c로 표시되는 화합물.

<화학식 I-c>



[식 중의 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>7</sup>의 기호는 제6항에서와 동일한 의미를 나타냄]

**청구항 14**

제13항에 있어서, R<sup>7</sup>이 저급 알킬인 화합물.

**청구항 15**

제14항에 있어서, R<sup>2</sup>가 저급 알킬렌-(할로겐으로 치환될 수도 있는 페닐)인 화합물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, R<sup>1</sup>이 -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>0</sup>)-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기), -N(R<sup>0</sup>)-저급 알킬렌-N(저급 알킬)<sub>2</sub> 또는 -N(R<sup>0</sup>)-저급 알킬렌-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)인 화합물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, R<sup>1</sup>이 -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)인 화합물.

**청구항 18**

제6항에 있어서, 3-에틸-1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-N-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1H-인돌-5-카르복사미드, N-(디아미노메틸렌)-3-에틸-1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카르복사미드, 3-아세틸-N-(디아미노메틸렌)-1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카르복사미드 및 N-(디아미노메틸렌)-1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 의약, 특히 과민성 장 증후군의 치료약으로서 유용한 아미드 유도체에 관한 것이다.

**배경 기술**

<2> 세로토닌(5-HT)은 모노아민 신경 전달 물질이고, 5-HT 수용체를 통해 다양한 생리적 작용을 발현한다. 5-HT 수용체는 5-HT<sub>1</sub> 내지 5-HT<sub>7</sub>의 7개의 군으로 분류된다. 특히 5-HT<sub>2</sub> 수용체는 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>2C</sub>의 3종의 서브 타입이 알려져 있다(비특허 문헌 1).

<3> 과민성 장 증후군(IBS)은 복통 또는 복부 불편감이 장기간 지속되는 질환이다. IBS는 그 증상에 따라 설사형, 변비형, 설사와 변비의 혼합형으로 분류된다. 이들 모두 병태와 혈중의 5-HT량 사이에 인과 관계가 있다고 지적되고 있다. 예를 들면, 설사형 IBS의 환자에게서는 식후의 혈중 5-HT 농도의 상승이 발생하며, 이것이 병태에 깊은 관계가 있다는 것을 지적한 문헌이 있다(비특허 문헌 2).

<4> 현재 IBS의 치료약으로서 일본에서는 임상 단계이지만, 구미에서는 이미 5-HT 수용체 길항약 또는 5-HT 수용체 작용약이 사용되고 있다. 설사형의 치료약으로서는, 알로세트론(5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항약)이 임상에서 사용되고 있지만, 허혈성 대장염이나 변비 등의 부작용이 보고되어 있다. 또한, 변비형의 치료약으로서는, 구미에서는 테가세로드(5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용약)가 임상에서 사용되고 있지만, 부작용도 보고되어 있다(비특허 문헌 3 및 4).

<5> 최근, 다른 5-HT 수용체 서브 타입의 약리학적 연구도 진행되고 있다(비특허 문헌 5). 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체에 대해서는, 해당 수용체와 소화관에서의 역할에 대하여 지적한 문헌이 있다. 예를 들면, 5-HT<sub>2B</sub> 수용체가 인간 회장 종주근에 국재하여, 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 길항 화합물이 5-HT에 의한 수축을 억제하고(비특허 문헌 6), 인간 결장에 국재하는 5-HT<sub>2B</sub> 수용체가 전기 자극시 5-HT 유발 수축에 관여하여, 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 길항 화합물이 억제된다는(비특허 문헌 7) 보고가 있다.

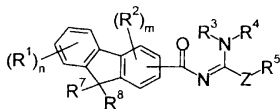
<6> 또한, 5-HT<sub>7</sub> 수용체는 몰모트 소장(비특허 문헌 8) 및 래트 소장에 존재하고(비특허 문헌 9), 몰모트 회장의 연동 운동에 관여한다는(비특허 문헌 10) 보고가 있다. 또한, 본 출원인에 의해 출원되었으며, 본원의 우선일 후에 공개된 특허 문헌 1에서는, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 이중 길항제가 IBS의 치료에 유용하다고 보고되어 있다. 이상의 점으로부터 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체에 길항 활성을 갖는 화합물은, IBS 치료약으로서 유용할 것으로 기대된다.

<7> 또한, 선택적인 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 이중 길항제가 편두통의 예방에 유효하다는 보고가 있으며(특허 문헌 2 및 3), 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체에 길항 활성을 갖는 화합물은 편두통 예방약으로서도 유용할 것으로 기대된다.

<8> 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체에 길항 활성을 갖는 화합물로서는, 하기 특허 문헌 1 내지 4의 보고가 있다.

<9> 하기 화학식 A로 표시되는 플루오렌 유도체는 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체에 길항 활성을 갖고, 편두통 예방(특허 문헌 2 및 3) 및 IBS 치료(특허 문헌 1)에 유용하다고 보고되어 있다.

**화학식 A**



<10>

(식 중의 기호는, 상기 공보 참조)

<11>

또한, 인돌 등의 질소 함유 이환식 헤테로환을 갖는 아미드 유도체로서 하기의 보고가 있다.

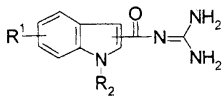
<12>

<13>

특허 문헌 4에는, 하기 화학식 B로 표시되는 인돌로일구아니딘 유도체가 나트륨/양성자 교환 수송체 저해 작용을 갖고, 고혈압, 심근 허혈, 재관류 장애 등의 치료, 예방에 유효하다고 보고되어 있다. 그러나, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 길항 활성 및 IBS에 대한 유효성의 기제는 없다.



**화학식 B**

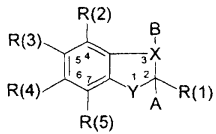


<14>

<15> (식 중의 기호는, 상기 공보 참조)

<16> 특히 문헌 5에는, 하기 화학식 C로 표시되는 벤조-축합 복소환식 화합물이 나트륨/양성자 교환 저해 작용을 갖고, 부정맥 등의 심질환 치료제 등으로서 유용하다고 보고되어 있다. 그러나, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 길항 활성 및 IBS에 대한 유효성의 기재는 없다.

**화학식 C**

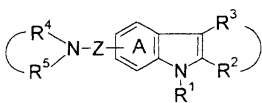


<17>

<18> (식 중의 기호는, 상기 공보 참조)

<19> 특히 문헌 6에는, 하기 화학식 D로 표시되는 인돌 유도체가 카나비노이드 수용체 조절 작용을 갖고, 뇌혈관 장애 등의 예방·치료제 및 진단약 등으로서 유용하다고 보고되어 있다. 그러나, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 길항 활성 및 IBS에 대한 유효성의 기재는 없다.

**화학식 D**

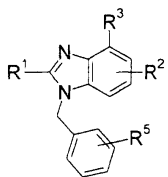


<20>

<21> (식 중의 기호는, 상기 공보 참조)

<22> 특히 문헌 7에는, 하기 화학식 E로 표시되는 벤조이미다졸 유도체가 신장 질환에 유용하다고 보고되어 있다. 그러나, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 길항 활성 및 IBS에 대한 유효성의 기재는 없다.

**화학식 E**

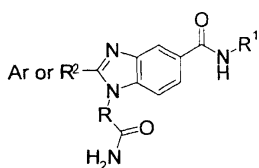


<23>

<24> (식 중의 기호는, 상기 공보 참조)

<25> 비특히 문헌 11에는, 하기 화학식 F로 표시되는 벤즈이미다졸 유도체의 고층 합성법이 보고되어 있다. 그러나, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 길항 활성 및 IBS에 대한 유효성의 기재는 없다.

**화학식 F**



<26>

<27> (식 중의 기호는, 상기 공보 참조)

<28> 또한, 1-벤질-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 312604-61-8), 1-벤질-5-[(4-에틸피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 515828-64-5), 1-벤질-5-[(4-벤질피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 338984-26-2) 및 5-[(4-벤조일피페라진-1-일)카르보닐]-1-벤질-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 309727-87-5), N-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 846563-08-4), N-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 846563-01-7)가 카탈로그 화합물로서 보고되어 있다. 그러나, 이들 화합물의 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 길항 활성 및 IBS에 대한 유효성의 보고는 없다.

<29> 또한, 본원의 우선일 후에 출판된 오로라 파인 케미컬스(Aurora fine Chemicals)사의 카탈로그 ["오로라 스크리닝 라이브러리(Aurora Screening Library)"(STN사 데이터 베이스, 캠퍼트(CHEMCAT)에 의한 출판일 2006/5/10)]에는, N-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895121-54-7), 1-벤질-N-(1-벤질피페리딘-4-일)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895117-17-6), N-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895097-35-5), 1-(4-플루오로벤질)-5-[(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 895122-22-2), 1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-5-[(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)카르보닐]-1H-인돌(CAS 등록 번호 895122-18-6), 1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-5-[(4-(4-니트로페닐)피페라진-1-일)카르보닐]-1H-인돌(CAS 등록 번호 895122-14-2), 5-[(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)카르보닐]-1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 895122-06-2), 1-벤질-5-[(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 895119-58-1), 1-벤질-2,3-디메틸-5-[(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)카르보닐]-1H-인돌(CAS 등록 번호 895119-53-6), 1-벤질-5-[(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 895119-48-9), 1-벤질-2,3-디메틸-5-[(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)카르보닐]-1H-인돌(CAS 등록 번호 895119-38-7), 1-벤질-5-[(4-(2,5-디메틸페닐)피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 895119-23-0), 1-벤질-5-[(4-(2,3-디메틸페닐)피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 895119-18-3), 1-벤질-2,3-디메틸-5-[(4-페닐피페라진-1-일)카르보닐]-1H-인돌(CAS 등록 번호 895119-08-1), 2,3-디메틸-1-(3-메틸벤질)-5-[(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)카르보닐]-1H-인돌(CAS 등록 번호 895100-05-7), 1-(4-클로로벤질)-5-[(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 895099-04-4), 1-(클로로벤질)-2,3-디메틸-5-[(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)카르보닐]-1H-인돌(CAS 등록 번호 895098-99-4), 1-(클로로벤질)-5-[(4-(2,5-디메틸페닐)피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 895098-94-9), 1-(클로로벤질)-5-[(4-(2,3-디메틸페닐)피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌(CAS 등록 번호 895098-89-2), 1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-N-(3-피롤리딘-1-일프로필)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895121-82-1), 1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895121-66-1), 1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895121-14-9), 1-벤질-N-[4-(디메틸아미노)벤질]-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895121-14-9), 1-벤질-2,3-디메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895118-43-1), 1-벤질-N-[3-(4-벤질피페라진-1-일)프로필]-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895118-33-9), 1-벤질-N-[3-(4-벤질피페라진-1-일)프로필]-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895118-28-2), 1-벤질-N-[3-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필]-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895118-18-0), 1-벤질-2,3-디메틸-N-[2-(2-메틸피페리딘-1-일)에틸]-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895118-13-5), 1-벤질-2,3-디메틸-N-(3-피롤리딘-1-일프로필)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895118-08-8), 1-벤질-2,3-디메틸-N-[3-(2-메틸피페리딘-1-일)프로필]-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895118-03-3), N-(3-아제핀-1-일프로필)-1-벤질-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895117-98-3), 1-벤질-N-[3-(2-에틸피페리딘-1-일)프로필]-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895117-98-3), 1-벤질-2,3-디메틸-N-(3-피페리딘-1-일프로필)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895117-88-1), 1-벤질-2,3-디메틸-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895117-83-6), 1-벤질-2,3-디메틸-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895117-59-6), 1-벤질-2,3-디메틸-N-(3-모르폴린-4-일프로필)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895116-57-1), 2,3-디메틸-1-(3-메틸벤질)-N-(2-모르폴린-4-일에틸)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895099-84-0), 1-(4-클로로벤질)-N-[4-(디메틸아미노)벤질]-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895099-24-8), 1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-N-[3-(4-프로필피페라진-1-일)프로필]-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895098-39-2), 1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-N-[2-(2-메틸피페리딘-1-일)에틸]-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등

록 번호 895098-30-3), 1-(4-클로로벤질)-N-[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로필]-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895098-26-7), 1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-N-(2-피롤리딘-1-일)에틸)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895098-13-2), N-(2-아제판-1-일)에틸)-1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895098-08-5), 1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-N-(3-피롤리딘-1-일)프로필)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895098-04-1), 1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-N-[3-(2-메틸피페리딘-1-일)프로필]-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895098-00-7), N-(3-아제판-1-일)프로필)-1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895097-96-8), 1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-N-(3-피페리딘-1-일)프로필)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895097-88-8), 1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895097-84-4), 1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-N-(2-모르폴린-4-일)에틸)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895097-63-9), 1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-N-(3-모르폴린-4-일)프로필)-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895096-80-7), N-[2-(디메틸아미노)에틸]-1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895120-70-4), N-3-[벤질(에틸)아미노]프로필}-1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895098-21-2), N-{3-[부틸(에틸)아미노]프로필}-1-(4-클로로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895098-17-6), 1-(4-클로로벤질)-N-{3-[에틸(3-메틸페닐)아미노]프로필}-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895097-92-4) 및 1-(4-클로로벤질)-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 895096-32-9), N-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 878688-87-0), N-(1-벤질피페리딘-4-일)-2-옥소-1-(2-페닐에틸)-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드(CAS 등록 번호 846563-24-4)가 보고되어 있다. 그러나, 이들 화합물의 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 길항 활성 및 IBS에 대한 유효성의 보고는 없다.

- <30> 비특허 문헌 1: "Pharmacological Reviews", (미국), 1994년, 제46권, p.157-203
- <31> 비특허 문헌 2: "Gut", (영국), 1998년, 제42권, p.42-46
- <32> 비특허 문헌 3: "The American Journal of Gastroenterology", (미국), 2000년, 제95권, p.2698-2709
- <33> 비특허 문헌 4: "The American Journal of Gastroenterology", (미국), 2003년, 제98권, p.750-758
- <34> 비특허 문헌 5: "Drugs", (뉴질랜드), 2001년, 제61권, 제3호, p.317-332
- <35> 비특허 문헌 6: "British Journal of Pharmacology", (영국), 1995년, 제114권, P.1525-1527
- <36> 비특허 문헌 7: "British Journal of Pharmacology", (영국), 2002년, 제135권, p.1144-1151
- <37> 비특허 문헌 8: "European Journal of Pharmacology", (네덜란드), 1995년, 제280권, p.243-250
- <38> 비특허 문헌 9: "Life Science", (네덜란드), 2001년, 제69권, p.2467-2475
- <39> 비특허 문헌 10: "British Journal of Pharmacology", (영국), 2003년, 제138권, p.1210-1214
- <40> 비특허 문헌 11: "Tetrahedron Letters", (네덜란드), 2003년, 제44권, p.2807-2811
- <41> 특허 문헌 1: 국제 공개 제2006/085510호 공보
- <42> 특허 문헌 2: 국제 공개 제2005/79845호 공보
- <43> 특허 문헌 3: 국제 공개 제2005/80322호 공보
- <44> 특허 문헌 4: 유럽 특허 출원 공개 제622356호 명세서
- <45> 특허 문헌 5: 미국 특허 제5852046호 명세서
- <46> 특허 문헌 6: 일본 특허 공개 제2005-162657호 공보
- <47> 특허 문헌 7: 일본 특허 공개 (평)8-48671호 공보
- <48> <발명의 개시>
- <49> <발명이 해결하고자 하는 과제>
- <50> 상술한 바와 같이, 기존의 IBS의 치료약은 유효성, 안전성 등의 면에서 만족할 수 없기 때문에, 유효성, 안전성

이 우수한 IBS 치료약의 제공이 요망되고 있다.

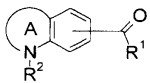
<51> <과제를 해결하기 위한 수단>

<52> 상술한 바와 같이, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체에 길항 활성을 갖는 화합물은 부작용이 적고, 유효성이 우수한 IBS 치료약이 되는 것을 기대할 수 있다. 따라서, 본 발명자들은 IBS 치료약으로서 유용한 화합물의 제공을 목적으로, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체에 길항 활성을 갖는 화합물에 대하여 예의 연구를 행하였다. 그 결과, 하기 화학식 I로 표시되는 인돌 등의 질소 함유 이환식 헤테로환을 갖는 아마이드 유도체가 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 모두에 우수한 길항 작용을 갖는다는 것을 발견하였다. 또한, 이들 아마이드 유도체가 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 중 1개에만 길항 활성을 갖는 종래 화합물에 비해 우수한 IBS의 치료 효과를 갖는다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

<53> 즉, 본 발명은, 화학식 I로 표시되는 아마이드 유도체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염과 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물, 및 화학식 I로 표시되는 아마이드 유도체 또는 그의 염을 유효 성분으로 하는 의약, 특히 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 이중 길항제에 관한 것이다.

<54> (1) 화학식 I로 표시되는 아마이드 유도체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염과, 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 의약 조성물.

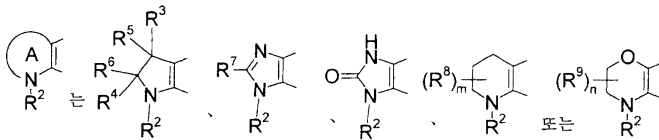
**화학식 I**



<55>

<56> [식 중,

<57> R<sup>1</sup>은 -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 또는 R<sup>13</sup>을 나타내고,



<58> 를 나타내고,

<59> m 및 n은 0 내지 2의 정수를 나타내고,

<60> R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 동일하거나 서로 상이하며, 저급 알킬을 나타내고,

<61> R<sup>11</sup>은 -H, 저급 알킬 또는 저급 알킬렌-아릴을 나타내되, 단, R<sup>11</sup>에 있어서의 아릴은 치환될 수도 있고,

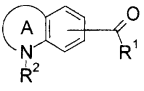
<62> R<sup>12</sup>는 질소 함유 포화 헤테로환기, 저급 알킬렌-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, 저급 알킬렌-질소 함유 포화 헤테로환기, 저급 알킬렌-C(O)-R<sup>13</sup> 또는 저급 알킬렌-R<sup>15</sup>를 나타내되, 단, R<sup>12</sup>에 있어서의 저급 알킬렌 및 질소 함유 포화 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,

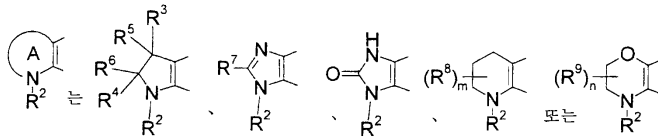
<63> R<sup>13</sup>은 환 원자의 질소 원자에 결합손을 갖는 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환을 나타내되, 단, R<sup>13</sup>에 있어서의 질소 함유 포화 헤테로환에 함유되는 질소 원자가 1개인 경우, 1개 이상은 G군으로부터 선택되는 기로 치환되어 있고,

<64> R<sup>14</sup>는 동일하거나 서로 상이하며, -H, 저급 알킬, 저급 알킬렌-OR<sup>0</sup>, 저급 알킬렌-아릴 또는 아릴을 나타내되, 단, R<sup>14</sup>에 있어서의 아릴은 치환될 수도 있고,

<65> R<sup>0</sup>은 각각 독립적으로 -H 또는 저급 알킬을 나타내고,

<66> R<sup>15</sup>는 각각 치환되어 있는 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로환기를 나타내되, 단, 1개 이상은 G군으로부터 선택되는 기로 치환되어 있고,

- <67> G군은  $-N(R^{14})_2$ , 질소 함유 포화 헤테로환기, -저급 알킬렌- $N(R^{14})_2$  및 -저급 알킬렌-질소 함유 포화 헤테로환기를 나타내되, 단, G군에 있어서의 질소 함유 포화 헤테로환기는 치환될 수도 있고,
- <68> (I)  $R^1$ 이  $-N=C(NH_2)_2$ 인 경우,
- <69>  $R^2$ 는 -H, 저급 알킬, 할로게노 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로환기,  $-CH(아릴)_2$  또는 저급 알킬렌- $R^{21}$ 을 나타내되, 단,  $R^2$ 에 있어서의 아릴 및 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,
- <70>  $R^{21}$ 은  $-OR^0$ , -O-아릴,  $-N(R^0)_2$ ,  $-CH(OH)R^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-C(O)-아릴$ ,  $-CO_2R^0$ ,  $-C(O)N(R^0)_2$ , 시클로알킬, 아릴, 헤테로환기 또는  $CH(아릴)_2$ 를 나타내되, 단,  $R^{21}$ 에 있어서의 아릴 및 헤테로환은 각각 치환될 수도 있고,
- <71>  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^7$ 은 -H, 저급 알킬, 할로게노 저급 알킬, 저급 알킬렌- $OR^0$ , 저급 알킬렌- $N(R^0)_2$ , -O-저급 알킬, -S-저급 알킬,  $-S(O)-저급 알킬$ ,  $-S(O)_2-저급 알킬$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-CO_2R^0$  또는  $C(O)N(R^0)_2$ 를 나타내고,
- <72>  $R^5$  및  $R^6$ 은 -H, 또는  $R^5$ 와  $R^6$ 이 일체가 되어 결합을 형성할 수도 있되, 단,  $-C(O)R^1$ 의 치환 위치는 A환이 축합되어 있는 벤젠환 위의 임의의 위치일 수도 있고,
- <73> (II)  $R^1$ 이  $-NR^{11}R^{12}$  또는  $R^{13}$ 인 경우,
- <74>  $R^2$ 는 저급 알킬렌-아릴 또는 저급 알킬렌-헤테로환기를 나타내되, 단,  $R^2$ 에 있어서의 아릴 및 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,
- <75>  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^7$ 은 저급 알킬, 저급 알킬렌- $OR^0$ ,  $-C(O)R^0$ , -S-저급 알킬,  $-S(O)-저급 알킬$  또는  $S(O)_2-저급 알킬$ 을 나타내고,
- <76>  $R^5$  및  $R^6$ 은  $R^5$ 와  $R^6$ 이 일체가 되어 결합하되, 단,  $-C(O)R^1$ 의 치환 위치는  $N(R^2)$ 의 파라 위치이고,
- <77> 이하 동일함]
- <78> (2) 상기 (1)에 있어서, 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 이중 길항제인 의약 조성물.
- <79> (3) 상기 (1)에 있어서, 과민성 장 증후군 치료약인 의약 조성물.
- <80> (4) 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 이중 길항제 또는 과민성 장 증후군 치료약의 제조를 위한, 상기 (1)에 기재된 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 용도.
- <81> (5) 상기 (1)에 기재된 화합물 또는 그의 염의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과민성 장 증후군의 치료 방법.
- <82> 또한, 본 발명은, 신규 화합물인 화학식 I-a로 표시되는 아마이드 유도체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- <83> <화학식 I-a>
- <84> 
- <85> [식 중 ,
- <86>  $R^1$ 은  $-N=C(NH_2)_2$ ,  $-NR^{11}R^{12}$  또는  $R^{13}$ 을 나타내고,



<87> 를 나타내고,

<88> m 및 n은 0 내지 2의 정수를 나타내고,

<89> R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 동일하거나 서로 상이하며, 저급 알킬을 나타내고,

<90> R<sup>11</sup>은 -H, 저급 알킬 또는 저급 알킬렌-아릴을 나타내되, 단, R<sup>11</sup>에 있어서의 아릴은 치환될 수도 있고,

<91> R<sup>12</sup>는 질소 함유 포화 헤테로환기, 저급 알킬렌-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, 저급 알킬렌-질소 함유 포화 헤테로환기, 저급 알킬렌-C(O)-R<sup>13</sup> 또는 저급 알킬렌-R<sup>15</sup>를 나타내되, 단, R<sup>12</sup>에 있어서의 저급 알킬렌 및 질소 함유 포화 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,

<92> R<sup>13</sup>은 환 원자의 질소 원자에 결합손을 갖는 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환을 나타내되, 단, R<sup>13</sup>에 있어서의 질소 함유 포화 헤테로환에 함유되는 질소 원자가 1개인 경우, 1개 이상은 G군으로부터 선택되는 기로 치환되어 있고,

<93> R<sup>14</sup>는 동일하거나 서로 상이하며, -H, 저급 알킬, 저급 알킬렌-OR<sup>0</sup>, 저급 알킬렌-아릴 또는 아릴을 나타내되, 단, R<sup>14</sup>에 있어서의 아릴은 치환될 수도 있고,

<94> R<sup>0</sup>은 각각 독립적으로 -H 또는 저급 알킬을 나타내고,

<95> R<sup>15</sup>는 각각 치환되어 있는 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로환기를 나타내되, 단, 1개 이상은 G군으로부터 선택되는 기로 치환되어 있고,

<96> G군은 -N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, 질소 함유 포화 헤테로환기, -저급 알킬렌-N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> 및 -저급 알킬렌-질소 함유 포화 헤테로환기를 나타내되, 단, G군에 있어서의 질소 함유 포화 헤테로환기는 치환될 수도 있고,

<97> (I) R<sup>1</sup>이 -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>인 경우,

<98> R<sup>2</sup>는 -H, 저급 알킬, 할로게노 저급 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로환기, -CH(아릴)<sub>2</sub> 또는 저급 알킬렌-R<sup>21</sup>을 나타내되, 단, R<sup>2</sup>에 있어서의 아릴 및 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,

<99> R<sup>21</sup>은 -OR<sup>0</sup>, -O-아릴, -N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -CH(OH)R<sup>0</sup>, -C(O)R<sup>0</sup>, -C(O)-아릴, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, 시클로알킬, 아릴, 헤테로환기 또는 CH(아릴)<sub>2</sub>를 나타내되, 단, R<sup>21</sup>에 있어서의 아릴 및 헤테로환은 각각 치환될 수도 있고,

<100> R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>7</sup>은 -H, 저급 알킬, 할로게노 저급 알킬, 저급 알킬렌-OR<sup>0</sup>, 저급 알킬렌-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -O-저급 알킬, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬, -S(O)<sub>2</sub>-저급 알킬, -C(O)R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup> 또는 C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>를 나타내고,

<101> R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 -H, 또는 R<sup>5</sup>와 R<sup>6</sup>이 일체가 되어 결합을 형성할 수도 있되, 단, -C(O)R<sup>1</sup>의 치환 위치는 A환이 축합되어 있는 벤젠환 위의 임의의 위치일 수도 있으며,

<102> 단,

<103> (1) A환 및 벤젠환으로 형성되는 이환식환이 인돌환이고, R<sup>2</sup>가 -H, 메틸, 이소프로필 또는 비치환 벤질인 경우, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 1개 이상은 -H가 아니고,

<104> (2) A환 및 벤젠환으로 형성되는 이환식환이 벤즈이미다졸환이고, R<sup>2</sup>가 -H, 메틸, 노르말렉실 또는 2-클로로벤



질인 경우, R<sup>7</sup>은 -H, 메틸 또는 -S-메틸이 아니고,

<105> (II) R<sup>1</sup>이 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 또는 R<sup>13</sup>인 경우,

<106> R<sup>2</sup>는 저급 알킬렌-아릴 또는 저급 알킬렌-헤테로환기이되, 단, R<sup>2</sup>에 있어서의 아릴 및 헤테로환기는 각각 치환될 수도 있고,

<107> R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>7</sup>은 저급 알킬, 저급 알킬렌-OR<sup>0</sup>, -C(O)R<sup>0</sup>, -S-저급 알킬, -S(O)-저급 알킬 또는 S(O)<sub>2</sub>-저급 알킬을 나타내고,

<108> R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 R<sup>5</sup>와 R<sup>6</sup>이 일체가 되어 결합하되, 단, -C(O)R<sup>1</sup>의 치환 위치는 N(R<sup>2</sup>)의 파라 위치이며,

<109> 단, A환 및 벤젠환으로 형성되는 이환식환이 벤즈이미다졸환인 경우, R<sup>2</sup>는 4-카르바모일벤질이 아니며,

<110> 단,

<111> 1-벤질-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드,

<112> 1-벤질-5-[(4-에틸피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌,

<113> 5-[(4-에틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌,

<114> 1-(3,4-디클로로벤질)-5-[(4-에틸피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌,

<115> 1-벤질-2-에틸-5-[(4-에틸피페라진-1-일)카르보닐]-3-메틸-1H-인돌,

<116> 1-벤질-5-[(4-벤질피페라진-1-일)카르보닐]-2,3-디메틸-1H-인돌,

<117> 5-[(4-벤조일피페라진-1-일)카르보닐]-1-벤질-2,3-디메틸-1H-인돌,

<118> 1-(1-([1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-일]카르보닐)피페리딘-2-일)-N,N-디메틸메타나민,

<119> 4-([2-부틸-5-(피페라진-1-일)카르보닐]-1H-벤즈이미다졸-1-일)메틸)벤조산,

<120> N-[아미노(이미노)메틸]-1-(2-클로로벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드,

<121> N-[아미노(이미노)메틸]-1-헥실-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드,

<122> N-[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드,

<123> N-(1-벤질피페리딘-4-일)-2-옥소-1-(2-페닐에틸)-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드,

<124> N-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드 및

<125> N-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드를 제외하고, 이하 동일함]

<126> <발명의 효과>

<127> 본 발명 화합물은, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 모두에 우수한 길항 활성을 나타내었다. 또한, 본 발명 화합물은, 기존의 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체의 1개에만 길항 활성을 갖는 화합물에 비해 우수한 IBS의 치료 효과를 나타내었다. 이로부터, 본 발명 화합물은 IBS의 치료약으로서 유용하다.

### 발명의 상세한 설명

<135> <발명을 실시하기 위한 최선의 형태>

<136> 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 이하와 같다.

<137> 본 명세서 중, "저급 알킬" 및 "저급 알킬렌"이란 단어는 특별히 언급하지 않는 한 각각 탄소수 1 내지 6개(이하, C<sub>1-6</sub>으로 기재하는 경우가 있음)의 직쇄 또는 분지상일 수도 있는 탄화수소쇄를 의미한다.

<138> 따라서, "저급 알킬"이란 C<sub>1-6</sub>의 알킬을 의미하고, 구체적으로는 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또

는 핵실, 또는 이소프로필, 이소부틸 또는 tert-부틸 등의 이들 구조 이성체이고, 바람직하게는 C<sub>1-4</sub>알킬이고, 보다 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필이다.

- <139> "알킬렌"이란, 알킬의 임의의 위치의 수소를 1개 제거하여 이루어지는 2가기를 의미한다. "저급 알킬렌"이란, C<sub>1-6</sub>의 알킬렌을 의미한다. 구체적으로는 메틸렌, 에틸렌, 메틸메틸렌, 디메틸메틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 핵실렌 등이다. 바람직하게는 C<sub>1-3</sub>의 알킬렌이고, 보다 바람직하게는 메틸렌, 에틸렌, 메틸메틸렌, 디메틸메틸렌, 프로필렌이다.
- <140> "시클로알킬"이란 C<sub>3-10</sub>의 비방향족의 탄화수소환을 의미하고, 가교환이나 스피로환을 형성할 수도 있다. 또한, 부분적으로 불포화 결합을 가질 수도 있고, 벤젠환이 축합될 수도 있다. 단, 벤젠환이 축합되어 있는 경우, 결합손은 비방향환 위에 있다. 구체적으로는 예를 들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로핵실, 시클로옥틸, 시클로핵세닐, 시클로옥탄디에닐, 아다만틸, 노르보르닐, 1 내지 3 위치에 결합손을 갖는 인다닐 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로핵실이다.
- <141> "할로겐"이란 할로젠 원자를 의미하고, 구체적으로는 예를 들면 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 플루오로, 클로로이다.
- <142> "할로게노 저급 알킬"이란, 상기 "저급 알킬"의 1개 이상의 임의의 수소 원자가 동일하거나 서로 상이하고, 상기 "할로겐"으로 치환된 기를 의미한다. 구체적으로는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 트리플루오로메틸이다.
- <143> "아릴"이란, 단환 내지 3환의 C<sub>6-14</sub>의 방향족의 탄화수소환을 의미하고, 구체적으로는 예를 들면 페닐, 나프틸 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 페닐이다. 또한, C<sub>5-8</sub>의 시클로알킬환이 축합될 수도 있다. 단, 시클로알킬환이 축합되어 있는 경우, 결합손은 방향족환 위에 있다. 예를 들면, 4 내지 7 위치에 결합손을 갖는 인다닐, 5 내지 8 위치에 결합손을 갖는 테트라히드로나프틸을 형성할 수도 있다.
- <144> "헤테로환"이란, O, S 및 N으로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 단환 3 내지 12원의 포화, 부분적으로 불포화 또는 방향족인 단환 헤테로환, 상기 단환 헤테로환끼리 또는 상기 단환 헤테로환이 시클로알킬환 또는 벤젠환과 축합된 이환식 헤테로환, 상기 이환식 헤테로환이 단환 헤테로환, 시클로알킬환 또는 벤젠환과 축합된 삼환식 헤테로환을 의미한다. 환 원자인 S 또는 N이 산화되어 옥시드나 디옥시드를 형성할 수도 있고, 가교환이나 스피로환을 형성할 수도 있다. 단환 헤테로환으로서, 예를 들면 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 아졸리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐 등을 들 수 있다. 이환식 헤테로환으로서, 예를 들면 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 신놀리닐, 인돌리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀릴, 옥타히드로피롤로[1,2-a]피라지닐, 옥타히드로-2H-피리도[1,2-a]피라지닐 등을 들 수 있다. 삼환식 헤테로환으로서, 예를 들면 카르바졸릴, 페녹사지닐, 플루오레닐 등을 들 수 있다. 가교환으로서, 퀴누클리디닐, 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥타닐 등을 들 수 있다. 바람직하게는 푸릴, 티에닐, 피리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 퀴누클리디닐이다.
- <145> "질소 함유 포화 헤테로환"이란, 상기 "헤테로환" 중 질소 원자를 1개 이상 함유하는 포화 헤테로환을 의미한다. 예를 들면 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모모르폴리닐, 퀴누클리디닐, 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥타닐, 옥타히드로피롤로[1,2-a]피라지닐, 옥타히드로-2H-피리도[1,2-a]피라지닐 등을 들 수 있다. 바람직하게는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 퀴누클리디닐이다.
- <146> "치환될 수도 있는"이란, "치환되어 있지 않거나" 또는 "동일하거나 상이한 1 내지 5개의 치환기로 치환된" 것을 의미한다.
- <147> 본 명세서에 있어서, "치환될 수도 있는"이 허용되는 치환기로서는, 각각의 기의 치환기로서 해당 기술 분야에 통상적으로 사용되는 치환기이면 어떠한 것이어도 상관없다. 또한, -C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>의 R<sup>0</sup>과 같이 기가 복수개 있



는 경우, 각각의 기는 동일하거나 서로 상이할 수 있다.

- <148>  $R^{11}$ 에 있어서의 치환될 수도 있는 "아릴",  $R^{14}$ 에 있어서의 치환될 수도 있는 "아릴" 및 G군에 있어서의 치환될 수도 있는 "질소 함유 포화 헤테로환기"에 있어서 허용되는 치환기로서 바람직하게는, 하기  $G^1$ 군으로부터 선택되는 기를 들 수 있다.
- <149>  $G^1$ 군: 할로젠, 저급 알킬,  $-OR^0$ ,  $-O$ -할로게노 저급 알킬 및 옥소.
- <150>  $R^{12}$ 에 있어서의 치환될 수도 있는 "저급 알킬렌"에 있어서 허용되는 치환기로서 바람직하게는, 할로젠 및 아릴로부터 선택되는 기를 들 수 있다.
- <151>  $R^{12}$ 에 있어서의 치환될 수도 있는 "질소 함유 포화 헤테로환기"에 있어서 허용되는 치환기로서 바람직하게는, 하기  $G^2$ 군으로부터 선택되는 기를 들 수 있다. 보다 바람직하게는 할로젠, 저급 알킬,  $-OR^0$  또는  $-O$ -할로게노 저급 알킬이고, 더욱 바람직하게는 저급 알킬이다.
- <152>  $G^2$ 군: 할로젠, 저급 알킬,  $-OR^0$ ,  $-O$ -할로게노 저급 알킬, 저급 알킬렌- $OR^0$ , 저급 알킬렌- $N(R^0)_2$ , 저급 알킬렌-시클로알킬, 저급 알킬렌-아릴,  $-CH(아릴)_2$ , 저급 알킬렌- $O$ -아릴, 저급 알킬렌-헤테로환, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로환.
- <153> 단,  $G^2$ 군에 있어서의 아릴 및 헤테로환기는 상기  $G^1$ 군에 의해 선택되는 기로 치환될 수도 있다.
- <154>  $R^{13}$ 에 있어서의 치환될 수도 있는 "질소 함유 포화 헤테로환기" 및  $R^{15}$ 에 있어서의 각각 치환되어 있는 "시클로알킬", "아릴" 및 "헤테로환기"에 있어서 허용되는 치환기로서 바람직하게는, G군 및 상기  $G^2$ 군으로부터 선택되는 기를 들 수 있다. 보다 바람직하게는 할로젠, 저급 알킬,  $-OR^0$  또는  $-O$ -할로게노 저급 알킬이고, 더욱 바람직하게는 저급 알킬이다.
- <155>  $R^2$ 에 있어서의 치환될 수도 있는 "아릴" 및 "헤테로환기" 및  $R^{21}$ 에 있어서의 치환될 수도 있는 "아릴" 및 "헤테로환기"에 있어서 허용되는 치환기로서 바람직하게는, 하기  $G^3$ 군으로부터 선택되는 기를 들 수 있다. 보다 바람직하게는 할로젠, 저급 알킬,  $-OR^0$  또는  $-O$ -할로게노 저급 알킬이고, 더욱 바람직하게는 할로젠이다.
- <156>  $G^3$ 군: 할로젠, 니트로, 시아노, 저급 알킬, 할로게노 저급 알킬,  $-OR^0$ ,  $-O$ -할로게노 저급 알킬,  $-N(R^0)_2$ ,  $-S(O)_2$ -저급 알킬, 옥소, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로환.
- <157> 단,  $G^3$ 군에 있어서의 아릴 및 헤테로환기는 상기  $G^1$ 군에 의해 선택되는 기로 치환될 수도 있다.
- <158> 본 발명에 있어서 바람직한 양태를 이하에 나타낸다.
- <159> (1) A환과 벤젠환이 축합하여 형성하는 질소 함유 이환식 헤테로환으로서 바람직하게는 인돌환 또는 벤즈이미다졸환이고, 보다 바람직하게는 인돌환이다.
- <160> (2)  $R^1$ 로서 바람직하게는  $-N=C(NH_2)_2$ ,  $-N(R^0)$ - (치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기),  $-N(R^0)$ -저급 알킬렌- $N(저급 알킬)_2$ ,  $-N(R^0)$ -저급 알킬렌-(치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기),  $-N(R^0)$ -저급 알킬렌-( $-N(저급 알킬)_2$ 로 치환된 헤테로환기) 또는  $-N(R^0)$ -저급 알킬렌-( $-N(저급 알킬)_2$ 로 치환된 시클로알킬)이고, 보다 바람직하게는  $-N=C(NH_2)_2$ ,  $-N(R^0)$ - (치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기),  $-N(R^0)$ -저급 알킬렌- $N(저급 알킬)_2$ ,  $-N(R^0)$ -저급 알킬렌-(치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)이고, 더욱 바람직하게는  $-N=C(NH_2)_2$ ,  $-N(R^0)$ - (저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기),  $-N(R^0)$ -저급 알킬렌- $N(저급 알킬)_2$  또는  $-N(R^0)$ -저급 알킬렌-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)이고, 특히 바람직하

게는  $-N=C(NH_2)_2$ ,  $-NH-$ (저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기),  $-NH-$ 저급 알킬렌- $N$ (저급 알킬)<sub>2</sub> 또는  $-NH-$ 저급 알킬렌-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)이고, 가장 바람직하게는  $-N=C(NH_2)_2$  또는  $-NH-$ (저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)이다.

<161> (2)  $R^2$ 로서 바람직하게는 저급 알킬렌-(치환될 수도 있는 아릴) 또는 저급 알킬렌-(치환될 수도 있는 헤테로환기)이고, 보다 바람직하게는 저급 알킬렌-(치환될 수도 있는 페닐)이고, 더욱 바람직하게는 저급 알킬렌-(할로겐으로 치환될 수도 있는 페닐)이고, 특히 바람직하게는  $-CH_2-$ (할로겐으로 치환될 수도 있는 페닐)이고, 가장 바람직하게는  $-CH_2-$ (할로겐으로 치환된 페닐)이다.

<162> (3)  $R^3$ 으로서 바람직하게는 저급 알킬 또는  $-C(O)R^0$ 이고, 보다 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 아세틸이다.

<163> (4)  $R^4$ 로서 바람직하게는 저급 알킬이고, 보다 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

<164> (5)  $R^5$  및  $R^6$ 으로서 바람직하게는  $R^5$ 와  $R^6$ 이 일체가 되어 결합된 것이다.

<165> (6)  $R^7$ 로서 바람직하게는 저급 알킬이고, 보다 바람직하게는 메틸이다.

<166> (7)  $R^8$  및  $R^9$ 로서 바람직하게는 메틸이다.

<167> (8)  $m$  및  $n$ 으로서 바람직하게는 0이다.

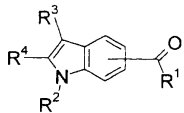
<168> (9)  $R^1$ 이  $-N=C(NH_2)_2$ 인 경우,  $-C(O)R^1$ 의 벤젠환 위의 치환 위치로서 바람직하게는  $N(R^2)$ 의 파라 위치이다.

<169> 별도의 바람직한 양태로서는, 상기 (1) 내지 (9)에 기재된 각 바람직한 기의 조합을 포함하는 화합물이 바람직하다.

<170> 또한, 또 다른 별도의 바람직한 양태를 이하에 나타낸다.

<171> (1) 하기 화학식 I-b로 표시되는 화학식 I-a로 표시되는 화합물.

<172> <화학식 I-b>



<173>

<174> [식 중의  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$  기호는, 화학식 I-a로 표시되는 화합물에서와 동일한 의미를 나타냄]

<175> (2) 상기 (1)에 있어서,  $R^4$ 가 저급 알킬인 화합물.

<176> (3) 상기 (2)에 있어서,  $R^3$ 이 저급 알킬 또는  $-C(O)R^0$ 인 화합물.

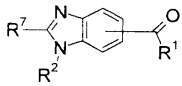
<177> (4) 상기 (3)에 있어서,  $R^2$ 가 저급 알킬렌-(할로겐으로 치환될 수도 있는 페닐)인 화합물.

<178> (5) 상기 (4)에 있어서,  $R^1$ 이  $-N=C(NH_2)_2$ ,  $-N(R^0)-$ (저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기),  $-N(R^0)-$ 저급 알킬렌- $N$ (저급 알킬)<sub>2</sub> 또는  $-N(R^0)-$ 저급 알킬렌-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)인 화합물.

<179> (6) 상기 (5)에 있어서,  $R^1$ 이  $-N=C(NH_2)_2$  또는  $-NH-$ (저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)인 화합물.

<180> (7) 하기 화학식 I-c로 표시되는 화학식 I-a로 표시되는 화합물.

<181> <화학식 I-c>



<182>

<183> [식 중의 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>7</sup>의 기호는, 화학식 I-a로 표시되는 화합물에서와 동일한 의미를 나타냄]

<184> (8) 상기 (7)에 있어서, R<sup>7</sup>이 저급 알킬인 화합물.

<185> (9) 상기 (8)에 있어서, R<sup>2</sup>가 저급 알킬렌-(할로젠으로 치환될 수도 있는 페닐)인 화합물.

<186> (10) 상기 (9)에 있어서, R<sup>1</sup>이 -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>0</sup>)-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기), -N(R<sup>0</sup>)-저급 알킬렌-N(저급 알킬)<sub>2</sub> 또는 -N(R<sup>0</sup>)-저급 알킬렌-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)인 화합물.

<187> (11) 상기 (10)에 있어서, R<sup>1</sup>이 -N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NH-(저급 알킬로 치환될 수도 있는 질소 함유 포화 헤테로환기)인 화합물.

<188> (12) 3-에틸-1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-N-[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]-1H-인돌-5-카르복사미드,

<189> N-(디아미노메틸렌)-3-에틸-1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카르복사미드,

<190> 3-아세틸-N-(디아미노메틸렌)-1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-1H-인돌-5-카르복사미드 및

<191> N-(디아미노메틸렌)-1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카르복사미드

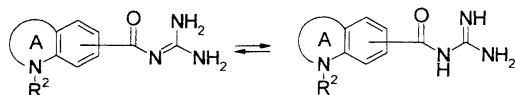
<192> 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화학식 I-a로 표시되는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

<193> 또한, 본 명세서에 있어서, "결합 친화성"이란 피검 화합물이 수용체의 일부에 결합할 수 있는 능력을 의미하고, 이 평가는 시험 방법에 기재된 것과 같이 시험관 내의 수용체 결합 시험에 의해 산출되는 Ki값, 경우에 따라 동일한 조건하에 행해진 수용체 결합 시험에 있어서의 IC<sub>50</sub>값을 비교함으로써 행한다. 또한, 수용체의 결합 시험에 있어서, 일정한 농도에서 충분한 저해 작용을 나타내지 않아 IC<sub>50</sub>값을 산출할 수 없는 경우에는, 그 화합물의 IC<sub>50</sub>값을 해당 농도 이상으로 간주하는 경우가 있다.

<194> 본 발명 화합물의 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체로의 결합 친화성이 다른 수용체에 비해 "선택적"인 것은, 해당 수용체로의 결합 친화성이 "다른 수용체"로의 결합 친화성에 비해 높다는 것을 의미한다. 본 발명에 있어서 "선택적"이란, 해당 수용체로의 결합 친화성을 나타내는 Ki값 또는 IC<sub>50</sub>값이 "다른 수용체"에 대한 값에 비해 10분의 1 이하인 경우를 나타내고, 보다 바람직하게는 이 값이 50분의 1 이하, 더욱 바람직하게는 100분의 1 이하, 특히 바람직하게는 500분의 1 이하, 가장 바람직하게는 1000분의 1 이하이다.

<195> 여기서, "다른 수용체"로서는, 기존의 비선택적 5-HT 수용체 길항약에 있어서 보고되는 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 이외의 수용체로서, 특별히 바람직하지 않은 작용에 관여하는 수용체이다. 따라서, 본 발명 화합물로서 바람직하게는, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체로의 결합 친화성이 α<sub>1</sub>, M<sub>1</sub> 및 D<sub>2</sub> 수용체에 비해 선택적인 화합물이며, 보다 바람직하게는 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체로의 결합 친화성이 α<sub>1</sub>, M<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> 및 5-HT<sub>6</sub> 수용체에 비해 선택적인 화합물이다.

<196> 본 발명 화합물 (I)에는, 기하 이성체나 호변 이성체가 존재하는 경우가 있다. 예를 들면, 이하의 호변 이성체가 존재한다.



<197>

<198> 본 발명은 이러한 호변 이성체 중 1개 또는 혼합물을 포함한다.

<199> 또한, 본 발명 화합물은 부제 탄소 원자에 기초하는 이성체가 존재하는 경우가 있다. 본 발명은 이들 광학 이성체의 혼합물이나 단리된 것을 포함한다.

<200> 또한, 본 발명 화합물 (I)에는, 생체 내에서 대사되어 화합물 (I) 또는 그의 염으로 변환되는 화합물, 소위 프로드러그도 모두 포함된다. 이 프로드러그를 형성하는 기로서는, 문헌 ["Progress in Medicine", 라이프 사이언스·메디카사, 1985년, 5권, p.2157-2161]에 기재되어 있는 기나 문헌 [히로가와 서점 1990년 편찬 "의약품의 개발" 제7권 분자 설계 163-198]에 기재되어 있는 기를 들 수 있다.

<201> 본 발명 화합물 (I)의 제약학적으로 허용되는 염으로서, 구체적으로는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 아스파라긴산, 글루탐산 등의 유기산과의 산 부가 염 등을 들 수 있다. 또한, 치환기의 종류에 따라서는 염기와의 염을 형성하는 경우도 있고, 예를 들면 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 등의 금속을 포함하는 무기 염기 또는 메틸아민, 에틸아민, 에탄올아민, 리신, 오르니틴 등의 유기 염기와의 염이나 암모늄염 등을 들 수 있다.

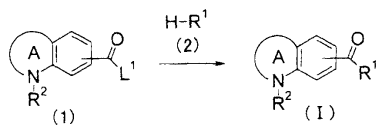
<202> 또한, 본 발명은, 화합물 (I) 및 그의 염의 각종 수화물이나 용매화물 및 결정 다형도 포함한다.

<203> (제조법)

<204> 본 발명 화합물 (I) 및 그의 제약학적으로 허용되는 염은, 그 기본 골격 또는 치환기의 종류에 기초한 특징을 이용하여, 다양한 공지된 합성법을 적용하여 제조할 수 있다. 이때, 관능기의 종류에 따라서는, 해당 관능기를 원료 내지 중간체의 단계에서 적당한 보호기로 보호하거나, 또는 해당 관능기에 용이하게 전화 가능한 기로 치환하는 것이 제조 기술상 효과적인 경우가 있다. 이러한 관능기로서는, 예를 들면 아미노기, 수산기, 카르복실기 등이고, 이들의 보호기로서는 예를 들면 문헌 [T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts 저, "Protective Groups in Organic Synthesis", (미국), 제3판, John Wiley&Sons사, 1999년]에 기재된 보호기를 들 수 있고, 이들을 반응 조건에 따라 적절하게 선택하여 사용할 수 있다. 이러한 방법에서는, 해당 보호기를 도입하여 반응을 행한 후, 필요에 따라 보호기를 제거 또는 원하는 기로 전화함으로써 원하는 화합물을 얻을 수 있다.

<205> 이하에 본 발명 화합물의 대표적인 제조법을 설명한다.

<206> (제1 제조 방법)



<207>

<208> (식 중, L<sup>1</sup>은 -OH 또는 -O-저급 알킬, 할로젠, -O-메탄술폰닐 또는 -O-p-톨루엔술폰닐 등의 이탈기를 나타내고, 이하 동일함)

<209> 본 발명 화합물 (I)은, 카르복실산 또는 그 반응성 유도체인 (1)로 표시되는 화합물과 아민 유도체 (2)를 amid화 반응에 첨가함으로써 제조할 수 있다.

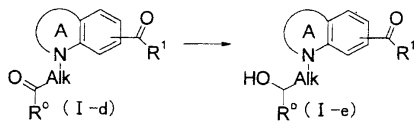
<210> 원료 화합물 (1)에 있어서, L<sup>1</sup>이 -OH인 유리 카르복실산을 사용하는 경우에는, 화합물 (1)과 아민 유도체 (2)를 축합제의 존재하에 탈수 축합시키는 방법이 이용된다. 이 경우, 축합제로서는 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드(WSC), 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(HBTU), 디페닐인산아지드(DPPA), 옥시염화인 등, 경우에 따라서는 추가로 첨가제(예를 들면, N-히드록시숙신이미드(HONSu) 또는 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt) 등)를 사용하는 것이 바람직하다.

<211> 반응은 화합물 (1)과 아민 유도체 (2)를 등량 또는 1개를 과잉량 사용하고, 축합제를 카르복실산에 대하여 등량 또는 과잉량 사용하여 행해진다. 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌 등의 방향족 탄화수소류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로포름 등의 할로겐화 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란(THF), 디옥산 또는 디메톡시에탄(DME) 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세트산에틸, 아세토니트릴 또는 물 등의 반응에 불활성인 용매 중, 또는 이들의 혼합액 중, 냉각하 내지 가열하에 바람직하게는 -20 ℃ 내지 60 ℃에서 행할 수 있다.

<212> 원료 화합물 (1)에 있어서 L<sup>1</sup>이 이탈기인 화합물, 즉 카르복실산의 반응성 유도체를 사용하는 경우에는, 카르복실산의 반응성 유도체로서 산 할로겐화물(산 클로라이드 또는 산 브로마이드 등), 산 무수물(탄산페닐, p-톨루엔술폰산 또는 이소발레르산 등과의 혼합 산 무수물 또는 대칭 산 무수물), 활성 에스테르(니트로기 또는 불소 원자 등의 전자 흡인기로 치환될 수도 있는 페놀, HOBt, HONsu 등을 사용하여 제조할 수 있는 에스테르), 저급 알킬에스테르 등을 사용할 수 있다. 이들 반응성 유도체는 모두 카르복실산으로부터 당업자가 자명한 반응을 이용하여 제조할 수 있다.

<213> 반응은 화합물 (1)과 아민 유도체 (2)를 등량 또는 1개를 과잉량 사용하여, 방향족 탄화수소류, 할로겐화 탄화수소류, 에테르류, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세트산에틸, 아세트니트릴 또는 물 등의 반응에 불활성인 용매 중, 또는 이들의 혼합액 중 냉각하 내지 가열하에 바람직하게는 -20 °C 내지 60 °C에서 행할 수 있다. 또한, 반응성 유도체로서 저급 알킬에스테르를 사용하는 경우에는, 반응을 실온하 내지 가열하에 행하는 것이 바람직하다. 반응성 유도체의 종류에 따라서는 염기(트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 피리딘 또는 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘 등의 유기 염기류 또는 탄산수소나트륨 등의 무기 염기 등)의 존재하에 반응시키는 것이 반응을 원활히 진행시키는 데에 있어서 유리한 경우가 있다. 피리딘은 용매를 겸할 수도 있다.

<214> (제2 제조 방법 A)



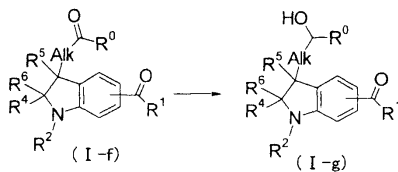
<215>

<216> (식 중, Alk는 저급 알킬렌을 나타내고, 이하 동일함)

<217> 본 발명 화합물 (I) 중, 화학식 (I-e)로 표시되는 화합물은 화학식 (I-d)로 표시되는 본 발명 화합물을 환원 반응에 첨가함으로써 제조할 수 있다.

<218> 반응은, 화합물 (I-d)를 등량 또는 과잉량의 환원제로 처리함으로써 행해진다. 환원제로서는, 수소화붕소나트륨 또는 디이소부틸알루미늄히드ريد 등의 히드ريد 환원제, 또는 문헌 [Richard C. Larock 저, "Comprehensive Organic Transformations"(1989년, VCH Publishers, Inc.)]에 기재된 환원제가 사용된다. 반응은 방향족 탄화수소류, 에테르류, DMF, DMSO, 알코올류(메탄올, 에탄올 등) 또는 물 등의 반응에 불활성인 용매 중, 또는 이들의 혼합액 중 냉각하 내지 가열하에 바람직하게는 -20 °C 내지 실온에서 행할 수 있다.

<219> (제2 제조 방법 B)

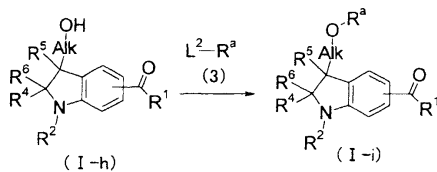


<220>

<221> 본 발명 화합물 (I) 중, 화학식 (I-g)로 표시되는 화합물은 화학식 (I-f)로 표시되는 본 발명 화합물을 환원 반응에 첨가함으로써 제조할 수 있다.

<222> 반응은, 제2 제조 방법 A와 동일하게 하여 행할 수 있다.

<223> (제3 제조 방법 A)



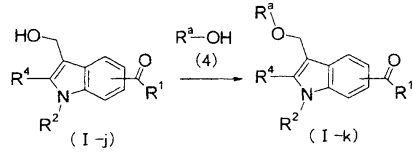
<224>

<225> (식 중, L<sup>2</sup>는 할로겐, -O-메탄술폰닐 또는 -O-p-톨루엔술폰닐 등의 이탈기를, R<sup>a</sup>는 저급 알킬을 나타내고, 이하 동일함)

<226> 본 발명 화합물 (I) 중, 화학식 (I-i)로 표시되는 화합물은 화학식 (I-h)로 표시되는 본 발명 화합물을 염기(예

를 들면 탄산칼륨, 칼륨 t-부톡시드, 수소화나트륨, 산화은 등)의 존재하에, 화학식 (3)으로 표시되는 다양한 알킬화제(예를 들면, 알킬할라이드나 알킬술폰산에스테르 등)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응은, 예를 들면 문헌 [일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(마루젠)"(제4판, 20권, 1992년, p.187)] 등에 기재된 방법을 적용할 수 있다.

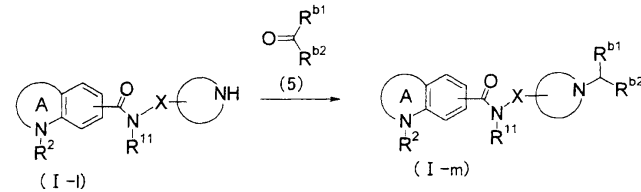
<227> (제3 제조 방법 B)



<228> 본 발명 화합물 (I) 중, 화학식 (I-k)로 표시되는 화합물은 화학식 (I-j)로 표시되는 본 발명 화합물을 산(예를 들면 염산, 황산, 트리플루오로아세트산, 트리플루오로보란이나 삼염화알루미늄 등의 루이스산)의 존재하에, 화학식 4로 표시되는 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<229> 반응은 화합물 (I-j)와 화합물 (4)를 등량 또는 1개를 과잉량 사용하고, 산을 촉매량 내지 과잉량 사용하여 행해진다. 방향족 탄화수소류, 할로겐화 탄화수소류, 에테르류, DMF, DMSO, 아세트산에틸 또는 아세토니트릴 등의 반응에 불활성인 용매 중, 또는 이들의 혼합액 중 냉각하 내지 가열하에 행할 수 있다.

<230> (제4 제조 방법 A)



<231> (식 중, X는 결합 또는 저급 알킬렌을, R<sup>b1</sup> 및 R<sup>b2</sup>는 -H, 아릴 또는 -OR<sup>0</sup>, -N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, 시클로알킬, 아릴, -O-아릴

또는 헤테로환기로 치환될 수도 있는 저급 알킬을,  는 질소 함유 헤테로환을 나타내고, 이하 동일함)

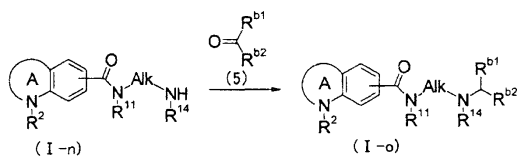
<232> 본 발명 화합물 (I) 중, 화학식 (I-m)으로 표시되는 화합물은 화학식 (I-l)로 표시되는 본 발명 화합물과 화학식 (5)로 표시되는 화합물을 환원적 아미노화 반응에 첨가함으로써 제조할 수 있다.

<233> 반응은 우선 화합물 (I-l)과 화합물 (5)를 등량 또는 1개를 과잉량 사용하여, 방향족 탄화수소류, 할로겐화 탄화수소류, 에테르류, 아세트산에틸 또는 아세토니트릴 등의 반응에 불활성인 용매 중, 또는 이들의 혼합액 중 냉각하 내지 가열하에 교반하여 탈수 축합을 행한다. 이어서, 반응계에 수소화시아노붕소나트륨, 수소화트리아세톡시붕소나트륨, 수소화붕소나트륨 또는 포름산 등의 환원제를 첨가하고, 냉각하 내지 가열하에 교반하여 환원 반응을 행한다. 산(예를 들면 티타늄테트라이소프로폭시드 등의 루이스산, 아세트산 또는 p-톨루엔술폰산 등)의 존재하에 반응시키는 것이 반응을 원활히 진행시키는 데에 있어서 유리한 경우가 있다. 상술한 환원에 대해서는, 수소 분위기하 또는 포름산암모늄 등의 수소 공여제 존재하에 팔라듐(Pd), 또는 백금(Pt) 등의 금속 촉매를 사용하여 상기 반응에 불활성인 용매 중 접촉 수소 환원함으로써도 행해진다.

<234> 환원제의 첨가 시기는 화합물 (I-l) 및 화합물 (5)의 혼합 직후에 첨가할 수도 있고, 시간을 두고 첨가할 수도 있다.

<235> 이상의 환원적 아미노화 반응에 대해서는, 예를 들면 문헌 [일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(마루젠)"(제4판, 20권, 1992년, p.300)]에 상세히 기재되어 있으며, 이것을 참고로 실시할 수 있다.

<236> (제4 제조 방법 B)



<237> (I-n)

(I-o)



<240> 본 발명 화합물 (I) 중, 화학식 (I-o)로 표시되는 화합물은 화학식 (I-n)으로 표시되는 화합물과 화학식 5로 표시되는 화합물을 환원적 아미노화 반응에 첨가함으로써 제조할 수 있다.

<241> 반응은 제4 제조 방법 A와 동일하게 하여 행할 수 있다.

<242> (제5 제조 방법, 기타 제조 방법)

<243> 다양한 관능기, 예를 들면 아미노기, 카르복실기, 아미드기, 히드록실기, 알킬아미노기, 알콕시 등을 갖는 본 발명 화합물은, 대응하는 니트로기, 에스테르기, 카르복실기, 아미노기, 히드록실기 등을 갖는 본 발명 화합물을 원료로서, 당업자에게 있어서 자명한 방법 또는 이들 변법을 이용함으로써 용이하게 합성할 수 있다. 예를 들면, 이하의 반응에 의해 제조할 수 있다.

<244> 5-a: 환원 (1)

<245> 니트로기를 갖는 화합물을 환원함으로써, 아미노기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다. 예를 들면 팔라듐-탄소, 라니-니켈 등을 촉매로 한 수소 첨가 반응을 이용하여 반응을 행할 수 있다.

<246> 5-b: 환원 (2)

<247> 에스테르기를 갖는 화합물을 환원함으로써, 히드록시알킬기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다. 예를 들면 수소화리튬알루미늄, 수소화붕소나트륨 등을 환원제로서 사용하여 반응을 행할 수 있다.

<248> 5-c: 가수분해

<249> 에스테르기를 갖는 화합물을 가수분해함으로써, 카르복실기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다. 예를 들면, 상기 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis"]에 기재된 탈보호 반응에 준하여 행할 수 있다.

<250> 5-d: 아미드화

<251> 카르복실기 또는 아미노기를 갖는 화합물을 아미드화함으로써, 아미드기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다. 상기 제1 제조 방법에 준하여 행할 수 있다.

<252> 5-e: N-알킬화

<253> 아미노기를 갖는 화합물을 알킬화함으로써, 알킬아미노기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다. 알킬화 반응으로서는, 다양한 알킬화제(예를 들면, 알킬할라이드나 알킬술포산에스테르 등)를 사용하여 통상법에 의해 반응시킬 수 있다. 또한, 아미노기를 갖는 화합물은, 카르보닐 화합물과 환원적 아미노화에 의해 알킬아미노기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다. 아미노기의 알킬화는, 예를 들면 상기 제4 제조 방법에 기재된 방법, 문헌 [일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(20권) 유기 합성 2", 제4판, 마루젠, 1992년, p.300] 등에 기재된 방법을 적용할 수 있다.

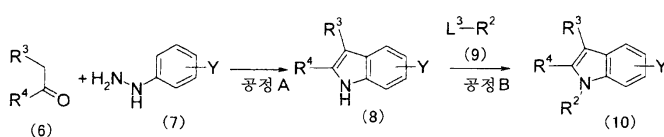
<254> 5-f: O-알킬화

<255> 히드록실기를 갖는 화합물을 알킬화함으로써, 알콕시기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다. 알킬화 반응으로서는, 다양한 알킬화제(예를 들면, 알킬할라이드나 알킬술포산에스테르 등)를 사용하여 통상법에 의해 반응시킬 수 있다. 예를 들면, 상기 제3 제조 방법 A 및 제3 제조 방법 B에 기재된 방법 및 문헌 [일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(마루젠)"(제4판, 20권, 1992년, p.187)] 등에 기재된 방법에 의해 실시할 수 있다.

<256> [원료 화합물의 제조]

<257> (원료 합성 1)

<258> 본 발명 화합물 (I)의 제조에 사용하는 원료 화합물은, 예를 들면 하기의 방법, 공지된 방법 또는 그 변법을 이용하여 제조할 수 있다.



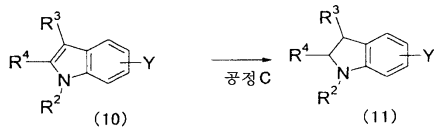
<259>

<260> (식 중, L<sup>3</sup>은 -OH 또는 할로젠, -O-메탄술포닐 또는 -O-p-톨루엔술포닐 등의 이탈기를, Y는 -CO<sub>2</sub>R<sup>p</sup>, ≡CN 등의

-CO<sub>2</sub>H로 변환할 수 있는 기를, R<sup>P</sup>는 저급 알킬 또는 벤질 등의 보호기를 나타내고, 이하 동일함)

<261> 공정 A의 인돌환의 형성 반응은, 예를 들면 문헌 [Chem. Rev., 63, 373-401(1963)] 등에 기재된 방법에 의해 실시할 수 있다. 또한, 인돌환의 형성 반응시 용매로서 알코올류를, 원료로서 화합물 (7)의 Y가 -CO<sub>2</sub>H인 화합물을 사용하여, 인돌환의 형성 반응, 에스테르화 반응을 동시에 행할 수도 있다. 공정 B의 N-알킬화 반응 또는 N-아릴화 반응은, 예를 들면 문헌 [일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(마루젠)"(제4판, 20권, 1992년, p.284)] 등에 기재된 방법에 의해 실시할 수 있다. 또한, N-알킬화 반응에 있어서 L<sup>3</sup>이 -OH인 경우에는, (시아노메틸렌)트리부틸포스포란 또는 (시아노메틸렌)트리메틸포스포란을 사용하여, 방향족 탄화수소류, 에테르류 등의 반응에 불활성인 용매 중, 또는 이들의 혼합액 중 냉각하 내지 가열하에 행할 수도 있다.

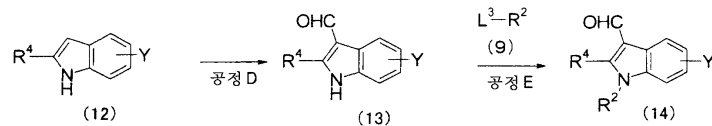
<262> (원료 합성 2)



<263>

<264> 공정 C의 인돌환의 환원 반응은, 예를 들면 문헌 [일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(마루젠)"(제4판, 26권, 1992년, p.197)] 등에 기재된 방법에 의해 실시할 수 있다.

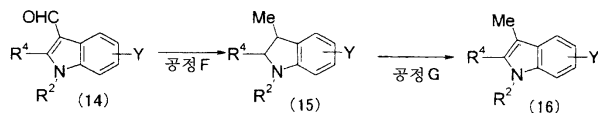
<265> (원료 합성 3)



<266>

<267> 공정 D의 포르밀화 반응은, 예를 들면 문헌 [일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(마루젠)"(제4판, 21권, 1991년, p.106)] 등에 기재된 방법에 의해 실시할 수 있다. 공정 E의 N-알킬화 또는 N-아릴화 반응은, 원료 합성 제1 공정 B의 방법에 준하여 행할 수 있다.

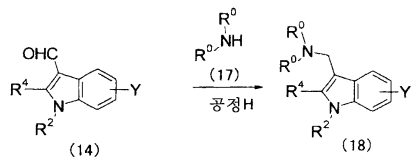
<268> (원료 합성 4)



<269>

<270> 공정 F의 인돌환 및 알데히드의 환원은 원료 합성 2에 준하여 행할 수 있다. 공정 G의 산화 반응은, 예를 들면 문헌 [일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(마루젠)"(제4판, 23권, 1991년, p.346)] 등에 기재된 방법에 의해 실시할 수 있다.

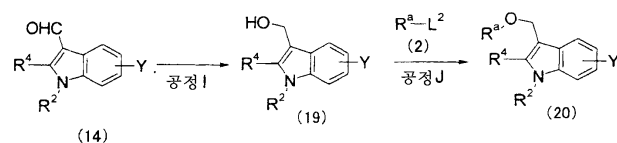
<271> (원료 합성 5)



<272>

<273> 공정 H의 환원적 아미노화 반응은 제4 제조 방법 A에 준하여 행할 수 있다.

<274> (원료 합성 6)



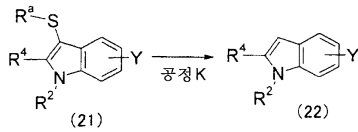
<275>

<276> 공정 I의 알데히드의 환원 반응은, 예를 들면 문헌 [일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(마루젠)"(제4판, 20권,



1992년, p.1)] 등에 기재된 방법에 의해 실시할 수 있다. 공정 J의 0-알킬화 반응은, 예를 들면 문헌 [일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(마루젠)"(제4판, 20권, 1992년, p.187)] 등에 기재된 방법에 의해 실시할 수 있다.

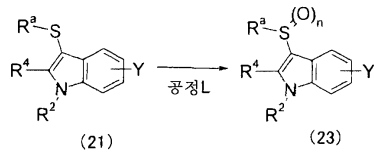
<277> (원료 합성 7)



<278>

<279> 공정 K의 탈술페닐 반응은, 문헌 [J. Am. Chem. Soc., 95, 590-592(1973), J. Org. Chem., 59(21), 6372-6377(1994)] 등에 기재된 방법에 의해 실시할 수 있다.

<280> (원료 합성 8)

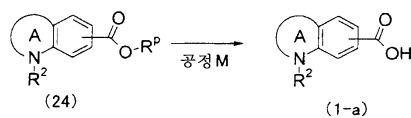


<281>

<282> (식 중, n은 1 또는 2를 나타내고, 이하 동일함)

<283> 공정 L의 술페이드의 산화 반응은, 예를 들면 문헌 [일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(마루젠)"(제4판, 23권, 1991년, p.276), 일본 화학회 편찬 "실험 화학 강좌(마루젠)"(제4판, 24권, 1992년, p.350)] 등에 기재된 방법에 의해 실시할 수 있다.

<284> (원료 합성 9)



<285>

<286> 공정 M의 탈보호 반응은, 예를 들면 상기 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis"]에 기재된 방법에 준하여 실시할 수 있다.

<287> (원료 합성 10)



<288>

<289> 공정 N의 시아노기의 가수분해 반응은, 당업자가 통상적으로 이용하는 시아노기의 가수분해 반응을 이용할 수 있다. 예를 들면 알코올, 물 등의 용매 중, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등을 사용하여 가수분해할 수 있다.

<290> 이와 같이 하여 제조된 화합물 (I)은, 유리 화합물, 그의 염 또는 수화물 등 각종 용매화물로서 단리, 정제할 수 있다. 염은 통상적인 조염(造鹽) 처리에 첨가함으로써 제조할 수 있다. 단리·정제는 추출, 농축, 증류 제거, 결정화, 여과, 재결정, 각종 크로마토그래피 등의 통상적인 화학 조작을 적용하여 행해진다.

<291> 각종 이성체는 이성체간의 물리 화학적인 성질의 차를 이용하여 통상법에 의해 단리할 수 있다. 예를 들면 광학 이성체는, 라세미 화합물을 광학 활성인 유기산(타르타르산 등)과의 디아스테레오머염으로 유도한 후 분별 재결정하는 방법, 또는 키랄 충전제를 사용한 칼럼 크로마토그래피 등의 방법에 의해 각각 분리 정제할 수 있다. 또한, 광학 활성 화합물은 적절한 광학 활성 화합물을 원료로서 사용함으로써 제조할 수도 있다. 또한, 디아스테레오머의 혼합물에 대해서도, 분별 결정화 또는 크로마토그래피 등에 의해 분리할 수 있다.

<292> 본 발명 화합물 또는 그의 염의 1종 또는 2종 이상을 유효 성분으로서 함유하는 제제는, 통상적으로 제제화에 사용되는 담체나 부형제, 기타 첨가제를 사용하여 제조된다. 투여는 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 산제, 액제 등에 의한 경구 투여, 또는 정맥 주사, 근육 주사 등의 주사제, 좌제, 경피제, 경피제 또는 흡입제 등에 의한 비경구 투여 중 어느 하나의 형태일 수 있다. 투여량은 증상, 투여 대상의 연령, 성별 등을 고려하여 각각의 경우에 따라 적절하게 결정되지만, 통상적으로 경구 투여의 경우 성인 1일당 0.001 mg/kg 내지 100 mg/kg 정도

이고, 이것을 1회 또는 2 내지 4회로 나누어 투여한다. 또한, 정맥 투여되는 경우에는, 통상적으로 성인 1회당 0.0001 mg/kg 내지 10 mg/kg의 범위에서 1일 1회 내지 복수회 투여한다. 또한, 경피 투여의 경우, 통상적으로 성인 1회당 0.0001 mg/kg 내지 10 mg/kg의 범위에서 1일 1회 내지 복수회 투여한다. 또한, 흡입의 경우에는, 통상적으로 성인 1회당 0.0001 mg/kg 내지 1 mg/kg의 범위에서 1일 1회 내지 복수회 투여한다.

<293> 본 발명에 따른 경구 투여를 위한 고체 조성물로서는, 정제, 산제, 과립제 등이 사용된다. 이러한 고체 조성물에 있어서는, 하나 또는 그 이상의 활성 물질이 1개 이상의 불활성인 부형제, 예를 들면 젓당, 만니톨, 포도당, 히드록시프로필셀룰로오스, 미결정 셀룰로오스, 전분, 폴리비닐피롤리돈, 메타규산알루미늄산마그네슘 등과 혼합된다. 조성물은 통상법에 따라 불활성인 첨가제, 예를 들면 스테아르산마그네슘 등의 활택제나 카르복시메틸스타치나트륨 등의 붕괴제, 용해 보조제를 함유할 수도 있다. 정제 또는 환제는 필요에 따라 당의 또는 위용성 또는 장용성 코팅제로 피막할 수도 있다.

<294> 경구 투여를 위한 액체 조성물은, 약제적으로 허용되는 유제, 액제, 현탁제, 시럽제, 엘릭시르제 등을 포함하며, 일반적으로 사용되는 불활성인 용제, 예를 들면 정제수, 에탄올을 포함한다. 이 조성물은 불활성인 용제 이외에 가용화제, 습윤제, 현탁화제와 같은 보조제, 감미제, 교미제, 방향제, 방부제를 함유할 수도 있다.

<295> 비경구 투여를 위한 주사제는, 무균의 수성 또는 비수성의 액제, 현탁제, 유제를 포함한다. 수성의 용제에는, 예를 들면 주사용 증류수 및 생리 식염수가 포함된다. 비수성의 용제로서는, 예를 들면 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브유와 같은 식물유, 에탄올과 같은 알코올류, 폴리소르베이트 80(공식명) 등이 있다. 이러한 조성물은 추가로 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제, 용해 보조제를 포함할 수도 있다. 이들은 예를 들면 박테리아 보류 필터를 통과시키는 여과, 살균제의 배합 또는 조사에 의해 무균화된다. 또한, 이들은 무균의 고체 조성물을 제조하고, 사용 전에 무균수 또는 무균의 주사용 용매에 용해, 현탁하여 사용할 수도 있다.

<296> 흡입제나 경피제 등의 경점막제는 고체, 액체, 반고체상인 것이 사용되며, 종래 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, 락토오스나 전분과 같은 부형제나, pH 조정제, 방부제, 계면활성제, 활택제, 안정제나 증점제 등이 적절하게 첨가될 수도 있다. 투여는 적당한 흡입 또는 취송(吹送)을 위한 디바이스를 사용할 수 있다. 예를 들면, 계량 투여 흡입 디바이스 등의 공지된 디바이스나 분무기를 사용하여, 화합물을 단독으로 또는 처방된 혼합물의 분말로서, 또는 의약적으로 허용할 수 있는 담체와 조합하여 용액 또는 현탁액으로서 투여할 수 있다. 건조 분말 흡입기 등은, 단회 또는 다수회의 투여용인 것일 수도 있고, 건조 분말 또는 분말 함유 캡슐을 이용할 수 있다. 또는 적당한 구출제, 예를 들면 클로로플루오로알칸, 히드로플루오로알칸 또는 이산화탄소 등의 바람직한 기체를 사용한 가압 에어졸 스프레이 등의 형태일 수도 있다.

<297> (시험 방법)

<298> 본 발명 화합물 (I)의 효과는 이하의 약리 시험에 의해 확인되었다.

<299> 시험 방법 (1) 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 결합 실험

<300> (i) 막 표품 조정

<301> 배양한 인간 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 발현 HEK293-EBNA 세포를 인산 완충액(PBS)(-)으로 세정하였다. PBS(-) 존재하에 스크레이퍼로 세포를 박리하고, 원심 처리(1,000 rpm, 10분, 4 °C)에 의해 세포를 회수하였다. 5 mM 트리스-염산(Tris-HCl)(pH 7.4) 완충액 존재하에 균질기(등록 상표: 폴리트론(Polytron)(PAA 10-TS))로 균질화하고, 원심 처리(40,000 x g, 10분, 4 °C)하였다. 50 mM Tris-HCl(pH 7.4) 완충액 존재하에 글라스-테플론(등록 상표) 균질기로 현탁시켰다. 원심 처리(40,000 x g, 10분, 4 °C)를 행하고, 50 mM Tris-HCl(pH 7.4)중에 현탁하여, -80 °C에서 보존하였다.

<302> (ii) 수용체 결합 실험

<303> 50 mM Tris-HCl, 4 mM CaCl<sub>2</sub>(pH 7.4) 완충액, 인간 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 발현 HEK293-EBNA 세포막 표품, 라디오리간드 [<sup>3</sup>H]메슬레르긴(Mesulergine)(3.1 TBq/mmol;) 또는 [<sup>3</sup>H]세로토닌(5-히드록시트립타민)(3.7 TBq/mmol;)을 포함하는 총량 500 μl를 25 °C에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 화합물을 100 % 디메틸설폭시드(DMSO)에 용해하고, 각 농도로 희석하였다. 비특이적 결합은, 1 μM 리탄세린(ritanserin) 존재하에서의 결합량으로 하고, 전체 결합량으로부터 비특이적 결합량을 뺀 것을 특이적 결합량으로 하였다. 50 mM Tris-HCl 완충액(pH 7.4) 4 ml를 첨가하고, GF/B 유리 필터로 감압 여과하여, 필터를 동일한 완충액으로 세정(4 ml×3)하였다. 유리 필터

를 5 ml의 액체 신틸레이터(상품명: 아쿠아솔(Aquasol)-2)에 침지하여, 액체 섬광 계수기로 방사능량을 측정하였다. 수용체 결합을 50 % 저해하는 화합물 농도, IC<sub>50</sub>값은, 통계 해석 소프트웨어(등록 상표: SAS(ver. 6.11))를 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 구하고, 수용체에 대한 친화성을 나타내는 Ki값은, 쉹 앤드 프루소프(Cheng&Prussoff)의 식;  $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / [K_d])$  ([L]: 리간드 농도, [Kd]:해리 상수)를 이용하여 산출하였다. 결과를 하기 표 1에 나타낸다. Ex는 후술하는 실시예 화합물 번호를 나타낸다.

**표 1**

Ex	Ki(nM)
10	2.7
24	0.24
102	0.12
103	0.12
104	0.088
156	3.4
226	0.19
236	0.29
237	0.22
238	0.24

<304>

시험 방법 (2) 5-HT<sub>7</sub> 수용체 결합 실험

<305>

(i) 막 표품 조정

<306>

배양한 인간 5-HT<sub>7</sub> 수용체 발현 CHO 세포를 PBS(-)로 세정하였다. PBS(-) 존재하에 스크레이퍼로 세포를 박리하고, 원심 처리(1,000 rpm, 10분, 4 °C)에 의해 세포를 회수하였다. 5 mM Tris-HCl(pH 7.4) 완충액 존재하에 균질기(등록 상표: 폴리트론(PTA 10-TS))로 균질화하고, 원심 처리(40,000 x g, 10분, 4 °C)하였다. 50 mM Tris-HCl(pH 7.4) 완충액 존재하에 글라스-테플론(등록 상표) 균질기로 현탁시켰다. 원심 처리(40,000 x g, 10분, 4 °C)를 행하고, 50 mM Tris-HCl(pH 7.4) 중에 현탁하여, -80 °C에서 보존하였다.

<307>

<308>

(ii) 수용체 결합 실험

<309>

50 mM Tris-HCl, 4 mM CaCl<sub>2</sub>(pH 7.4) 완충액, 인간 5-HT<sub>7</sub> 수용체 발현 CHO 세포막 표품, 라디오리간드 [<sup>3</sup>H]5-HT(3.40 TBq/mmol)를 포함하는 총량 500 μl를 25 °C에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 화합물을 100 % DMSO에 용해하고, 각 농도로 희석하였다. 비특이적 결합은 10 μM 메테르골린(metergoline) 존재하에서의 결합량으로 하고, 전체 결합량으로부터 비특이적 결합량을 뺀 것을 특이적 결합량으로 하였다. 50 mM Tris-HCl 완충액(pH 7.4) 4 ml를 첨가하고, GF/B 유리 필터로 감압 여과하여, 필터를 동일한 완충액으로 세정(4 ml×3)하였다. 유리 필터를 5 ml의 액체 신틸레이터(아쿠아솔-2)에 침지하여, 액체 섬광 계수기로 방사능량을 측정하였다. 수용체 결합을 50 % 저해하는 화합물 농도, IC<sub>50</sub>값은 SAS(ver. 6.11)를 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 구하고, 수용체에 대한 친화성을 나타내는 Ki값은 쉹 앤드 프루소프의 식;  $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / [K_d])$  ([L]: 리간드 농도, [Kd]: 해리 상수)를 이용하여 산출하였다. 결과를 하기 표 2에 나타낸다.

**표 2**

Ex	Ki(nM)
10	2.8
24	0.66
102	0.36
103	1.3
104	1.3
156	3.4
226	4.3
236	2.6
237	4.9
238	8.0

<310>

시험 방법 (3) 다른 수용체에 대한 친화성

<311>

<312>

5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, α<sub>1</sub>, M<sub>1</sub> 및 D<sub>2</sub> 수용체로의 친화성은, 공지된 방법("Journal of Neurochemistry", (영국), 1986년, 제47권, p.529-540; "Molecular Pharmacology", (미국), 1982년, 제21

권, p.301-314; "European Journal of Pharmacology", (네덜란드), 1985년, 제106권, p.539-546; "The Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics", (미국), 1992년, 제263권, p.1127-1132; "British Journal of Pharmacology", (영국), 1993년, 제109권, p.618-624; "Molecular Pharmacology", (미국), 1993년, 제43권, p.320-327; "Molecular Pharmacology", (미국), 1989년, 제35권, p.324-330; "Cellular and Molecular Neurobiology", (독일), 1988년, 제8권, p.181-191; 또는 "European Journal of Pharmacology", (네덜란드), 1988년, 제173권, p.177-182)을 이용하여 확인할 수 있다.

- <313> 또한, 하기 시험 방법 (4)에 기재한 RS-127445(2-아미노-4-(4-플루오로나프토-1-일)-6-이소프로필피리미딘; 제조법은 W097/44326 참조) 및 SB-269970(R)-3-(2-(2-(4-메틸피페리딘-1-일)에틸)피롤리딘-1-술포닐)페놀; 제조법은 국제 공개 제97/48681호 공보 참조)의 각 수용체로의 친화성은 공지되어 있으며, RS-127445에 대해서는, 예를 들면 문헌 ["British Journal of Pharmacology", (영국), 1999년, 제127권, p.1075-1082]로부터, 해당 화합물의 5-HT<sub>2B</sub> 수용체로의 pKi는 9.5이고, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, α<sub>1</sub>, M<sub>1</sub> 및 D<sub>2</sub> 수용체 등에 대하여 1000배 이상 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 선택적이라고 보고되어 있다. 또한, SB-269970에 대해서는, 예를 들면 문헌 ["Journal of Medicinal Chemistry"), (미국), 2000년, 제43권, p.342-345]에 의해, 해당 화합물의 5-HT<sub>2B</sub> 수용체로의 pKi는 8.9이고, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, α<sub>1</sub> 및 D<sub>2</sub> 수용체 등에 대하여 250배 이상 5-HT<sub>7</sub> 수용체 선택적이라고 보고되어 있다.
- <314> 시험 방법 (4) 구속 스트레스 부하시의 변 배출에 대한 억제 효과
- <315> 본 발명 화합물 (I)의 IBS 치료 효과는 래트에 구속 스트레스를 부하하고, 배변량을 측정하는 시험법을 이용하여 평가하였다("The Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics", (미국), 1992년, 제261권, p.297-303 참조). 본 시험은 설사형 IBS 치료약인 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항약이 유효성을 나타낸다고 알려져 있는 동물 모델이다.
- <316> 시험법
- <317> 웅성 위스타 래트(체중 250 내지 320 g, 각 군 10마리)에 피검약을 투여하고, 30분 내지 3 시간 후에 구속 스트레스를 부하하였다. 구속 스트레스 부하에는 구속 케이지(상품명: KN-468, 폭 265 mm×세로 95 mm×높이 200 mm, 나쓰메 세이사꾸쇼, 도쿄)를 사용하여, 스트레스 부하 후 1 시간의 배변 개수를 계산하였다.
- <318> 도 1에 도시한 바와 같이, 5-HT<sub>2B</sub> 선택적 길항 화합물인 RS-127445는, 10 mg/kg의 투여량을 경구 투여(p.o.)한 경우(투여 30분 후 구속 스트레스를 부하)에도 변 배출의 억제 작용을 나타내지 않았다.
- <319> 또한, 도 2에 도시한 바와 같이, 5-HT<sub>7</sub> 선택적 길항 화합물인 SB-269970도 10 mg/kg(p.o.)의 투여량을 투여한 경우(투여 30분 후 구속 스트레스를 부하) 변 배출의 억제 작용을 나타내지 않았다.
- <320> 한편, 도 3에 도시한 바와 같이, RS-127445 및 SB-269970의 양 화합물을 동시에 투여한 경우, 상승적인 효과가 얻어진다는 것을 알 수 있었다. 즉, 도 1 및 도 2에 도시된 바와 같이, RS-127445 및 SB-269970은, 각각 단독으로는 10 mg/kg(p.o.)의 투여량을 투여한 경우에도 작용을 나타내지 않았지만, 양 화합물을 동시에 투여한 경우, 1 mg/kg(p.o.)의 투여량(투여 30분 후 구속 스트레스를 부하)으로부터 유의한 억제 작용을 나타낸다는 것이 분명해졌다.
- <321> 이상의 결과로부터, 본 발명 화합물은 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 길항 작용 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 길항 작용을 겸비함으로써, 1개의 선택적 수용체 길항약에 비해 우수한 IBS의 병태 개선 효과를 나타내는 것을 기대할 수 있다.
- <322> 이 효과는, 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 길항 작용과 5-HT<sub>7</sub> 수용체 길항 작용을 겸비하는 본 발명 화합물을 사용하여도 동일하였다.
- <323> 도 4에 도시한 바와 같이 실시예 화합물 226을 투여한 경우, 1 mg/kg(p.o.)의 투여량(투여 1 시간 후 구속 스트레스를 부하)으로부터 유의한 억제 작용을 나타내었다.
- <324> 도 5에 도시한 바와 같이 실시예 화합물 236을 투여한 경우, 0.3 mg/kg(p.o.)의 투여량(투여 3 시간 후 구속 스트레스를 부하)으로부터 유의한 억제 작용을 나타내었다.
- <325> 도 6에 도시한 바와 같이 실시예 화합물 103을 투여한 경우, 1 mg/kg(p.o.)의 투여량(투여 1 시간 후 구속 스트레스를 부하)으로부터 유의한 억제 작용을 나타내었다.

<326> 도 7에 도시한 바와 같이 실시예 화합물 244를 투여한 경우, 3 mg/kg(p.o.)의 투여량(투여 1 시간 후 구속 스트레스를 부하)으로부터 유의한 억제 작용을 나타내었다.

<327> 상기한 각 시험의 결과, 본 발명 화합물은 5-HT<sub>2B</sub> 수용체 길항 작용 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 저해 작용을 갖는다는 것이 확인되었다. 이로부터, IBS의 치료제 및 편두통의 예방제로서 유용하다는 것이 분명하다.

**실시예**

<328> 이하, 본 발명 화합물의 제조예를 나타내어 본 발명 화합물의 제조 방법을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다. 또한, 본 발명 화합물의 원료 화합물에는 신규 화합물도 포함되어 있으며, 이들 화합물의 제조 방법을 참고예로서 설명한다.

<329> 또한, 참고예, 실시예 및 후술하는 표 중의 기호는 이하의 의미를 나타낸다(이하 동일). REx: 참고예 번호, Ex: 실시예 번호, Str: 구조식, Dat: 물리학적 데이터 FAB: FAB-MS(POS)(특별히 언급하지 않는 한 M<sup>+</sup>+1), ESI: ESI-MS(POS)(특별히 언급하지 않는 한 M<sup>+</sup>+1); NMR: <sup>1</sup>H-NMR에 있어서의 특징적인 피크의 δ (ppm), Sal: 염(공란 또는 비기재는 자유체인 것을 나타내고, 산 성분의 앞 숫자는 물비를 나타내고, 예를 들면 2HCl이 기재되어 있는 경우, 그 화합물이 이염산염이라는 것을 나타냄), Me: 메틸, Et: 에틸, nPr: 노르말프로필, iPr: 이소프로필, iBu: 이소부틸, tBu: tert-부틸, iPen: 이소펜틸, cPen: 시클로펜틸, cHex: 시클로헥실, Ph: 페닐, Bn: 벤질, null: 비치환. 치환기의 앞 숫자는 치환 위치를 나타내고, 예를 들면 5-F는 5-플루오로를 나타낸다. RSyn 및 Syn: 제조 방법(숫자는, 각각 그 번호를 참고예 번호, 실시예 번호로서 갖는 화합물과 마찬가지로, 대응하는 원료를 사용하여 제조한 것을 나타내고, 숫자가 복수 기재되어 있는 경우에는, 순차 대응하는 제조 방법을 이용하여 제조한 것을 나타냄).

<330> 제조예 1

<331> 4-히드라지노벤조산 5.00 g을 에탄올 50 ml에 현탁하고, 3-펜타논 5.6 ml, 황산 2.7 ml를 첨가하고, 85 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 감압하에 에탄올을 증류 제거한 후, 빙냉하에 잔사에 물을 첨가하고, 동일한 온도에서 30분간 교반하였다. 생성된 고체를 여과 취출한 후, 물로 세정하여 갈색 고체의 2-에틸-3-메틸-1H-인돌-5-카르복실산에틸 6.34 g을 얻었다.

<332> 제조예 2

<333> 2-에틸-3-메틸-1H-인돌-5-카르복실산에틸 500 mg을 N,N-디메틸포름아미드 10 ml에 용해하고, 빙냉하에 수소화나트륨(오일 중 55 % 분산) 113 mg을 첨가하여 실온에서 30분간 교반한 후, 빙냉하에 1-(브로모메틸)-4-플루오로벤젠 490 mg을 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 아세트산에틸로 희석하여 물 및 포화 식염수로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨 무수물로 건조한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:20-1:0)로 정제하여, 담갈색 유상의 2-에틸-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸-1H-인돌-5-카르복실산에틸 587 mg을 얻었다.

<334> 제조예 3

<335> 2-에틸-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸-1H-인돌-5-카르복실산에틸 587 mg을 에탄올 10.5 ml에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액 3.5 ml를 첨가하여 80 °C에서 밤새 교반하였다. 빙냉하에 1 M 염산, 물을 첨가하고, pH 1로 1 시간 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과 취출하여 담도색 고체의 2-에틸-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸-1H-인돌-5-카르복실산 498 mg을 얻었다.

<336> 제조예 4

<337> 2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복실산에틸 500 mg을 톨루엔 24 ml에 용해하고, 실온에서 3-티에닐메탄올 0.39 ml 및 시아노메틸렌트리-N-부틸포스포란 1.00 g을 첨가하여 110 °C에서 밤새 교반하였다. 반응액에 3-티에닐메탄올 0.39 ml 및 시아노메틸렌트리-N-부틸포스포란 1.00 g을 추가하고, 110 °C에서 8 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:20-1:10)로 정제하여, 황색 고체의 2,3-디메틸-1-(3-티에닐메틸)-1H-인돌-5-카르복실산에틸 378 mg을 얻었다.

<338> 제조예 5

<339> 2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복실산에틸 211 mg을 톨루엔 10 ml에 용해하고, 실온에서 2-페닐에탄올 0.232 ml 및



시아노메틸렌트리메틸포스포란 224 mg을 첨가하여 100 °C에서 17 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:49-1:9)로 정제하여, 무색 유상의 2,3-디메틸-1-(2-페닐에틸)-1H-인돌-5-카르복실산에틸 107 mg을 얻었다.

<340> 제조예 6

<341> 1-벤질-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복실산에틸 460 mg을 트리플루오로아세트산 15 ml에 용해하고, 실온에서 트리에틸실란 1.19 ml를 첨가하여 50 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증류 제거한 후 아세트산에틸을 첨가하고, 1 M 수산화나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정한 후, 황산나트륨 무수물로 건조하였다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:30-1:20)로 정제하여, 박황색 액체의 1-벤질-2,3-디메틸인돌린-5-카르복실산에틸 437 mg을 얻었다.

<342> 제조예 7

<343> 염화포스포릴 1.28 ml를 냉각하에 N,N-디메틸포름아미드 8 ml에 적하하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 이 용액에 1H-인돌-5-카르복실산메틸 2.00 g의 N,N-디메틸포름아미드 용액 8 ml를 냉각하에 적하하고, 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 빙냉하에 물 50 ml를 첨가하고, 추가로 탄산칼륨을 pH 12가 될 때까지 첨가하며, 생성된 고체를 여과 취출하여 물로 세정한 후, 감압하에 가열 건조하여 연한 갈색 고체의 3-포르밀-1H-인돌-5-카르복실산메틸 2.19 g을 얻었다.

<344> 제조예 8

<345> 2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복실산에틸 234 mg을 톨루엔 1 ml에 용해하고, 실온에서 요오드벤젠 0.145 ml, 요오드화구리(I) 10 mg, 인산삼칼륨 480 mg 및 트랜스-1,2-시클로헥산디아민 26 ml를 첨가하고, 100 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸:헥산=1:4)로 정제하여, 무색 유상의 2,3-디메틸-1-페닐-1H-인돌-5-카르복실산에틸 79 mg을 얻었다.

<346> 제조예 9

<347> 3-포르밀-1H-인돌-5-카르복실산메틸 350 mg을 메탄올 10 ml에 현탁하고, 0 °C에서 수소화붕소나트륨 90 mg을 첨가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 용매를 증류 제거한 후, 아세트산에틸, 물을 첨가하고, 아세트산에틸층을 물, 포화 식염수로 세정한 후 황산나트륨 무수물로 건조하였다. 감압하에 용매를 증류 제거하여, 무색 고체의 3-(히드록시메틸)-1H-인돌-5-카르복실산메틸 337 mg을 얻었다.

<348> 제조예 10

<349> 3-(히드록시메틸)-1H-인돌-5-카르복실산메틸 327 mg을 아세트오니트릴 9 ml에 용해하고, 산화은 385 mg, 요오드화메틸 3.6 ml를 첨가하여 80 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 추가로 산화은 385 mg을 첨가하고, 80 °C에서 밤새 교반하였다. 추가로 산화은 385 mg, 요오드화메틸 3.6 ml를 첨가하고, 80 °C에서 9 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후 불용물을 제거하고, 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:6-1:5-1:4)로 정제하여, 박황색 고체의 3-(메톡시메틸)-1H-인돌-5-카르복실산메틸 143 mg을 얻었다.

<350> 제조예 11

<351> 1-벤질-3-포르밀-1H-인돌-5-카르복실산메틸 500 mg을 트리플루오로아세트산 17 ml에 용해하고, 0 °C에서 트리에틸실란 2.70 ml를 첨가하여 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 증류 제거한 후 아세트산에틸을 첨가하고, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정한 후, 황산나트륨 무수물로 건조하였다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=:1:30-1:20)로 정제하여, 박황색 액체의 1-벤질-3-메틸인돌린-5-카르복실산메틸 433 mg을 얻었다.

<352> 제조예 12

<353> 문헌 [J. Org. Chem., 61, 2594(1996)]에 기재된 방법에 따라 행하였다.

<354> 1-벤질-3-메틸인돌린-5-카르복실산메틸 269 mg을 tert-부틸메틸에테르 10 ml에 용해하고, o-클로라닐 235 mg을 첨가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 아세트산에틸로 희석하고, 1 M 수산화나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정한 후, 황산나트륨 무수물로 건조하였다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래

피(아세트산에틸:헥산=1:30-1:20-1:10)로 정제하여, 무색 고체의 1-벤질-3-메틸-1H-인돌-5-카르복실산메틸 433 mg을 얻었다.

<355> 제조예 13

<356> 1-벤질-2-메틸-3-(메틸티오)-1H-인돌-5-카르복실산에틸 500 mg을 라니-니켈의 에탄올 용액 15 ml에 첨가하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 라니-니켈의 에탄올 용액을 원료가 소실될 때까지 추가하였다. 라니-니켈을 제거하고, 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:10-1:7-1:5)로 정제하여, 무색 고체의 1-벤질-2-메틸-1H-인돌-5-카르복실산에틸 426 mg을 얻었다.

<357> 제조예 14

<358> 3-포르밀-1H-인돌-5-카르복실산메틸 400 mg을 디클로로메탄 14 ml에 용해하고, 디메틸아민 염산염 167 mg, 트리 에틸아민 0.29 ml, 아세트산 0.16 ml를 순차적으로 첨가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 용액에 0 °C에서 트리아세톡시수소화붕소나트륨 1.45 g을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 0 °C에서 물을 첨가하고, 추가로 1 M 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH 8로 조정 한 후, 아세트산에틸로 추출하고, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정한 후 황산나트륨 무수물로 건조하였다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(크로마토렉스(등록 상표), 아세트산에틸:클로로포름-1:30-1:20)로 정제 하여, 박황색 고체의 1-벤질-3-[(디메틸아미노)메틸]-1H-인돌-5-카르복실산메틸 413 mg을 얻었다.

<359> 제조예 15

<360> 1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-3-(메틸티오)-1H-인돌-5-카르복실산에틸 300 mg을 클로로포름 3 ml에 용해하고, 빙 냉하에 3-클로로과벤조산 203 mg을 첨가하여 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수 소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하여 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 황산나트륨 무수물 로 건조하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올: 헥산=1:0:1-1:0:0-100:1:0-50:1:0-30:1:0)로 정제하여, 무색 고체의 1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-3-(메틸술폰닐)-1H-인돌-5-카르복실산에틸 279 mg을 얻었다.

<361> 제조예 16

<362> 1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-3-(메틸티오)-1H-인돌-5-카르복실산에틸 300 mg을 클로로포름 3 ml에 용해하고, 빙 냉하에 3-클로로과벤조산 483 mg을 첨가하여 동일한 온도에서 30분간, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 액에 10 % 아황산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출한 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수 용액 및 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨 무수물로 건조하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산:클로로포름=0.2:1:1-0.3:1:1-0.4:1:1)로 정제하여, 연한 녹 색 고체의 1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-3-(메틸술폰닐)-1H-인돌-5-카르복실산에틸 285 mg을 얻었다.

<363> 제조예 17

<364> 냉수하에 N,N-디메틸포름아미드 7 ml에 옥시염화인 1.3 ml를 내온 10 내지 20 °C에서 첨가하고, 실온에서 15분 간 교반하였다. 이 용액에 냉수하에 2-메틸-1H-인돌-5-카르보니트릴의 N,N-디메틸포름아미드 용액 9 mg을 내온 10 내지 20 °C에서 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 0 °C에서 물 64 ml를 첨가하고, 탄산칼륨으로 pH 8로 조정하여, 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출한 후, 물로 세정하고, 80 °C에서 감 압 건조하여 담황색 고체의 3-포르밀-2-메틸-1H-인돌-5-카르보니트릴 1.73 g을 얻었다.

<365> 제조예 18

<366> 1-(4-플루오로벤질)-3-(히드록시메틸)-2-메틸-1H-인돌-5-카르보니트릴 500 mg을 메탄올 5 ml에 현탁하고, 4 M 염화수소/1,4-디옥산 1.3 ml를 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 8 M 수산화칼륨 수용액 1.1 ml를 첨가하고, 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 에탄올 32 ml에 용해하고, 8 M 수산화칼륨 수용액 6.4 ml를 첨가하 여 100 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 0 °C에서 6 M 염산, 1 M 염산을 사용하여 pH 2로 하고, 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과 취출하여 물로 세정한 후, 90 °C에서 감압 건조하여, 분홍색 고체 의 1-(4-플루오로벤질)-3-(메톡시메틸)-2-메틸-1H-인돌-5-카르복실산 607 mg을 얻었다.

<367> 제조예 19

<368> 2-메틸-1H-인돌-5-카르보니트릴 500 mg을 디클로로메탄 5 ml에 용해하고, 0 °C에서 1 M 사염화주석(디클로로메 탄 용액) 27.0 ml를 적하하여 0 °C에서 10분간 교반한 후, 0 °C에서 염화아세트 0.27 ml를 적하하고, 실온에서

밤새 교반하였다. 0 °C에서 2 M 수산화나트륨 수용액 25 ml를 첨가하여 pH 12로 하고, 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 20 % 메탄올-클로로포름 혼합 용매로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하여 황산나트륨 무수물로 건조한 후, 용매를 감압 증류 제거하여, 베이지색 고체의 3-아세틸-2-메틸-1H-인돌-5-카르보닐트릴 607 mg을 얻었다.

<369> 제조예 20

<370> 1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카르복실산메틸 1.33 g을 에탄올 30 ml에 현탁하고, 1 M 수산화나트륨 수용액 15 ml를 첨가하여 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 1 M 염산 15 ml를 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하고, 석출된 고체를 여과 취출하여 무색 고체의 1-(4-플루오로벤질)-2-메틸-1H-벤조이미다졸-5-카르복실산 1.139 g을 얻었다.

<371> 상기 제조예 1 내지 20의 방법과 동일하게 하여, 후술하는 표 3 내지 14에 나타난 제조예 화합물 21 내지 102를 각각 대응하는 원료를 사용하여 제조하였다. 후술하는 표 3 내지 14에 제조예 화합물의 구조 및 물리학적 데이터를 나타낸다.

<372> 실시예 1

<373> 2,3-디메틸-1-(3-티에닐메틸)-1H-인돌-5-카르복실산 134 mg, 1,1'-카르보닐디이미다졸 152 mg을 N,N-디메틸포름아미드 5 ml에 용해하고, 50 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 구아니딘탄산염 212 mg을 첨가하여 실온에서 4일간 교반하였다. 용매를 증류 제거한 후 물을 첨가하고, 석출된 고체를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(크로마토텍스(등록 상표), 메탄올:클로로포름:물=100:1:0.1:-50:1:0.1-30:1:0.1-20:1:0.1)로 정제하여, 무색 고체의 N-(디아미노메틸렌)-2,3-디메틸-1-(3-티에닐메틸)-1H-인돌-5-카르복사미드 130 mg을 얻었다. 이 생성물을 에탄올 1.5 ml에 현탁하고, 4 M 염화수소/아세트산에틸 0.15 ml를 첨가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과 취출한 후, 에탄올로 세정하여 연한 갈색 고체의 N-(디아미노메틸렌)-2,3-디메틸-1-(3-티에닐메틸)-1H-인돌-5-카르복사미드 염산염 124 mg을 얻었다.

<374> 실시예 2

<375> 1-벤질-N-(디아미노메틸렌)-3-포르밀-1H-인돌-5-카르복사미드 415 mg을 메탄올 15 ml에 현탁하고, 0 °C에서 수소화붕소나트륨 98 mg을 첨가하여 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증류 제거한 후 물을 첨가하고, 석출된 고체를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(크로마토텍스(등록 상표), 메탄올:클로로포름:물=50:1:0.1-30:1:0.1-20:1:0.1-10:1:0.1)로 정제하고, 얻어진 생성물을 메탄올/물로 결정화하여, 연한 분홍색 고체의 1-벤질-N-(디아미노메틸렌)-3-히드록시메틸-1H-인돌-5-카르복사미드 325 mg을 얻었다.

<376> 실시예 3

<377> 2-에틸-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸-1H-인돌-5-카르복실산 250 mg, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염 231 mg 및 1-히드록시벤조트리아졸 54 mg을 N,N-디메틸포름아미드 8 ml에 용해한 후, N,N-디메틸-1,2-에탄디아민 106 mg을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 클로로포름으로 희석한 후, 1 M 수산화나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨 무수물로 건조하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올:28 % 암모니아수=100:1:0.1-50:1:0.1-30:1:0.1)로 정제하여, 무색 유상의 N-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-에틸-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸-1H-인돌-5-카르복사미드 257 mg을 얻었다. 이 생성물을 아세트니트릴 2.5 ml에 80 °C에서 용해하고, 옥살산 67 mg을 첨가하여 80 °C에서 10분간 교반한 후, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과 취출한 후, 아세트니트릴로 세정하여 연한 보라색 고체의 N-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-에틸-1-(4-플루오로벤질)-3-메틸-1H-인돌-5-카르복사미드옥살산염 236 mg을 얻었다.

<378> 실시예 4

<379> 1-벤질-N-(디아미노메틸렌)-3-포르밀-1H-인돌-5-카르복사미드 219 mg을 메탄올 10 ml에 현탁하고, 0 °C에서 수소화붕소나트륨 69 mg을 첨가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 증류 제거한 후 물을 첨가하고, 석출된 고체를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(크로마토텍스(등록 상표), 메탄올:클로로포름:물=50:1:0.1-30:1:0.1-20:1:0.1-10:1:0.1)로 정제하고, 얻어진 생성물을 에탄올 7 ml에 현탁하고, 4 M 염화수소/아세트산에틸 0.34 ml를 첨가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과 취출한 후, 에탄올로 세정하여 감압하에 건조하였다. 이 고체를 N,N-디메틸포름아미드 2 ml에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액으로 pH 9로 한 후 용매를 증류 제거하고, 물을 첨가하고, 석출된 고체를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(크로마토텍스(등록



상표), 메탄올:클로로포름:물=100:1:0.1-50:1:0.1-30:1:0.1-20:1:0.1)로 정제하고, 얻어진 생성물을 에탄올/물로 결정화하여 무색 고체의 1-벤질-N-(디아미노메틸렌)-3-에톡시메틸-1H-인돌-5-카르복사미드 213 mg을 얻었다.

<380> 실시예 5

<381> tert-부틸 3-([1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-일]카르보닐)아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 775 mg을 아세트산에틸 3.2 ml에 용해하고, 4 M 염화수소/아세트산에틸 2.1 ml를 첨가하여 실온에서 15분간 교반한 후, 메탄올 2 ml를 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 고체를 여과 취출하고, 아세트산에틸/메탄올 (3/1)로 세정하여, 연한 분홍색 고체의 1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-N-피롤리딘-3-일-1H-인돌-5-카르복사미드 염산염 479 mg을 얻었다.

<382> 실시예 6

<383> 1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-N-피롤리딘-3-일-1H-인돌-5-카르복사미드 염산염 317 mg을 디클로로메탄 8 ml에 현탁하고, 트리에틸아민 0.11 ml 및 포름알데히드(37 % 수용액) 0.13 ml를 첨가한 후, 빙냉하에 수소화트리아세톡시붕소나트륨 836 mg을 첨가하여 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응액에 1 M 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 클로로포름으로 추출한 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산나트륨 무수물로 건조하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올:28 % 암모니아수=100:1:0.1-50:1:0.1-30:1:0.1-20:1:0.1)로 정제하여, 무색 고체의 1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌-5-카르복사미드 279 mg을 얻었다. 이 생성물을 에탄올 2 ml에 현탁하고, 4 M 염화수소-아세트산에틸 0.27 ml를 첨가하여 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 아세톤 2 ml에 용해하여 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과 취출한 후, 아세톤으로 세정하여 연한 분홍색 고체의 1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-N-(1-메틸피롤리딘-3-일)-1H-인돌-5-카르복사미드 염산염 261 mg을 얻었다.

<384> 실시예 7

<385> 1-벤질-3-[(디메틸아미노)메틸]-1H-인돌-5-카르복실산메틸 403 mg을 에탄올 7.5 ml에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액 2.5 ml를 첨가하여 80 °C에서 밤새 교반하였다. 감압하에 에탄올을 증류 제거한 후, 빙냉하에 1 M 염산 2.5 ml를 첨가하고, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 잔사를 N,N-디메틸포름아미드 12 ml에 용해하고, 1,1'-카르보닐디이미다졸 405 mg을 첨가하여 50 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 구아니딘탄산염 563 mg을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 감압하에 용매를 증류 제거하고, 빙냉하에 물을 첨가하여 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(크로마토텍스(등록 상표), 메탄올:클로로포름:물=50:1:0.1-30:1:0.1-20:1:0.1-10:1:0.1)로 정제하여, 무색 고체의 1-벤질-N-(디아미노메틸렌)-3-[(디메틸아미노)메틸]-1H-인돌-5-카르복사미드 266 mg을 얻었다. 이 생성물을 에탄올 2.5 ml에 현탁하고, 4 M 염화수소/아세트산에틸 0.48 ml를 첨가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 아세트산에틸 7.5 ml를 첨가하여 실온에서 30분간 교반한 후, 석출된 고체를 여과 취출하고, 아세트산에틸:메탄올=3:1의 혼합 용액으로 세정하여, 연한 분홍색 고체의 1-벤질-N-(디아미노메틸렌)-3-[(디메틸아미노)메틸]-1H-인돌-5-카르복사미드 이염산염 289 mg을 얻었다.

<386> 실시예 8

<387> 2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복실산에틸 10.9 mg을 N,N-디메틸포름아미드 0.300 ml에 용해하고, 수소화나트륨(오일 중 60 % 분산) 2.0 mg을 첨가하여 실온에서 30분간 교반한 후, 1-(브로모메틸)-2-플루오로벤젠 6.3 mg을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 감압하에 용매 증류 제거하고, 잔사를 테트라히드로푸란 0.50 ml 및 메탄올 0.50 ml의 혼합 용매에 용해하고, 1 M 수산화나트륨 수용액 0.50 ml를 첨가하여 60 °C에서 밤새 교반하였다. 실온에서 반응액에 1 M 염산 수용액을 첨가하여 수층을 산성으로 한 후, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하에 증류 제거한 후, 잔사에 1,1'-카르보닐비스-1H-이미다졸 12 mg의 N,N-디메틸포름아미드 0.60 ml 용액을 첨가하고, 50 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 반응액에 실온에서 수소화나트륨(오일 중 60 % 분산) 10 mg의 N,N-디메틸포름아미드 0.400 ml 용액에 구아니딘 염산염 26 mg을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반한 용액을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 감압하에 용매 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 분취 고속 액체 크로마토그래피(아세토니트릴/0.1 % 트리플루오로아세트산 수용액)로 정제하여, N-(디아미노메틸렌)-1-(2-플루오로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드 9.5 mg을 얻었다.

<388> 실시예 9

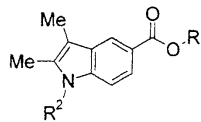
<389> 1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복실산 8.9 mg, N,N-디메틸프로판-1,3-디아민 3.1 mg, 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt) 4.1 mg 및 트리에틸아민0.0083 ml를 N,N-디메틸포름아미드 1.0 ml에 용해하고, PS-카르보디이미드(PS-Carbodiimide)(아르고노트 테크놀로지사, 미국) 100 mg을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 실온에서 MP-카르보네이트(MP-Carbonate)(아르고노트 테크놀로지사, 미국) 50 mg 및 PS-이소시아네이트(PS-Isocyanate)(아르고노트 테크놀로지사, 미국) 50 mg을 첨가하여 동안 4 시간 교반하여, 반응액을 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 N-[3-(디메틸아미노)프로필]-1-(4-플루오로벤질)-2,3-디메틸-1H-인돌-5-카르복사미드 9.5 mg을 얻었다.

<390> 실시예 10

<391> 1-(4-플루오로-벤질)-2-메톡시-1H-벤조이미다졸-5-카르복실산 200 mg, 1,1'-카르보닐디이미다졸 130 mg을 N,N-디메틸포름아미드 5 ml에 용해하고, 50 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 구아니딘탄산염 144 mg을 첨가하여 50 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증류 제거한 후 물을 첨가하고, 석출된 고체를 아세트산에틸 5 ml에 현탁하였다. 빙냉하에 4 M 염화수소/아세트산에틸 5 ml를 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 잔사를 2-프로판올-/물로 재결정하여, 무색 고체의 N-[1-(4-플루오로-벤질)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조이미다졸-5-카르보닐]-구아니딘 염산염 126 mg을 얻었다.

<392> 상기 실시예 1 내지 10의 방법과 동일하게 하여, 후술하는 표 15 내지 41에 나타낸 실시예 화합물 11 내지 252를 각각 대응하는 원료를 사용하여 제조하였다. 후술하는 표 15 내지 41에 실시예 화합물의 구조 및 물리학적 데이터를 나타낸다.


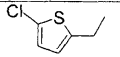
표 3



REx	RSyn	R <sup>2</sup>	R	Dat
21	4	iPr	Et	FAB : 260
22	3		H	FAB : 232
23	2		Et	FAB : 316
24	3	tBuC(O)CH <sub>2</sub> -	H	FAB : 288
8	8	Ph	Et	ESI : 293
25	3		H	FAB : 266
26	2		Et	ESI : 326
27	3		H	ESI : 298
28	2		Et	FAB : 309
29	3		H	FAB : 281
30	2		Et	FAB : 309
31	3		H	FAB : 281
32	2		Et	FAB : 309
33	3		H	FAB : 281
34	4		Et	FAB : 298
35	3		H	FAB : 270
36	4		Et	FAB : 298
37	3		H	FAB : 270
38	4		Et	FAB : 314
39	3		H	FAB : 286
4	4		Et	FAB : 314
40	3		H	FAB : 286
41	4	cHexCH <sub>2</sub> -	Et	FAB : 314
42	3		H	FAB : 286
43	2		Et	FAB : 302
44	3		H	FAB : 274
45	4		Et	FAB : 302
46	3		H	FAB : 274
47	2		Et	FAB : 316
48	3		H	FAB : 288

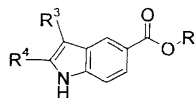
<393>

표 4

49	4		Et	FAB : 302
50	3		H	FAB : 274
5	5	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	FAB : 322
51	3		H	FAB : 294
52	2		Et	FAB : 348
53	3		H	FAB : 320

<394>

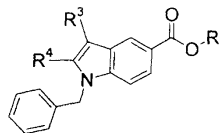
표 5



REx	RSyn	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Dat
7	7	HC(O)-	H	Me	FAB : 204
1	1	Me	Et	Et	FAB : 232

<395>

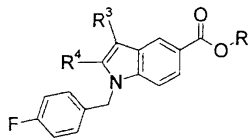
표 6



REx	RSyn	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Dat
54	2	HC(O)-	H	Me	FAB : 294
55	3			H	ESI : 280
9	9	HOCH <sub>2</sub> -	H	Me	FAB(M <sup>+</sup> ) : 295
10	10	MeOCH <sub>2</sub> -	H	Me	FAB(M <sup>+</sup> ) : 309
56	3			H	FAB(M <sup>+</sup> ) : 295
12	12	Me	H	Me	FAB : 280
57	3			H	FAB : 266
14	14	Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -	H	Me	FAB : 323
58	2	MeS-	Me	Et	FAB : 340
59	3			H	FAB : 312
13	13	H	Me	Et	FAB : 294
60	3			H	FAB : 266

<396>

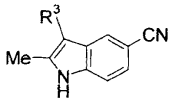
표 7



REx	RSyn	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R	Dat
61	2	MeS-	Me	Et	ESI : 358
62	3			H	FAB : 330
15	15	MeS(O)-	Me	Et	FAB : 374
63	3			H	FAB(M <sup>+</sup> ) : 345
16	16	MeS(O) <sub>2</sub> -	Me	Et	FAB(M <sup>+</sup> ) : 389
64	3			H	FAB(M <sup>+</sup> ) : 361
65	2	Et	Me	Et	FAB : 340
66	3			H	FAB : 312
67	2	nPr	Me	Et	FAB : 354
68	3			H	FAB : 326
69	1,2	iPr	Me	Et	FAB : 354
70	3			H	FAB : 326
2	2	Me	Et	Et	FAB : 340
3	3			H	FAB : 312
71	1,2	Me	nPr	Et	FAB : 354
72	3			H	FAB : 326
73	1,2	Et	Et	Et	FAB : 354
74	3			H	FAB : 326
18	18	MeOCH <sub>2</sub> -	Me	H	FAB(M <sup>+</sup> ) : 327
75	18	MeC(O)-	Me	H	FAB : 326

<397>

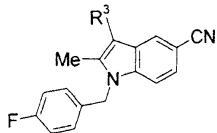
표 8



REx	RSyn	R <sup>3</sup>	Dat
17	17	H	ESI : 184
19	19	H(O)C-	ESI : 198

<398>

표 9



REx	RSyn	R <sup>3</sup>	Dat
76	2	H(O)C-	FAB : 293
77	9	HOCH <sub>2</sub> -	FAB : 295
78	2	MeC(O)-	FAB : 307

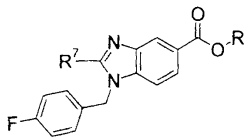
<399>

표 10

REx	RSyn	Str	Dat
11	11		FAB : 282
79	1		FAB : 218
80	2		FAB : 308
81	3		FAB(M <sup>+</sup> ):279
6	6		FAB : 310
82	3		FAB : 282
83	3		FAB : 268

<400>

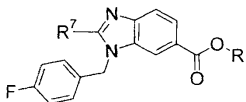
표 11



REx	RSyn	R <sup>1</sup>	R	Dat
84	2	Me	Me	ESI : 299
20	20		H	ESI : 285
85	2	H	Me	ESI : 285
86	20		H	ESI : 271
87	2	MeO-	Me	ESI : 315
88	20		H	ESI : 301
89	2	F <sub>3</sub> C-	Me	ESI : 353
90	20		H	ESI : 339

<401>

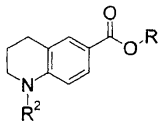
표 12



REx	RSyn	R <sup>1</sup>	R	Dat
91	2	Me	Me	ESI : 299
92	20		H	ESI : 285
93	2	H	Me	ESI : 285
94	20		H	ESI : 271
95	2	MeO-	Me	ESI : 315
96	20		H	ESI : 301

<402>

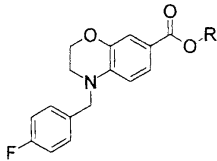
표 13



REx	RSyn	R <sup>2</sup>	R	Dat
97	2	Bn	Me	ESI : 282
98	20		H	ESI : 268
99	2		Me	ESI : 300
100	20		H	ESI : 286

<403>

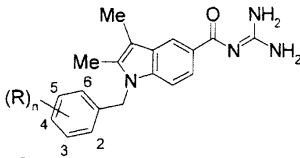
표 14



REx	RSyn	R	Dat
101	2	Me	ESI : 302
102	20	H	ESI : 288

<404>

표 15



Ex	Syn	(R) <sub>n</sub> -	Sal	Dat
11	1	null	HCl	FAB : 321
8	8	2-F		ESI : 339
12	8	2-Cl		ESI : 355
13	8	2-Br		ESI : 399
14	8	2-CF <sub>3</sub>		ESI : 389
15	8	2-Me		ESI : 335
16	8	3-F		ESI : 339
17	8	3-Cl		ESI : 355
18	8	3-Br		ESI : 399
19	8	3-CF <sub>3</sub>		ESI : 389
20	8	3-Me		ESI : 335
21	8	3-OMe		ESI : 351
22	8	3-NO <sub>2</sub>		ESI : 366
23	8	3-Ph		ESI : 397
24	1	4-F	HCl	FAB : 339 NMR : 2.29 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.46 (2H, s), 7.00-7.06 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.83-7.86 (1H, m), 8.45 (2H, brs), 8.54 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.87 (2H, brs), 11.93 (1H, s)
25	8	4-Cl		ESI : 355
26	8	4-Br		ESI : 399
27	8	4-CF <sub>3</sub>		ESI : 389
28	8	4-Me		ESI : 335
29	8	4-iPr		ESI : 363
30	8	4-NO <sub>2</sub>		ESI : 366
31	8	4-S(O) <sub>2</sub> Me		ESI : 399
32	8	4-Ph		ESI : 397
33	8	3,4-diF		ESI : 357
34	8	2,4-diF		ESI : 357
35	8	2,5-diF		ESI : 357
36	8	3,5-diF		ESI : 357
37	8	2,6-diF		ESI : 357

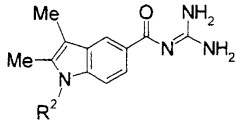
<405>

표 16

38	8	2,3-diF		ESI : 357
39	8	2-F-3-Cl		ESI : 373
40	8	2-Br-5-F		ESI : 417
41	8	2-F-3-Me		ESI : 353
42	8	3,4-diCl		ESI : 389
43	8	3-Cl-5-F		ESI : 373
44	8	3-Me-4-F		ESI : 353
45	8	3-Cl-4-F		ESI : 373

<406>

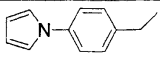
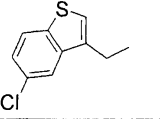
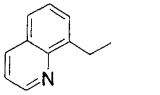
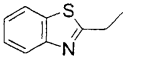
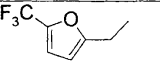
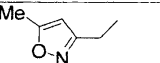
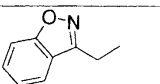
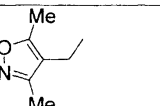
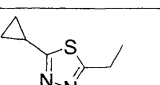
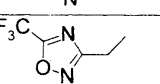
표 17



Ex	Syn	R <sup>2</sup>	Sal	Dat
46	1	H	HCl	ESI : 231
47	1	iPr	HCl	FAB : 273
48	8	Et		ESI : 259
49	8	iBu		ESI : 287
50	8	iPen		ESI : 301
51	1	Ph	HCl	FAB : 307
52	1		HCl	FAB : 315
53	1	cHex-CH <sub>2</sub> -	HCl	FAB : 327
54	1		2HCl	FAB : 322
55	1		2HCl	ESI : 322
56	1		2HCl	ESI : 322
57	1		HCl	FAB : 311
58	1		HCl	FAB : 311
59	1		HCl	FAB : 327
1	1		HCl	FAB : 327
60	1		HCl	FAB : 315
61	1		HCl	FAB : 315
62	1		HCl	FAB : 329
63	8			ESI : 371

<407>

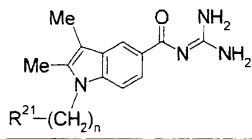
표 18

64	8			ESI : 386
65	8			ESI : 411
66	8			ESI : 372
67	8			ESI : 378
68	8			ESI : 379
69	8			ESI : 326
70	8			ESI : 362
71	8			ESI : 340
72	8			ESI : 369
73	8			ESI : 369
74	8	Ph <sub>2</sub> CH-		ESI : 397
75	8	PhCH(Me)-		ESI : 335
76	2	tBuCH(OH)CH <sub>2</sub> -	HCl	FAB : 331
77	1	tBuC(O)CH <sub>2</sub> -	HCl	FAB : 329
78	8	PhC(O)C(Me) <sub>2</sub> -		ESI : 377

<408>



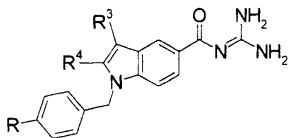
표 19



Ex	Syn	R <sup>21</sup>	n	Sal	Dat
79	8	cHex	2		ESI : 341
80	8	Me <sub>2</sub> N-	2		ESI : 302
81	8	Et <sub>2</sub> N-	2		ESI : 330
82	8	Ph <sub>2</sub> CH-	2		ESI : 425
83	1	Ph	2	HCl	FAB : 335
84	8		3		ESI : 349
85	8		4		ESI : 363
86	8		5		ESI : 377
87	8		2		ESI : 351
88	8	PhO-	3		ESI : 365
89	8		2		ESI : 369
90	8		4		ESI : 409
91	8		4		ESI : 409
92	8		2		ESI : 328
93	8		3		ESI : 338
94	8		2		ESI : 342
95	8		3		ESI : 356
96	8		2		ESI : 344

<409>

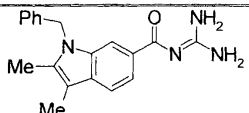
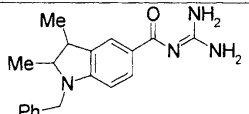
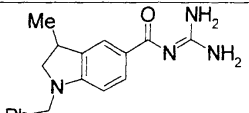
표 20



Ex	Syn	R	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Sal	Dat
97	1	H	HC(O)-	H	HCl	FAB : 321
2	2	H	HOCH <sub>2</sub> -	H	-	FAB : 323
98	1	H	MeOCH <sub>2</sub> -	H		FAB : 337
4	4	H	EtOCH <sub>2</sub> -	H	-	FAB : 351
99	1	H	Me	H	HCl	FAB : 307
7	7	H	Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -	H	2HCl	FAB : 350
100	1	H	H	Me	HCl	FAB : 307
101	1	H	MeS-	Me	HCl	FAB : 353
102	1	F	MeS(O) <sub>2</sub> -	Me	HCl	FAB : 403 NMR : 2.70(3H, s), 3.29(3H, s), 5.63(2H, s), 7.12-7.20(4H, s), 7.82(1H, d, J=8.8Hz), 8.01-8.03(1H, m), 8.48(2H, brs), 8.58(1H, d, J=1.6Hz), 8.72(2H, brs), 11.98(1H, s)
103	1	F	Et	Me	HCl	FAB : 353
104	1	F	MeC(O)-	Me	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 367

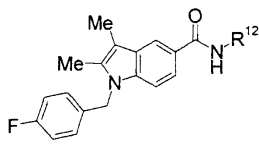
<410>

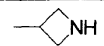
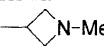
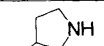
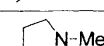
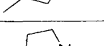
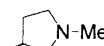
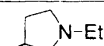
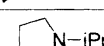
표 21

Ex	Syn	Str	Sal	Dat
105	1		HCl	FAB : 321
106	1		HCl	FAB : 323
107	1		HCl	FAB : 309

<411>

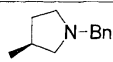
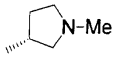
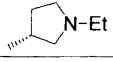
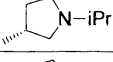
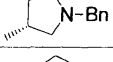
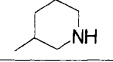
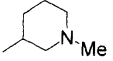
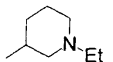
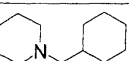
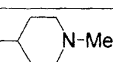
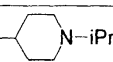
표 22



Ex	Syn	R <sup>12</sup>	Sal	Dat
108	3	-CH <sub>2</sub> C(Me) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 396
109	9	-CH <sub>2</sub> C(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>		ESI : 410
110	9	-CH <sub>2</sub> CH(Ph)NMe <sub>2</sub>		ESI : 444
111	5		HCl	FAB : 352
112	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 366
5	5		HCl	FAB : 366
6	6		HCl	FAB : 380
113	9			ESI : 456
114	3		HCl	FAB : 380 NMR : 2.01-2.35 (7H, m), 2.44-2.53 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.03-3.09 (1H, m), 3.24-3.36 (1H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.72-3.87 (1H, m), 4.55-4.72 (1H, m), 5.42 (2H, s), 6.98-7.01 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.07-8.16 (1H, m), 8.65-8.71 (1H, m), 10.77-10.91 (1H, m)
115	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 394
116	3		HCl	FAB : 408





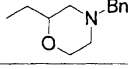


<412>

표 23

117	9			ESI : 456
118	3		HCl	FAB : 380 NMR : 2.04-2.17 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.43-2.53 (1H, m), 2.84-2.88 (3H, m), 3.04-3.09 (1H, m), 3.24-3.37 (1H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 3.68-3.89 (1H, m), 4.54-4.76 (1H, m), 5.41 (2H, s), 6.97-7.01 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.07-8.16 (1H, m), 8.66-8.72 (1H, m), 10.77-11.01 (1H, m)
119	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 394
120	3		HCl	FAB : 408
121	9			ESI : 456
122	5		HCl	FAB : 380
123	6		HCl	FAB : 394
124	9			ESI : 408
125	9			ESI : 476
126	9			ESI : 394
127	9			ESI : 422



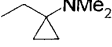
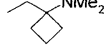
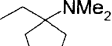
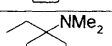
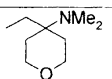
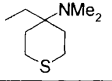
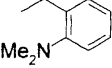
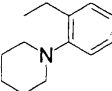
<413>

표 24

128	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 406
129	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 406
130	9			ESI : 422
131	9			ESI : 408
132	9			ESI : 486
133	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 394 NMR : 1.77-1.88(2H, m), 1.91-2.01(1H, m), 2.09-2.17(1H, m), 2.25(3H, s), 2.28(3H, m), 2.87(3H, m), 3.00-3.07(1H, m), 3.47-3.55(2H, m), 3.60-3.69(2H, m), 5.42(2H, s), 6.97-7.01(2H, m), 7.09-7.14(2H, m), 7.43(1H, d, J=8.6Hz), 7.61-7.64(1H, m), 8.07(1H, s), 8.73-8.76(1H, m)
134	9			ESI : 408

<414>

표 25

135	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 394 NMR : 1.78-1.89 (2H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.01-3.08 (1H, m), 3.50-3.56 (2H, m), 3.61-3.70 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.98-7.01 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.74-8.77 (1H, m)
136	9			ESI : 408
137	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 394
138	3		HCl	FAB : 408
139	3		HCl	FAB : 422
140	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 436
141	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 438
142	3		HCl	FAB : 454
143	9			ESI : 430
144	9			ESI : 470

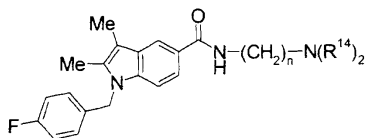
<415>

표 26

145	9		ESI : 485
146	9		ESI : 472
147	9		ESI : 430
148	9		ESI : 498
149	9		ESI : 430
150	9		ESI : 472
151	9		ESI : 486
152	9		ESI : 486
153	9		ESI : 424
154	9		ESI : 437
155	9		ESI : 438

<416>

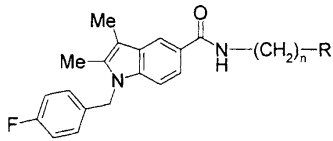
표 27



Ex	Syn	n	-N(R <sup>14</sup> ) <sub>2</sub>	Sal	Dat
156	3	2	-NMe <sub>2</sub>	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 368 NMR : 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.80 (6H, s), 3.20 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.52-3.66 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.94-7.03 (2H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 1.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.56 (1H, t, J = 5.2 Hz)
9	9	3			ESI : 382
157	9	2			ESI : 396
158	9	3	-NEt <sub>2</sub>		ESI : 410
159	9	3	-N(nBu) <sub>2</sub>		ESI : 466
160	9	3	-N(-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>		ESI : 442
161	9	3	-N(Me)Ph		ESI : 444

<417>

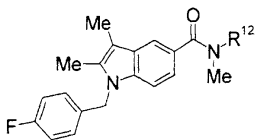
표 28



Ex	Syn	n	R	Dat
162	9	2		ESI : 394
163	9	3		ESI : 408
164	9	4		ESI : 422
165	9	2		ESI : 408
166	9	2		ESI : 408
167	9	2		ESI : 498
168	9	2		ESI : 424
169	9	2		ESI : 410
170	9	3		ESI : 424
171	9	2		ESI : 423
172	9	3		ESI : 437
173	9	2		ESI : 499
174	9	2		ESI : 438
175	9	3		ESI : 436
176	9	3		ESI : 436

<418>

표 29

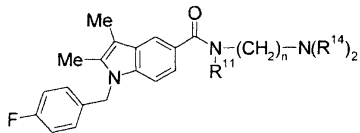


Ex	Syn	R <sup>12</sup>	Sal	Dat
177	6		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 380
178	9			ESI : 394
179	9			ESI : 470
180	9			ESI : 408
181	9			ESI : 422

<419>



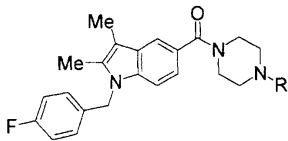
표 30



Ex	Syn	R <sup>11</sup>	n	-N(R <sup>14</sup> ) <sub>2</sub>	Dat
182	9	Me	2	-NMe <sub>2</sub>	ESI : 382
183	9	Me	3		ESI : 396
184	9	Bn	2		ESI : 458
185	9	Me	2	-NEt <sub>2</sub>	ESI : 410
186	9	Me	2	-N(iPr) <sub>2</sub>	ESI : 424

<420>

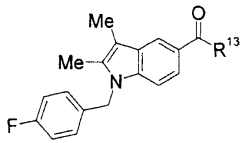
표 31



Ex	Syn	R	Dat
187	9	Me	ESI : 380
188	9	Et	ESI : 394
189	9	iPr	ESI : 408
190	9	iBu	ESI : 422
181	9	cPen	ESI : 434
192	9	cHex	ESI : 448
193	9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	ESI : 437
194	9	Ph	ESI : 442
195	9		ESI : 472
196	9		ESI : 474
197	9		ESI : 474
198	9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	ESI : 470
199	9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	ESI : 484
200	9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ph	ESI : 498
201	9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPh	ESI : 486
202	9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OPh	ESI : 500
203	9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OPh	ESI : 514
204	9	-CH(Ph) <sub>2</sub>	ESI : 532
205	9		ESI : 463
206	9		ESI : 477
207	9		ESI : 477

<421>

표 32



Ex	Syn	R <sup>13</sup>	Dat
208	9		ESI : 394
209	9		ESI : 394
210	9		ESI : 422
211	9		ESI : 434
212	9		ESI : 406
213	9		ESI : 420
214	9		ESI : 406
215	9		ESI : 462
216	9		ESI : 462

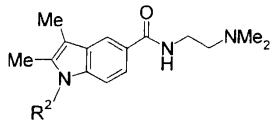
<422>

표 33

217	9		ESI : 448
218	9		ESI : 462
219	9		ESI : 463
220	9		ESI : 394
221	9		ESI : 408
222	9		ESI : 470

<423>

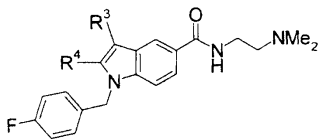
표 34



Ex	Syn	R <sup>2</sup>	Sal	Dat
223	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 356
224	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 390
225	3		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 340

<424>

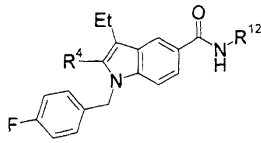
표 35



Ex	Syn	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	Sal	Dat
226	1	Et	Me	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 382 NMR : 1.18(3H, t, J=7.6Hz), 2.73(2H, q, J=7.6Hz), 2.79(6H, s), 3.20(2H, t, J=6.0Hz), 3.61(2H, q, J=6.0Hz), 5.41(2H, s), 6.97-7.00(2H, m), 7.10-7.14(2H, m), 7.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.62(1H, m), 8.09(1H, d, J=1.2Hz), 8.59(1H, t, J=5.6Hz)
227	3	nPr	Me	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 396
228	3	iPr	Me	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 396
229	3	MeS-	Me	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 400
230	3	MeS(O)-	Me	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 416
231	3	MeS(O) <sub>2</sub> -	Me	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 432
3	3	Me	Et	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 382
232	3	Me	nPr	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 396
233	3	Et	Et	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 396
234	9	MeO-CH <sub>2</sub> -	Me		ESI : 398
235	9	MeC(O)-	Me	(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 396

<425>

표 36



Ex	Syn	R <sup>4</sup>	R <sup>12</sup>	Sal	Dat
236	3	Me		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	FAB : 394 NMR : 1.18(3H, t, J=7.6Hz), 2.05-2.13(1H, m), 2.29(3H, s), 2.34-2.43(1H, m), 2.74(2H, q, J=7.6Hz), 2.83(3H, s), 3.23-3.32(2H, m), 3.46-3.56(2H, m), 4.60-4.68(1H, m), 5.41(2H, s), 6.97-7.01(2H, m), 7.09-7.15(2H, m), 7.42(1H, d, J=8.8Hz), 7.60-7.63(1H, m), 8.09(1H, d, J=1.6Hz), 8.63(1H, d, J=6.4Hz)
237	3	Et			FAB : 408 NMR : 1.04(3H, t, J=7.5Hz), 1.22(3H, t, J=7.5Hz), 1.75-1.83(1H, m), 2.11-2.20(1H, m), 2.26(3H, s), 2.37-2.45(2H, m), 2.57-2.63(1H, m), 2.67-2.77(5H, m), 4.38-4.47(1H, m), 5.42(2H, s), 6.93-6.96(2H, m), 7.08-7.13(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.58-7.60(1H, m), 8.10(1H, s), 8.25-8.27(1H, m)
238	3	Me			FAB : 394 NMR : 1.16-1.20(3H, m), 1.75-1.83(1H, m), 2.11-2.20(1H, m), 2.26(3H, s), 2.28(3H, s), 2.38-2.46(2H, m), 2.57-2.63(1H, m), 2.68-2.76(3H, m), 4.38-4.47(1H, m), 5.40(2H, s), 6.97-7.01(2H, m), 7.09-7.14(2H, m), 7.38(1H, d, J=8.6Hz), 7.59-7.61(1H, m), 8.09(1H, d, J=1.2Hz), 8.26(1H, d, J=7.1Hz)

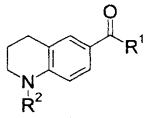
<426>

표 37

Ex	Syn	R <sup>12</sup>	Sal	Dat
239	9		(CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	ESI : 408
240	3			FAB : 394 NMR : 1.18 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.38-2.46 (2H, m), 2.58-2.64 (1H, m), 2.69-2.76 (3H, m), 4.39-4.47 (1H, m), 5.40 (2H, s), 6.97-7.01 (2H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.59-7.61 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 7.1 Hz)

<427>

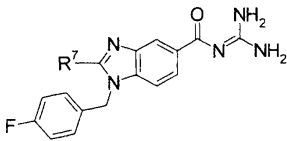
표 38



Ex	Syn	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	Sal	Dat
241	1	Bn		HCl	FAB : 309
242	1			HCl	ESI : 327
243	9	Bn	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	HCl	FAB : 338

<428>

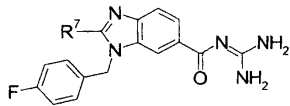
표 39



Ex	Syn	R <sup>7</sup>	Sal	Dat
244	1	Me	2HCl	FAB : 326 NMR : 2.86 (3H, s), 5.73 (2H, s), 7.19-7.25 (2H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.25-8.27 (1H, m), 8.67 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.72 (2H, s), 8.89 (2H, s)
245	1	H	2HCl	FAB : 312
246	1	MeO-		FAB : 342
247	1	F <sub>3</sub> C-		ESI : 380

<429>

표 40



Ex	Syn	R <sup>7</sup>	Sal	Dat
248	1	Me	2HCl	FAB : 326
249	1	H	2HCl	FAB : 312
250	1	MeO-		FAB : 342

<430>

표 41

Ex	Syn	구조	Sal	Dat
251	1		2HCl	ESI : 329
10	10		HCl	FAB : 328
252	10		HCl	FAB : 328

**산업상 이용 가능성**

본 발명 화합물은, 5-HT<sub>2B</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체 모두에 우수한 길항 활성을 갖기 때문에 의약, 특히 IBS의 치료약으로서 유용하다.

**도면의 간단한 설명**

[도 1] 시험 방법 (4)의 래트 구속 스트레스 변 배출 모델에 있어서, RS-127445 투여시의 배변 개수를 측정 한 결과를 나타내는 그래프이다. 1, 3, 10 mg/kg의 각 투여군은 비투여군에 비해 유의차는 관찰되지 않았다 (N=10).

[도 2] 시험 방법 (4)의 래트 구속 스트레스 변 배출 모델에 있어서, SB-269970 투여시의 배변 개수를 측정 한 결과를 나타내는 그래프이다. 1, 3, 10 mg/kg의 각 투여군은 비투여군에 비해 유의차는 관찰되지 않았다 (N=10).

[도 3] 시험 방법 (4)의 래트 구속 스트레스 변 배출 모델에 있어서, RS-127445 및 SB-269970 동시 투여시의 배변 개수를 측정 한 결과를 나타내는 그래프이다. 통계적 검정은 다넷법에 의해 행하며, \*는 유의 수준 5 %, \*\*는 1 %를 나타내고, \*\*\*는 0.1 %를 나타낸다(N=10).

[도 4] 시험 방법 (4)의 래트 구속 스트레스 변 배출 모델에 있어서, 실시예 화합물 226 투여시의 배변 개수를 측정 한 결과를 나타내는 그래프이다. 통계적 검정은 다넷법에 의해 행하며, \*는 유의 수준 5 %, \*\*는 1 %를 나타낸다(N=10).

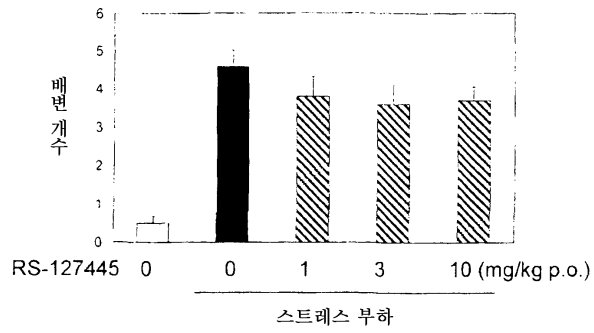
[도 5] 시험 방법 (4)의 래트 구속 스트레스 변 배출 모델에 있어서, 실시예 화합물 236 투여시의 배변 개수를 측정 한 결과를 나타내는 그래프이다. 통계적 검정은 다넷법에 의해 행하며, \*는 유의 수준 5 %, \*\*는 1 %를 나타낸다(N=10).

[도 6] 시험 방법 (4)의 래트 구속 스트레스 변 배출 모델에 있어서, 실시예 화합물 103 투여시의 배변 개수를 측정 한 결과를 나타내는 그래프이다. 통계적 검정은 다넷법에 의해 행하며, \*는 유의 수준 5 %, \*\*\*는 0.1 %를 나타낸다(N=10).

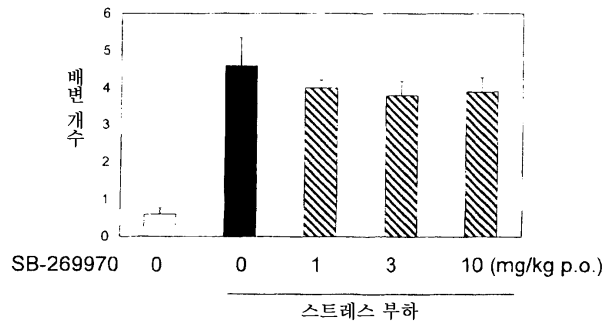
[도 7] 시험 방법 (4)의 래트 구속 스트레스 변 배출 모델에 있어서, 실시예 화합물 244 투여시의 배변 개수를 측정 한 결과를 나타내는 그래프이다. 통계적 검정은 다넷법에 의해 행하며, \*\*는 유의 수준 1 %를 나타낸다 (N=10).

도면

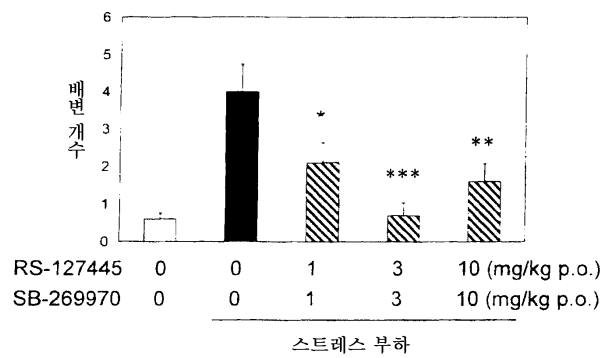
도면1



도면2

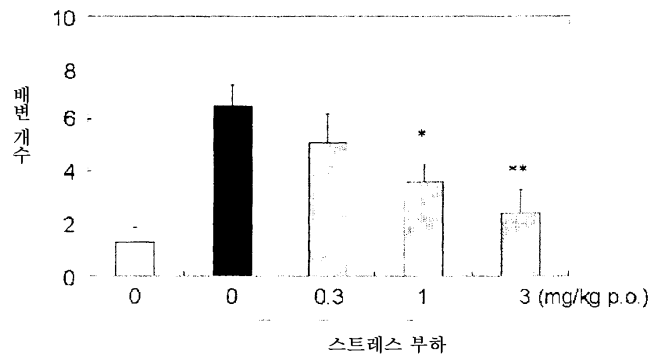


도면3

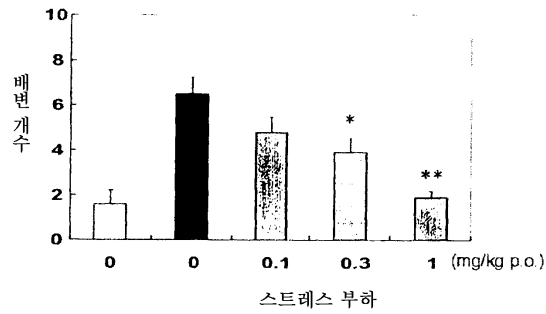




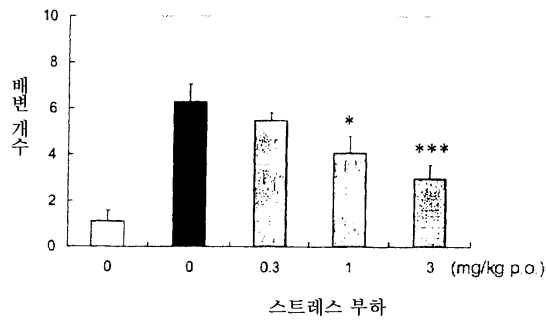
도면4



도면5



도면6



도면7

