(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 401/14

(11) 공개번호 10-2004-0048930
(43) 공개일자 2004년06월10일

(21) 출원번호 10-2004-7004948
(22) 출원일자 2004년04월02일
번역문 제출일자 2004년04월02일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/011282
(87) 국제공개번호 WO 2003/031436
(86) 국제출원출원일자 2002년10월07일
(87) 국제공개일자 2003년04월17일

(30) 우선권주장 MI2001A002060 2001년10월05일 이탈리아(IT)

(71) 출원인 레코르다티 에스에이
스위스연방, 씨에이취-6830 키아소, 피아자 보팔로라 4

(72) 발명자 레오나르디,아메디오
이태리,아이-20154밀라노,16,비아폴리지아노

모타,지아니
이태리,아이-20030바를라씨나,10,비아웅가레띠

리바,카를로
이태리,아이-21100바레쎄,10,비아월더

테스타,로돌포
이태리,아이-20060비그나테,3/8,비아페르티니

코르베트,제프,더블유.
미국,미시간49024,폴티쥐,6427페퍼릿지써클

(74) 대리인 정홍식

심사청구 : 없음

(54) 요로장애 치료 용도를 위한 헤테로시클릭 화합물

요약

구조식(I)의 화합물은 요료장애 치료에 유용하다. 화합물에서, R_1 = H, 할로겐, OH, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, NO_2, 니트로, 페닐, 치환된 페닐, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, NR_3R_4 (R_3 및 R_4 가 H, 알킬, 아실 또는 알콕시카르보닐)로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기; R_2 = H, 알킬로부터 선택된 하나 또는 두개의 치환기; Y = CH_2 또는 결합; Q = CO, CS 또는 SO_2 ; A = 각각은 선택적으로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릭, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴알킬아미노; n은 1 또는 2; X = 구조식 (a), 구조식(b) 및 -N(R_5)-CH_2- (R_5 = H, 메틸, 벤질기; W = 결합, N, CH, CH_2, C(CN) C(OH) 또는 C($COCH_3$)로부터 선택된 아미노 부분(moiety)(W 가 질소 원자 또는 CH, C(CN) C(OH) 또는 C($COCH_3$)기일 때, Z-B기는 W고리원자에 부착되어 있다); X가 (a) 또는 (b)일때, Z = 결합, O, S, CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO 또는 $NHCONHCH_2$ 이고, 그러나 X가 -N(R_5)-CH_2-기일때, Z는 CH_2CH_2 또는 CH_2O기를 나타내고, 또는 Z 및 B 모두는 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-2-일기를 나타내고; 및 B는 각각이 선택적으로 치환될 수 있는 모노시클릭 또는 바이시클릭 아릴기 또는 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로사이클이다.

명세서

기술분야

본 발명은 세로토닌 수용체에 대하여 친화성(affinity)을 갖는 화합물, 그의 약학적 조성물 및 그러한 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

포유동물에서, 배뇨(排尿)(micturition)(배뇨(urination))는 방광(膀胱), 방광의 내부 및 외부 괄약근, 골반저(pelvic floor) 근육 조직의 통합작용과 3가지 레벨(방광 벽 또는 괄약근(sphincter) 그 자체에서, 척수내의 자율신경중추에서, 및 대뇌피질의 제어하에서 뇌간(腦幹)(뇌교(腦橋))내의 뇌교 배뇨 중추(pontine micturition centre, PMC) 레벨에서의 중추신경계내에서)에서의 이들 근육의 신경학적 조절(De Groat, *Neurobiology of Incontinence* , Ciba Foundation Symposium 151 :27, 1990)을 요하는 복잡한 절차이다. 배뇨(排尿)는 천수(sacral spinal cord)로부터 기인된 부교감 자율신경계의 제어하에서, 얽혀있는 평활근(平滑筋) 섬유로 구성된 배뇨근의 수축에 기인한다. 단순한 배뇨반사는 방광으로부터 천수로 흐르는 통증, 온도 및 팽창의 감각신경에 의해 유발된다. 그러나, 방광으로부터의 감각신경로는 PMC에 다다르면서, 반사궁(reflex arc)의 대뇌피질성 억제의 천수억제를 억제시키는 신경자극을 발생시키는 것과 함께, 골반저 및 외부 괄약근의 근육을 이완 시킨다. 마지막으로, 배뇨근은 수축하고 배뇨(voiding)가 일어난다. 하부요로(lower urinary tract) 기능 이상, 예를 들면 배뇨장애(dysuria), 실금(incontinence) 및 유뇨증(enuresis),은 일반적인 사람들에게 보편적인 것이다. 배뇨장애에는 빈뇨(urinary frequency), 야간 빈뇨(nocturia) 및 긴급뇨(urgency)가 포함되고, 방광염(간질성 방광염을 포함하여), 전립선염 또는 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia, BPH)(약 70%의 중년 남성에 영향을 미치는)에 의하거나, 또는 신경학적 장애에 의해 유발될 수 있다. 실금 증후군에는 스트레스성 실금, 긴급뇨 실금, 일출성 요실금(overflow incontinence) 및 복합 실금이 포함된다. 유뇨증은 야간에 또는 수면 중의 소변의 비자발적 배설을 나타낸다.

이전에는, 하부요로 신경근 기능장애(neuromuscular dysfunction)를 치료하기 위해서는 PMC에서도 또한 활성이 있는(Guarneri *et al.* , *Drugs of Today* , 30 :91, 1994) 진경제(spasmolytic drug)(Ruffman, *J. Int. Med. Res.* 16 :317, 1988)인 플라복세이트(flavoxate)와 같은 직접 방광근에 작용하는 화합물, 또는 옥시부티닌(oxybutynin)과 같은 항콜린성 화합물(Andersson, *Drugs* 36 :477, 1988) 및 톨테로딘(tolterodine)(Nilvebrant, *Life Sci.* 68 (22-23): 2549, 2001)을 투여하는 방법을 포함하였다. BPH 치료를 위해 α_1-아드레날린 수용체 길항제를 사용하는 것은 너무나도 보편적이지만, 다른 작용 메카니즘에 기초하고 있다(Lepor, *Urology* , 42 :483, 1993). 그러나, 골반 근육 조직(배뇨근을 포함하여)의 직접억제에 관련된 치료는 원치않는 부작용, 즉 불완전 배뇨(voiding) 또는 조절마비(accommodation paralysis), 심박 급속증(tachycardia) 및 구강건조(Andersson, *Drugs* 35 :477, 1988)와 같은 부작용이 나타날 수 있다. 따라서, 배뇨(排尿) 메카니즘의 정상적인 기능을 복구하는 방식으로 예를 들면 천수반사 및/또는 PMC 억제 경로에 중추신경계를 통하여 영향을 미치는 작용을 하는 화합물을 사용하는 것이 바람직하다 할 것이다. 1-(4-플루오로페닐)-4-(6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진은 WO 98/38194에 글루타민성 길항 활성을 갖는 2-이미노티아졸[2,4,3-일]퀴놀린 합성의 중간체로서 개시되어 있다.

1-페닐-4-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진은 *Indian J. Exp. Biol.* 10 (5): 368-370 (1972)에 α-아드레날린 수용체의 길항제로서 개시되어 있다.

1-아릴-4-[2-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일)-에틸]피페라진 시리즈는 US 3983121에 혈압저하 활성을 갖는 것으로 기술되어 있다.

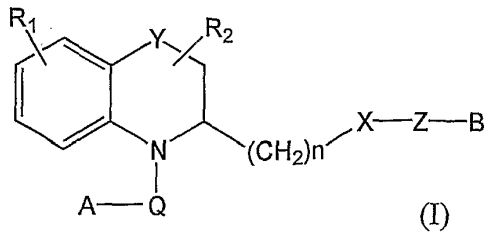
1-아세틸-2,β-(N-피페리디노에틸)-2H-인돌-3-온은 *Chem. Pharm. Bull.* 29 :1900-1911 (1981)에 개시되어 있다.

소마토스타틴(somatostatin) 수용체 작용 또는 길항 활성을 갖는 구조적으로 복잡한 N-아실화된 테트라히드로퀴놀린은 WO 99/52875에 개시되어 있다.

WO 01/49678은 $5HT_{1A}$ 수용체에 대하여 높은 친화성(affinity)을 갖는 것으로 개시되어 있는 페닐피페라진 유도체 집합을 개시하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 일반식 I을 갖고,



(I)

식 중,

R_1 은 수소 및 할로겐원자 및 히드록시, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 니트로, 페닐, 치환된 페닐, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클 및 R_3 및 R_4 각각이 독립적으로 수소 원자 또는 알킬, 아실 또는 알콕시카르보닐기를 나타내는 NR_3R_4 기로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 나타내고;

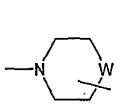
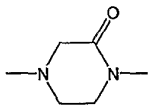
R_2 는 수소 원자 및 알킬기로부터 선택되는 하나 또는 두개의 치환기를 나타내고;

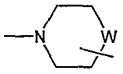
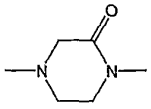
Y는 CH_2 기 또는 결합(bond)을 나타내고;

Q는 카르보닐, 티오카르보닐 또는 술포닐기를 나타내고;

A는 각각이 임의로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릭, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노 또는 아랄킬아미노기를 나타내고;

n은 1 또는 2이고;

X는  ,  및 R_5 는 수소 원자 또는 메틸 또는 벤질기를 나타내고, W는 결합, 질소 원자 또는 CH, CH_2, C(CN) C(OH) 또는 $C(COCH_3)$기를 나타내는 $-N(R_5)-CH_2-$로부터 선택되는 아미노 부분(moiety)이고(W가 질소 원자 또는 CH, C(CN) C(OH) 또는 $C(COCH_3)$기를 나타내는 경우에는, Z-B기가 W고리원자에 부착되어 있다);

X가  또는  기를 나타낼 때, Z가 결합, 산소 또는 황 원자 또는 CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO 또는 $NHCONHCH_2$ 기를 나타내고, X가 $-N(R_5)-CH_2-$기를 나타낼때, Z는 CH_2CH_2 또는 CH_2O기 또는 Z 및 B 모두 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-2-일기를 나타내고; 및

전술한 내용을 제외하고, B는 각각이 임의로 치환된, 모노시클릭 또는 바이시클릭 아릴기 또는 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로사이클을 나타내는 화합물을 제공한다.

또한 전술한 화합물의 거울상 이성질체(enantiomer), 부분입체 이성질체(diastereomer), N-산화물, 결정형태, 수화물, 용매화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염까지 본 발명에 포함된다.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 중 동일한 타입의 활성을 갖는 대사물질(metabolite)을 포함하고, 이하에서는 활성 대사물질이라 언급되어 있다. 본 명세서에 개시되어 있는 화합물의 '대사물질'은 화합물이 신진대사화될 때 형성되는 화합물의 유도체이다. '활성 대사물질(active metabolite)'이라는 용어는 화합물이 신진대사화될 때 형성된 화합물의 생물학적 활성 유도체를 의미한다. '신진대사화(metabolised)'라는 용어는 특정 물질이 생체내에서 변화하는 전과정을 의미한다. 간단히 말하면, 신체내에 존재하는 모든 화합물은 에너지를 얻고/얻거나 이들을 신체내에서 제거하기 위해 신체내의 효소에 의해 조절된다. 특정 효소는 화합물의 특정 구조 변경을 야기한다. 예를 들면, 사이토크롬 P450(cytochrome P450)은 우리딘 이인산 글루쿠로닐전이효소(glucuronyltransferase)가 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카르복시산, 아민 및 자유 설프히드릴(sulphhydryl)기로의 활성화된 글루쿠론산분자(glucuronic-acid molecule)의 전이를 촉매화하는 동안 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매화한다. 신진대사에 대한 정보는 *The Pharmacological Basis of Therapeutics* , 9 th Edition, McGraw-Hill (1996), 11-17 쪽에서 더 얻을 수 있다. 본 발명에 개시된 화

합물의 대사물질은 숙주에의 화합물 투여 및 숙주로부터의 조직 샘플 분석에 의하거나, 또는 생체내에서의 간세포의 배양 및 결과 화합물의 분석으로 확인할 수 있다. 두 방법 모두 본 발명이 속하는 기술분야에서 널리 알려진 기술이다.

본 발명에서는 신체내에서 신진대사화하여 화학식 I의 화합물을 발생시키는 전구약물(prodrug)도 또한 고려된다.

다른 실시예에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 캐리어(carrier)와의 혼합물의 형태로 구조식 I의 화합물, 또는 상기 화합물의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, N-산화물, 결정형태, 수화물, 용매화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

또다른 실시예에서는, 본 발명은 치료가 요구되는 경우에 인간을 포함한 포유동물에 방광 팽창에 기인한 방광 수축의 빈도를 감소시키는데 유효한 양으로 투여하는 적어도 하나의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 투여방법을 고려한다.

다른 실시예에서, 본 발명은 치료가 요구되는 경우에 인간을 포함한 포유동물에 방광용적을 증가시키는데 유효한 양으로 투여하는 적어도 하나의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

또다른 실시예에서, 본 발명은 긴급뇨, 방광과민증(overactive bladder), 증가 빈뇨, 감소 소변순응도(urinary compliance) (감소 방광 저장 용적), 방광염 (간질성 방광염을 포함하여), 실금, 소변 유출, 유뇨증, 배뇨장애, 지뇨(urinary hesitancy) 및 방광을 비우는데 있어서의 장애 중 적어도 어느 하나의 증세를 개선하는 치료가 요구되는 경우에 환자의 요로장애를 치료하는데 유효한 양의 적어도 하나의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

전술한 장애를 치료하기 위해, 본 발명의 화합물은 옥시부티닌, 톨테로딘, 다리페나신(darifenacin) 및 테미버린(temiverine)과 같은 공지의 항무스카린성(antimuscarinic) 약물과 조합하여 투여될 수 있다. 이와 유사하게, 본 발명의 화합물은 하부요로증후군의 치료에 대하여 BPH와의 관련여부를 불문하고, 프라조신(prazosin), 독사조신(doxazosin), 테라조신(terazosin), 알푸조신(alfuzosin) 및 탐술로신(tamsulosin)과 같은 α1-아드레날린 길항제에 관련시켜 고려할 수 있다.

또다른 실시예에서, 본 발명은 세로토닌계 기능장애에 기인한 중추신경계 장애 치료에 유효한 양의 적어도 하나의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 그러한 기능장애에는 발작, 상해(injury), 치매(dementia)와 관련되고, 신경학적 발달, 주의력결핍과잉활동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD), 약물중독, 약물금단성(drug withdrawal), 과민성대장증후군에 기인하는 포유동물에서(특히 인간에서의) 불안(anxiety), 우울(depression), 긴장항진증(hypertension), 수면-각성 주기 장애(sleep/wake cycle disorder), 섭식(feeding), 행동(behaviour), 성기능 및 인지장애를 포함한다. 치료는, 수축 없이 방광활동정지 기간을 증가시키기에 유효한 양의 본 발명의 화합물을 5-HT_{1A} 세로토닌계 수용체의 환경, 예를 들면 세포외 배지(extracellular medium)에 전달하여, (또는 수용체를 갖는 포유동물에 전신 또는 국소적으로 투여하여) 달성될 수 있다. 본 발명은 이미 개시되어 있는 치환형식 및 그러한 치환기들의 조합과 함께 전술한 화학식의 화합물을 투여하는 방법을 언급하고 있다.

모든 변수(variable):

'알킬(alkyl)'이라는 용어는 1내지 7개 및 바람직하게는 1내지 5개의 탄소원자를 포함하는 곧은 사슬 또는 가지형 사슬 포화 탄화수소기를 의미한다. 이러한 용어 의미는 알콕시, 알콕시카르보닐, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬술포닐 및 아랄킬을 포함하는 복잡한 기(complex group)에 포함된다.

'알케닐(alkenyl)'이라는 용어는 2내지 7개의 탄소원자 및 바람직하게는 2내지 5개의 탄소원자, 및 적어도(at leat) 어느 하나의 이중결합을 포함하는 곧은 사슬 또는 가지형 사슬 불포화 탄화수소기를 의미한다.

'시클로알킬(cycloalkyl)'이라는 용어는 3내지 10개의 탄소원자를 포함하는 포화탄화수소 고리계물질을 의미한다. 시클로알킬기는 모노시클릭이거나, 축합되었거나 또는 다리결합될 수 있다. 모노시클릭 시클로알킬기는 바람직하게는 3내지 7개의 탄소원자를 포함할 수 있다.

'시클로알케닐(cycloalkenyl)'이라는 용어는 5내지 7개의 탄소원자 및 적어도 하나의 이중결합을 포함하는 불포화 비-방향족 탄화수소 고리계 물질을 의미한다.

'모노시클릭 아릴(monocyclic aryl)'이라는 용어는 5 내지 7개의 탄소원자를 포함하는 방향족 탄소환식(carbocyclic) 고리구조를 의미한다.

'바이시클릭 아릴(bicyclic aryl)'이라는 용어는 9내지 12개의 탄소원자를 포함하는 방향족 탄소환식 고리구조를 의미한다.

제한이 없는 '아릴(aryl)'이라는 용어는 모노시클릭 아릴 또는 바이시클릭 아릴 중 어느 하나를 의미한다.

'모노시클릭 헤테로사이클(monocyclic heterocycle)'이라는 용어는 적어도 어느 하나를 탄소원자가 아닌 헤테로원자로 갖는 5내지 7개의 고리원자를 포함하는 포화 또는 불포화 고리구조를 의미한다, 바람직한 헤테로원자로는 산소, 질소 및 황을 포함한다.

'바이시클릭 헤테로사이클(bicyclic heterocycle)'이라는 용어는 적어도 어느 하나를 탄소원자가 아닌 헤테로원자로 갖는 9내지 12개의 고리원자를 포함하는 포화 또는 불포화 고리구조를 의미한다. 바람직한 헤테로원자로는 산소, 질소 및 황을 포함한다.

제한이 없는 '헤테로사이클(heterocycle)'이라는 용어는 모노시클릭 헤테로사이클 또는 바이시클릭 헤테로사이클 중 어느 하나를 의미한다.

변수 A:

일반화학식 I에서, 변수 A는 각각이 임의로 치환되어 있는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릭, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노 또는 아랄킬아미노기를 의미한다.

적절한 알킬기에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 네오펜틸 및 1-에틸프로필이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 치환된 알킬기 A의 치환기에는 플루오르 원자 및 히드록시, 시아노, 알콕시, 아릴, 아릴록시, 아랄콕시, 아실록시, 시클로알킬, 헤테로사이클(heterocyle) 및 아미노기가 포 함되나, 이에 한정되지는 않는다. 바람직한 아릴기는 페닐이고, 바람직한 아릴록시기는 페녹시이고 바람직한 아랄콕시기는 벤질옥시이다. 이들 기들은 그 자신이 치환될 수 있는데, 특히 메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 니트로, 시아노, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 부톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 아세틸, 메틸티오 및 디메틸아미노기와 같은 작은 치환기로 치환될 수 있다.

바람직한 시클로알킬기는 시클로프로필 및 시클로헥실이다. 바람직한 헤테로사이클(heterocyle)은 2-티에닐, 3-티에닐, 3-피리딜 및 5-벤조[1,3]디옥솔일 기이다. 아미노기는 알킬(특히 메틸),아랄킬(특히 벤질), 아로일(특히 벤조일), 알킬술포닐(특히 메틸술포닐), 아실(특히 아세틸), 시아노, 카바모일 및 알콕시카르보닐(특히 t-부톡시카르보닐)기로 또한 치환될 수 있다.

적절한 알케닐기에는 비닐(vinyl)이 포함되는데, 바람직하게는 페닐 또는 플루오로페닐로 치환될 수 있다.

적절한 시클로알킬기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸 및 바이시클로[2,2,2]옥틸기이다. 치환된 시클로알킬기에 바람직한 치환기로는 히드록시 및 트리플루오로메틸기가 있다.

바람직한 시클로알케닐기는 시클로헥스-3-에닐이다.

아릴기 A는 바람직하게는 페닐기이고, 이들은 메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 니트로, 시아노, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 부톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 아세틸, 메틸티오 및 디 메틸아미노기와 같은 작은 치환기로 치환될 수 있다.

바람직한 헤테로사이클기 A에는 퓨릴, 테트라히드로퓨릴, 티에닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 피리딜, 피페리디닐, 모폴리노, 이소옥사졸일, 인돌일 및 5-벤조[1,3]디옥사졸일기가 포함된다. 이들은 아세틸, C_1-C_4 알킬 및 옥소(oxo)와 같은 작은 기들 및 알콕시알킬, 1,2,4-트리아졸-1-일메틸, p-톨일술포닐, t-부톡시카르보닐, 디메틸아미노술포닐, 1-피롤리디닐술포닐, 모폴리노술포닐 및 피페리디노술포닐과 같은 큰 기들로 치환될 수 있다.

알킬아미노기 A에는 메틸아미노, 에틸아미노, 이소프로필아미노, t-부틸아미노 및 펜틸아미노기가 포함될 수 있다. 바람직한 디알킬아미노기 A는 디메틸아미노이다. 바람직한 아릴아미노기는 할로겐 원자 또는 메틸기로 선택적으로 치환된 아닐리노이다. 바람직한 아랄킬아미노기는 메톡시기로 선택적으로 치환된 벤질아미노, 1-페닐에틸아미노 및 2-페닐에틸아미노이다.

가장 바람직하게는, A는 시클로헥실기이다.

변수 B:

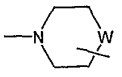
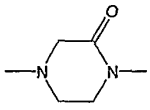
일반화학식 I에서, 변수 B는 각각이 선택적으로 치환되어 있는 모노시클릭이나 바이시클릭 아릴기 또는 모노시클릭이나 바이시클릭 헤테로사이클을 나타낸다.

바람직한 모노시클릭 아릴기는 페닐이다. 이것은 메틸, 트리플루오로메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 니트로, 시아노, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 이소프로 폭시, 부톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 아세틸, 메틸티오 및 디메틸아미노기와 같은 작은 치환기로 치환될 수 있다. 하나 이상의 치환기가 포함될 수 있다. 가장 바람직한 치환된 모노시클릭 아릴기는 2-메톡시페닐 및 4-플루오로-2-메톡시페닐기이다.

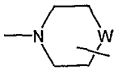
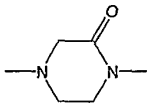
바람직한 바이시클릭 아릴기는 나프틸 및 1,2,3,4-테트라히드로나프틸기이다.

변수 B에 대하여 적절한 모노시클릭 헤테로사이클에는 퓨릴, 피라졸일, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐 및 티에닐기가 포함된다. 바이시클릭 헤테로사이클은 바람직하게는 인돌일, 퀴놀일, 이소퀴놀일, 벤즈이미다졸일, 2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신일, 2,1,3-벤조티아디아졸일, 2,1,3-벤즈옥사디아졸일, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조퓨라닐 및 3,4-디히드로-2H-벤조{b][1,4]디옥세피닐을 포함한다. 헤테로사이클 B는 메틸, 에틸, 이소프로필, 할로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아세토닐 및 아세틸기와 같은 작은 기로 치환될 수 있다

변수 X:

일반화학식 I에서, X는  ,  및 -N(R $_5$)-CH $_2$ -로부터 선택된 아미노 부분(moiety)을 나타내는데, 상기 식 중 R $_5$ 는 수소 원자 또는 메틸이나 벤질기를 나타내고 W는 결합, 질소 원자 또는 CH, CH $_2$, C(CN) C(OH) 또는 C(COCH $_3$) 기(W이 질소 원자 또는 CH, C(CN) C(OH) or C(COCH $_3$)기를 나타낼 때, Z-B기는 W 고리원자에 부착된다)를 나타낸다. 이들 중 가장 바람직한 것은 W가 질소 원자를 나타내는 것, 즉 1,4-피페라진-디-일이다.

변수 Z:

일반화학식 I에서, X가  또는  기를 나타낼 때, Z는 결합, 산소 또는 황 원자, 또는 CH $_2$, CH $_2$ CH $_2$, CO, CHOH, OCH $_2$, NH, NHCO 또는 NHCONHCH $_2$ 기를 나타낸다. 이들 중, 결합이 바람직하다. 그러나, X가 -N(R $_5$)-CH $_2$ -기를 나타낼 때, Z는 CH $_2$ CH $_2$ 또는 CH $_2$ O기를 나타내거나, Z 및 B 모두가 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-2-일기를 나타낸다. 이들 중, CH $_2$ O기가 바람직하다.

변수 R $_1$:

가장 바람직하게는 R $_1$ 은 수소 원자를 나타낸다. R $_1$ 이 수소 원자 이외의 것인 경우, 이것은 5-, 6-, 7- 또는 8-위치에 있을 수 있는, 바람직하게는 6-위치에 있을 수 있는 단일치환기를 나타낸다. R $_1$ 이 수소 원자 이외의 것인 경우, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬 원자, 또는 히드록시, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 니트로, 페닐, 또는 아미노기이다.

다른 변수들:

R $_2$ 는 바람직하게는 수소 원자이나, 메틸기일 수 있다. 변수 n은 바람직하게는 1이다. Q는 바람직하게는 카르보닐기를 나타낸다. Y는 바람직하게는 CH $_2$ 기를 나타낸다.

이미 지적한대로, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 캐리어 또는 희석제(diluent)와의 혼합물의 형태로, 일반화학식 I을 갖는 화합물 또는 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, N-산화물, 결정형태, 수화물, 용매화합물, 활성 대사물질 또는 이들 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 더 포함한다.

약학적 조성물은 또한 향료, 감미료, 방부제, 염료, 결합제, 현탁제, 분산제, 착색제, 분쇄제(disintegrator), 부형제(excipient), 윤활제, 흡수증가제(absorption enhancer), 살균제 및 이와 동종의 것들, 안정제, 가소제, 식용유와 같은 임의의 첨가제, 또는 전술한 첨가제의 둘 또는 그 이상의 조합을 포함할 수 있다.

적절한 약학적으로 허용가능한 캐리어 또는 희석제에는 에탄올, 물, 글리세롤, 알로에 베라 젤(aloe vera gel), 알란토인(allantoin), 글리세린, 비타민-A 및 E 오일, 광유(mineral oil), 인산염 완충액(phosphate buffered saline), PPG2 미리스틸 프로피오네이트(PPG2 myristyl propionate), 탄산 마그네슘, 인산 칼륨, 야 채유(vegetable oil), 동물유(animal oil) 및 솔케탈(solketal)이 포함되나 이에 한정되지는 않는다.

적절한 결합제에는 녹말, 젤라틴, 글루코오스, 자당(sucrose) 및 락토오스와 같은 천연당, 옥수수 감미료, 아카시아, 트래거캔스(tragacanth), 야채 고무, 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스와 같은 천연 및 합성 고무 및 이와 동종의 것들이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 분쇄제(disintegrator)에는 옥수수 녹말, 메틸 셀룰로오스, 우뭇가사리(agar), 벤토나이트(bentonite), 크산 고무 및 이와 동종의 것들이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 윤활제에는 올레산 나트륨(sodium oleate), 스테아르산 나트륨(sodium stearate), 스테아르산 마그네슘, 벤조산 나트륨, 아세트산 나트륨, 염화 나트륨 및 이와 동종의 것들이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 현탁제에는 벤토나이트가 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 분산제 및 현탁제에는 야채 고무, 트래거캔스, 아카시아, 알긴산, 덱스트란, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스(sodium carboxymethylcellulose), 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 젤라틴과 같은 합성 및 천연 고무가 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

적절한 식용유에는 면실유, 참기름, 야자유 및 땅콩기름이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

추가적인 첨가제 실시예에는 소르비톨, 활석(talc), 스테아르산 및 인산이칼 슘이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

약학적 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 큰 환약(boluse), 분말, 과립, 무균 비경구액(sterile parenteral solution), 무균 비경구 서스펜션(sterile parenteral suspension), 무균 비경구 에멀션(sterile parenteral emulsion), 엘릭시르(elixir), 팅크제(tincture), 정량식 에어로졸(metered aerosol) 또는 액체 스프레이, 점적약(drop), 앰풀(ampoule), 자기주사 장치(autoinjector device) 또는 좌제(suppository)와 같은 단위 복용 형태로 제조될 수 있다. 단위 복용 형태는 경구, 비경구, 비강내(intranasal), 설하(sublingual) 또는 직장(rectal) 투여를 위하여, 또는 흡입 또는 취입(insufflation), 경피 패치(transdermal patch) 및 동결건조 조성물(lyophilized composition)에 의한 투여를 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, 활성성분의 전신적인 유효성을 가져오는 어떠한 활성성분이라도 사용될 수 있다. 바람직하게는 단위 복용 형태는 경구 복용 형태이고, 가장 바람직하게는 고형 경구 복용형태이다; 따라서 바람직한 복용 형태는 정제, 알약 및 캡슐이다. 그러나, 비경구 제제도 또한 바람직할 수 있다.

고형 단위 복용 형태는 본 발명의 활성제(active agent)와 약학적으로 허용가능한 캐리어 및 전술한 어떤한 다른 바람직한 첨가제를 혼합하여 제조할 수 있다. 혼합물은 바람직하게는 본 발명의 활성제의 균질한 혼합물이 얻어지고 캐리어 및 다른 어떤 바람직한 첨가제가 형성될 때까지, 즉 활성제(active agent)가 조성물 전체를 통하여 분산될 때까지 혼합된다. 이 경우, 조성물은 건성 또는 습성 과립형태로서 형성될 수 있다.

정제 또는 알약은 코팅되거나 그렇지 않으면 작용이 지체되거나 지속시키도록 하는 제어방출형(controlled release) 및 지연방출형(delayed release) 단위 복용 형태와 같은 단위 복용 형태로 형성될 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 알약은 내부 복용 및 외부 복용 성분을 포함할 수 있고, 후자는 층의 형태 또는 전자를 감싸는 외피 형태로 이루어질 수 있다. 두 성분은, 위에서의 분해 억제를 도와주고 내부성분을 손상되지 않고 십이지장으로 통과하게 하거나 방출을 지연시킬 수 있게 하는 장용성층(enteric layer)에 의해 분리되어 있다.

활성제(active agent)의 방출을 제어하는 생분해성 고분자에는 폴리락틱산(polylactic acid), 폴리엡실론 카프로락톤(polyepsilon caprolactone), 폴리히드록시부트릭산(polyhydroxybutyric acid), 폴리오르소에스테르(polyorthoester), 폴리아세탈(polyacetal), 폴리디히드로파이란(polydihydropyran), 폴리시아노아크릴레이트(polycyanocrylate) 및 히드로겔(hydrogel)의 가교되거나 양친매성인(amphipathic) 블럭공중합체가 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

액체 복용 형태에 대하여, 활성 물질 또는 이들의 생리적으로 허용가능한 염은 가용화제, 유화제 또는 다른 보조제와 같은 일반적으로 사용되는 물질과 선택적으로 같이 용해되거나, 부유하거나 또는 에멀션화될 수 있다. 활성 조합물(active combinations) 및 이에 상응하는 생리적으로 허용가능한 염에 대한 용매에는 물, 생리식염수 또는 예를 들면, 에탄올, 프로판디올 또는 글리세롤과 같은 알코올이 포함될 수 있다. 부가적으로, 글루코오스 또는 만니톨 용액과 같은 당 용액(sugar solution)을 사용할 수 있다. 언급된 여러종류 용매의 혼합물도 또한 본 발명에 사용될 수 있다.

경피 복용 형태 또한 본 발명에서 고려된다. 경피 형태는 유류저장(fluid reservoir) 또는 점착약물(drug-in-adhesive) 매트릭스 시스템 중 어느 하나를 사용하는 확산 경피시스템(경피패치)일 수 있다. 다른 경피 복용 형태에는, 국소겔(topical gel), 로션, 연고, 경점막 시스템 및 장치, 및 전극약물(iontophoretic)(전기적 확산) 전달 시스템이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다. 경피 복용 형태는 본 발명의 활성제(active agent)의 지연방출 및 서방(sustained rel

ease)형태에 대하여 사용될 수 있다.

비경구 투여, 특히 주사에 의한 방법에 대한 본 발명의 약학적 조성물 및 단위 복용 형태는 전술한 대로 약학적으로 허용가능한 캐리어를 포함하는 것이 바람직하다. 바람직한 액체 캐리어는 야채유이다. 주사는, 예를 들면, 정맥, 경막외(epidural), 지주막하(intrathecal), 근육내, 관내(intraluminal), 기관내(intratracheal) 또는 피하(subcutaneous)일 수 있다.

활성제(active agent)는 또한 소형 단일박막 소포(unilamellar vesicle), 대형 단일박막 소포 및 다중박막 소포와 같은 리포솜 전달계의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린(phosphatidylcholine)과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.

본 발명의 활성제(active agent)는 또한 목표약물 캐리어와 같은 가용성 고 분자와 커플링될 수 있다. 그러한 고분자에는 폴리비닐피롤리돈, 파이란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미도페놀(polyhydroxypropylmethacrylamidophenol), 폴리히드록시에틸아스파타미도페놀(polyhydroxyethylaspartamidophenol), 및 팔미토일(palmitoyl) 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시폴리리신 (polyethylenoxypolylysine)이 포함되나 이에 한정되지는 않는다.

본 발명의 약학적 조성물 또는 단위 복용 형태는 경구 및 소화관내, 정맥, 근육내 피하, 경피, 경점막(직장 및 구강을 포함하여)과 같은 다양한 루트 및 흡입 루트를 통하여 투여될 수 있다.

바람직하게는, 경구 또는 경피루트가 사용된다(즉, 각각 고형 또는 액체 제제 또는 피부 패치와 같이).

본 발명의 화합물을 유효량으로 포함하는 약학적 조성물 또는 단위 복용 형태는, E. J. McGuire in 'Campbell's UROLOGY', 5 th Ed. 616-638, 1986, W.B. Saunders Company에 기술된 하부요로 신경근 장애의 치료에 필요한 경우에, 동물, 바람직하게는 인간 및 5-HT $_{1A}$ 수용체 기능 손상에 관련된 어떠한 생리학적 기능장애에 의해 영향을 받는 환자들에게도 투여될 수 있다. 그러한 기능장애에는 우울, 불안, 섭식장애, 성기능장애, 중독 및 관련 문제와 같은 중추신경계 장애가 제한없이 포함된다.

여기 사용된대로, '유효량(effective amount)'이라는 용어는 적어도 하나의 증상 또는 특정 장애의 지표의 상당한 개선을 가져오는 양을 의미한다. 바람직한 실시예에서, 화합물은 긴급뇨, 방광과민증, 증가된 빈뇨, 감소된 소변순응도(감소된 방광 저장용적), 방광염(간질성 방광염을 포함하여), 실금, 소변 유출, 유뇨증, 배뇨장애, 지뇨 및 방광을 비우는데 있어서의 장애를 치료하거나, 또는 세로토닌계 기능장애(발작, 상해, 치매와 관련된 포유동물(특히 인간)에서의 불안, 우울, 긴장항진증, 수면-각성 주기 장애, 섭식 행동, 성기능 및 인지장애)에 기인하고, 주의력결핍(ADHD), 약물중독, 약물금단성, 과민성대장증후군에 관련된 과다활동(hyperactivity)으로부터의 신경학적 발달, 장애에 기인한 중추신경계 장애를 치료한다.

본 발명의 약학적 조성물 또는 단위 복용 형태는 특정 환자에 대한 독성 또는 부작용을 최소화하는 반면 최적의 활성을 얻기 위해 전술한대로 주어진 가이드라인의 견지에서 관례적인 실험에 의해 정의된 복용 및 투여 처방계획(regimen)에 따라 투여될 수 있다. 그러나, 치료상 처방계획의 그렇게 미세한 조정은 본 명세서에서 주어진 가이드라인의 견지에 비추어 보면 관례적인 것이다.

본 발명의 활성제(active agent) 복용은 기저질환 상태, 개인의 상태, 체중, 성별 및 연령, 및 투여방식과 같은 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 장애 치료에 대한 유효량은 본 발명의 기술분야에서의 당업자에게 공지된 실험방법, 예를 들면 투여의 복용 및 회수의 매트릭스를 만들고 매트릭스의 각 점에서의 실험단위 또는 피실험자 집단의 비교등을 통하여 쉽게 결정될 수 있다. 환자에 투여될 정확한 양은 장애의 상태 및 경중도 및 환자의 신체상태에 따라 달라질 것이다. 어떤 증상 또는 지표의 상당한 개선은 당업자에 의해 결정될 수 있고 또는 환자가 내과의사에 게 보고할 수 있다. 요로 장애의 어떤 증상이나 지표의 임상적으로 또한 통계적으로 상당한 감쇠(attenuation)는 본 발명의 범위내에 있다는 것을 이해할 것이다. 임상적으로 상당한 감쇠 또는 개선은 환자 및/또는 내과의사에 대하여 지각할 수 있는 것을 의미한다.

예를 들면, 한 환자가, 예를 들면, 긴급뇨 및 과도하게 빈번한 배뇨(urination) 또는 둘 다와 같은 동시에 여러 배뇨장애증상으로 고통받을 수 있고, 및 이것들은 본 발명의 방법을 사용하여 감소될 수 있다. 실금의 경우, 소변의 빈뇨 또는 원치 않는 배뇨의 감소를 본 치료방법의 유익한 효과로서 고려될 수 있다.

투여될 활성제는 약 0.01내지 약 25 mg/kg/day의 범위로, 바람직하게는 약 0.1내지 약 10 mg/kg/day의 범위에서 및 가장 바람직하게는 0.2내지 약 5 mg/kg/day의 범위의 양으로 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적제제는 장애를 치료하는데 유효한 활성제의 양을 포함할 필요가 없는데, 왜냐하면 그러한 유효량은 약학적제제의 1회 복용량을 다수 투여하여 도달할 수 있기 때문이라는 것을 알 수 있을 것이다.

본 발명의 바람직한 실시예에서, 화합물은 캡슐 또는 정제내로 제조되는데, 바람직하게는 본 발명의 화합물을 50 mg내지 200 mg 포함하고, 바람직하게는 1일 총 복용량으로 50 mg내지 400 mg, 바람직하게는 150 mg내지 250 mg 및 가장 바람직하게는 약 200 mg이 5-HT $_{1A}$ 수용체 리간드 치료하에 요실금 및 기능장애를 경감하기 위해 환자에게 투여된다.

비경구 투여용 약학적 조성물은 전체 약학적 조성물 100 % 중량에 기초하여 본 발명의 활성제(active agent)를 약 0.01 중량%내지 약 100 중량%로 포함한다.

일반적으로, 경피 복용 형태는 복용 형태의 100% 총 중량에 대하여 활성제(active agent)를 약 0.01중량%내지 약 100중량%로 포함한다.

약학적 조성물 또는 단위 복용 형태는 1일 단일 복용량만큼 투여될 수 있고, 또는 1일 총 복용량은 복용량의 분할량만큼 투여될 수 있다. 또한, 장애의 치료를 위한 또다른 화합물의 공동-투여 또는 연속 투여도 바람직할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 옥시부티닌, 톨테로딘, 다리페나신 및 테미버린(temiverine)과 같은 공지의 항무스카린성 약물과 조합하여 투여될 수 있다. 이와 유사하게, 본 발명의 화합물은 하부요로증상의 치료를 위해 프라조신, 독사조신, 테라조신, 알푸조신 및 탐술로신과 같은 α_1-아드레날린 길항제와 관련시켜 고려될 수 있다.

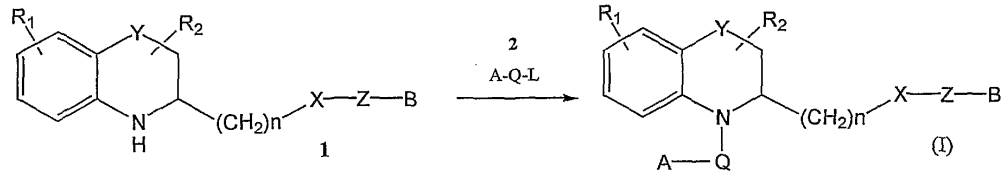
화합물이 개별 복용 제제(separate dosage formulation)인 경우의 조합 치료(combination treatment)에 대하여, 화합물은 동시에 투여되거나, 또는 각각이 개별적으로 엇갈린 시간에 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 오전에 투여되고 항무스카린성 화합물은 저녁에 투여되거나 또는 이와 반대로도 가능하다.추가 화합물도 또한 특정 시간간격으로 투여될 수 있다. 투여의 순서는 환자의 연령, 체중, 성별 및 건강 상태를 포함한 다양한 요인에 의존할 것이다; 치료될 장에 의 경중도 및 병인학(aetiology), 투여루트, 환자의 신장기능 및 간장기능, 환자의 치료력(treatment history), 및 환자의 반응. 투여 순서의 결정은 미세-조정될 수 있고, 그러한 미세-조정은 본 명세서에 주어진 가이드라인의 견지에 비추어 관례적인 것이다. 이론에 구속되고자 하는 의도는 없으나, 5-HT $_{1A}$ 수용체 길항제의 투여는 배뇨(排尿)를 제어하는 척수반사 및/또는 대뇌피질 기제(cortical mechanism)의 불필요한 활성을 방지한다고 알려져 있다. 따라서, 넓은 범위의 하부요로 신경근 기능장애를 본 발명의 화합물을 사용하여 치료할 수 있다고 고려되는데, 이는 제한없이 배뇨장애, 실금 및 유뇨증(방광과민증)을 포함한다. 배뇨장애에는 빈뇨, 야간 빈뇨, 긴급뇨, 감소된 소변순응도(감소된 방광 저장 용적), 방광을 비우는데 있어서의 어려움등이 포함되는데, 즉 차선(suboptimal) 용량의 소변이 배뇨(排尿) 중 배출된다. 실금 증후군에는 스트레스성 실금, 긴급뇨 실금 및 유뇨증 실금, 복합적 형태의 실금 또한 포함된다. 유뇨증은 야간에 또는 수면중에 비자발적인 소변유출을 의미한다.

본 발명의 화합물은 세로토닌계 기능장애에 기인한 중추신경계의 치료에도 또한 유용할 수 있다.

본 발명의 화합물 합성

본 발명에 따른 화합물은 일반적으로 다음과 같이 제조될 수 있다:

도식 1



본 발명의 화합물은 화합물 **1** 을 화합물 **2** 로 축합하여 직접 얻는다. A가 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로사이클, (디)알킬아미노 또는 시클릭 아미노이고, L이 할로겐 원자인 경우, 이 단계는 아실, 술포닐, 티오카르보닐 또는 카바모일 클로라이드(클로로포름아미드)와 아민 **1** 의 반응 중 공지의 반응이다.

일반적으로, 전술한 클로라이드는 상업적으로 이용가능한 항목이고 또는 문헌에 잘 기록되어 있는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 매우 잘 알려진 전통적인 절차에 따라 제조된다. 축합반응은 일반적으로 양성자 포착제로서의 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 또는 무기 염기의 존재하에 비프로톤성 용매(예를 들면 염소화된 용매 또는 테트라히드로퓨란 또는 톨루엔)내에서 및 20 ℃내지 용매의 환류온도내에서 수행된다. 화합물 **2** 가 카르복시산(L = OH)이라면, 축합반응은 축합제(condensing agent)(예를 들면 디시클로헥실카보이미드 또는 디에틸시아노포스포네이트)의 존재하에서 수행될 수 있는데, 선택적으로는 촉진제(promoting agent)(예를 들면, N-히드록시숙신이미드, 4-디메틸아미노피리딘 또는 N,N'-카르보닐디이미다졸)의 존재하에 비프로톤성 또는 염소화된 용매(예를 들면N,N-디메틸포름아미드 또는 클로로포름)내에서 -10 ℃내지 140℃ 온도에서 수행될 수 있다(Albertson N.

F., *Org. React.* **12** , 205-218 (1962); Doherty A. M. et al *.* , *J. Med. Chem.* **35** , 2-14 (1992); Ishihara Y. et al *.* , *Chem Pharm. Bull.* **39** , 3236-3243 (1991)). 몇몇 경우에 활성 중간체 에스테르 또는 아미드 (O-(N-숙신이미딜) 에스테르 또는 N-아실 이미다졸리드와 같은)는 분리되어, 비프로톤성 또는 염소화된 용매내에서 10℃내지 100℃에서 화합물 **1** 과 더 반응하여 상응하는 아미드(**I**)로 변환될 수 있다. 사용될 수 있는 또다른 활성 중간체 카르복시산 **2** 의 혼합 무수물인데, 이는 **2** (L = OH)를 알킬 클로로포르메이트(수지상에 선택적으로 지지된)와 3차 아민(예를들면, 트리에틸아민 또는 N-메틸모폴린)의 존재하에서 반응시키고, 이를 화합물 **1** 과 0 ℃내지 80 ℃에서 반응시켜 얻을 수 있다; 선택적으로 촉진제(예를 들면, 1-히드록시피페리딘)는 아민 첨가전에 첨가될 수 있다(Albertson N. F., *Org. React.* **12** , 157 (1962)). 대안으로, 축합반응은 150 ℃내지 220℃의 온도에서 용매 없이(Mitchell J. A. et al *.* , *J. Am. Chem. Soc.* **53** , 1879 (1931)) 또는 고비점 이더리얼(high-boiling ethereal) 용매(예를 들면 디글라임(diglyme))내에서 수행될 수 있다. 카르복시산 **2** 의 덜 반응성 있는 유도체, 예를 들면 알킬 에스테르도 또한 사용되는데, 이는 그 다음에, 축합제(예를 들면, 트리메틸알루미늄)의 존재하에 비프로톤성 및/또는 염소화된 용매(예를 들면, 헥산, 디클로로메탄)내에서 -10 ℃내지 80 ℃의 온도에서, 또는 용매없이 80 ℃내지 180 ℃의 온도에서(Weinreb S. M. et al *.* , *Tetrahedron Lett.* 4171 (1977); Lipton M.F. et al *.* , *Org. Synth.* **59** , 49 (1979)) (**I**) 로 변환될 수 있다. A가 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클릭 아미노, 아릴아미노 또는 아릴알킬아미노인 화합물 (**I**)을 제조하는 다른 절차로는, 상업적으로 이용가능하거나 제자리 반응(in situ)으로 제조되거나 또는 본 발명이 속하는 기술분야에서 당업자에게 공지의 전통적인 절차에 의해 이미 제조된 이소시아네이트를 사용하거나, 또는 카르보닐디이미다졸 또는 포스겐 또는 다른 포스겐류 화합물을 사용한 뒤, 그후에 그들을 적절한 용매 (예를 들면, THF 또는 톨루엔 또는 염소화된 용매)내에서 화합물 **1** 과 반응시키고 적절한 아민(또는 그 역으로)을 반응시키는 것이다.

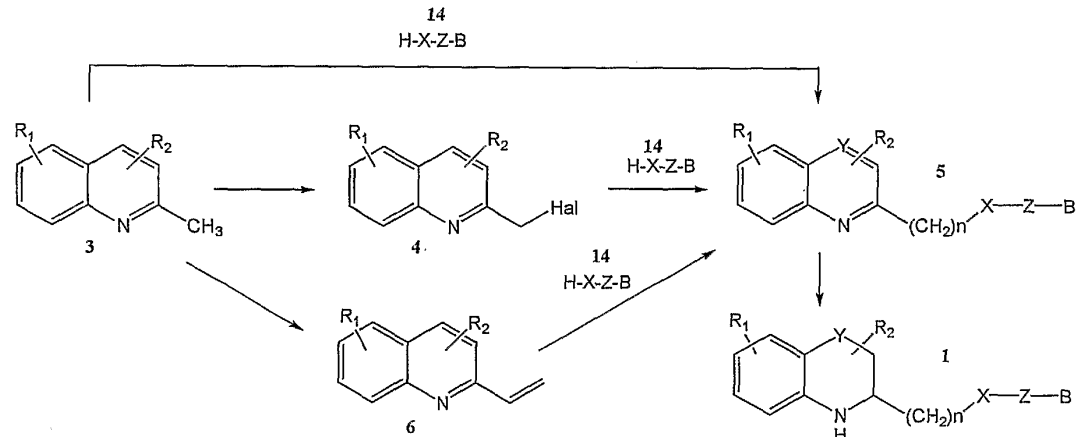
중간체 **2** (L = OH, Cl)는 문헌에 기록되어 있고 본 발명이 속하는 기술분야에서 당업자에게 잘 알려진 표준절차(standard prodedure)에 의해 제조될 수 있다. A가 선택적으로 하나 또는 그 이상의 히드록시, 알콕시, 아릴알콕시, 아미노, 아실아미노, 시아노아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐기로 치환된 알킬인 경우의 화합물 (**I**)는 AQ가 Hal-알킬-Q 또는 CH_2=CHCO(**Ia**)인 화합물 (**I**)로부터 다른 방법으로 제조할 수 있는데, 적절한 반응물(예를 들면, 소듐 시안아미드, 시안화나트륨, 알콕시화 나트륨)로 단순한 친핵성 치환반응 또는 1,4 첨가반응(Michael 반응)으로 제조될 수 있다. A가 OH기 또는 아미노 또는 아실아미노기를 포함하는 화합물 (I)의 합성은 보충적인 탈보호기화(및 아실화) 단계가 요구된다. 예를 들면, 차폐(masked) 또는 보호기화된 아미노기 또는 보호기화된 히드록시기를 갖는 화합물 (**I**)은 (**Ia**)와 소듐 벤질레이트 또는 소듐 아자이드 또는 포타슘 프탈이미드 또 는 벤질아민 또는 다른 것들(예를 들면, T. W. Greene et al *.* 의 New York, Wiley Interscience사의 Protective group in organic 합성 3판을 보라)을 반응시켜 얻을 수 있다. 화합물 (**I**)은 표준절차에 따라 탈보호기화 또는 아지도기의 경우는 환원한 뒤 얻는다. A가 OH기를 포함하는 화합물 (I)의 합성에 바람직한 방법은 O-보호기화된 O-알킬COOH 유도체(또는 그의 활성 유사체)를 화합물 **1** 과 반응시키는 것이다. 바람직한 보호기는 수소첨가분해반응에 의해 제거되는 벤질기이다.

화합물 **I** 내의 R_1 및 고리 B상의 치환기가 반응기(예를 들면, 히드록실 또는 아미노)를 나타내는 경우, 이들은 도식1의 아실화전에 보호기화되어야 하고 전술한 T. W. Greene et al.에 기술된 공지기술에 따라 탈보호기화되어야 한다.

중간체 **1** 의 제조는 여러가지 방법에 의해 수행될 수 있다. 주요 절차는 다음에 기술되어 있다.

첫번째는 도식 2에 자세히 기술되어 있고, 적절한 용매 (예를 들면 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 염소화된 용매, 톨루엔 또는 다른 프로톤성 또는 비프로톤성 극성 용매)내에서, 0℃내지 용매의 환류온도내의 온도에서, N,N-디이소프로필에틸아민, TEA, 탄산 칼륨, 1,8-디아자바이시클로운데크-7-엔 또는 기타 다른 것들과 같은 염기의 존재 또는 부존재하에서, 적절한 아민 **14** 를 2-할로메틸퀴놀린 **4** 에 친핵성 치환반응시켜 또는 2-비닐퀴놀린 **6** 에 1,2-첨가반응시키는 단계를 포함한다. 중간체 **4** 는 본 발명이 속하는 기술분야에서 당업자에게 잘 알려져 있고, 실험 파트에서 기록되어 있는 전통적인 절차에 의해, **3** 을 N-브로모숙신이미드 또는 N-클로로숙신이미드로 할로겐화하여 제조할 수 있다.

도식 2



상업적으로 이용가능하지 않은 화합물 **3** 은 O. Foye et al *., J. Pharm. Sci.* **68** (3), 336-338, (1979) 또는 J. C. Hardy et al *.* WO 98/38194에 의해 인용된 방법 또는 다른 문헌에 개시되어 있는 적절한 절차에 의해 상응하는 치환된 아닐린으로부터 제조할 수 있다.

상업적으로 이용가능하지 않은 화합물 **6** 은 Buchmann G. et al *., J. Prakt. Chem.* **24** (4), 101-112, (1964)의 방법 또는 다른 적절한 방법에 의해 상응하는 화합물 **3** 으로부터 제조할 수 있다.

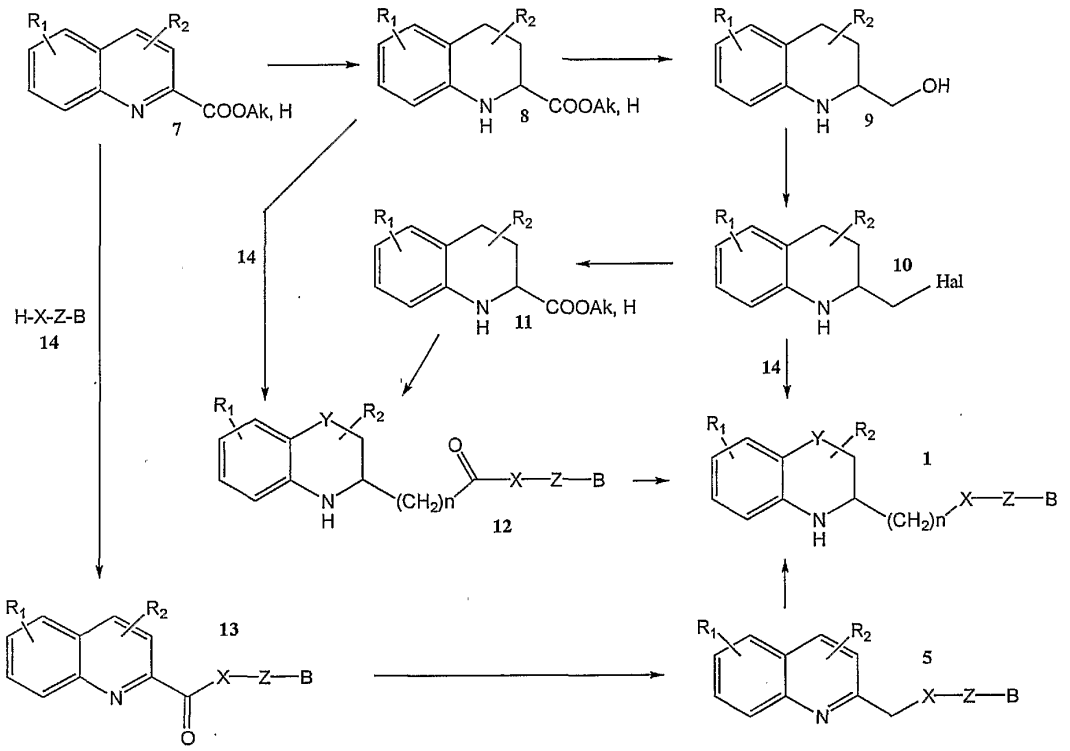
n이 2인 화합물 **5** 의 다른 제조방법으로는 적절한 시클릭 아민의 존재하에서 2-메틸퀴놀린 **3** 및 포름알데히드를 반응시키는 것이다. 이 방법은 일반적으로 다음의 방식에 따라 수행되는 공지의 만니히 반응(Mannich reaction)인데, 즉 산 첨가 염 형태의 아민을 40% 수성 포름알데히드 용액에 용해시키고 2-메틸퀴놀린의 알코올 용액에 첨가하고, 및 결과 혼합물을 따뜻하게 하는 방식이다. 필요하다면 적용 가능한 다른 만니히 절차가 문헌으로부터 개시되어 있어 이용가능하다. 3차 아민 **5** 는 그러고 나서 숯(charcoal) 또는 알루미나와 같은 지지체와 함께 또는 지지체 없는 백금, 이산화백금, 팔라듐 또는 로듐(rodhium) 또는 니켈과 같은 촉매하에서 표준 수소화 반응 방법에 의해 바람직한 중간체 **1** 로 변환된다.

이 수소화 반응은 또한 나트륨, 리튬 또는 칼륨 금속 및 예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, n-부탄올과 같은 저급 알카놀에 의해 발생된 발생기 수소(nascent hydrogen)를 사용하여 실온 및 용매의 끓는점 범위내에서 수행될 수 있다. 피리딘 고리를 환원하는 다른 방법도 또한 사용될 수 있는데, 이 방법은 문헌에 자세히 기술되어 있다(C. J. Moody, *SYNLETT* **9** , 1029-1030, (1998); B. C. Ranu, *Synth. Comm* . **28** (3), 485-492, (1998); P. Balczewsky, *Synth. Comm* . **20** (18), 2815-2819 (1990); A Srikrishna, *Tetrahedron* **52** (5), 1631-1636 (1996)).

동일한 합성방법이 2-메틸인돌 유사체로부터 상응하는 인돌일 유도체(**5** 와 등가인)를 제조하는데 사용될 수 있는데, 이어서 이들은 **1** 에 상응하는 인돌린 유도체로 환원된다.

화합물 **1** 을 제조하는 다른 절차가 도식 3에 도시되어 있다.

도식 3



중간체 **7** 은 상업적으로 이용가능하거나 또는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 매우 잘 알려지고 문헌에도 인용되어 있는 방법에 의해 제조될 수 있는데, 예를 들면, 라이제르트반응(Reissert reaction), 적절한 퀴놀린을 사이아나이드(cyanide) 이온 또는 그의 등가물(예를 들면 트리메틸실릴사이아나이드(trimethylsilylcyanide) Popp, F.D. *Heterocycles* , 23, 731, **1985;** D. E. Portlock, US 4,461,896; Renaud, A. et al, EP322263)로 처리하여 또는 소모성(exhaustive) 할로겐화반응을 이용한 적절한 2-메틸퀴놀린으로부터의 할로포름반응 후에 가수분해(Ejima,A. et al USP 6169086)하여, 또는 적절하게 치환된(substuted) 아닐린을 디메틸 아세틸렌디카르복실레이트와 고비점 용매(예를 들면 디페닐 에테르)내에서 반응시키는 방법에 의해 4-할로 유도체(옥시염화인)로 변환되는 4-히드록시 유도체로서 화합물 **7** 을 얻는다.

화합물 **7** 은 앞에 인용된 동일 수소화 반응 방법에 의해 상응하는 1,2,3,4-테트라히드로유도체 (**8**)로 환원되고, 적절한 아민을 사용하여 표준방법에 의해 축합되어 아미드 **12** 를 제공한다(축합반응에 대하여 전술한 부분을 보라). 다음 단계는 수소화 리튬 알루미늄 또는 보란을 사용한 표준 환원반응이거나, 필요한 경우, 아미드 카르보닐 기능기(function)를 메틸렌기로 변환하는 비표준 환원(예를 들면, 티오아미드로의 변환 및 붕소 및 수소화 나트륨을 사용한 환원)반응이다. 환원반응은 디옥산과 같은 용매에 아미드를 용해시키고 무수 디옥산 또는 테트라히드로퓨란 또는 1,2-디메톡시에탄 또는 다른 용매내의 수소화 리튬 알루미늄 진한 서스펜션에 유기용액을 천천히 첨가하여 완성된다. 퀴놀린 핵의 헤테로 고리를 환원하는 촉매-수소화 반응 단계는 또한, **7** 로부터 얻어진 중간체 **13** 의 환원에 의해 전술한 동일 절차로 얻어진 환원생성물 **5** 에 대하여 수행될 수 있다. 중간체 **8** 의 카르복시기는 또한 표준 할로겐화 방법($SOCl_2$, PBr_3 또는 기타 다른 것들)에 의해 다음차례로 할로유도체 **10** 으로 변환될 수 있는 알코올 **9** 를 얻는 표준 형식(R. Nagata et al *., J. Med. Chem.* **37** , 3956-3968 (1994)을 보라) 또는 미츠노부 반응(Mitsunobu reaction)(R. Nagata 또는 카본 테트라클로라이드, 트리페닐포스핀 및 염소화된 용매 또는 기타 다른 것들, 실온 및 환류온도사이)에 의해 환원될 수 있다. 화합물 **10** 은, 본 발명이 속하는 기술분야에서 당업자에게 매우 잘 알려진 고전적인 친핵성 치환반응 방법을 통해 적절한 아민을 사용하여 반응시켜 화합물 **1** 을 얻을 수 있다. 화합물 **10** 은 또한 **11** 의 형성을 유도하는 동족체화(homologation) 반응(예를 들면 사이아나이드(cyanide) 친핵성 치환반응, 가수분해 및 재에스테르화를 통해)에 사용될 수 있다. 전체 남은 반응 경로는 문헌에 잘 기록된 전통적인 방법에 따라 수행될 수 있다(예를 들면 R. Nagata et al *.* 을 보라).

전술한 절차에 추가하여 동일한 화합물을 제조하기 위한 두가지의 유사한 관련 방법이 있다. 첫번째 변형은 상응하는 2-카르복시산 대신 출발물질로 사용하여 2-포밀퀴놀린(예를 들면, 유도체 **3** (**도식2**)의 이산화 셀레늄 산화반응에 의해 얻은)을 사용하는 방법이다. 2-포밀 화합물은 아민 **14** 와 반응함과 동시에 라니(Raney) 니켈, 산화 백금(아담스 촉매(Adams catalyst)) 또는 황산바륨상의 5% 팔라듐으로 구성된 촉매로 수소화 반응을 통해 환원될 수 있다. 합병반응(combined reaction)은 일반적으로 무수 알코올(absolute alcohol)과 같은 적절한 용매상에서 수행된다. 최종 절차는 또한, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(sodium triacetoxyborohydride) 또는 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제 및 고전적인 환원성 아민화 반응을 사용한 뒤 피리딘 핵의 수소화반응을 사용하여 수행할 수 있다. R_1 이 니트로이면, 예를 들면, R_1 이 H인 화합물 **10** 또는 **11** (바람직하게는)에 질화반응 단계가 도입될 수 있다. 질화반응단계가 수행되는 가장 우수한 방식은 N-보호기화된 **11** (예를 들면, N-시클로헥실카르보닐 유도체 **15** (도

식 4를 보라)을 사 용하는 것이다. R_1 이 니트로인 본 발명의 화합물은 아닐린화합물로부터의 디아조늄 염으로 니트로-탈디아조치환반응(nitro-dediazosubstitution)(잔트마이어 반응(Sandmeyer reaction))시켜 제조될 수 있고, 또한 R_1 이 할로겐이고, R_1 이 니트로인 상응하는 화합물을 아민까지 환원시켜 얻을 수 있는 화합물은 공지의 방법을 통하여 디아조화반응 및 할로 화합물로의 후속 변환반응을 시킬 수 있다.

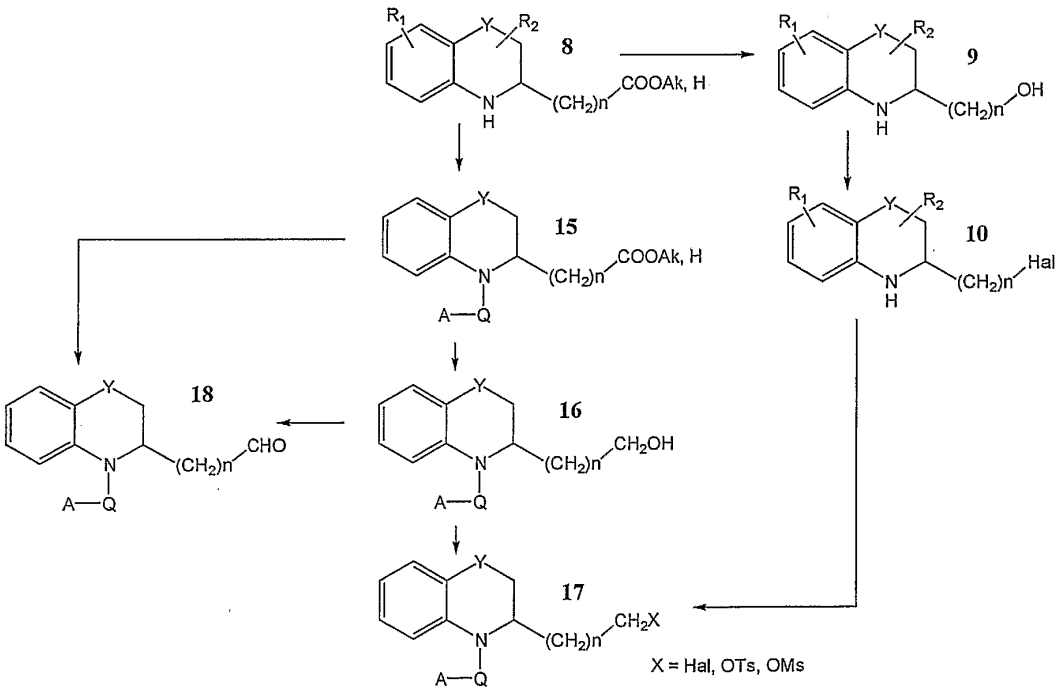
R_1 이 Br이면, 예를 들면 R_1 이 H인 화합물 **10** 또는 **11** (바람직하게는)에 브롬화 반응 단계(예를 들면, DMF내의 N-브로모숙신이미드로)를 도입할 수 있다. 화합물 **15** (도식4)에의 브롬화 반응은 더 까다로운 반응조건을 요구한다(예를 들면, 디클로로메탄내에서의 Fe 촉매작용과 함께 Br_2 또는 문헌으로부터의 다른 방법들(전술한 Nagata R.을 보라)). 이 모든 반응의 출발물질은 상업적으로 이용가능하거나 표준 기술 및 일반적인 유기-합성 절차를 사용하여 쉽게 제조할 수 있는 물질라는것을 주목하여야 한다. 그러한 기술은 표준 유기-합성 교과서에 개시되었거나 및/또는 특정 참조 문헌에 공개된 것이다.

Y가 결합(2,3-디히드로인돌)인 화합물 I 은 테트라히드로퀴놀린 유도체(전술한 Nagata R.을 보라)에 대하여 앞에서 상세히 기술된 절차와 유사하게 제조될 수 있다. 헤테로사이클이 인돌 유도체인 경우 화합물 (I)로 유도하는 아실화 반응에 대하여는 더 까다로운 조건이 요구된다. 강염기의 사용은 인돌 NH기를 탈양성자화시켜 우수한 친핵체로 만들기 위해 필요하다(T. W. Greene et al., Protective Group in Organic Synthesis, 3 rd Ed., Wiley Interscience, New York, 1999을 보라). B가 N-보호기화된 인돌이 아닐 경우, I 을 형성하는 최종 아실화 단계는 실릴 또는 tert부톡시카르보닐 또는 기타 다른 기와 같은 적절한 기로 B 인돌을 보호기화한 뒤 수행하여야 한다(전술한 T. W. Greene를 보라). 얻어진 보호기화된 화합물 I 은 표준 방법에 의해 탈보호기화되어야 한다. 대안으로는, B가 인돌 또는 다른 잠재적-반응성있는 헤테로 고리인 경우의 화합물 I 은 예를 들면, 메틸 또는 에틸 인돌-2-카르복실레이트를 출발물질로 사용하고, N-아실화시켜, 예를 들면 $CaBH_4$ 를 사용하거나 에스테르 부분(moiety)을 가수분해하고, 인돌-2-카르복시산 및 에틸클로로포르메이트로부터 얻은 혼합 무수물을 수소화 붕소 나트륨을 사용하여 환원반응을 수행하는 등의 까다로운 반응조건을 회피하면서, 카르복실레이트기를 환원하여 제조할 수 있다. 이들 N-아실-2-인돌일메탄올 유도체는 중간체 **9** (도식 3)에 대하여 기술된대로 인돌을 B로 갖는 최종 화합물 I 로 변환될 수 있다.

Y가 이중결합을 포함하는 CH인 화합물은 적절한 퀴놀린을 출발물질로 사용한 라이제르트(Reissert) 방법에 의한 US 3,929,784에 기술된대로 또는 다른 공지의 방법 또는 그의 변형에 의해 얻을 수 있다. 예를 들면, 치환된 퀴놀린을 벤조일 클로라이드 및 시안화 칼륨과 반응시키면, 1-벤조일-2-시아노(치환된)-1,2-디히드로퀴놀린을 얻고, 또는 벤조일 클로라이드 및 디에틸 말로네이트(CA76:59409)을 반응키시고 가수분해/카르복시이탈반응(decarboxylation)시켜, 2-퀴놀린 아세틱 유도체를 얻을 수 있다. 그런뒤, 고전적인 반응 방법론으로 테트라히드로 화합물에 대하 여 기술된 중간체와 동일한 타입의 중간체를 얻을 수 있다.

본 발명의 화합물 I 을 얻을 수 있는 다른 절차, 특히 광학 활성 화합물을 처리할 때 사용하는 절차가 도식 4에 기술되어 있다.

도식 4



중간체 **8** 및 **11** 의 NH기는 표준 형식(중간체 1의 아실화반응에 대하여 기술된 부분을 보라)에 의해 아실화되어 다기능기화된 화합물 **15** 을 얻을 수 있고, 다기능기화된 화합물 **15** 는 그 다음에, 문헌에 나타난 공지의 방법에 의해 선택적으로 환원(예를 들면, 리튬 보로하이드라이드, 알코올 또는 물에서의 소듐 보로하이드라이드, 소듐 보로하이드라이드-리튬 클로라이드 또는 소듐 보로하이드라이드-칼슘 클로라이드, 칼슘 보로하이드라이드, 보란-THF 착물 또는 보란-디메틸 술피드 착물 또는, 오직 **8** 또는 **11** 이 카르복시산일 때, 혼합된 무수물을 클로로포르메이트 및 염기로 발생시키고 소듐 보로하이드라이드로 환원하는)될 수 있다.

대안으로 알코올 **16** 은, 중간체 **9** 를 과량의 아실화제와 반응시켜 상응하는 O,N-디아실화된 유도체를 얻을 수 있는데, 그 다음에 유도체를 공지의 방법에 의해 선택적으로 O-모노가수분해(O-monohydrolized)하여 제조할 수 있다. 그렇게 하여 얻은 알코올 **16** 은 표준 할로겐화 절차에 따라($SOCl_2$, PBr_3 또는 기타 다른 것) 또는 미츠노부 반응(Mitsunobu reaction)(R. Nagata 또는 CCl_4, 트리페닐포스핀/염소화된 용매 또는 기타 다른 것, 실온 - 환류)에 의해 할로유도체 **17** 로 변환될 수 있다. **17** 은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 매우 잘 알려진 고전적인 친핵성 치환반응 방법을 통해 적절한 아민을 사용하여 반응시켜 화합물 **I** 을 얻는다. 화합물 **17** 은 또한 중간체 **10** 을 아실화반응시켜 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물 **I** 을 얻기 위한 다른 절차는 알데히드 **18** 을 아민 **14** 를 사용하여 환원성 아민화 형식으로 반응시키는 것이다. 중간체 **18** 은 선택적으로 화합물 **15** 를 환원(예를 들면 디이소부틸알루미늄하이드라이드를 사용하거나 로젠문트 반응(Rosemund reaction)(*Bull. Chem. Soc. Jpn* . **58** (11), 3337-45, (1985)) 또는 other methods (*J. Org. Chem* . **64** (24), 8962-8964, (1999) 또는 *J. Org. Chem* . **51** (5), 705-12, (1986)에 의해)하여 얻을 수 있다.

대안으로, 알코올 **16** 은 공지의 방법(예를 들면 스원산화반응(Swern's oxidation) 또는 DMSO-계 산화반응 방법(*Synthesis* , 857 (**1990**) 또는 중크롬산 피 리디늄 또는 마틴 시약(Martin's reagent) 또는 이산화 망간)에 의해 화합물 **18** 로 산화될 수 있다.

화합물 **15** 는 R_2 가 2-알킬기인 경우의 화합물 **15** 의 합성에 매우 유용한 중간체이다. 이 기능기는 강염기(예를 들면, $NaNH_2$, NaH, BuLi 등)를 사용하여 테트라히드로퀴놀린 고리의 제 2-위치에서 양성자 제거 및 적절한 알킬 할로겐화물로 알킬화하여 도입될 수 있다(*Bioorg. Med. Chem. Lett* . 5 , 1527, (1995)을 보라).

R_1 이 아릴 또는 헤테로아릴인 경우의 화합물 **(I)** 은 R_1=Br인 화합물 **(I)** 과의 공지의 스즈키 커플링반응에 의해 얻을 수 있다. 화학적 절차는 실험파트에서 매우 잘 기록되어 있는 것들이다.

화합물 **I** 의 N-산화물을 본 발명이 속하는 기술분야에서 당업자에게 공지된 단순한 산화반응 절차에 의해 합성하였다. Brougham P., *Synthesis* , 1015-1017 (**1987**)에 기술된 산화반응 절차는, 피페라진 고리의 두개의 질소원자의 차이를 인정하여, N-산화물 및 N, N'-이산화물 모두가 얻어질 수 있게 한다.

전술한 화합물 **I** (테트라히드로 또는 디히드로퀴놀린 및 2,3-디히드로인돌 화합물)은, 헤테로 고리의 위치 2에 입체중심(stereocenter)을 가지고 있고 두개의 거울상 이성질체로서 얻어진다. (**I**)의 라세미체 분할은 광학-활성산으로 (**I**)을 염화(salification)하여 준비한 부분입체이성질체 염을 분별결정화하여 또는 실험파트에서 기술된 대로 예비-키랄-컬럼 크로마토그래피(preparative-chiral-column chromatography) 방법에 의해 수행될 수 있다.

(**I**)의 거울상 이성질체는 호모키랄 화합물 **8** (도식 3)을 출발물질로 사용하여 입체특이성 합성에 의해 얻을 수 있다. 이들은 키랄 화합물을 사용한 에스테르의 N-유도체화 반응, 크로마토그래피 컬럼 또는 분별결정화에 의한 분리 또는 부분입체이성질체-산 혼합물의 가수분해 반응 후에 분별결정화 및 탈보호기화 반응을 포함하는 공지의 방법에 의해 얻을 수 있다(M. Paglialunga et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* , 596-600, (**1976**)). 대안으로 N-보호기화된 산 **8** 의 염을 광학-활성 염기로 직접 분별결정화하는 방법도 수행될 수 있다(D. E. Portlock US 4.461.896).

호모키랄 화합물 **8** (도식 3)은 또한 효소 분할(enzymatic resolution)에 의해 얻을 수 있다(S. Katayama et al *., Tetrahedron Asymmetry* **9** , 4295-4299, (1998)).

아직 문헌에 의해 공지되지는 않았으나, 중간체 아민 **14** 의 제조는 본 발명이 속하는 기술분야에서 당업자에게 매우 잘 알려진 합성 절차를 사용한다. 피페라진 제조 방법은 표준 반응 및 비스-(2-클로로에틸)아민을 사용한 후속 고리화반응을 통해 적절한 아닐린을 합성하여, Prelog V. et al . , *Collect. Czech. Chem. Comm* . **5,** 497-502 (1933)) 또는 이의 변형(Elworthy T. R., *J. Med. Chem.* **40** , . 2674-2687 (1997))방법에 따라 피페라진을 얻는 방법을 포함한다.

상업적으로 이용가능하지 않은 중간체 아릴 또는 헤테로시클로피페리딘은 아릴 또는 헤테로사이클 유기금속 화합물과 N-보호기화된 피페리돈(예를 들면카보벤질옥시 또는 tert-부톡시카르보닐 피페리돈 또는 에톡시카르보닐 피페리

돈)을 반응시켜 화합물 **14** 로 탈수화 및 환원되거나 탈산소화될 수 있는 화합물 4-아릴 또는 헤테로시클로피페리디놀을 얻는 방법을 포함하는 공지의 방법에 의해 수행될 수 있다. 대안으로는, N-보호기화된 피페리돈(예를 들면, 카보벤질옥시 및 tert부톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐 피페리돈)은 그들의 실릴 에놀 에테르로 변환되고 팔라듐-촉매화 반응에 의해 아릴 또는 헤테로사이클 유기금속 화합물 또는 아릴 또는 헤테로시클로붕소산 또는 에스테르와 반응하여 화합물 **14** 로 환원되는 엔 화합물(ene compound)을 얻는다. 필요한 다른 시클릭 아민 **14** 은 그 다음에 공지의 방법에 의해 제조될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 쥐(rat)에서의, 부형제(원) 또는 실시예 1(사각형)의 라세미 화합물(((±)1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)피페라진)을 3.0 mg/kg 경구투여한 후의 BVC 및 MP 변화의 시간경과를 나타낸다. 데이타는 처리로부터 각각 다른 시간들에서의 기초값에 대한 % 변화값을 나타낸다. 'n'은 쥐/그룹의 수이다. P<...(치료사이: 대조변수의 분산분석(ANOVA of CONTRAST VARIABLE))로 나타난 유의수준은 대조군(부형제) 및 처리군에서 관찰된 경향사이의 차이를 지적한다. 별표(* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$ 및 *** = $p < 0.001$)는 기록된 시간에서 관찰된 값 및 기초값(처리중)사이의 유의수준을 나타낸다.

도 2는 쥐에서의, 부형제(원) 또는 옥시부티닌(사각형)을 3.0 mg/kg 경구투여한 후의 BVC 및 MP 변화의 시간경과를 나타낸다. 데이타는 도 1에서처럼 표현되어 있다.

실시예

다음의 실시예는 본 발명을 설명하는 것일 뿐 한정하는 것은 아니다. 달리 특정되어 있지 않는 한, ^{1}H-NMR 스펙트럼을 $CDCl_3$ 에서 200 MHz로 측정하였다. 본 실시예에서 사용된 주요 약자는 다음과 같다: $CHCl_3$ 는 알코올없는(alcohol-free) 클로로포름, THF는 테트라히드로퓨란, Me는 메틸, Et는 에틸, Ph는 페닐, Ac는 아세틸, DMF는 N,N-디메틸포름아미드, DIPEA는 N,N-디이소프로필에틸아민, TEA는 트리에틸아민, NBS는 N-브로모숙신이미드, AIBN는 아조이소부티로니트릴, DMAP는 4-디메틸아미노피리딘.

실시예 1

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진,

(+)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진,

(-)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 2-클로로메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 1A)

0.13 g의 2-히드록시메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(Nagata R. et al *., J. Med. Chem* . **37** , 3956-3968 (1994)에 기술되어 있는대로 제조된), 5 ml의 $CHC1_3$ 내에 0.39 g의 Ph_3P 및 3 ml의 $CC1_4$ 용액을 50°C에서 6 시간동안 교반하였다. 혼합물은 건조상태로 증발시키고 잔여물(residue)은 속성크로마토그래피(석유에테르 - 에틸 아세테이트 97:3)로 정제하여 제목의 화합물을 0.09 g(66 %) 얻었다.

^{1}H-NMR (d): 1.00-2.00 (b, 1H), 1.65-1.85 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.60-2.95 (m, 2H), 3.45-3.70 (m, 3H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 2H)

b) 1-(4-인돌일)-4-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 1B)

1.5 ml의 DMF내의 0.13 g의 화합물 1A 및 0.20 g의 1-(4-인돌일)-피페라진(W0 99/67237)을 100°C, 질소분위기하에서 2 시간동안 교반하였다. 식힌 혼합물을 20 ml의 물에 붓고 에틸 아세테이트(3 x 5 ml)로 추출해내었다. 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 건조상태까지 증발시킨다. 잔여물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - 에틸 아세테이트 7:3)로 정제하여 제목의 화합물을 0.08 g(32%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.45-1.75 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.45-3.10 (m, 8H), 3.20-3.60 (m, 6H), 6.50-6.70 (m, 4H), 6.90-7.05 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 3H), 8.25 (bs, 1H)

c) 1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

0.07 g의 화합물 1B, 0.05 ml의 DIPEA, 0.04 ml의 시클로헥산카르보닐 클로 라이드 및 1.5 ml의 톨루엔 혼합물 20 ℃내지 25 ℃, 질소 분위기에서 1 시간동안 교반하였다. 용액은 5% 중탄산 나트륨 수성용액(3 x 3 ml) 및 3 ml의 물로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조한 유기층은 건조상태까지 증발시키고 잔여물은 속성 크로마토그래피(디클로로메탄 - 메탄올 95:5)로 정제하여 제목의 화합물을 0.03 g(33%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.05 (m, 12H), 2.05-2.25 (m, 1H), 2.25-2.85 (m, 8H), 3.10-3.35 (m, 4H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.20 (bs, 1H)

다른 방법으로는, 실시예 1의 화합물은 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

d) 1-(4-인돌일)-4-(퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 1C)

DMF (4 ml)내의 2-클로로메틸퀴놀린(2.56 g), DIPEA(4.16 ml) 및 1-(4-인돌일)-피페라진(2.65 g)의 혼합물을 120 ℃내지 130 ℃에서 3내지 4 시간동안 가열하였다. 실온까지 식힌 후, 혼합물을 물(50-60 ml)로 희석하고; 액체 윗부분은 따르고 디에틸 에테르(3 x 40 ml)로 추출하고, 물로 세척한 뒤, 황산나트륨으로 건조하고 여과한다; 고형 잔여물을 디클로로메탄에 용해시키고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켜 여과한다.

결합된 유기층은 환산압력(reduced pressure)하에서 건조상태까지 증발시켰다. 조물질(crude)을 에틸 아세테이트 - 석유에테르 75:25로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 고체형태로 2.87 g(70%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.65-2.96 (m, 4H), 3.28-3.42 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 6.51-6.66 (m, 2H), 6.98-7.18 (m, 3H), 7.48-7.61 (m, 1H), 7.61-7.89 (m, 3H), 8.07-8.28 (m, 3H)

e) 1-(4-인돌일)-4-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 1B)

화합물 1C(2.87 g), PtO_2 (101 mg) 및 아세트산 (50 ml)의 혼합물을 실온, Parr 장치내에서 15 psi(103455 파스칼)의 수소압력하에서 수소화하였다. 촉매는 여과하여 분리하고 메탄올(MeOH)로 세척하였다. 용매는 환산압력하에서 증발시키고, 잔여물은 디클로로메탄(20 ml)으로 취한뒤 1N 수산화 나트륨(pH > 8)으로 알칼리화하였다. 수성 추출물은 디클로로메탄으로 두번 추출하고 결합된 유기층은 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 진공하에서 증발시킨다. 조물질은 디클로로메탄 - 메탄올 97:3으로 용리하여 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 2.22 g(76.5%) 얻었다.

f) 1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

시클로헥산카르보닐 클로라이드(1.03 ml)을 질소 분위기에서 0°C로 식힌 디클로로메탄(30 ml)내의 화합물 1B(2.22 g), TEA(1.33 ml) 용액에 첨가하였다. 실온에서 2내지 3 시간동안 교반한 뒤, 결과 혼합물은 1N 수산화 나트륨(pH > 8)으로 세척하고 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 진공하에서 증발시킨다.

조물질은 톨루엔-아세톤 8:2로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 엷은 노란색 분말로 2.41 g(81 %) 얻었다. MeCN으로부터의 결정화를 통해 제목의 화합물을 흰색 고체, 녹는점(M.p.) 180내지 181°C로 얻었다.

다른 방법으로는 조물질 화합물을 MeCN으로부터 결정화하여 직접 정제하여 제목의 화합물을 순수한 물질로 얻었다.

다른 방법으로, 화합물 1B는 다음에 기술된 합성방법으로 제조될 수 있다:

g) 1-(4-인돌일)-4-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일카르보닐)-피페라진 (화합물 1D)

0°C에서, TEA(0.48 ml) 및 디에틸 시아노포스포네이트(0.53 ml)를 DMF(24 ml)내의 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산(0.594g) 및 1-(4-인돌일)-피페라진(0.675g)이 교반된 용액에 첨가하였다. 반응혼합물은 실온에서 3 시간동안 교반하였다. H_2O(300 ml)로 희석하여, 형성된 흰색침전을 여과한뒤 디클로로메탄(CH_2Cl_2)에 용해시켜 황산나트륨으로 건조시킨다. 용액은 진공하에서 건조상태까지 증발시킨다. 잔여물은 석유에테르 - EtOAc 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 0.7 g(58%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.90 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.70-3.00 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 4H), 3.65-4.10 (m, 4H), 4.40 (dd, 1H), 4.50 (s, 1H), 6.51-6.75 (m, 4H), 6.95-7.30 (m, 5H), 8.25 (s,1H)

h) 1-(4-인돌일)-4-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합 물 1B)

0°C에서, 10M 보란-디메틸설피드(0.21 ml)를 THF(5 ml)내에서 화합물 1D(0.25 g)를 교반한 용액에 첨가한다. 용액을 1 시간동안 환류하고, 실온으로 식힌뒤 염화암모늄 포화용액으로 희석하였다. 결과 용액은 CH_2Cl_2 (20 ml)으로 추출하고, 황산나트륨으로 건조하여, 진공하에서 증발시켰다. 잔여물은 석유에테르 - EtOAc 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 0.12 g (49%) 얻었다.

(+)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

및

(-)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

실시예 1의 라세미 화합물을 키랄-컬럼 크로마토그래피에 적용하였다(키랄팩 AD 0.46 x 25 cm; 용리제 에탄올내의 0.1 % 디에틸아민; 흐름 65 ml/min; λ = 235 nM 두 거울상 이성질체를 제공하면서:

Ex. (+)-1 α_D : + 142 ° (c = 0.5, $CHCl_3$)

Ex. (-)-1 α_D : - 147 ° (c = 0.57, $CHCl_3$)

실시예 (+)-1의 화합물은 전통적인 방법에 의하여 대응하는 모노메탄술폰산 염으로 변환되었고, i-프로판올 및 i-프로판올과 물의 4:1, 1:1 및 1:4 혼합물로부 터의 결정화 후에, DSC 녹는점 피크는 143°C를 나타났다.

유사하게, 에탄올과 물 4:1, 1:1 및 1:4의 혼합물로부터의 결정화 후에, DSC 녹는점 피크는 151 °C로 나타났다.

실시예 2

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시페닐)-피페라진

a) 2-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐메틸]-퀴놀린 (화합물 2A)

제목의 화합물은 l-(4-인돌일)-피페라진을 1-(2-메톡시페닐)-피페라진으로 치환하여 화합물 1C에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 정제는 석유에테르 - 에틸 아세테이트 4:6로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 수행하여 제목의 화합물 (63.6%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.69-2.86 (m, 4H), 2.98-3.27 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.79-7.04 (m, 4H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.63-7.79 (m, 3H), 8.03-8.21 (m, 2H)

b) 1-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시페닐)-피페라진 (화합물 2B)

화합물 2B는 출발물질을 화합물 1C대신 화합물 2A로 하여 화합물 1B (단계 e)에 대하여 기술된 것과 동일한 방법으로 얻었다. 조물질은 디클로로메탄-메탄올 97:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(57%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.48-1.67 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.51-2.67 (m, 4H), 2.72-2.98 (m, 4H), 3.02-3.27 (m, 4H), 3.37-3.59 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 4.56-4.77 (b, 1H), 6.48-6.67 (m, 2H), 6.83-7.08 (m, 6H)

c)) 1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 출발물질을 화합물 1B 대신 화합물 2B를 사용하여, 실시예 1의 화합물에 대하여 기술된 대로 다른 아실화방법(단계 f)을 사용하여 합성하였다. 조물질을 디클로로메탄-메탄올 95:5 및 톨루엔-아세톤 85:15로 용리하여 속성 크로마토그래피로 두번 정제하고 녹는점 45.5°C(dec.)의 제목의 화합물(69 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.86-2.00 (m, 11H), 2.02-2.21 (m, 1H), 2.25-2.81 (m, 9H), 2.92-3.16 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.99-5.21 (m, 1H), 6.81-8.04 (m, 4H), 7.08-7.29 (m, 4H)

실시예 3

1-[2-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일)-에틸]-4-(2-메톡시페닐)-피페라진

a) 1-[2-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-yl)-에틸]-4-(2-메톡시페닐)-피 페라진 (화합물 3A)

화합물 3A는, 출발물질을 화합물 1C대신 1-[2-(2-퀴놀리닐)-에틸]-4-(2-메톡시페닐)-피페라진을 사용하여(US 3,983,121), 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질을 디클로로메탄-메탄올 93:7로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 0.115 g (43 %) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.54-2.03 (m, 4H), 2.51-2.72 (m, 4H), 2.73-2.97 (m, 4H), 3.01-3.40 (m, 4H), 3.31-3.49 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.47 (d, 1H), 6.51-6.62 (m, 1H), 6.81-7.09 (m, 6H)

b) 1-[2-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일)-에틸]-4-(2-메톡시페닐)-피페라진

본 제목의 화합물은, 출발물질을 화합물 1B 대신 화합물 3A을 사용하여, 실시예 1의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법(단계 f)에 따라 합성하였다. 조물질을 디클로로메탄-메탄올 94:6, 그리고 에틸 아세테이트-2N 메타놀릭 암모니아(methanolic ammonia) 98:2로 두번 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여, 주불순물로서 시클로헥산카르복시산을 포함하는 고체형태의 본 제목의 화합물을 0.13 g을 얻었다. 본 고형물질을 디클로로메탄(5 ml)에 용해시키고 1N 수산화 나트륨(2 x 3 ml)으로 세척하였다. 유기성분은 황산나트륨으로 건조하고, 여과하여 환산압력에서 증발시켜 지정된 화합물을 0.091 g(62%)얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.89-2.00 (m, 13H), 2.23-2.81 (m, 10H), 2.94-3.15 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.78-5.04 (m, 1H), 6.76-7.28 (m, 8H)

실시예 4

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

a) 2-[4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-1-피페라지닐메틸]퀴놀린 (화합물 4A)

화합물 4A는, 1-(4-인돌일)-피페라진 대신 1-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시페닐)]-피페라진을 사용하여, 화합물 1C(단계 d)에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 55:45로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(88%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ):2.60-2.83 (m, 4H), 3.06-3.27 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 4.40 (q, 4H), 6.88-7.09 (m, 4H), 7.46-7.62 (m, 1H), 7.66-7.85 (m, 3H), 8.03-8.21 (m, 2H)

b) 1-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진 (화합물 4B)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 화합물 4A를 출발물질로 사용하여, 화합물 1B(단계 e)에 기술된대로 제조하였다. 조물질을 디클로로메탄-메탄올 97:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(61%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.45-1.71 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.40-2.64 (m, 4H), 2.69-2.91 (m, 4H), 3.04-3.26 (m, 4H), 3.37-3.57 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.56-4.76 (br, 1H), 6.48-6.67 (m, 2H), 6.85-7.09 (m, 6H)

c) 1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 4B을 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화 방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(89%)을 얻었다. 녹는점 46℃ (dec.).

^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.99 (m, 12H), 2.01-2.19 (m, 1H), 2.24-2.78 (m, 8H), 2.92-3.13 (m, 4H), 4.39 (q, 2H), 4.99-5.20 (m, 1H), 6.84-7.28 (m, 8H)

실시예 5

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

a) 2-브로모메틸-6-플루오로퀴놀린 (화합물 5A)

6-플루오로-2-메틸퀴놀린(3 g), NBS(1.65 g), AIBN(25 mg) 및 CCl_4 (10 ml)의 혼합물을 5 시간동안 환류한 뒤, NBS(0.825 g)를 추가로 더 첨가하고 혼합물을 5 시간동안 환류하였다. 실온으로 식힌 뒤, 고체물질은 여과하여 분리하고, 분리된 여과물은 환산압력에서 증발시켰다. 조물질은 석유에테르 - 에틸 아세테이트 85:15로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 첫번째로 용리된 생성물인, 0.71 g(17%)의 제목의 화합물 및 2.13 g의 출발물질을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 4.71 (s, 2H), 7.36-7.65 (m, 3H), 8.00-8.19 (m, 2H)

b) 6-플루오로-2-{4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-1-피페라지닐메틸}-퀴놀린 (화합물 5B)

화합물 5B는, 1-(4-인돌일)-피페라진 대신 1-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진을 그리고 2-클로로메틸퀴놀린 대신 화합물 5A를 사용하여, 화합물 1C(단계 d)에 대하여 기술된 방법을 통해 얻었다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(80%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.67-2.86 (m, 4H), 3.05-3.26 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 4.41 (q, 4H), 6.88-7.09 (m, 4H), 7.37-7.56 (m, 2H), 7.71 (d, 3H), 7.99-8.18 (m, 2H)

c) 1-(6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진 (화합물 5C)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 화합물 5B을 출발물질로 사용하여, 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 8:2로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(57%)을 얻 었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.42-1.80 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 1H), 2.39-2.61 (m, 4H), 2.63-2.94 (m, 4H), 3.02-3.26 (m, 4H), 3.31-3.52 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.41-4.68 (br, 1H), 6.37-6.54 (m, 1H), 6.61-6.79 (m, 2H), 6.88-7.11 (m, 6H)

d) 1-(1-시클로헥산카르보닐-6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 5C를 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(92%)을 얻었다. 녹는점 51℃

^{1}H-NMR (δ): 0.80-1.99 (m, 11H), 2.00-2.17 (m, 1H), 2.21-2.77 (m, 9H), 2.91-3.12 (m, 4H), 4.40 (q, 2H), 4.98-5.22 (m, 1H), 6.83-7.16 (m, 8H)

실시예 6

1-[1-(2-에틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 4B을 출발물질로 그리고 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 2-에틸부타노일 클로라이드를 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석 유에테르 - 에틸 아세테이트 75:25로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(93%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.61 and 1.05 (2t, 6H), 1.21-1.67 (m, 5H),1.74-1.93 (m, 1H), 2.00-2.19 (m, 1H), 2.23-2.84 (m, 8H), 2.92-3.24 (m, 4H), 4.41 (m, 2H), 5.08-5.29 (m , 1H), 6.87-7.29 (m, 8H)

실시예 7

1-[1-(3-메톡시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 4B를 출발물질로 그리고 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 3-메톡시프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 4:6로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(56.5%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.55 (m , 1H), 2.04-2.21 (m, 1H), 2.31-2.95 (m, 10H), 2.97-3.16 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 4.41 (q, 2H), 5.06-5.21 (m , 1H), 6.88-7.08 (m, 4H), 7.00-7.18 (m, 4H)

실시예 8

1-[1-(3-벤질옥시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-[2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 4B을 출발물질로 그리고 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 3-벤질옥시프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 톨루엔-아세톤 7.5:21.5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(48%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.60 (m, 1H), 2.05-2.21 (m, 1H), 2.25-2.75 (m, 9H), 2.80-3.16 (m, 5H), 3.70-3.90 (m, 2H), 4.41 (q, 2H), 4.50 (s , 2H), 5.00-5.21 (m, 1H), 6.82-7.08 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 4H)

실시예 9

1-[1-(3-벤질옥시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 3-벤질옥시프로피오닐 클로라이드을 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 톨루엔-아세톤 7.5:2.5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(58%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.65 (m , 1H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.32-3.00 (m, 10H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.72-3.92 (m, 2H), 4.50 (s, 2H),. 5.05-5.25 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 7.00-7.40 (m, 12H), 8.15 (s, 1H)

실시예 10

1-[1-(3-히드록시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

10% Pd-C(0.05 mg) 및 포름산 암모늄(0.16 g)을 MeOH(8 ml)내의 실시예 8의 화합물(0.202 g) 용액에 첨가하였다. 반응혼합물은 질소 분위기하에서 6 시간동안 환류하였다. 0.2 g의 포름산 암모늄 및 0.1 g의 10% Pd-C를 추가로 첨가하였다. 혼합물은 4 시간 더 환류하였다. 촉매는 여과하고, 진공상태에서의 증발과정(evaporation)을 수행하였다. 조물질을 $CHCl_3$ - MeOH 97:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(48%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.30-2.00 (m, 2H), 2.04-2.21 (m, 1H), 2.25-2.80 (m, 9H), 2.80-3.00 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 5.05-5.31 (m, 1H), 6.82-7.08 (m, 4H), 7.10-7.35 (m, 4H)

실시예 11

1-[1-(3-메톡시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 3-메톡시프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 3:7로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(44%)을 얻었다. 녹는점 62.8-66℃.

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.65 (m , 1H), 2.10 -2.25 (m, 1H), 2.30-2.95 (m, 10H), 3.12-3.25 (m, 4H), 3.32 (s, 1H), 3.70 (t, 2H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 12H), 8.15 (s, 1H)

실시예 12

1-[1-(3-이소프로폭시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 3-이소프로폭시프로피오닐 클로라이드를 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르-에틸 아세테이트 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(20%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.12 (d, 6H), 1.41-1.65 (m , 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.30-3.00 (m, 10H), 3.12-3.25 (m, 4H), 3.55 (septet, 1H), 3.65-3.90 (m, 1H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.35 (m, 12H), 8.15 (s, 1H)

실시예 13

1-[1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 아세틸 클로라이드를 사용하여 그리고 디클로로메탄 대신 $CHCl_3$을 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트-2.5N 메타놀릭 암모니아 3:7:0.1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(53%)을 얻었다. 녹는점 187-189℃.

^{1}H-NMR (δ): 1.50-1.70 (m, 1H), 2.05-2.29 (m, 4H), 2.31-2.85 (m, 8H), 3.10-3.32 (m, 4H), 4.98-5.21 (m, 1H), 6.48-6.65 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.15, s, 1H

실시예 14

1-[1-(4-모폴리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 4-모폴리노카르보닐 클로라이드를 사용하고 그리고 디클로로메탄 대신 톨루엔을 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하고, 2.5시간동안 환류하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트-2.5N 메타놀릭 암모니아 8:2:0.01로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물 (26%)을 얻었다. 녹는점 195-205℃.

^{1}H-NMR (δ): 1.90-2.21 (m, 2H), 2.35 (d, 1H), 2.55-2.90 (m, 7H), 3.12-3.42 (m, 8H), 3.48-3.75 (m, 4H), 4.38-4.50 (m, 1H), 6.48-6.60 (m, 2H), 6.85-7.20 (m, 7H), 8.15 (s, 1H)

실시예 15

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-메틸-4-인돌일)- 피페라진

실시예 1(0.456 g)의 화합물을 DMF(20 ml)내의 50% NaH(0.130 g)의 서스펜션에 첨가하고, 실온에서 20분동안 교반한 뒤 55℃에서 1시간동안 다시 교반하였다. 요오드화 메틸(0.185 ml)을 점적법(dropwise)으로 첨가하고, 실온에서 4시간동안 교반한 뒤 H_2O에 부었다. 침전물은 여과하여 Et_2O에 용해시키고 H_2O로 세척하여 황산나트륨으로 건조시킨 뒤 진공하에서 증발시켰다. 조물질을 CH_2Cl_2 - MeOH 9.7:0.3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(16%)을 0.077 g 얻었다. 녹는점 66-70℃.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.05 (m, 11H), 2.06-2.25 (m, 1H), 2.25-2.85 (m, 8H), 3.10-3.35 (m, 4H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.20 (b, 1H).

실시예 16

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 2-브로모메틸-6-메톡시퀴놀린 (화합물 16A)

화합물 16A은, 6-플루오로-2-메틸퀴놀린 대신 6-메톡시-2-메틸퀴놀린을 사용하여, 화합물 5A(단계 a)에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 85:15로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 첫번째로 용리된 생성물로서, 0.45 g(30%)의 제목의 화합물을, 0.39 g의 출발물질을 그 뒤에 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 3.93 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.09 (d 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.09 (d, 1H).

b) 6-메톡시-2-[4-(4-인돌일)-1-피페라지닐메틸]-퀴놀린 (화합물 16B)

화합물 16B는, 2-클로로메틸퀴놀린 대신 화합물 16A을 사용하여, 화합물 1C(단계 d)에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질을 디클로로메탄-메탄올 95:5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(80%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.73-2.91 (m, 4H), 3.21-3.42 (m, 4H), 3.86-4.02 (m, 5H), 6.49-6.67 (m, 2H), 7.00-7.21 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.91-8.10 (m, 2H), 8.12-8.33 (br, 1H).

c) 1-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 16C)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 화합물 16B을 출발물질로 사용하여, 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된대로 제조하였다. 조물질을 디클로로메탄-메탄올 97:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(48%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.47-1.72 (m, 1H), 1.81-2.01 (m, 1H), 2.36-2.53 (m, 2H), 2.54-2.74 (m, 2H), 2.75-2.98 (m, 4H), 3.18-3.57 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 4.71-4.83 (sa, 1H), 6.47-6.63 (m, 5H), 7.02-7.18 (m, 3H), 8.11-8.26 (br, 1H)

d) 1-(1-시클로헥산카르보닐-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 16C을 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 디클로로메탄-메탄올 97:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(89%)을 얻었다. 녹는점 90-93℃.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.00 (m, 11H), 2.01-2.21 (m, 1H), 2.22-2.84 (m, 9H), 3.11-3.34 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 5.01-5.23 (m, 1H), 6.46-6.64 (m, 2H), 6.70-6.83 (m, 2H), 6.95-7.19 (m, 4H), 8.07-8.22 (b, 1H).

실시예 17

1-[1-(3-히드록시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 실시예 8의 화합물 대신 실시예 9의 화합물을 사용하여, 실시예 10의 화합물에 대하여 기술된 단계에 따라 제조되었다. 조물질을 $CHCl_3$ - MeOH 97:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(63%)을 얻었다. 녹는점 58-61℃.

^{1}H-NMR (δ): 1.30-2.30 (br, 1H), 1.41-1.60 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 1H), 2.30-2.99 (m, 10H), 3.11-3.31 (m, 4H), 3.72-3.93 (m, 2H), 5.05-5.28 (m, 1H), 6.50-6.67 (m, 2H), 7.01-7.28 (m, 7H), 8.01-8.25 (br, 1H)

실시예 18

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 6-플루오로-2-[4-(4-인돌일)-1-피페라지닐메틸]퀴놀린 (화합물 18A)

화합물 18A은, 2-클로로메틸퀴놀린 대신 화합물 5A를 사용하여, 화합물 1C(단계 d)에 대하여 기술된 것과 동일한 방법으로 얻었다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물 (63%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.65-2.91 (m, 4H), 3.12-3.41 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 6.49-6.62 (m, 2H), 7.00-7.21 (m, 3H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 1H), 7.93-8.12 (m, 2H), 8.15-8.30 (br, 1H)

b) 1-(6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 18B)

제목의 화합물을 화합물 1C 대신 화합물 18A을 출발물질로 하여 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(59%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.45-1.68 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 1H), 2.43 (d, 2H), 2.51-2.69 (m, 2H), 2.81-3.01 (m, 4H), 3.12-3.33 (m, 4H), 3.34-3.51 (m, 1H), 4.20-5.00 (br, 1H), 6.40-6.73 (m, 5H), 7.00-7.19 (m, 3H), 8.07-8.27 (b

r, 1H)

c) 1-(1-시클로헥산카르보닐-6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은 화합물 1B 대신 화합물 18B를 출발물질로 하여 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(49%)을 얻었다. 녹는점 82-84℃.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-1.93 (m, 11H), 1.95-2.20 (m, 1H), 2.28-2.83 (m, 9H), 3.07-3.30 (m, 4H), 5.02-5.23 (m, 1H), 6.42-6.70 (m, 2H), 6.81-7.28 (m, 6H), 8.04-8.22 (br, 1H)

실시예 19

1-(1-디메틸아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 N,N-디메틸아미노카르보닐 클로라이드를 사용하고 그리고 디클로로메탄 대신 톨루엔을 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하고, 2 시간동안 환류하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트-2.5 N 메타놀릭 암모니아 8:2:0.01로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(39 %)을 얻었다. 녹는점 190-227℃.

^{1}H-NMR (δ): 1.88-2.10 (m, 1H), 2.11-2.27 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 1H), 2.60-2.95 (m, 13H), 3.10-3.48 (m, 4H), 4.32-4.50 (s, 1H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.75-6.98 (m, 2H), 7.00-7.22 (m, 5H), 8.20 (bs, 1H).

실시예 20

1-(1-에틸아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

DMF(2 ml)내의 화합물 1B(0.35 g) 및 에틸 이소시아네이트(0.16 ml) 용액을 100℃에서 2시간동안 교반하였다. 그 뒤, 반응혼합물을 H_2O에 붓고 EtOAc(2x30 ml)으로 추출하였다. 결합된 추출물은 H_2O로 세척하고, 건조한(Na_2SO_4) 뒤 건조상태까지 진공하에서 증발시킨다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트-2.5 N 메타놀릭 암모니아 8:2:0.01로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(49.8 %)을 0.22 g 얻었다. 녹는점 109-112 ℃.

^{1}H-NMR (δ): 1.18 (t, 3H), 1.58-1.78 (m, 1H), 2.11-2.34 (m, 1H), 2.36 (dd, 1H), 2.58-2.98 (m, 7H), 3.10-3.42 (m, 4H), 4.45-4.65 (s, 1H), 6.47-6.65 (m, 2H), 6.95-7.25 (m, 7H), 7.39 (d, 1H), 8.25 (bs, 1H)

실시예 21

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

a) 1-(1-이소퀴놀리닐)-4-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일카르보닐)-피페라진 (화합물 21A)

제목의 화합물은, 1-(4-인돌일)-피페라진 대신 1-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진 (WO 00/40554)을 사용하여, 화합물 1D (단계 g)에 대하여 기술된 절차를 따라 합성하였다. 잔여물은 석유에테르 - EtOAc 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(75.6 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.61-1.89 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.78-2.96 (m, 2H), 3.35-3.54 (m, 4H), 3.71-4.10 (m, 4H), 4.29 (dd, 1H), 4.41-4.68 (br, 1H), 6.59-6.76 (m, 2H), 6.95-7.13 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.50-7.71 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.04-8.23 (m, 2H).

b) 1-(1-이소퀴놀리닐)-4-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 21B)

제목의 화합물은, 화합물 ID 대신 화합물 21A을 사용하여, 화합물 1B(단계 h)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물을 석유에테르 - EtOAc 5.5:4.5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 0.12 g (73.6 %) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.80 (m, 1H), 1.81-1.99 (m, 1H), 2.50 (d, 2H), 2.58-2.76 (m, 2H), 2.78-3.01 (m, 4H), 3.39-3.58 (m, 4H), 4.59-4.90 (br, 1H), 6.48-6.67 (m, 2H), 6.87-7.08 (m, 2H), 7.16-7.31 (m, 1H), 7.47-7.66 (m

, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.04-8.22 (m, 2H).

c) 1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

제목의 화합물은 화합물 1B 대신 화합물 21B을 출발물질로 하여 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제 목의 화합물(88 %)을 얻었다. 녹는점 (63.9) 70.4-72℃.

^{1}H-NMR (δ): 0.86-2.01 (m, 11H), 2.10-2.31 (m, 1H), 2.33-2.87 (m, 9H), 3.12-3.56 (m, 4H), 4.94-5.29 (m, 1H), 7.08-7.27 (m, 5H), 7.41-7.67 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 8.00-8.19 (m, 2H).

실시예 22

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시페닐)-피페리딘

a) 2-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페리디닐메틸]-퀴놀린 (화합물 22A)

제목의 화합물은 l-(4-인돌일)-피페라진을 1-(2--메톡시페닐)-피페리딘으로 치환하여 화합물 1C에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(53 %)을 얻었다. 오일(Oil).

^{1}H-NMR (δ): 1.70-1.90 (m, 4H), 2.18-2.35 (m, 2H), 2.85-3.10 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.90(s, 2H), 6.78-7.00 (m, 2H), 7.08-7.30 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.60-7.85 (m, 3H), 8.10 (t, 1H).

b) 1-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시페닐)-피페리딘 (화합물 22B)

화합물 22B는, 화합물 1C 대신 화합물 22A를 출발물질로 사용하여, 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된 것과 동일한 방법으로 얻었다. 조물질을 CH_2Cl_2 - 메탄올내의 2.5 N NH_3를 100:1내지 100:2로 하여 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(50.3 %)을 얻었다. 오일(Oil).

^{1}H-NMR (δ): 1.40-2.20 (m, 6H), 2.20-3.20 (m, 9H), 3.30-3.60 (m, 1H), 3.90-4.50 (br, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.80-7.05 (m, 4H), 7.05-7.30 (m, 2H).

c) 1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시페닐)-피페리딘

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 22B를 출발물질로 사용하여, 실시예 1의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법(단계 f)에 의해 합성하였다. 조물질을 디클로로메탄-메탄올 95:5 및 CH_2Cl_2 - 메탄올내의 2.5 N NH_3를 100:2내지 100:3로 하여 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(72 %)을 얻었다. 오일(오일(Oil)).

^{1}H-NMR (δ): 1.40-2.20 (m, 16H), 2.20-3.30 (m, 10H), 3.80 (s, 3H), 4.85-5.25 (br, 2H), 6.75-7.00 (m, 2H), 7.00-7.35 (m, 6H).

실시예 23

1-(7-벤조퓨라닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

a) 1-(7-벤조퓨라닐)-4-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일카르보닐)-피페라진 (화합물 23A)

제목의 화합물은, 1-(4-인돌일)-피페라진 대신 1-(7-벤조퓨라닐)-피페라진을 사용하여, 화합물 1D(단계 g)에 대하여 기술된 단계에 따라 합성하였다. 잔여물을 석유에테르 - EtOAc 55:45로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(69 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.86 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.74-3.01 (m, 2H), 3.26-3.45 (m, 4H), 3.62-4.08 (m, 4H), 4.27 (d, 1H), 4.39-4.46 (br, 1H), 6.62-6.81 (m, 2H), 6.86-7.05 (m, 2H), 7.11-7.32 (m, 2H), 7.62 (d, 1H).

b) 1-(7-벤조퓨라닐)-4-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 23B)

제목의 화합물은, 화합물 1D 대신 화합물 23A을 사용하여, 화합물 1B(단계 h)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물을 석유에테르 - EtOAc 8:2로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(62%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.49-1.71 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 1H), 2.50 (d, 2H), 2.57-2.76 (m, 2H), 2.77-2.98 (m, 4H), 4.40-4.99 (br, 1H), 6.48-6.66 (m, 2H), 6.72-6.85 (m, 2H), 6.91-7.08 (m, 2H), 7.09-7.29 (m, 2H), 7.62 (s, 1H).

c) 1-(7-벤조퓨라닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 23B를 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여제목의 화합물(61.5%)을 얻었다. 녹는점 99.9-104℃.

^{1}H-NMR (δ): 0.83-1.99 (m, 11H), 2.02-2.21 (m, 1H), 2.29-2.85 (m, 9H), 3.19-3.89 (m, 4H), 5.03-5.23 (m, 1H), 6.64-6.85 (m, 2H), 7.06-7.27 (m, 6H), 6.72-6.85 (m, 2H), 7.59 (d, 1H).

실시예 24A

1-(2-에틸부타노일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은 화합물 1B를 출발물질로 한 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 방법에서 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 2-에틸부타노일 클로라이드을 사용한 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 정제(속성 크로마토그래피): 석유에테르 - EtOAc 6:4. 수율: 88%. 녹는점 145-148℃.

^{1}H-NMR (δ): 0.61 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.20-1.70 (m, 4H), 1.71-1.98 (m, 1H), 2.03-2.25 (m, 1H), 2.30-2.90 (m, 9H), 3.10-3.32 (m, 4H), 5.18-5.35 (m, 1H), 6.48-6.63 (m, 2H), 7.00-7.32 (m, 7H), 8.12 (s,1H).

다음의 화합물들은 2-에틸부타노일 클로라이드 대신 적절한 아실 또는 아로일 클로라이드를 사용하고, 화합물 1B를 출발물질로 사용하여 전술한 아실화방법에 따라 합성하였다. 지정된 용리 혼합물로 속성 크로마토그래피 정제하여 제목의 화합물을 얻었다.

실시예 24A1

1-(1-시클로헥스-3-에닐카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

1-시클로헥스-3-엔카르보닐 클로라이드로부터.

정제: 석유에테르 - EtOAc - 메탄올내의 2.5 N NH_3 6:4:0.15. 수율: 40%. 녹는점 156-160℃.

^{1}H-NMR (δ): 1.32-2.83 (m, 14H), 2.85-3.10 (m, 1H), 5.00-5.25 (m, 1H), 5.48-5.65 (m, 1H), 5.66-5.81 (m, 1H), 6.48-6.61 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.14 (s, 1H).

실시예 24A2

1-(1-시클로헵탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

1- 시클로헵탄카르보닐 클로라이드로부터. 정제: 석유에테르 - EtOAc - 메탄 올내의 2.5 N NH_3 7:3:0.1. 수율: 30%. 녹는점 167-173℃.

^{1}H-NMR (δ): 1.02-2.04 (m, 13H), 2.03-2.22 (m, 1H), 2.30-2.80 (m, 8H), 2.81-2.98 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 4.95-5.22 (m, 1H), 6.48-6.61 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.14 (s, 1H).

실시예 24A3

1-(1-시클로펜탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

1- 시클로펜탄카르보닐 클로라이드로부터. 정제: 석유에테르 - EtOAc - 메탄올내의 2.5 N NH_3 6:4:0.2. 수율: 82%. 녹는점 150-153℃.

^{1}H-NMR (δ): 1.30-2.25 (m, 10H), 2.32-2.82 (m, 8H), 2.96-3.32 (m, 5H), 3.11-3.22 (m, 1H), 4.98-5.22 (m, 1H), 6.45-6.61 (m, 2H), 7.00-7.27 (m, 7H), 8.14 (s, 1H).

실시예 24A4

1-(1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

벤조일 클로라이드로부터. 정제: 석유에테르 - EtOAc - 2.5 N 메타놀릭 암모니아 6:4:0.2. 수율: 91 %. 오일(Oil)

^{1}H-NMR (δ): 1.78-1.98 (m, 1H), 2.30 (dd, 1H), 2.34-2.55 (m, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.69-2.88 (m, 4H), 3.12-3.38 (m, 4H), 4.98-5.14 (m, 1H), 6.50-6.73 (m, 3H), 6.80-6.97 (m, 1H), 7.00-7.37 (m, 10H), 8.14 (s, 1H).

실시예 24A5

1-(4-인돌일)-4-(1-펜타노일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

펜타노일 클로라이드로부터. 정제: 석유에테르-에틸 아세테이트-메탄올내의 2N NH_3 6:4:0.1. 수율: 80 %.

^{1}H-NMR (δ): 1.85 (s, 3H), 1.12-1.40 (m, 2H), 1.42-1.72 (m, 3H), 2.16 (dd, 1H), 2.27-2.82 (m, 10H), 3.10-3.22 (m, 4H), 4.98-5.20 (m, 1H), 6.48-6.60 (m, 2H), 6.80-6.97 (m, 1H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.14 (s, 1H).

실시예 25

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 2-메틸-6-트리플루오로메틸퀴놀린 (화합물 25A)

4-트리플루오로메틸아닐린(3 g), 클로르아닐(chloranil)(4.6 g), 37% HCl(4.77 ml) 및 n-BuOH(4.77 ml)의 혼합물을 가열하여 환류하였다; 그리고 나서 n-BuOH(1.88 ml)내의 크로톤알데히드(1.89 ml)를 점적법으로(dropwise) 첨가하고, 반응혼합물을 40분 동안 환류하면서 교반하였다. 실온으로 식힌 후, H_2O로 희석하고 Et_2O(2x30 ml)로 추출하였다. 수성층은 얼음 배스에서 식히면서 37% NaOH(pH >9)으로 알칼리화하고, Et_2O(3x60 ml)로 추출하여 건조하고(Na_2SO_4) 건조상태로 진공상태에서 증발시킨다. 조물질을 석유에테르-에틸 아세테이트 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 3.8 g(72 %) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.73 (s, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.02-8.21 (m, 3H).

b) 2-브로모메틸-6-트리플루오로메틸퀴놀린 (화합물 25B)

화합물 26B는, 6-플루오로-2-메틸퀴놀린 대신 2-메틸-6-트리플루오로메틸퀴놀린(화합물 25A)을 사용하여, 화합물 5A(단계 a)에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 8:2로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 첫번째로 용리된 생성물로서, 제목의 화합물(44%)을 얻고, 뒤이어 미반응 출발물질을 부분적으로 회수하였다.

^{1}H-NMR (δ): 4.71 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.12-8.21 (m, 3H).

c) 6-트리플루오로메틸-2-[4-(4-인돌일)-1-피페라지닐메틸]-퀴놀린 (화합물 25C)

화합물 25C는, 2-클로로메틸퀴놀린 대신 화합물 25B를 사용하여, 화합물 1C(단계 d)에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 55:45로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(44%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ):2.78-2.92 (m, 4H), 3.18-3.37 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 6.49-6.68 (m, 2H), 7.03-7.22 (m, 3H), 7.26-7.97 (m, 2H), 8.08-8.27 (m, 4H).

d) 1-(6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 25D)

제목의 화합물 화합물 1C 대신 화합물 25C을 출발물질로 하여 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(46%)을

얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.43-1.66 (m, 1H), 1.84-2.01(m, 1H), 2.43-2.71 (m, 4H), 2.80-3.01 (m, 4H), 3.20-3.41 (m, 4H), 3.45-3.54 (m, 1H), 5.10 (bs, 3H), 6.48-6.68 (m, 3H), 7.06-7.24 (m, 5H), 8.19 (s, 1H).

e) 1-(1-시클로헥산카르보닐-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 26D를 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제 하여 제목의 화합물(59 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.00-1.99 (m, 11H), 2.11-2.28 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 2H), 2.61-2.83 (m, 7H), 3.11-3.30 (m, 4H), 4.96-5.17 (m, 1H), 6.45-6.63 (m, 2H), 7.00-7.19 (m, 3H), 7.21-7.38 (m, 1H), 7.41-7.59 (m, 2H), 8.17 (bs, 1H).

실시예 26

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-트리플루오로메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 2-메틸-6-트리플루오로메톡시퀴놀린 (화합물 26A)

제목의 화합물은, 4-트리플루오로메틸아닐린 대신 4-트리플루오로메톡시아닐린을 사용하여, 화합물 25A에 대한 절차에 따라 제조하였다. 조물질을 CH_2Cl_2로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 화합물 26A(42 %)를 얻었다.

b) 2-브로모메틸-6-트리플루오로메톡시퀴놀린 (화합물 26B)

화합물 26B는, 6-플루오로-2-메틸퀴놀린 대신 화합물 2-메틸-6-트리플루오로메톡시퀴놀린(화합물 26A)을 사용하여, 화합물 5A(단계 a)에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질을 석유에테르 - CH_2Cl_2 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 소량의 2,2-디브로모메틸-6-트리플루오로메톡시퀴놀린을 수반하는 본 제목의 화합물(44%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 4.70 (s, 2H), 7.50-7.70 (m, 3H), 8.05-8.25 (m, 2H).

c) 6-트리플루오로메톡시-2-[4-(4-인돌일)-1-피페라지닐메틸]-퀴놀린 (화합물 26C)

화합물 26C는, 2-클로로메틸퀴놀린 대신 화합물 26B을 사용하여, 화합물 1C(단계 d)에 대하여 기술된 것과 동일한 방법으로 얻었다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4내지 5:5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(44%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.70-2.93 (m, 4H), 3.20-3.45 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 6.50-6.65 (m, 2H), 7.00-7.20 (m, 3H), 7.45-7.70 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.05-8.30 (m, 3H).

d) 1-(6-트리플루오로메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 26 D)

제목의 화합물은 화합물 1C 대신 화합물 26C을 출발물질로 하여 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(29 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.70 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.40-2.52 (m, 2H), 2.52-2.72 (m, 2H), 2.72-3.00 (m, 4H), 3.15-3.38 (m, 4H), 3.38-3.55 (m, 1H), 4.78 (b, 1H), 6.40-6.65 (m, 3H), 6.75-6.80 (m, 2H), 7.05-7.25 (m, 3H), 8.15 (b, 1H).

e) 1-(1-시클로헥산카르보닐-6-트리플루오로메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 26D를 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(50 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.70-2.02 (m, 11H), 2.02-2.25 (m, 1H), 2.25-2.50 (m, 2H), 2.50-2.85 (m, 7H), 3.05-3.35 (m, 4H), 6.45-6.65 (m, 2H), 7.00-7.25 (m, 6H), 7.00-7.25 (m, 6H), 8.15 (bs, 1H).

실시예 27

1-[1-(3-벤질아미노프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 1-(1-아크릴로일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진(화합물 27A)

제목의 화합물은, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 아크릴로일 클로라이드를 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하고, - 10℃에서 반응을 수행하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 - 2.5 N 메타놀릭 암모니아 5:5:0.2로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(62%)을 황색 고형분으로 얻었다. 녹는점 147-8 ℃.

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.82 (m, 1H), 2.25 (dd, 1H), 2.32-2.89 (m, 9H), 3.08-3.33 (m, 4H), 5.01-5.22 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 6.40-6.63 (m, 4H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.15 (s, 1H).

b) 1-[1-(3-벤질아미노프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

화합물 27A(0.52 g) 및 벤질아민(0.71 ml)의 혼합물을 110℃에서 1시간동안 교반하였다. 20℃내지 25℃까지 식힌 후, 반응혼합물은 H_2O로 희석하였다. 형성된 페이스트물질(pasty)는 침전되고, EtOAc(20 ml)로 추출한 뒤, H_2O로 세척하여, 건조(Na_2SO_4)시킨 후 건조상태까지 진공하에서 증발시킨다. 조물질을 에틸 아세테이트 - 2.5 N 메타놀릭 암모니아 95:5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(91%)을 황색 고형분으로 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.38-1.65 (m, 1H), 2.08-2.25 (m, 2H), 2.31-2.81 (m, 10H), 2.82-2.98 (m, 24H), 3.10-3.32 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 4.95-5.27 (br, 1H), 6.48-6.62 (m, 2H), 7.00-7.40 (m, 12H).

실시예 28

1-(3-아미노프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일) -피페라진

실시예 27의 화합물(0.51 g), 포름산 암모늄(ammonium formate)(0.32 g), 10% 팔라듐/탄소(0.25 g) 및 메탄올(18 ml)의 혼합물을 1.5시간동안 환류하면서 교반하였다. 그리고 나서, 여과하였고 건조상태까지 진공하에서 증발시켰다. 조물질을 $CHCl_3$ - 2.5 N 메타놀릭 암모니아 9:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(80 %)을 황색 고형분으로 0.34 g 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.38-1.78 (m, 3H), 2.06-2.23 (m, 1H), 2.25-2.88 (m, 12H), 2.89-3.08 (m, 2H), 3.10-3.32 (m, 2H), 5.00-5.30 (br, 1H), 6.47-6.63 (m, 2H), 7.00-7.33 (m, 7H).

실시예 29

1-(4-인돌일)-[1-(3-메틸아미노프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

제목의 화합물은, 벤질아민 대신 40% 수성 메틸아민을 사용하여, 화합물 27(단계 b)에 대하여 기록된 절차에 따라 합성하고, DMF내에서 실온으로 교반하였다. 조물질을 $CHCl_3$ - 2.5 N 메타놀릭 암모니아 92:8로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(63 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.65 (m, 1H), 1.70 (s, 1H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.30- 2.95 (m, 15H), 3.10-3.31 (m, 4H), 4.98-5.25 (br, 1H), 6.48-6.62 (m, 2H), 7.00-7.28 (m, 7H),.

실시예 30

1-[1-(3-디메틸아미노프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 톨루엔내의 무수디메틸아민 용액을 사용하여, 밀봉된 반응기에서 톨루엔내에서 100℃에서 2시간 동안 교반하는 것을 제외하고는 화합물 27(단계 b)에 기록된 절차에 따라 합성하였다. 조물질을 EtOAc-2.5 N 메타놀릭 암모니아 9:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(56 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.38-1.65 (m, 1H), 2.05-2.30 (m, 6H), 2.31-2.87 (m, 12H), 3.20-3.35 (m, 4H), 4.98-5.30 (br, 1H), 6.48-6.62 (m, 2H), 7.00-7.32 (m, 7H), 8.20 (s, 1H).

실시예 31

1-(4-인돌일)-4-(1-아닐리노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

제목의 화합물은, 에틸 이소시아네이트 대신 페닐 이소시아네이트를 사용하여, 톨루엔내에서 11시간동안 환류하면서 교반하는 것을 제외하고는 실시예 20의 화합물에 대하여 기술된 대로 합성하였다. 조물질을 EtOAc - 석유에테르 - 2.5 N 메타놀릭 암모니아 1:1:0.01로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(69.1 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.815 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 1H), 2.50 (d, 1H), 2.62-3.08 (m, 7H), 3.10-3.50 (m, 4H), 4.48-4.72 (m, 1H), 6.48-6.70 (m, 2H), 6.95-7.40 (m, 9H), 7.42-7.58 (m, 3H), 8.25 (s, 1H).

실시예 32

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 1-벤조일-2-시아노-6-메틸-1,2-디히드로퀴놀린 (화합물 32A)

CH_2Cl_2 (25.5 ml)내의 6-메틸퀴놀린(2.83 ml) 용액에 물(10.25 ml)내의 시안화 칼륨(4.1 g) 용액을 첨가하고 벤조일 클로라이드(4.86 ml)를 점적법으로 더 첨가하였다. 반응은 실온에서 4시간동안 교반하고, 유기층은 분리되고 수성층은 CH_2Cl_2 (30 ml)로 추출하였다. 결합된(combined) 유기층은 H_2O, 1 N HCl, H_2O, 1N NaOH로 세척하고 건조하여 진공상태에서 건조상태까지 증발시켰다. 조물질은 EtOH로 결정화되어 제목의 생성물을 1.84g(32%) 얻었다. 모액(mother liquor)을 석유에테르 - EtOAc 8:2로 용리하면서 속성 크로마토그래피 정제에 의해 제 2 분량(second amount)(0.86 g; 15%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.30 (s, 3H), 6.05-6.14 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.70-6.89 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.27-7.46 (m, 5H).

b) 6-메틸퀴놀린-2-카르복시산(화합물 32B)

48% HBr(3 ml), AcOH(3 ml), 및 H_2O(17 ml)내의 2.7 g의 화합물 32A 서스펜션을 40내지 45'동안 교반하였다. 실온으로 식힌 뒤 침전된 고형물질은 50℃ 에서 32% NH_3 수용액을 가하여 pH가 8내지 9가 되도록 하였다; 그런 다음, AcOH를 첨가하여 pH가 약4까지 되도록 한다. 여과과정 후, 제목의 화합물을 얻었다(1.69 g ; 90%).

^{1}H-NMR (δ): 2.53 (s; 3H) 7.70 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.01-8.13 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 12.75-13.50 (br, 1H).

c) 6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산(화합물 32C)

제목의 화합물은, 화합물 1D 대신 화합물 32B를 출발물질로 사용하여, 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된대로 제조하였다. 조물질을 37% HCl로 처리하고 MeCN(5 ml)으로 취한 뒤 0℃까지 식히고 여과하여, 화합물 32C(53%)를 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.94-2.15 (m, 1H), 2.16-2.32 (m, 4H), 2.57-2.91 (m, 2H), 4.15 (dd, 1H), 6.81-7.01 (m, 3H), 7.25-7.69 (br, 2H), 9.31-10.5 (br, 1H)

d) 1-(4-인돌일)-4-(6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일카르보닐)-피페라진 (화합물 32D)

제목의 화합물은, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산 대신 화합물 32C를 사용하여, 화합물 1D (단계 g)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물은 석유에테르 - EtOAc 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(73 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.61-1.86 (m, 1H), 2.08-2.30 (m, 4H), 2.68-2.96 (m, 2H), 3.18-3.36 (m, 4H), 3.67-4.10 (m, 4H), 4.23 (dd, 1H), 4.45-4.51 (br, 1H), 6.51-6.69 (m, 3H), 6.78-6.93 (m, 2H), 7.05-7.22 (m, 3H), 8.15-8.38 (br, 1H).

e) 1-(4-인돌일)-4-(6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 32E)

제목의 화합물은 화합물 1B(단계 h)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성되었다. 잔여물을 석유에테르 - EtOAc 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(35 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.48-1.71 (m, 1H), 1.82-1.97 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.50 (d, 2H), 2.55-2.74 (m, 2H), 2.76-2.99 (m, 4H), 3.19-3.37 (m, 4H), 3.38-3.56 (m , 1H), 4.33-4.69 (br, 1H), 6.43-6.69 (m, 3H), 6.74-6.89 (m, 2H), 7.01-7.21 (m, 3H), 8.07-8.26 (br, 2H).

f) 1-(1-시클로헥산카르보닐-6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은 화합물 1B 대신 화합물 32E을 출발물질로 하여 실시예 1 (단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법 절차에 따라 합성하였다. 조물 질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물 (88 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.86-2.01; (m; 11H), 2.04-2.21 (m; 1H), 2.29-2.86 (m;12H), 3.11-3.31 (m; 4H), 4.99-5.22 (m; 1H), 6.48-6.62(m; 2H), 6.96-7.16 (m; 6H), 8.05-8.24 (bs; 1H).

실시예 33

1-(4-인돌일)-4-(1-피롤리딘카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

제목의 화합물은, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 4-피롤리디노카르보닐 클로라이드을 사용하고 디클로로메탄 대신 클로로포름을 사용하여, 8시간 동안 환류시키는 것을 제외하고는 실시예 1 (단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법 절차에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 - 2.5N 메타놀릭 암모니아 8:2:0.01로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(10%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.51-2.21 (m, 4H), 2.22-2.41 (m,1H), 2.58-295 (m, 9H), 3.51-3.69 (m, 2H), 4.34-4.59 (m, 1H), 6.49-6.63 (m, 2H), 6.79- 7.28 (m,7H), 8.14 (bs, 1H)

실시예 34

1-(6-브로모-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 6-브로모-2-메톡시카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(화합물 34A)

무수 DMF내의 *N*-브로모숙신이미드 0.36 g 용액을 2-메톡시카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 0.37 g 용액에 0°C내지 5°C에서 교반하면서 점적법으로 첨가하였다. 0°C내지 5°C에서 2.5시간 및 실온에서 20시간 후에 혼합물을 H_2O(50 ml)로 희석하고 Et_2O(3x20 ml)로 추출하였다; 유기층을 H_2O(3x10 ml)로 세척하고 건조시켰다(무수 Na_2SO_4). 용매는 증발시키고 잔여물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 9:1)로 정제하여 화합물 34A를 상아색 고체형태로 0.29 g(55.5%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.85-2.38 (2m, 2H), 2.60-2.90 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.90-4.10 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H).

b) 6-브로모-2-히드록시메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 34B)

THF내의 0.27 g의 화합물 34A, 5 ml의 무수 THF 및 0.6 ml의 2 M $LiBH_4$ 혼합물을 실온에서 6.5시간동안 교반하고, H_2O(50 ml)로 희석하여 Et_2O(3x20 ml)로 추출하였다. 유기층은 건조시키고(무수 Na_2SO_4)건조상태까지 진공에서 증발시켜, 제목의 화합물을 오일(Oil)형태로 0.21 g(85.1%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.45-2.00 (2m, 3H), 2.60-2.95 (m, 2H), 3.20-3.85 (2m, 3H), 4.00-4.55 (br, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.95-7.10 (m, 2H)

c) 6-브로모-2-아이오도메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 34C)

0.31 g의 화합물 34B, 0.20 g의 이미다졸, 0.40 g의 Ph_3P 및 3 ml의 톨루엔- MeCN(5:1)의 교반된 혼합물에, 0.36 g의 요오드(I_2)를 0℃내지 5℃에서 15분동안 첨가하였다. 혼합물은 0℃내지 5℃에서 15분(15')동안, 실온에서 1시간동안 교반한 뒤, $Na_2S_2O_3$ 수용액로 처리하고 EtOAc(3x20 ml)로 추출하였다; 유기층을 브라인(brine)으로 세척하고 , 건조시킨뒤(무수 Na_2SO_4) 건조상태까지 진공상태에서 증발시켜 화합물 34C 및 Ph_3PO의 혼합물을 0.76 g 얻고, 더이상의 정제과정없이 다음 반응단계에 사용하였다.

^{1}H-NMR (δ): 1.63-2.15 (2m,1H), 2.58-2.90 (m, 2H), 3.10-3.35 (2m, 2H), 3.35-3.55 (m, 1H), 4.05-4.40 (b, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.95-7.20 (m, 2H), 7.40-7.80 (m, 8H).

d) 6-브로모-2-[4-(4-인돌일)-1-피페라지닐]-메틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 34 D)

0.76 g의 화합물 34C, 0.6 ml of 무수 DMF, 0.45 ml의 DIPEA 및 0.29 g(1.39 mmol)의 1-(4-인돌일)-피페라진의 혼합물을 교반하여 115℃에서 4시간동안 가열하 고, H_2O(50 ml)로 희석한 뒤 Et_2O로 추출하였다. 유기층은 H_2O(2x10 ml)로 세척하고 , 건조하여(무수 Na_2SO_4) 건조상태까지 진공상태에서 증발시켰다. 잔여물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 7:3)로 정제하여 제목의 화합물을 농축된 오일(Oil) 상태로 0.27 g(50.7%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.70 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.35-3.00 (m, 8H), 3.10-3.70 (m, 5H), 4.55-4.90 (b, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.95-7.25 (m, 5H), 8.05-8.35 (b, 1H).

e) 1-(6-브로모-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은 디클로로메탄 대신 클로로포름을 사용하고, 8 시간동안 환류하는 것을 제외하고는 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 화합물 34D로부터 제조하였다. 잔여물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 70 : 30)로 정제하여 제목의 화합물(65%)을 상아색 유리질(vitreous) 고체형태로 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.85-2.00 (m, 12H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.20-2.85 (m, 8H), 3.00-3.45 (m, 4H), 4.80-5.20 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.85-7.20 (m, 4H), 7.30-7.05 (m, 2H), 8.15 (br, 1H).

실시예 35A

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

1-시클로헥산카르보닐-2-히드록시메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 35A-A)

무수 THF (210 ml)내의 메틸 1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복실레이트(19 g) 용액을 0℃에서 교반하고, 붕수소화 리튬(lithium borohydride)(THF내의 2M 용액 31.5 ml)을 점적법으로 첨가하였다. 반응혼합물을 0℃내지 실온에서 6시간동안 교반하였다; 그러고 난 뒤, 2N HCl를 첨가하여 조심스럽게 산성화시키고 EtOAc(2x500 ml)로 추출하였다. 유기층은 H_2O로 세척하고, 건조하여(Na_2SO_4), 건조상태까지 진공상태에서 증발시킨 뒤, 석유에테르 - EtOAc 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 11.8 g(69 %) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.00 (m, 11H), 2.30-2.85 (m, 4H), 3.32 (dd, 1H), 3.60 (dd,1H), 3.95-4.20 (br, 1H), 4.70-4.92 (m, 1H), 7.05-7.35 (m,4H)

b) 1-시클로헥산카르보닐-2-포밀-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(화합물35A-B)

무수 CH_2Cl_2 (100 ml)내에서 -60℃에서 교반하여 새로(freshly) 증류한 옥살릴 클로라이드(5.65 ml) 용액에 9.2 ml의 DMSO를 15분에 걸쳐 첨가하였다. 이 혼합 물에 CH_2Cl_2 (100 ml)내의 화합물 35A-A(11.8 g) 용액을 점적법으로 첨가하고, 동일 온도에서 5분간 교반한뒤, TEA(35 ml)를 점적법으로 첨가하였다. 반응혼합물은 0℃까지 따뜻해지도록 3시간동안 놓아둔다; 그러고 난뒤, H_2O를 첨가하여 반응을 중단하고, 1 M NaOH로 알칼리화한여 CH_2Cl_2 (2x200 ml)로 추출한다. 유기층은 H_2O로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 건조상태까지 진공상태에서 증발시킨뒤 석유에테르 - EtOAc 7:3으로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 11.2 g(95 %) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.82-2.08 (m, 11H), 2.28-2.82 (m, 4H), 2.83-3.03 (m, 1H), 5.18 (dd, 1H), 7.08-7.32 (m, 4H), 9.50 (s, 1H)

c) 1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

$CHCl_3$ (5 ml)내의 화합물 35A-B(0.14 g) 및 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진(0.17 g) 용액에 트리아세톡시붕수소화 나트륨(0.21 g) 및 아세트산(0.14 ml)을 실온에서 첨가하였다. 용액은 실온에서 3시간동안 교반하고, 밤새 그 상태를 유지한 뒤, H_2O(30 ml)에 부어, 1 N NaOH로 알칼리화여 EtOAc(2 x 30 ml)로 추출하였다. 결합된(combined) 유기층은 H_2O로 세척하고, 건조하여(Na_2SO_4) 용매를 진공하에서 증발시킨다. 조물질을 EtOAc-석유에테르-MeOH내의 2N NH_3를 1:1:0.01로 하여 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 0.18 g(74%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.82-2.18 (m,11H), 2.21-2.85 (m, 9H), 2.86-3.10 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.92-5.12 (m, 1H), 6.486-6.66 (m, 2H), 6.78-6.90 (m, 2H), 6.98-7.30 (m, 4H).

다음의 화합물들은 클로로포름 대신 디클로로메탄을 사용하여 그리고 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 대신 다른 적절한 피페라진을 사용하여, 병렬합성(parallel synthesis)형식으로 유사하게 합성(실시예 35A -단계 c)하였다. 알칼리화하고, CH_2Cl_2로 희석하여, 수성층을 제거한 뒤에, 유기층은 건조상태까지 진공상태에서 증발시키고 조물질은 속성 크로마토그래피(용리제는 나타나 있음)로 정제한다:

실시예 35A1

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메틸-4-인돌일)-피페라진

1-(2-메틸-4-인돌일)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피: CH_2Cl_2 - MeOH: 95-5. 수율: 89%.

^{1}H-NMR (δ): 0.79-2.01 (m,11H), 2.05-2.22 (m, 1H), 2.30-2.88 (m, 12H), 3.00-3.32 (m, 4H), 4.95-5.25 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.90-7.32 (m, 6H), 7.78-8.00 (brs, 1H).

출발물질인 피페라진은 다음과 같이 얻었다:

a) 2-메틸-7-아미노인돌 (화합물 35A1-A)

MeOH(40 ml)내의 2-메틸-7-니트로인돌(N. Moskalev et al, *Tetrahedron Letters* **40**, 5395-5398, (1999))(1.4 g) 및 니켈-라니촉매(Ni-Raney)(40 mg) 용액에 히드라진 수화물(4.8 ml)을 첨가하고 결과물인 서스펜션을 4시간동안 교반하였다. 촉매는 여과되고 용매는 진공하에서 증발되었다. 잔여물은 CH_2Cl_2 (80 ml)에 용해시켜 H_2O(50 ml)로 세척하였다. 유기층은 건조하고(Na_2SO_4) 잔여물은 속성 크로마토그래피(CH_2Cl_2 - MeOH내의 2N NH_3 97:3)로 정제하여 제목의 화합물을 0.62 g(53%)얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.48 (s, 3H), 3.21-4.32 (br, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.75-7.93 (br, 1H)

b) 1-(2-메틸-4-인돌일)-피페라진 (화합물 35A1-B)

1,2-디클로로벤젠(5ml) 및 *n*-헥산올(0.5ml)내의 화합물 35A1-A (0.62 g), 비스(2-클로로에틸)아민 히드로클로라이드(0.76g), 요오드화 칼륨(0.35 g) 및 DIPEA(0.8 ml)의 혼합물을 190°C에서 3시간동안 가열하였다. 실온까지 식힌 뒤, EtOAc(30ml) 및 1M NaOH(20 ml)를 첨가하였다; 유기층은 분리하고 건조하여(Na_2SO_4) 건조상태까지 증발시켰다. 조물질을 속성 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 - MeOH내의 2N NH_3 97:3)로 정제하여 제목의 화합물을 0.43 g(47%)얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.46 (s, 3H), 3.02 (m, 8H), 6.31 (s 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.92-7.08 (m, 2H), 7.83-8.01 (bs 1H).

실시예 35A2

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-페닐피페라진

1-페닐피페라진으로부터(상업적으로 이용가능)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 70:30. 수율: 43%.

^{1}H-NMR (δ): 0.82-2.18 (m, 11H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.20-2.82 (m, 9H), 3.00-3.22 (m, 4H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.75-6.98 (m, 3H), 6.99-7.32 (m, 6H).

실시예 35A3

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-에톡시페닐)-피페라진

1-(2-에톡시페닐)-피페라진으로부터(상업적으로 이용가능)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 70:30. 수율: 74%.

^{1}H-NMR (δ): 0.78-2.18 (m, 12H), 1.45 (t, 3H), 2.28-2.85 (m, 9H), 2.90-3.22 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 4.95-5.25 (m, 1H), 6.75-7.02 (m, 4H), 7.03-7.32 (m, 4H).

실시예 35A4

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,5-디메톡시페닐)-피페라진

1-(2,5-디메톡시페닐)-피페라진으로부터(J. Med. Chem. 29, 630, 1986)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 50:50. 수율: 56%.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.20 (m, 12H), 2.25-2.80 (m, 9H), 2.88-3.15 (m, 4H), 3.78;3,80 (2s, 6H), 4.95-5.25 (m, 1H), 6.40-7.06 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7.03-7.32 (m, 4H).

실시예 35A5

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디히드로-벤조퓨란-7-일)-피페라진

1-(2,3-디히드로벤조퓨란-7-일)-피페라진으로부터(F. Kerrigan et al., *Tetrahedron Letters* , **39** , 2219-2222, (1998)).

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 70:30. 수율: 86%.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.20 (m, 12H), 2.20-2.80 (m, 9H), 2.90-3.30 (m, 6H), 4.58 (t, 2H), 4.90-5.25 (m, 1H), 6.40-6.90 (m, 3H), 6.95-7.20 (m, 4H).

실시예 35A6

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진으로부터(US 4585773)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 6:4. 수율: 32%.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-1.99 (m, 11H) ,2.01-2.18 (m, 1H), 2.28-2.80 (m, 9H), 2.89-3.11 (m,4H), 3.81 (s, 3H), 4.92-5.21 (m, 1H), 6.55-6.78 (m, 3H) 7.05-7.25 (m, 4H).

실시예 35A7

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메틸페닐)-피페라진

1-(2-메틸페닐)-피페라진으로부터(상업적으로 이용가능).

속성 크로마토그래피: - EtOAc 8:2. 수율: 25%.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-1.99 (m, 11H), 2.00-2.21 (m, 1H), 2.22-2.95 (m, 18H), 4.96-5.22 (m, 1H), 6.95-7.06 (m

, 2H), 7.08-7.20 (m, 6H)

실시예 35A8

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-트리플루오로메틸페닐)-피페라진

1-(2-트리플루오로메틸페닐)-피페라진으로부터(상업적으로 이용가능)

^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.2 (m, 13H), 2.23-2.95 (m, 12H), 4.95-5.2 (m, 1H), 7.00-7.65 (m, 8H).

실시예 35A9

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,4-디클로로페닐)-피페라진

1-(2,4-디클로로페닐)-피페라진으로부터(상업적으로 이용가능)

속성 크로마토그래피: - EtOAc 7:3. 수율: 77%.

^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.2 (m, 13H), 2.25-3.1 (m, 12H), 5.0-5.25 (m, 1H), 7.00-7.65 (m, 7H).

실시예 35A10

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-히드록시페닐)-피페라진

1-(2-히드록시페닐)-피페라진으로부터(상업적으로 이용가능)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 7:3. 수율: 82%.

^{1}H-NMR (δ): 0.72-2.12 (m, 13H), 2.23-2.85 (m, 13H), 4.96-5.23 (m, 1H), 6.75-6.95 (m, 2H), 7.01-7.30 (m , 6H).

실시예 35A11

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-이소프로폭시페닐)- 피페라진

1-(2-이소프로폭시페닐)-피페라진으로부터(Martin, G.E. et al., *J. Med. Chem* . **32** , 1052-1056, (1989)).

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 7:3. 수율: 77%.

^{1}H-NMR (δ): 0.76-2.11 (m, 18H), 2.21-2.84 (m, 9H), 2.89-3.14 (m, 4H), 4.49-4.69 (m, 1H), 4.94-5.21 (m, 1H), 6.80-6.92 (m, 4H), 7.03-7.29 (m, 4H).

실시예 35A12

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-플루오로-5-메틸페닐)-피페라진

1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-피페라진(WO 01/05765)으로부터

용리제: 석유에테르 - EtOAc 7:3. 수율: 46%.

^{1}H-NMR (δ): 0.78-2.18 (m, 12H), 2.20-2.85 (m, 12H), 2.95-3.15 (m, 4H), 4.97-5.23 (m, 1H), 6.62-6.80 (m , 1H), 6.63-6.92 (m, 2H), 7.02-7.25 (m, 4H).

실시예 35A13

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디메틸-4-인돌일)-피페라진

1-(2,3-디메틸-4-인돌일)-피페라진으로부터

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 6:4. 수율: 56%.

^{1}H-NMR (δ): 0.78-2.20 (m, 11H), 2.21-2.82 (m, 16H), 2.84-3.22 (m, 4H), 5.01-5.26 (m, 1H), 6.58-6.71 (m, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.04-7.32 (m, 4H), 7.65-7.81 (br, 1H).

출발물질인 피페라진은 다음과 같은 방법으로 얻었다:

a) 2,3-디메틸-7-아미노인돌 (화합물 35A13-A)

제목의 화합물은, 2-메틸-7-니트로인돌 대신 2,3-디메틸-7-니트로인돌(N. Moskalev et al, *Tetrahedron Letters* **40**, 5395-5398, (1999))을 출발물질로 사용하여, 화합물 35A1-A에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르-에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다. (70%).

^{1}H-NMR (δ): 2.31 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3,85-4.21 (br, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.48-7.73 (br, 1H)

b) 1-(2,3-디메틸-4-인돌일)-피페라진 (화합물 35A13-B)

제목의 화합물은, 화합물 35A1-A 대신 35A13-A을 출발물질로 사용하여, 화합물 35A1-B에 대하여 기술된대로 제조하였다. 조물질을 CH_2Cl_2-MeOH내의 2N NH_3 97:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(43%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.95-3.21 (m, 8H), 6.31 (s, 1H), 6.62-6.75 (m, 1H), 6.91-7.09 (m, 2H), 7.63-7.86 (br, 1H).

실시예 35A14

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-클로로-5-플루오로페닐)-피페라진

1-(2-클로로-5-플루오로페닐)-피페라진(WO 01/05765)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 8:2. 수율: 25%.

^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.2 (m, 13H), 2.22-2.75 (m, 8H), 2.8-3.2 (m, 4H), 4.94-5.21 (m, 1H), 6.60-6.80 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 5H).

실시예 35A15

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(5-플루오로-2-메틸페닐)-피페라진

1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 8:2. 수율: 18%.

^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.15 (m, 13H), 2.15-2.25 (s, 3H) 2.30-2.85 (m, 12H), 4.94-5.21 (m, 1H), 6.58-6.78 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 5H).

출발물질인 피페라진은 다음과 같은 방법으로 제조되었다:

a) 1-(5-플루오로-2-메틸페닐)-피페라진 (화합물 35A15-A)

제목의 화합물은, 화합물 35A1-A 대신 1-(5-플루오로-2-메틸)-아닐린을 출발물질로 사용하여, 화합물 35A1-B에 대하여 기술된 대로 제조되었다. 조물질을 CH_2Cl_2-MeOH내의 2N NH_3 97:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(43%)을 얻었다.

실시예 35A16

1-[(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)]-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-[(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)]-피페라진으로부터 (F. Kerrigan et al., *Tetrahedron Letters* , **39** , 2219-2222, (1998)).

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 4:6. 수율: 22%.

^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.2 (m, 13H), 2.25-2.80 (m, 8H) 2.65-3.25 (m, 4H), 4.16-4.38 (m, 4H), 4.95-5.20 (m, 1H), 6.48-6.80 (m, 3H), 7.00-7.30 (m, 4H).

실시예 35A17

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-트리플루오로메톡시페닐)-피페라진

1-(2-트리플루오로메톡시페닐)-피페라진으로부터(EP 0711757)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 7:3. 수율: 35%

^{1}H NMR (δ): 0.65-2.80 (m, 21H), 2.90-3.15 (m, 4H), 5.10 (bs, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.05-7.30 (m, 6H)

실시예 35A18

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메틸페닐)-피페라진

1-(4-플루오로-2-메틸페닐)-피페라진으로부터(WO 01/29015)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 7:3. 수율: 87%.

^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.20 (m, 13H), 2.20 (s, 3H), 2.20-2.90 (m, 12H), 5.10 (bs, 1H), 6.75-7.00 (m, 3H), 7.00-7.30 (m, 4H)

실시예 35A19

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2,5-디클로 로페닐)-피페라진

1-(2,5-디클로로페닐)-피페라진으로부터(상업적으로 이용가능)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 8:2. 수율: 55%.

^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.85 (m, 22H), 2.85-3.15 (m, 4H), 5.10 (bs, 1H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.00-7.35 (m, 4H)

실시예 35A20

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[4-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시페닐)]-피페라진

1-[4-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시페닐)]-피페라진으로부터(EP 0748800)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 4:6. 수율: 28%.

^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.20 (m, 13H), 2.20-2.85 (m, 8H), 2.85-3.15 (m, 4H), 4.40 (q, 2H), 5.10 (bs, 1H), 6.55-6.80 (m,2H), 6.80-6.95 (m, 1H), 6.95-7.35 (m, 4H)

실시예 35A21

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-피리미디닐)-피페라진

1-(2-피리미디닐)-피페라진으로부터(상업적으로 이용가능)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 4:6. 수율: 13%.

^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.30 (m, 21H), 3.60-3.90 (m, 4H), 5.10 (bs, 1H), 6.45 (dd, 1H), 7.00-7.30 (m, 4H), 8.30 (dd, 2H)

실시예 35A22

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(8-퀴놀리닐)-피페라진

1-(8-퀴놀리닐)-피페라진으로부터(WO 00/40554)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 50:50. 수율: 70%.

^{1}H-NMR (δ): 0.79-2.25 (m, 13H), 2.26-3.50 (m, 8H), 3.22-3.49 (m, 4H), 5.00-5.31 (m, 1H), 7.05-7.48 (m, 7H), 8.09 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H)

실시예 35A23

1-(5-클로로-2-시아노페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(5-클로로-2-시아노페닐)-피페라진으로부터(WO 01/05765)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 50:50. 수율: 80%.

^{1}H-NMR (δ): 0.79-2.01 (m, 12H), 2.02-2.21 (m, 1H), 2.20-2.81 (m, 8H), 3.08-3.29 (m, 4H), 5.00-5.23 (m, 1H), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.05-7.30 (m, 4H), 7.48 (d, 1H)

실시예 35A24

1-(5-시아노-2-메톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

4-(5-시아노-2-메톡시페닐)-피페라진으로부터(WO 01/29022)

속성 크로마토그래피: 석유에테르-EtOAc 50:50. 수율: 63%.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.01 (m, 12H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.22-2.81 (m, 8H), 2.92-3.12 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.95-5.19 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.04-7.32 (m, 6H)

실시예 35A25

1-(1-아세틸-4-인돌일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(1-아세틸-4-인돌일)-피페라진으로부터

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 50:50. 수율: 63.2%.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.25 (m,12H), 2.25-2.90 (m, 9H), 3.00-3.40 (m, 4H), 4.90-5.30 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6,95-7.30 (m, 7H).

출발물질인 피페라진은 다음과 같은 방법으로 제조된다:

a) 1-(1-*t*-부톡시카르보닐)-4-(1-아세틸-4-인돌일)-피페라진(화합물 35A25-A)

6 ml의 무수 DMF내에서 0.6 g의 1-(1-*t*-부톡시카르보닐)-4-(4-인돌일)-피페라진(WO 99/67237) 및 0.24 g의 60% NaH 오일분산액(dispersion)의 서스펜션을 질소흐름하에서 실온으로 30분간 교반하다가, 55℃에서 1시간동안

교반하였다. 그러고난뒤, 3 ml의 DMF내의 0.29 ml의 아세틸 클로라이드 용액을 점적법으로 첨가하였다; 교반을 55 ℃에서 6시간동안 지속하였다. 식힌 뒤, 반응혼합물은 60 ml의 H_2O로 희석하고, Et_2O(3x30 ml)로 추출하여, 세척 및 건조(Na_2SO_4)한 뒤 건조상태까지 진공상태에서 증발시켰다. 잔여물은 속성 크로마토그래피(Et_2O - 석유에테르 40:60)로 정제하여 제목의 화합물을 0.55 g(79.3%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.63 (s, 3H), 3.18-3.40 (m, 8H), 6.73-6.90 (m 2H), 7.12-7.38 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 9.40 (br, 2H), 9.80-11.00 (br, 1H).

b) 1-(1-아세틸-4-인돌일)-피페라진 (화합물 35A25-B)

3 ml의 MeOH내의 0.34 g의 화합물 35A25-A 용액 및 Et_2O내의 HCl 2 N용액 15 ml를 밤새 놓아두었다. 침전된 고체물질을 여과하여 제목의 화합물을 디히드로클로라이드로 0.29 g 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.50 (s, 9H), 2.62 (s, 3H), 2.95-3.22, 3.50-3.80 (2m, 8H), 6.65 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.18-7.33 (m, 1H), 7.40 (d,1H), 8.14 (dd, 1H).

실시예 35A26

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(7-인돌일)-피페라진

1-(7-인돌일)-피페라진으로부터(WO 94/15919)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 50:50. 수율: 72.4 %

^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.25 (m, 12H), 2.25-2.90 (m, 9H), 2.90-3.20 (m, 4H), 4.90-5.30 (m, 1H), 6.48-6.68 (m, 1H), 6.80 (dd,1H), 6,95-7.40 (m, 7H).

실시예 35A27

1-(3-시아노-4-인돌일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(3-시아노-4-인돌일)-피페라진으로부터(WO 99/67237)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 30:70. 수율: 35.19%.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.20 (m,12H), 2.20-2.90 (m, 9H), 2.90-3.20 (m, 4H), 4.90-5.30 (m, 1H), 6.65-6.85 (m, 1H), 7.00-7.35 (m, 6H), 7.70 (d, 1H),. 8.82 (b, 1H).

실시예 35A28

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,4-디플루오로벤질)-피페라진

1-(2,4-디플루오로벤질)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 70:30. 수율: 58.5%.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.15 (m, 12H), 2.15-2.80 (m, 13H), 3.30 (s, 2H), 4.90-5.20 (m, 1H), 6.65-6.95 (m, 2H), 6.65-7.45 (m, 5H).

출발물질인 피페라진은 다음과 같은 방법으로 제조하였다:

a) 1-(2,4-디플루오로벤질)-피페라진 (화합물 35A28-A)

제목의 생성물은 CA 2188484에서 벤질 피페라진에 대하여 기술된 일반적인 방법에 따라 제조되었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.26-2.55 (m, 4H), 2.79-2.95 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 6.71-6.88 (m, 2H), 7.22-7.41 (m, 1H).

실시예 35A29

1-(2-브로모벤질)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(2-브로모벤질)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 50:50. 수율:81.9%.

^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.10 (m,12H), 2.10-3.00 (m, 13H), 3.40-3.80 (m, 2H), 4.90-5.20 (m, 1H), 6.90-7.40 (m, 6H), 7.40-7.65 (m, 2H)

출발물질인 피페라진은 다음과 같은 방법으로 얻었다:

a) 1-(2-브로모벤질)-피페라진 (화합물 35A29-A)

제목의 생성물은 CA 2188484에서 벤질 피페라진에 대하여 기술된 일반적인 방법에 따라 제조되었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.41-2.55 (m, 4H), 2.62-2.98 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 6.71-6.88 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.41-7.56 (m, 2H).

실시예35A30

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,5-디플루오로벤질)-피페라진

1-(2,5-디플루오로벤질)-피페라진으로부터(CA 2188484).

용리제 : 석유에테르 - EtOAc 1:1. 수율: 52%.

^{1}H-NMR (δ):0.8-2.11 (m, 12 H), 2.12-2.83 (m, 13H), 3.52 (s, 2H), 4.95-5.12 (m, 1H), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.01-7.32 (m, 5H).

실시예 35A31

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-나프틸)-피페라진

1-(1-나프틸)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 7:3. 수율: 83.7%

^{1}H-NMR (δ): 0.81-2.15 (m, 11H), 2.10-2.29 (m, 1H), 2.32-2.91 (m, 9H), 3.00-3.28 (m, 4H), 4.98-5.25 (m, 1H), 7.01-7.32- (m, 5H), 7.34-7.59 (m; 4H), 7.71-7.92 (m, 1H), 8.08-8.27 (m, 1H).

출발물질인 피페라진은 다음과 같은 방법으로 제조하였다:

a) 1-벤질-4-(1-나프틸)-피페라진(화합물 35A31-A)

반응 플라스크를 N_2 분위기하에서 탄산세슘(11 g), BINAP(0.22 g) 및 팔라듐 아세테이트(53 mg)로 채운다; 그러고 나서, 1-브로모나프탈렌(5 g), 1-벤질피페라진(5 ml) 및 톨루엔(70 ml)을 첨가하고 서스펜션을 20시간동안 환류하면서 교반하였다. 실온으로 식힌 후, 혼합물은 디에틸 에테르(20 ml)로 희석하고, 셀라이트층(Celite bed)을 통하여 여과하고 진공상태에서 농축하였다. 잔여물을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 9:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 4.16 g(57%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.67-2.84 (m, 4H), 3.07-3.24 (m, 4H), 3.66 (s; 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.24-7.61 (m, 9H), 7.76-7.88 (m, 1H), 8.12-8.30 (m, 1H)

b) 1-나프틸-피페라진 (화합물 35A31-B)

MeOH (250 ml)내의 화합물 35A31-A(4.16 g)용액에 10% Pd-C(0.65 g) 및 포름산 암모늄(6.12 g)을 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기하에서 5시간동안 환류하면서 교반하였다. 실온으로 식힌 후, 촉매는 여과하고, 용매는 건조상태까지 증발시켜 잔여물은 CH_2Cl_2 에 용해시켰다. 용액을 수성 5% $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고 건조하여(Na_2S

O $_4$), 여과한뒤 환산압력에서 증발시켜 제목의 화합물을 2.5g (85%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.71 (bs, 1H), 2.92-3.36 (m, 8H), 7.09 (dd, 1H), 7.38-7.58 (m, 4H), 7.74-7.92 (m, 1H), 8.12-8.31 (m, 1H).

실시예 35A32

1-(7-브로모-4-인돌일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(7-브로모-4-인돌일)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 50:50. 수율: 59%.

^{1}H-NMR (δ): 0.79-2.21 (m, 13H), 2.22-2.84 (m, 8H), 2.87-3.24 (m, 4H), 4.99-5.23 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.03-7.30 (m, 7H), 8.25-8.47 (m, 1H)

출발물질인 피페라진은 다음과 같은 방법으로 제조하였다:

a) 1-*t*-부톡시카르보닐-4-(7-브로모-4-인돌일)-피페라진 (화합물 35A32-A)

20 ml의 THF내의 1.53 g의 1-*t*-부톡시카르보닐-4-(4-인돌일)-피페라진 용액에 0.89 g의 NBS를 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 6시간동안 교반하고, 물로 반응을 중단시켜, EtOAc(2x30ml)로 추출하였다. 유기층은 물로 세척하고, 건조하여(Na $_2$ SO $_4$) 건조상태까지 진공상태에서 증발시켰다. 잔여물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 8:2)로 정제하여 제목의 화합물(0.71 g; 37%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.49 (s, 9H), 3.04-3.34 (m, 4H), 3.55-3.78 (m, 4H), 6.40-6.58 (m, 1H), 6.59-6.68 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 8.35 (bs, 1H).

b) 1-(7-브로모-4-인돌일)-피페라진 (화합물 35A32-B)

제목의 화합물은, 화합물 35A25-A 대신 화합물 35A32-A을 출발물질로 사용하여, 화합물 35A25-B에 대하여 기술된 방법과 동일한 절차에 따라 제조하였다. 조물질은 더 정제하지 않고 사용하였다.

^{1}H-NMR (δ): 1.90 (bs, 1H), 3.01-3.24 (m, 8H), 3.55-3.78 (m, 4H), 6.49 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.12-7.30 (m, 2H), 8.35 (bs, 1H)

실시예 35A33

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)-피페라진

1-(3,4-디히드로-2*H*-1,5-벤조디옥세핀-6-일)-피페라진으로부터(*J. Med Chem*, **31**, 1934-1940, (1988)).

속성 크로마토그래피 석유에테르 - 에틸 아세테이트 7:3.

^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.89 (m, 11H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.03-2.82 (m, 13H), 2.91-3.11 (m, 4H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.98-5.25 (m, 1H), 6.52-6.71 (m, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.06-7.18 (m, 4H).

실시예 35A34

1-(2-클로로벤질)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(2-클로로벤질)-피페라진으로부터(CA 2188484)

용리제: 석유에테르 - EtOAc 1:1. 수율: 64%.

^{1}H-NMR (δ): 0.9-2.98 (m, 25H), 3.52 (s, 2H), 4.95-5.12 (m, 1H), 6.80-7.11 (m, 8H).

실시예 35A35

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(6-메톡시-2-피리딜)-피페라진

1-(6-메톡시-2-피리딜)-피페라진으로부터(Reignier et al. *Arzneim.Forsch (Drug Res)* **24** , 12 (1974)).

속성 크로마토그래피 석유에테르 - 에틸 아세테이트 7:3.

^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.2 (m, 13H), 2.20-2.73 (m, 8H), 3.35-4.05 (m, 4H), 3.79-3.91 (s, 3H), 4.95-5.12 (m, 1H), 6.05-6.19 (m, 2H), 7.01-7.42 (m, 5H).

실시예 35A36

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,5-디클로로벤질)-피페라진

1-(2,5-디클로로벤질)-피페라진으로부터(CA 2188484).

속성 크로마토그래피 석유에테르 - 에틸 아세테이트 8:2.

^{1}H-NMR (δ): 0.8-2.20 (m, 13H), 2.30-2.85 (m, 12H), 3.52 (s, 2H), 4.95-5.12 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 6H), 7.45 (m, 1H).

실시예 36

1-(4-인돌일)-4-(1-피페리디노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

제목의 화합물은, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 1-피페리디노카르보닐 클로라이드를 사용하여, 그리고 디클로로메탄 대신 클로로포름을 사용하고, TEA 존재하에서 8시간동안 환류하는 것을 제외하고는 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트-2.5N 메타놀릭 암모니아 8:2:0.01로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(10%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.31-2.48 (m, 9H), 2.53-2.91 (m, 7H), 3.08-3.41 (m, 10H), 4.29-4.48 (m, 1H), 6.47-6.63 (m, 2H), 6.80-7.00 (m, 2H), 7.01-7.21 (m, 5H), 8.10-8.28 (bs, 1H)

실시예 37

1-[1-(3-시아노프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

5 ml의 1-메틸-2-피롤리디논내의 0.37 g의 화합물 27 용액에 0.14 g의 시안화나트륨을 첨가하고 혼합물을 130℃에서 3 시간동안 교반하고, 실온으로 식히고 H_2O에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층은 물로 세척하고, 건조하여(Na_2SO_4) 건조상태까지 진공상태에서 증발시켰다. 잔여물을 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 2:8)로 정제하여 제목의 화합물(0.14 g; 36%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.38-1.64 (m, 1H), 2.10-3.08 (m, 13H), 3.08-3.32 (m, 4H), 5.01-6.24 (m, 1H), 6.47-6.61 (m, 2H), 7.01-7.31 (m, 5H), 8.10-8.28 (bs, 1H)

실시예 38

1-(1-시클로헥산카르보닐-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 8-플루오로-2-메틸퀴놀린 (화합물 38A)

화합물 38A은, 4-트리플루오로메틸아닐린 대신 2-플루오로아닐린을 사용하여, 화합물 25A에 대하여 기술된 방법을 사용하여 얻었다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여, 제목의 화합물을 3.5g(80%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.81 (s, 3H), 7.28-7.46 (m, 3H), 7.50-7.62 (m, 1H), 8.08 (d, 1H)

b) 2-브로모메틸-8-플루오로퀴놀린 (화합물 38B)

제목의 화합물은, 6-플루오로-2-메틸퀴놀린 대신 화합물 38A을 출발물질로 사용하여, 화합물 5A에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 9:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 첫번째로 용리된 생성물로서, 제목의 화합물을 1.9 g (36%) 그리고 출발물질을 2.16 g 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 4.78 (s, 2H), 7.37-7.72 (m, 4H), 8.22 (d, 1H).

c) 8-플루오로-2-[4-(4-인돌일)-1-피페라지닐메틸]-퀴놀린 (화합물 38C)

화합물 38C는, 2-클로로메틸퀴놀린 대신 화합물 38B을 사용하여, 화합물 1C(단계 d)에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(75 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.74-2.95 (m, 4H), 3.21-3.42 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 6.49-6.68 (m, 2H), 7.00-7.19 (m, 3H), 7.34-7.52 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.12-8.29 (m, 2H).

d) 1-(8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 38D)

제목의 화합물은 화합물 1C 대신 화합물 38C을 출발물질로 하여 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(57%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.49-1.75 (m, 1H), 1.87-2.08 (m, 1H), 2.51 (d, 2H), 2.59-3.02 (m, 6H), 3.21-3.60 (m, 5H), 3.73-3.95 (br, 1H), 6.41-6.80 (m, 5H), 7.04-7.22 (m, 3H), 8.08-8.28 (br, 1H).

e) 1-(1-시클로헥산카르보닐-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은 화합물 1B 대신 화합물 38D을 출발물질로 하여 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 톨 루엔- 아세톤 8:2로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물 (70%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.82-1.99 (m, 11H), 2.03-2.25 (m, 1H), 2.28-2.91 (m, 9H), 3.08-3.44 (m, 4H), 4.96-5.22 (m, 1H), 6.45-6.77 (m, 2H), 6.96-7.29 (m, 6H), 8.05-8.26 (br, 1H).

실시예 39

1-[1-(3-아세틸아미노프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

0.16 g의 실시예 28의 화합물, 0.058 ml의 TEA, 0.03 ml의 아세틸 클로라이드 및 3.8 ml의 CH_2Cl_2의 혼합물을 질소 분위기하에서 20℃ 내지 25℃에서 2시간동안 교반하였다. 용액을 0.5 N NaOH(1 x 10 ml) 및 15 ml의 물로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조된 유기층은 건조상태까지 증발시키고 잔여물을 속성 크로마토그래피(EtOAc - 메탄올내의 2 N NH_3 용액 93:7)로 정제하여 제목의 화합물을 0.13 g (75%) 얻고 실시예 41(0.027g)의 화합물도 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.65 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.10-2.95 (m, 11H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.30-3.370 (m, 2H), 5.10 (b, 1H), 6.40-6.60 (m, 3H), 7.00-7.25 (m, 7H), 8.20 (s, 1H).

실시예 40

1-[1-(3-카바모일아미노프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

0.17 g의 실시예 28의 화합물, 0.067 ml의 트리메틸실릴이소시아네이트 및 4 ml의 THF의 혼합물을 질소 분위기하에서 20℃ 내지 25℃로 2 시간동안 교반하였다. 밤새 놓아둔뒤, 용액을 1 N NaOH(1 x 10 ml)로 처리하고(was taken up with) 10 ml의 물로 세척된 EtOAc (2x10 ml)로 추출한다. 무수 황산나트륨으로 건조된 유기층은 건조상태까지 증발시키고 잔여물은 속성 크로마토그래피(EtOAc - 메탄올내의 2 N NH_3 용액 92:8)로 정제하여 제목의 화합물을 0.13 g(68 %) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.35-1.65 (m, 1H), 2.10-2.90 (m, 11H), 3.10-3.25 (m, 4H), 3.25-3.65 (m, 2H), 4.35 (b, 1H), 5.10 (b, 1H), 5.35 (b, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.15 (s, 1H).

실시예 41

1-{1-[3-비스(아세틸아미노)-프로피오닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸}-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 생성물은 실시예 39의 화합물 합성과정동안 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.35-1.65 (m, 1H), 2.05-3.00 (m, 18H), 3.10-3.30 (m, 4H), 3.80-4.20 (m, 2H), 5.10 (b, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H), 8.15 (s, 1H).

실시예 42

1-(6-클로로-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 6-클로로-2-히드록시메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 42A)

1.24 g의 6-클로로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산, 30 ml의 무수 THF 및 THF내의 6 ml의 10 M $BH_3.Me_2S$의 혼합물을 질소하에서 실온에서 교반하였다. 밤새 실온에서 놓아둔 뒤, 5 ml의 MeOH를 혼합물에 점적법으로 첨가하고, 15분(')뒤에 5 ml의 2N HCl를 첨가하였다. 교반된 혼합물을 60℃에서 1시간동안 가열하고, 건조상태까지 진공상태에서 증발시켰다. 잔여물을 2 N NaOH(30 ml)로 처리하고 $CHCl_3$ (2x40 ml)로 추출하였다. 유기층은 건조시키고(무수 Na_2SO_4) 건조상태까지 진공상태에서 증발시켰다; 잔여물을 속성 크로마토그래피($CHCl_3$-MeOH 100:1)로 정제하여 화합물 42A를 진한오일(thick Oil)로서 0.35 g (35.3%)얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.50-2.10 (m, 3H), 2.55-2.95 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 1H), 3.50-3.85 (m, 2H), 3.85-4.70 (b, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.80-7.05 (m, 2H)

b) 6-클로로-2-아이오도메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 42B)

제목의 화합물은, 화합물 34B 대신 화합물 42A을 출발물질로 사용하여, 화합 물 34C에 대하여 기술된 절차에 따라 합성되었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.63-2.15 (2m, 2H), 2.55-2.90 (m, 2H), 3.05-3.38 (2m, 2H), 3.38-3.55 (m, 1H), 3.85-4.40 (b, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H)

c) 6-클로로-2-[4-(4-인돌일)-1-피페라지닐]메틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 42C)

제목의 화합물은, 화합물 34C 대신 화합물 42B을 출발물질로 사용하여, 화합물 34D에 대하여 기술된 절차에 따라 합성되었다.

잔여물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 42B(55.8%)를 황색오일(Oil)상태로 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.75 (m, 1H),1.80-2.05 (m, 1H), 2.35-3.00 (m, 8H), 3.10-3.65 (m, 5H), 4.50-4.95 (b, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.05-7.25 (m, 3H), 8.05-8.30 (b, 1H)

d) 1-(6-클로로-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일) 피페라진

제목의 화합물은, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 절차에 따라 화합물 42C를 출발물질로 사용하여 합성하였다. 잔여물을 석유에테르 - EtOAc의 변화도를 60 : 40내지 40:60로 하여 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을(71.8%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.85-2.00 (m, 12H), 2.00-2.25 (m, 1H), 2.25-2.85 (m, 8H), 3.00-3.40 (m, 4H), 4.85-5.30 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.95-7.25 (m, 6H), 8.15 (b, 1H).

실시예 43

(R)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-메틸-4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 실시예 1 대신 실시예 (+)-1의 화합물을 사용하여, 실시예 15에 기술된대로 제조하였다. 수율: 30 %.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-1.99 (m, 11H), 2.05-2.24 (m, 1H), 2.26-2.85 (m, 9H), 3.10-3.35 (m, 4H), 3.76 (s 3H), 5.00-5.25 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 7H).

실시예 44

(Z)-1-[1-(4-히드록시시클로헥산카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

a) (Z)-1-[1-(4-디페닐tert부틸실릴옥시시클로헥산카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 44A)

제목의 화합물은, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 cis-4-디페닐tert부틸실릴옥시시클로헥산카르보닐 클로라이드 (EP 0352909에 기술된대로 제조된)을 출 발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 아실화방법에 따라 합성하였다. 속성 크로마토그래피 용리제: 석유에테르 - EtOAc 6:4. 수율: 87%.

^{1}H-NMR (δ): 0.86-1.86 (m, 18H), 1.95-2.78 (m, 10H), 3.11-3.41 (m, 4H), 3.82-4.01 (m, 1H), 5.05-5.28 (m, 1H), 6.48-6.62 (m, 2H), 7.00-7.46 (m, 11H), 7.53-7.71 (m, 6H), 8.02-8.25 (bs 1H).

b) (Z)-1-[1-(4-히드록시시클로헥산카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

20 ml의 THF내의 화합물 44A(0.2 g) 용액에 테트라부틸암모늄 플로라이드를 첨가하고 결과물인 서스펜션은 실온에서 3일간 교반하였다. 그러고나서 용매를 진공하에서 증발시킨다; 잔여물은 CH_2Cl_2 (40 ml)에 용해시키고 H_2O(30 ml)로 세척한다. 유기층은 건조하고(Na_2SO_4) 조물질을 속성 크로마토그래피(CH_2Cl_2 - MeOH 95:5)로 정제하여 제목의 화합물(63%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.10-1.99 (m, 9H), 2.01-2.22 (m, 2H), 2.33.-2.88 (m, 9H), 3.12-3.33 (m, 4H), 3.82-4.01 (m, 1H), 5.05-5.29 (m, 1H), 6.48-6.68 (m, 2H), 7.07-7.29 (m, 7H),8.03-.8.29 (bs 1H).

실시예 45

(E)-1-[1-(4-히드록시시클로헥산카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일 메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

a) E)-1-[1-(4-디페닐tert부틸실릴옥시시클로헥산카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 45A)

제목의 화합물은, cis-4-디페닐tert부틸실릴옥시시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 trans-4-디페닐tert부틸실릴옥시시클로헥산카르보닐 클로라이드(EP 0352909에 기술된대로 제조된)을 사용하여, 화합물 44A에 대하여 기술된 것과 동일한 방법에 따라 합성하였다.

속성 크로마토그래피 용리제: 석유에테르 - EtOAc 6:4. 수율: 87%.

^{1}H-NMR (δ): 0.89-1.87 (m, 18H), 1.93-2.75 (m, 10H), 3.14-3.47 (m, 4H), 3.51-3.71 (m, 1H), 5.05-5.28 (m, 1H), 6.50-6.60 (m, 2H), 7.02-7.48 (m, 11H), 7.52-7.70 (m, 6H), 8.03-8.24 (br, 1H).

b) (E)-1-[1-(4-히드록시시클로헥산카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 45A(44%)를 출발물질로 사용하여, 화합물 44에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다.

^{1}H-NMR (δ): 1.00-2.05 (m, 9H), 2.07-2.27 (m, 2H), 2.38.-2.88 (m, 9H), 3.15-3.38 (m, 4H), 3.50-3.71 (m, 1H), 5.06-5.32 (m, 1H), 6.51-6.70 (m, 2H), 7.07-7.31 (m, 7H), 8.05-.8.32 (br, 1H).

실시예 46

1-(1-시클로헥산카르보닐-7-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 7-플루오로-2-메틸퀴놀린 (화합물 46A)

화합물 46A는, 4-트리플루오로메틸아닐린 대신 3-플루오로아닐린을 사용하여, 화합물 25A에 대하여 기술된 방법을 사용하여 얻었다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 75:25로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여, 제목의 화합물을 2.6g(61.1%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.74 (s, 3H), 7.17-7.36 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.71-7.84 (m, 1H), 8.06 (d, 1H).

b) 2-브로모메틸-7-플루오로퀴놀린 (화합물 46B)

제목의 화합물은, 6-플루오로-2-메틸퀴놀린 대신 화합물 46A을 출발물질로 사용하여, 화합물 5A에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 85:15로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 첫 번째로 용리된 생성물로서, 1.95 g(61%)의 제목의 화합물 및 1.14 g의 출발물질 46A을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 4.71 (s, 2H), 7.32-7.43 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.76-7.87 (m, 1H), 8.18 (d, 1H)

c) 7-플루오로-2-[4-(4-인돌일)-1-피페라지닐메틸]-퀴놀린 (화합물 46C)

화합물 46C는, 2-클로로메틸퀴놀린 대신 화합물 46B를 사용하여, 화합물 1C (단계 d)에 대하여 기술된 것과 동일한 방법으로 얻었다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(41%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.68-2.96 (m, 4H), 3.22-3.39 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 6.48-6.66 (m, 2H), 7.02-7.22 (m, 3H), 7.24-7.39 (m, 1H), 7.62-7.88 (m, 3H), 8.09-8.31 (m, 2H).

d) 1-(7-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 46D)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 화합물 46C을 출발물질로 사용하여, 화합물 1B (단계 e)에 대하여 기술된대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물 (45%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.68 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 1H), 2.43-2.98 (m, 8H), 3.14-3.57 (m, 5H), 4.51-4.89 (br, 1H), 6.12-6.36 (m, 2H), 6.48-6.68 (m, 2H), 6.81-6.90 (m, 1H), 7.04-7.19 (m, 3H), 8.08-8.23 (br, 1H).

e) 1-(1-시클로헥산카르보닐-7-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 46D을 출발물질로 사용하여, 실시예 1 (단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조 물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(57%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.91-2.01 (m, 11H), 2.03-2.26 (m, 1H), 2.29-2.89 (m, 9H), 3.11-3.40 (m, 4H), 4.91-5.25 (m, 1H), 6.48-6.68 (m, 2H), 6.82-7.24 (m, 6H), 8.03-8.22 (br, 1H).

실시예 47

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-페닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

2.5 ml의 무수 1,2-DME내의 실시예 34의 화합물 0.053 g 용액에 0.008 g of 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0), 0.018g의 97% 페닐붕산 및 0.7 ml의 K_2CO_3 포화수용액을 첨가하였다. 혼합물은 질소하에서 12시간동안 교반하고 H_2O(20 ml)로 희석하여 EtOAc(3x10 ml)로 추출하였다. 유기층은 브라인(brine)으로 세척하고 , 건조시켜(무수 Na_2SO_4) 건조상태까지 진공상태에서 증발시켰다. 잔여물을 속성 크로마토그래피(석유에테르-EtOAc 1 : 1)로 정제하여 제목의 화합물을 진한 오일(thick oil) 상태로 0.010 g(10%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.05 (m,11H), 2.05-2.30 (m, 1H), 2.30-2.90 (m, 9H), 3.05-3.35 (m, 4H), 4.90-5.35 (m, 1H), 6.45-6.70 (m, 2H), 7.00-7.25 (m, 4H), 7.30-7. 55 (m, 5H), 7.55-7.70 (m, 2H), 8.15 (b, 1H).

실시예 48

1-(1-시클로헥산카르보닐-2,3-디히드로인돌-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 2-[4-(4-인돌일)-1-피페라지닐카르보닐]-인돌린 (화합물 48A)

제목의 화합물은, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산 대신 2-인돌린카르복시산을 사용하여, 화합물 1D (단계 f)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 조물질인 고체 잔여물을 Et_2O(30 ml)와 함께 실온에서 0.5시간 동안 교반하여 제목의 화합물을 상아색 고체형태로 0.65 g (93,2%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 3.05-3.45 (m, 5H), 3.45-3.65 (m, 1H), 3.65-4.00 (m, 8H), 3.05-4.40 (b, 1H), 4.60-4.80 (m,1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.70-6.95 (m, 2H), 6.95-7.25 (m, 5H), 8.20-8.50 (b, 1H).

b) 1-(2,3-디히드로인돌-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 48B)

제목의 화합물은, 화합물 1D 대신 화합물 48A를 사용하여, 화합물 1B (단계 h)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물을 속성 크로마토그래피 ($CHCl_3$ - 2 N 메타놀릭 암모니아 100 : 1)로 정제하여 제목의 화합물(11.8%)을 진한 오일(Oil) 형태로 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.30-2.80 (m, 4H), 2.80-3.10 (m, 1H), 3.10-3.50 (m, 7H), 3.90-4.15 (m, 1H), 4.20-5.00 (b, 1H), 6.50-6.80 (m, 4H), 6.90-7.20 (m, 5H), 8.10 (b, 1H)

c) 1-(1-시클로헥산카르보닐-2,3-디히드로인돌-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 48B을 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르-에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(53%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ):1.00-2.05 (m, 10H), 2.10-2.32 (m, 1H), 2.32-2.95 (m, 5H), 2.95-3.45 (m, 7H), 4.40-4.70 (m, 1H), 6.48-6.70 (m, 2H), 6.95-7.30 (m, 7H), 8.15 (b, 1H)

실시예 49

1-(1-시클로헥산카르보닐-8-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 1-(8-히드록시퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 49A)

제목의 화합물은, 화합물 35A 대신 2-포밀-8-히드록시퀴놀린(상업적으로 이용가능)을 사용하여, 화합물 35B에 대하여 기술된 환원성 아민화반응 절차에 따라 합성하였다. 잔여물을 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc - 2.5 N 메타놀릭 암모니아 1 : 9: 0.2)로 정제하여 화합물 49A(74%)를 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.71-2.93 (m, 4H), 3.23-3.41 (m, 4H), 3.88-4.03 (m, 2H), 6.50-6.63 (m, 2H), 7.0-7.49 (m, 6H), 7.71 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10-8.45 (bs, 1H)

b) 1-(8-메톡시퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 49B)

10 ml의 무수 THF내의 0.08 g의 새로(freshly) 제조한 소듐 메톡시드(sodium methoxide) 혼합물에 0.50 g의 화합물 49A를 첨가하고, 결과 용액을 실온에서 0.5시간동안 교반하였다. 0.19 ml의 요오드메탄을 첨가하고, 용액을 5시간동안 환류하면서 교반하여, 실온으로 식히고, H_2O에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층은 물로 세척하고, 건조한 (Na_2SO_4) 뒤 건조상태까지 진공상태에서 증발시켜 제목의 화합물(73%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.73-2.90 (m, 4H), 3.21-3.38 (m, 4H), 4.00-4.14 (m, 2H), 6.50-6.65 (m, 2H), 7.00-7.14 (m, 4H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.22-8.34 (bs, 1H)

c) 1-(8-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 49C)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 화합물 49B을 사용하여, 실시예 1(단계 e) 에서 기록된 대로 합성하였다. 잔여물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc- 3:7)로 정제하여 제목의 화합물(42%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.50-1.74 (m, 1H), 1.88-2.05 (m, 1H), 2.42-3.05 (m, 8H), 3.21-3.58 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 5.00 (bs, 1H), 6.50-6.70 (m, 5H), 7.02-7.19 (m, 3H), 8.18 (bs, 1H)

d) 1-(1-시클로헥산카르보닐-8-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 49C를 출발물질로 사용하여, 실시예 1 (단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르-에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(57%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-1.99 (m, 15H), 2.12-3.60 (m, 14H), 4.99-5.24 (m, 1H), 6.43-6.61 (m, 2H), 6.39-6.91 (m, 2H), 7.02-7.21 (m, 4H), 8.20 (bs, 1H)

실시예 50

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 2-메틸-6-히드록시퀴놀린 (화합물 50A)

48% HBr(20 ml)내의 2-메틸-6-메톡시퀴놀린(1g) 서스펜션을 8시간동안 환류 시켰다. 그러고나서, 식힌 혼합물을 100 ml의 물에 봇고, 32% NaOH로 알칼리화하여 에틸 아세테이트(2 x 20 ml)로 추출하였다. 유기층은 무수 황산나트륨을 건조시키고 건조상태까지 증발시켜 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용되는 제목의 화합물을 0.83 g얻었다(91%).

^{1}H-NMR (δ): 1.31-2.05 (br, 1H), 2.75 (s, 3H), 7.02-7.30 (m, 3H), 7.81-7.98 (m, 2H).

b) 6-tert-부톡시카르보닐옥시-2-메틸-퀴놀린 (화합물 50B)

THF(40ml)내의 화합물 50A(0.83g) 및 디메틸아미노피리딘(0.64g) 용액을 0℃내지 5℃까지 식혔다; 디-tert-부틸 디카보네이트(1.2g)를 첨가하고 용액을 실온에서 6시간동안 교반하였다. 그러고나서, 용매는 증발시키고 조물질을 석유에테르-EtOAc 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 0.82 g (63%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.55 (s, 9H), 2.78 (s, 3H), 7.22-7.34 (m, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.95-8.07 (m 2 H).

c) 2-브로모메틸-6-tert-부톡시카르보닐옥시퀴놀린 (화합물 50C)

제목의 화합물은, 6-플루오로-2-메틸퀴놀린 대신 화합물 50B (0.82 g)을 출발물질로 사용하여, 화합물 5A에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르-EtOAc 8:2로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(54%)을 0.57g 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.58 (s, 9H), 5.78 (s, 2H), 7.50-7.69 (m, 3H), 8.03-8.19 (m, 2H)

d) 6-tert-부톡시카르보닐옥시-2-[4-(4-인돌일)-1-피페라지닐메틸]-퀴놀린 (화합물 50D)

본 화합물은, 2-클로로메틸퀴놀린 대신 화합물 50C를 사용하여, 화합물 1C (단계d)에 대하여 기술된 것과 동일한 방법으로 얻었다. 조물질을 메틸렌 클로라이드-메탄올 95:5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(37%).

^{1}H-NMR (δ): 1.36-1.71 (m, 9H), 2.71-3.00 (m, 4H), 3.23-3.42 (m, 4H), 3.86-4.02 (m, 2H), 6.49-6.66 (m, 2H), 7.00-7.21 (m, 3H), 7.48-7.71 (m, 3H), 7.98-8.36 (m, 3H).

e) 1-(6-tert-부톡시카르보닐옥시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 50E)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 화합물 50D을 출발물질로 사용하여, 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 조물질을 디클로로메탄-메탄올 97:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(52%).

^{1}H-NMR (δ): 1.48-1.73 (m, 11H), 1.81-1.98 (m, 1H), 2.42-3.01 (m, 8H), 3.17-3.52 (m, 5H), 6.41-6.53 (m, 3H), 6.65-6.78 (m, 2H), 7.02-7.18 (m, 3H), 8.09-8.24 (br, 1H)

f) 1-(1-시클로헥산카르보닐-6-tert-부톡시카르보닐옥시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 50F)

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 50E를 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르-EtOAc 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(47%).

^{1}H-NMR (δ): 0.81-2.00 (m, 20H), 2.01-2.23 (m, 1H), 2.24-2.82 (m, 9H), 3.07-3.34 (m, 4H), 4.98-5.27 (m, 1H), 6.42-6.61 (m, 2H), 6.92-7.15 (m, 6H), 8.08-8.27 (br, 1H).

g) 1-(1-시클로헥산카르보닐-6-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

식힌 CH_2Cl_2 (4 ml)내의 화합물 50F(86 mg) 용액에 디에틸 에테르내의 0.5 ml의 3.6 N HCl을 첨가하고 결과 혼합물을 환류하에서 5시간동안 가열하였다. 용매는 진공하에서 제거하고, 잔여물은 $NaHCO_3$로 알칼리화하여 CH_2Cl_2 (2x 20 ml)로 추출하였다. 결합된 유기층은 Na_2SO_4로 건조시키고 건조상태까지 증발시켰다. 조물질을 CH_2Cl_2-MeOH내의 2N NH_3 95:5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(57%).

^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.98 (m, 12H), 1.99-2.20 (m, 1H), 2.22-2.51 (m, 4H), 2.52-2.78 (m, 5H), 3.10-3.31 (m, 4H), 5.05-5.25 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.92-7.11 (m, 4H), 8.05-8.21 (br, 1H).

실시예 51

1-(6-브로모-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

a) 6-브로모-2-[4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1-피페라지닐메틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 51A)

제목의 화합물은, 1-(4-인돌일)-피페라진 대신 출발물질로서 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진을 사용하여, 화합물 34D에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다.

잔여물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 70:30)로 정제하여 제목의 화합물(44.4%)을 진한오일(thick oil)형태로 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.55 (s, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.30-4.00 (m, 17H), 6.50-6.80 (m, 3H), 6.80-7.00 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 2H).

b) 1-(6-브로모-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 51A을 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 잔여 물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 80 : 20)로 정제하여 제목의 화합물 (69%)을 진한 오일형태로 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.85-2.00 (m, 11H), 2.00-2.80 (m, 8H), 2.80-3.70 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.80-5.20 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.70-7.15 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 2H),

실시예 52

1-(1-시클로헥산카르보닐-8-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

a) 1-(8-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 52A)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 화합물 49A를 사용하여, 실시예 1(단계 e)의 화합물에 대하여 기록된 대로 합성하였다. 잔여물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 1 : 1)로 정제하여 제목의 화합물을 0.15 g (30%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.50-2.05 (m, 3H), 2.41-3.09 (m, 8H), 3.12-3.70 (m, 6H), 6.30-6.82 (m, 4H), 7.02-7. 24 (m, 4H), 8.15 (bs, 1H).

b) 1-(8-시클로헥산카르보닐옥시-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진 (화합물 52B)

5 ml의 톨루엔내의 0.14 g의 화합물 52A, 0.20 ml의 시클로헥산카르보닐 클 로라이드 및 0.41 ml의 트리에틸아민 용액을 환류하면서 0.5시간동안 교반하고, 실온까지 식혔다. 혼합물은 EtOAc로 추출하였다. 유기층은 1 N NaOH 및 H_2O로 세척하고, 건조하여(Na_2SO_4) 건조상태까지 진공상태에서 증발시켰다. 조물질을 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 6:4)로 정제하여 제목의 화합물을 0.17 g (77%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.78-2.05 (m, 24H), 2.05-2.90 (m, 8H), 2.97-3.38 (m, 4H), 4.94-5.07 (m, 1H), 6.45-6.62 (m, 2H), 6.85-7.24 (m, 6H), 8.15 (bs, 1H).

c) 1-(1-시클로헥산카르보닐-8-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

3 ml의 THF 및 0.2 ml의 H_2O내의 0.17 g의 화합물 52B, 0.075 g의 수산화리튬 단일수화물 혼합물을 실온에서 12시간동안 교반하고, H_2O로 희석하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층은 물로 세척하고, 건조하여(Na_2SO_4) 건조상태까지 진공상태에서 증발시켰다. 조물질을 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 6 : 4)로 정제하여 제목의 화합물을 0.32 g (65%) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-1.95 (m, 14H), 2.15-2.58 (m, 6H), 2.91-3.48 (m, 6H), 5.38-5.57 (m, 1H), 6.45-6.62 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.02-7.20 (m, 4H), 8.15 (bs, 1H).

실시예 53

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

a) 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일카르보닐)-피페라진 (화합물 53A)

제목의 화합물은, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산 대신 화합물 32B을 사용하여 그리고 1-(4-인돌일)-피페라진 대신 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진을 사용하여, 화합물 1D (단계 g)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물은 석유에테르 - EtOAc 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(69 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.81 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.11 (s; 3H), 2.66-2.89 (m, 2H), 2.93-3.17 (m, 4H), 3.61-3.98 (m,7H), 4.02-4.26 (m, 1H), 4.28-4.42 (br, 1H), 6.51-6.70 (m, 3H), 6.71-6.94 (m, 3H).

b) 1-(4-플루오로-2-메톡시)-4-(6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 53B)

제목의 화합물은, 화합물 1D 대신 화합물 53A을 사용하여, 화합물 1B (단계 h)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물을 석유에테르 - EtOAc 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(86.5 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.45-1.67 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.46 (d, 2H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.63-2.91 (m, 4H), 2.99-3.18 (m, 4H), 3.31-3.52 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.71-4.84 (br, 1H), 6.41-6.52 (m, 1H), 6.53-6.70 (m, 2H), 6.75-6.94 (m, 3H).

c) 1-(1-시클로헥산카르보닐-6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 53B를 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르-에틸 아세테이트 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(80 %).

^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.99, (m, 11H), 2.01-2.19 (m, 1H), 2.23-2.81 (m, 12H), 2.84-3.08 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.98-5.17 (m, 1H), 6.49-6.68 (m, 2H), 6.74-7.09 (m, 4H).

실시예 54

1-[1-(3-시안아미노프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)]-4-(4-인돌일)-피페라진

0.021 g의 시안아미드, 0.1 g의 K_2CO_3 및 0.75 ml의 DMF 혼합물을 80°C에서 1.5시간동안 교반하고, 실온으로 식혔다; 그러고나서, 0.04 g의 화합물 27A를 80°C에서 6시간 더 교반하면서 첨가하였다. 실온으로 식힌 후, 반응혼합물은 물(7 ml) 로 희석하고, 0.5시간동안 교반하여 여과하여 침전된 고체물질을 회수하였다. 본 물질을 속성 크로마토그래피(EtOAc - 메탄올내의 2 N NH_3 용액 96:4)로 정제하여 제목의 화합물을 0.025g(56 %) 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.25-1.65 (m, 1H), 2.00-2.85 (m, 11H), 2.85-3.65 (m, 6H), 5.10 (b, 1H), 5.70 (b, 1H), 6.40-6.55 (m, 2H), 6.90-7.25 (m, 7H), 8.10 (s, 1H).

실시예 55

1-(5-클로로-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

a) 1-벤조일-5-클로로-2-시아노-1,2-디히드로퀴놀린 (화합물 55A)

제목의 화합물은, 6-메틸퀴놀린 대신 5-클로로퀴놀린(WO 01/44247)을 출발물질로 사용하여, 화합물 32A에 대하여 기술된 대로 제조하였다(67%).

^{1}H-NMR (δ): 6.13-6.22 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.18-7.51 (m, 6H).

b) 5-클로로퀴놀린-2-카르복시산(화합물 55B)

화합물 55B는, 화합물 32A 대신 화합물 55A를 사용하여, 화합물 32B에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질은 추가적인 정제없이 사용하였다(63%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ): 6.15-7.01 (bs; 1H), 7.60-7.81 (m, 2H), 7.92-8.18 (m, 2H), 8.48 (d, 1H)

c) 5-클로로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산(화합물 55C)

제목의 화합물은, 화합물 1D 대신 화합물 55B를 출발물질로 하여, 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된 방법으로 제조하였다. 조물질은 추가적인 정제없이 사용하여 제목의 화합물을 얻었다(78%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz, δ): 1.87-2.20 (m, 2H), 2.67-2.88 (m, 2H), 3.99-4.18 (m, 1H), 5.12-5.82 (br, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H).

d) 1-(5-클로로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일카르보닐)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 (화합물 55D)

제목의 화합물은, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산 대신 화합물 55C를 사용하여, 화합물 1D (단계 g)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물은 석유에테르 - EtOAc 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(79 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.59-1.71 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.60-2.82 (m, 1H), 2.92-3.12 (m, 5H), 3.55-3.96 (m, 7H), 4.11-4.23 (m, 1H), 4.61-4.74 (br, 1H), 6.50-6.78 (m, 4H), 6.80-7.04 (m, 2H).

e) 1-(5-클로로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진(1-(5-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4- (4-fluoro-2-methoyphenyl)-piperazine)(화합물 55E)

제목의 화합물은 화합물 1B(단계 h)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물은 석유에테르 - EtOAc 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(53 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.79 (m, 1H), 1.81-2.09 (m, 1H), 2.24-3.64 (m, 13H), 3.84 (s, 3H), 4.55-4.91 (br, 1H),6.31-6.75 (m, 4H), 6.77-7.04 (m, 2H).

f) 1-(1-시클로헥산카르보닐-5-클로로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 55E를 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 65:35로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(67 %).

^{1}H-NMR (δ): 0.76-3.49 (m, 25H), 3.80 (s, 3H), 4.90-5.34 (m, 1H), 6.47-6.63 (m, 2H), 6.80-6.91 (m, 1H), 7.08-7.32 (m, 3H).

실시예 56

1-[5-클로로-1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 55E를 출발물질로 하고, 시클로헥 산카르보닐 클로라이드 대신 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하고, 1,2-디클로로메탄(1,2-dichlorometane) 대신 톨루엔을 사용하여, 1시간동안 환류하는 것을 제외하고는 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(28 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.94-2.12 (m, 1H), 2.13-2.39 (m, 1H), 2.44-3.08 (m, 12H), 3.79, 3.88 (2s, 6H), 4.89-5.08 (br, 1H), 6.51-6.66 (m, 3H), 6.72-6.91 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H).

실시예 57

1-(7-클로로-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

a) 2-브로모메틸-7-클로로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 57A)

제목의 화합물은, 6-플루오로-2-메틸퀴놀린 대신 7-클로로-2-메틸퀴놀린을 사용하여, 화합물 5A에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 잔여물을 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc의 변화도를 100 : 5내지 100 : 10로 하여)로 정제하여 화합물 57A(42%)을 흰색 고체물질형태로 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 4.70 (s, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (d, 1H).

b) 7-클로로-2-[4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1-피페라지닐메틸]-퀴놀린(화합물 57B)

제목의 화합물은, 2-클로로메틸퀴놀린 대신 화합물 57A를 사용하여, 화합물 1D (단계 d)에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 잔여물을 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 70:30)로 정제하여 화합물 57B(42.3%)를 오렌지색 고체물질형태로 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 2.65-2.85 (m, 4H), 2.90-3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.75-6.95 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.55-7.80 (m, 2H), 8.00-8.20 (m, 2H).

c) 1-(7-클로로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 (화합물 57C)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 화합물 57B를 출발물질로 사용하여, 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기록된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물을 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 60:40)로 정제하여 화합물 57C(42%)를 오렌지색 오일(Oil) 형태로 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.32-1.65 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.32-2.65 (m, 4H), 2.65-2.95 (m), 6.80-7.00 (m, 2H).

d) 1-(7-클로로-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 57C를 출발물질로 사용하여, 실시예 1 (단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 잔여물은 속성 크로마토그래피($CHCl_3$-2 N 메타놀릭 암모니아 100 : 5)로 정

제하여 제목의 화합물(52.1%)을 진한 오일 형태로 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.20 (m,12H), 2.20-2.80 (m, 9H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.92 (s,3H), 4.80-5.20 (m,1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.75-6.95 (m, 2H), 7.03-7.25 (m, 2H).

실시예 58

3-벤질-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘(위쪽 TLC Rf의 부분입체 이성질체)

제목의 화합물은, 중간체 35B 및 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 대신 3-벤질피페리딘 (WO 97/23458)을 사용하여, 실시예 35에 기술된 방법을 사용하여 합성하였다. 용리제: EtOAc - MeOH 95:5. 수율: 35%.

^{1}H-NMR (δ): 0.82-3.48 (m, 28H), 4.88-5.32 (m, 1H), 6.85-7.42 (m, 9H).

실시예 59

3-벤질-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘(아래쪽 TLC Rf의 부분입체 이성질체)

제목의 화합물은 화합물 58의 정제동안 아래쪽 Rf의 부분입체 이성질체로서 분리되었다. 용리제: EtOAc-MeOH 95:5. 수율: 13%.

^{1}H-NMR (δ): 0.82-1.41 (m, 6H), 1.42-2.01 (m, 11H), 2.17- 3.01 (m, 9H), 3.23-3.52 (m, 2H), 5.02-5.32 (m, 1H), 6.88-7.42 (m, 9H).

실시예 60

다음의 화합물들은, 용매로서 클로로포름 대신 디클로로메탄을 사용하고 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 대신 적절한 기본 헤드(basic head)를 사용하여 병렬합성 형식으로, 실시예 35에 기술된 방법을 사용하여 합성하였다. 알칼리화 및 CH_2Cl_2로 희석화한 뒤, 수성층은 고체상추출(solid phase extraction; SPE) 카트리지에 여과하여 제거하였다. 유기층은 건조상태까지 진공상태에서 증발시키고 조물질을 전통적인 기법을 또는 병렬 속성 크로마토그래피 기법(Biotage사의 QUAD3 ™)을 이용하는 속성 크로마토그래피로 정제하였다(용리제는 나타나 있다):

실시예 60A

1-(4-클로로-2-*i*-프로폭시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(4-클로로-2-*i*-프로폭시페닐)-피페라진으로부터(Martin, G.E. et al., *J. Med. Chem*. **32**, 1052-1056, (1989)).

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 7:3. 수율: 72.7%.

^{1}H-NMR (δ): 0.85-3.52 (m, 31H), 4.41-4.69 (m, 1H), 5.05-5.23 (m, 1H), 6.80-6.95 (m, 3H), 7.05-7.15 (m, 4H).

실시예 60A1

1-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(5-클로로-2-플루오로페닐)-피페라진으로부터(WO 01/05765).

속성 크로마토그래피 용리제: 석유에테르 - EtOAc 8:2. 수율: 50%.

^{1}H-NMR (δ): 0.79-1.99 (m, 11H), 2.01-2.18 (m, 1H), 2.20-2.81 (m, 9H), 2.91-3.18 (m, 4H), 4.98-5.21 (m, 1H), 6.77-7.01 (m, 3H), 7.02-7.25 (m, 4H).

실시예 60A2

1-[4-(2,1,3-벤조티아디아졸일)]-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-[4-(2,1,3-벤조티아디아졸일]-피페라진으로부터(US 4831031).

속성 크로마토그래피 용리제: 석유에테르 - EtOAc 1:1. 수율: 55%.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-1.88 (m, 11H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.25-3.01 (m, 9H), 3.31-3.82 (m, 4H), 5.00-5.37 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.09-7.32 (m, 4H); 7.44-7.64 (m, 2H).

실시예 60A3

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-피페라진

1-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 6:4. 수율: 44.8%.

^{1}H-NMR (δ): 0.85-1.87 (m, 13H), 1.88-2.21 (m, 2H), 2.22-2.81 (m, 8H), 2.82-3.21 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 4.95-5.23 (m, 1H), 6.48-6.61 (m, 3H), 6.73-6.91 (m, 1H), 7.03-7.30 (m, 4H).

실시예 60A4

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시-4-히드록시페닐)-피페라진

1-(4-히드록시-2-메톡시페닐)-피페라진(1-(4-hydroxy-2-methoxyhenyl)-piperazine)으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 6:4. 수율: 58%.

^{1}H-NMR (δ): 0.85-1.87 (m, 13H), 1.88-2.21 (m, 2H), 2.22-2.81 (m, 8H), 2.82-3.21 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 4.95-5.23 (m, 1H), 6.48-6.61 (m, 3H), 6.73-6.91 (m, 1H), 7.03-7.30 (m, 4H).

실시예 60A5

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(7-메톡시-4-인돌일)-피페라진

1-(7-메톡시-4-인돌일)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc - 2 N 메타놀릭 암모니아 8:2:0.3.

^{1}H-NMR (δ□ : 0.80-2.80 (m, 21H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 5.10 (b, 1H), 6.40-6.55 (m, 3H), 7.00-7.30 (m, 5H), 8.45 (b, 1H).

출발물질인 피페라진은 다음과 같은 방법으로 얻었다:

a) 4-아미노-7-메톡시인돌 (화합물 60A5-A)

0.06 g의 4-니트로-7-메톡시인돌(N. Roue et al, *Heterocycles* **43** , 263-267), 0.003 g의 10% Pd-C 및 8 ml의 EtOH의 혼합물을 Parr 장치내에서 30 p.s.i. (206910 파스칼)의 압력하에서 수소화하였다. 촉매는 여과하고 용액은 건조상태까지 진공상태에서 증발시켜 제목의 화합물(0.04 g, 80%)을 얻어 더이상의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

^{1}H-NMR (δ): 1.65-3.70 (b, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.30 (d, 1H), 6.40-6.55 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 8.35 (b, 1H)

b) 1-(7-메톡시-4-인돌일)-피페라진 (화합물 60A5-B)

제목의 화합물은, 화합물 35A13-A 대신 화합물 60A5-A를 출발물질로 사용하여, 화합물 35A13-B에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 조물질을 CH_2Cl_2 - 2 N 메타놀릭 암모니아 90:10로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(23%).

^{1}H-NMR (δ): 2.65-3.60 (m, 9H), 3.90 (s, 3H), 6.40-6.60 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H), 8.40 (b, 1H).

실시예 60A6

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-피라지닐)-피페라진

1-(2-피라지닐)-피페라진으로부터(상업적으로 이용가능)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 7:3. 수율: 44%.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-2.11 (m, 12H), 2.12-3.21 (m, 9H), 3.22-3.76 (m, 9H), 5.05-5.31 (m, 1H), 7.03-7.30 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.32 (dd, 2H).

실시예 60A7

1-(2-시아노-4-니트로페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로 퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(2-시아노-4-니트로페닐)-피페라진으로부터(CA vol.97, 1982, 109953s)

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 1:1. 수율: 64%.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-2.01 (m, 11H), 2.11-2.89 (m, 10H), 3.40-3.59 (m, 4H), 5.01-5.21 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.03-7.27 (m, 4H), 8.24 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H).

실시예 60A8

1-[4-(2,1,3-벤조옥사디아졸일)]-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-[4-(2,1,3-벤조옥사디아졸일)-피페라진으로부터(EP 0189612).

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 1:1. 수율: 86%.

^{1}H-NMR (δ): 0.81-2.01 (m, 11H), 2.04-2.21 (m, 1H), 2.25-2.87 (m, 9H), 3.41-3.66 (m, 4H), 4.98-5.28 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.98-7.48 (m, 6H).

실시예 60A9

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-피페라진

1-(2-메톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-피페라진으로부터(EP 0156443) CA:104, P129918a.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 6:4. 수율: 86%.

^{1}H-NMR (δ): 0.84-2.21 (m, 12H), 2.28-2.87 (m, 9H), 3.92-3.26 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 4.99-3.31 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.04-7.35 (m, 6H).

실시예 60A10

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[1-(1,2,3,4-테트라히드로나프틸)]-피페라진

1-(1,2,3,4-테트라히드로나프틸)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 1:1. 수율: 45%.

^{1}H-NMR (δ): 0.81-2.17 (m, 16H), 2.20-2.92 (m, 15H), 3.65-4.92 (m, 1H), 4.89-5.21 (m, 1H), 7.02-7.28 (m

, 7H), 7.57-7.77 (m, 1H).

실시예 60A11

1-(7-클로로-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(7-클로로-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)-피페라진으로부터(상업적으로 이용가능).

속성 크로마토그래피: CH_2Cl_2 - EtOAc 7:3. 수율: 45%.

^{1}H-NMR (δ): 0.74-2.21 (m, 12H), 2.25-2.88 (m, 8H), 2.90-3.21 (m, 4H), 4.18-4.89 (m, 4H), 4.96-5.38 (m, 1H), 6.43-6.69 (m, 2H), 7.04-7.32 (m, 5H).

실시예 60A12

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-피리딜)-피페라진

1-(4-피리딜)-피페라진으로부터(Regneir et al. *Arzneim. Forsch.* **24**, 12, 1974).

속성 크로마토그래피: CH_2Cl_2 - MeOH 9:1. 수율: 79%..

^{1}H-NMR (δ): 0.71-2.02 (m, 11H), 2.04-2.81 (m, 10H), 3.35-3.61 (m, 4H), 5.02-5.21 (m, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.97-7.31 (m, 4H), 8.17 (d, 2H).

실시예 60A13

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[4-(6,7-디메톡시퀴나졸리닐)]-피페라진

1-[4-(6,7-디메톡시퀴나졸리닐)]-피페라진으로부터(CA 70 68419 (1969)

속성 크로마토그래피 : EtOAc - MeOH 98:2. 수율: 81%.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-1.89 (m, 11H), 1.91-2.12 (m, 1H), 2.19-3.17 (m, 9H), 3.79-4.24 (m, 10H), 7.07 (s, 1H), 7.14-7.39 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

실시예 61

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-6-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

a) 1-시클로헥산카르보닐-2-메톡시카르보닐-6-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 61A)

무수아세트산(3.7 ml)내의 1-시클로헥산카르보닐-2-메톡시카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(2.6 g) 용액에 37% HNO_3 (0.94 ml) 및 Ac_2O 용액을 점적법으로 첨가한다. 결과 혼합물은 60°C에서 4 시간동안 교반하였다. 그러고나서, 용액을 200 ml의 물에 붓고 에틸 아세테이트(2 x 60 ml)로 추출하였다. 유기층은 무수 황산나트륨을 건조시키고 건조상태까지 증발시켰다. 조물질을 석유에테르 - EtOAc 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 1.8g 얻었다(60%).

^{1}H-NMR (δ): 0.89-2.10 (m, 11H), 2.49-2.89 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 5.01-5.18 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 8.03-8.22 (m, 2H).

b) 2-히드록시메틸-6-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 61B)

0°C내지 5°C에서 교반된 15 ml의 무수 THF내의 0.8 g의 화합물 61A 용액에 THF내의 1.2 ml의 2 M $LiBH_4$ 를 첨가하였다; 그리고나서 혼합물은 실온에서 6시간동안 교반하였다. 교반후에, 반응혼합물(reaction)은 염화암모늄(20 ml) 수성 포화용액으로 희석하고, EtOAc(2x50 ml)로 추출하여, 황산나트륨으로 건조한 뒤 진공하에서 증발시켰다. 잔여물을 CH_2Cl_2 - MeOH 95:5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 0.3 g 얻었다(6

2%).

^{1}H-NMR (δ): 1.48-1.81 (m, 1H), 1.92-2.11 (m, 1H), 2.74-2.94 (m, 2H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 1H), 4.94-5.41 (bs, 1H), 6.48 (dd, 1H), 7.81-8.01 (m, 2H).

c) 2-브로모메틸-6-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 61C)

CH_2Cl_2 (40 ml)내의 화합물 61B(0.3 g), 트리페닐포스핀(0.42 g) 및 CBr_4 (0.86g) 용액을 실온에서 12시간동안 교반하였다. 용매는 증발시키고 조물질을 CH_2Cl_2 - MeOH 95:5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 0.24 g 얻었다(60%).

^{1}H-NMR (δ): 1.65-1.83 (m, 1H), 1.99-2.19 (m, 1H), 2.74-2.94 (m, 2H), 3.18-3.42 (m, 2H), 3.55-3.74 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H), 7.83-8.02 (m, 2H).

d) 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(6-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 61D).

화합물 61C(110 mg), 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진(85 mg) 및 K_2CO_3 의 혼합물을 200°C에서 30분 동안 가열하였다. 그러고나서, 반응혼합물(reaction)은 H_2O(10 ml)로 희석하여 EtOAc(2x 20 ml)로 추출하였다.

결합된 유기층은 Na_2SO_4 로 건조시키고 건조상태까지 증발시켰다. 조물질을 석유에테르 - EtOAc 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 60 mg 얻었다(38%).

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.71 (m, 1H), 1.91-2.09 (m, 1H), 2.32-3.31 (m, 12H), 3.51-3.73 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.52-5.95 (br, 1H), 6.41-6.51 (m, 1H), 6.52-6.68 (m, 2H), 6.83-6.95 (m, 1H), 7.82-7.95 (m, 2H).

e) 1-(1-시클로헥산카르보닐-6-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 61D를 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - EtOAc 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(47%).

^{1}H-NMR (δ): 0.70-3.12 (m, 23H), 3.13-3.41 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.82-5.03 (m, 1H), 6.42-6.71 (m, 1H), 6.72-6.98 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 1H), 8.03-8.21 (m, 2H).

실시예 62

다음의 화합물들은 용매로서 클로로포름 대신 디클로로메탄을 사용하고 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 대신 적절한 기본 헤드(basic head)를 사용하여 병렬합성 형식으로, 실시예 35에 기술된 방법을 사용하여 합성하였다. 알칼리화 및 CH_2Cl_2 로 희석화한 뒤, 수성층은 고체상추출(SPE) 카트리지에 여과하여 제거하였다. 유기층은 건조상태까지 진공상태에서 증발시키고 조물질을 전통적인 기법 또는 병렬 속성 크로마토그래피 기법(Biotage사의 QUAD3 ™)을 이용하는 속성 크로마토그래피로 정제하였다(용리제는 나타나 있다):

실시예 62A

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-에틸-4-인돌일)-피페라진

1-(1-에틸-4-인돌일)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르-EtOAc 8:2.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-1.88 (m, 14H), 1.89-2.11 (m, 1H), 2.21-2.95 (m, 9H), 2.96-3.42 (m, 4H), 4.11 (q, 2H), 4.99-5.30 (m, 1H), 6.35-6.61 (m, 2H), 6.95-7.32 (m, 7H).

출발물질인 피페라진은 다음과 같은 방법으로 얻었다:

a) 1-tert-부톡시카르보닐-4-(1-에틸-4-인돌일)-피페라진 (화합물 62A-A)

제목의 화합물은, 아세틸 클로라이드 대신 브롬화 에틸을 사용하여, 실시예 35A25-A에 기술된 대로 제조하였다.

b) 1-(1-에틸-4-인돌일)-피페라진 (화합물 62A-B)

제목의 화합물은, 화합물 35A25-B 대신 화합물 62A-A를 사용하여, 실시예 35A25-B에 기술된대로 제조하였다.

^{1}H-NMR (δ): 1.42 (t, 3H), 3.12-3.33 (m, 8H), 4.15 (q, 2H), 4.99-5.30 (m, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.99-7.20 (m, 3H).

실시예 62A1

1-(2-브로모-5-메톡시벤질)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(2-브로모-5-메톡시벤질)-피페라진으로부터(CA 2188484).

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 7:3. 수율: 63%.

^{1}H-NMR (δ): 0.78-1.99 (m, 11H), 2.00-2.21 (m, 1H), 2.22-2.95 (m, 13H), 3.45-3.62 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.92-5.21 (m, 1H), 6.61-6.75 (m, 1H), 6.98-7.24 (m, 5H), 7.31-7.48 (m, 1H).

실시예 62A2

1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-피페라진으로부터(US 5859014).

속성 크로마토그래피 : 석유에테르 - EtOAc 8:2 . 수율:65%.

^{1}H-NMR (δ): 0.79-3.42 (m, 25H), 3.87 (s, 3H); 4.88-5.38 (m,1H), 6.71-6.97 (m, 3H), 7.04-7.31 (m, 4H).

실시예 62A3

1-(4-클로로-2-에톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

1-(4-클로로-2-에톡시페닐)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피 : 석유에테르 - EtOAc 8:2. 수율: 58%.

^{1}H-NMR (δ): 0.79-1.18 (m, 11H), 1.19-2.20 (m, 1H), 2.22-2.84 (m, 9H), 2.88-3.24 (m, 4H), 4.05 (q, 2H), 4.98-5.28 (m, 1H), 6.69-6.90 (m, 3H), 7.08-7.38 (m, 4H).

실시예 62A4

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-*i*-프로폭시페닐)-피페라진

1-(4-플루오로-2-*i*-프로폭시페닐)-피페라진으로부터(EP 102985).

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 8:2. 수율: 58%.

^{1}H-NMR (δ): 0.78-1.92 (m, 16H),1.93-2.17 (m 2H), 2.18-2.76 (m, 9H), 2.77-3.34 (m, 4H), 4.48-4.62 (m, 1H), 5.03-5.28 (m, 1H), 6.49.-6.63 (m, 2H), 6.78-6.84 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H).

실시예 62A5

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(7-메틸-4-인돌일)-피페라진

1-(7-메틸-4-인돌일)-피페라진으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 7:3. 수율: 54%.

^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.82 (m,11H), 1.83-2.04 (m, 1H), 2.34-2.99 (m, 12H), 3.00-3.42 (m, 4H), 5.01-5.31 (m, 1H), 6.41-6.61 (m, 2H), 6.83-7.93 (m, 1H), 7.05-7.34 (m, 5H), 8.06-8.27 (br, 1H).

출발물질인 피페라진은 다음과 같은 방법으로 얻었다:

a) 4-아미노-7-메틸인돌 (화합물 62A5-A)

제목의 화합물은, 2-메틸-4-니트로인돌 대신 7-메틸-4-니트로인돌(J. Bergman et al, *Tetrahedron* **46** , 6085-6112 (1990))을 사용하여, 실시예 35A1에 기 술된 방법을 사용하여 합성하였다. 수율: 91%.

^{1}H-NMR (δ): 2.46 (s, 3H), 3.69-4.02 (br, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.14 (dd 1H), 8.01-8.13 (br, 1H).

b) 1-(7-메틸-4-인돌일)-피페라진 (화합물 62A5-B)

제목의 화합물은, 화합물 35A1-A 대신 화합물 62A5-A를 사용하여, 실시예 35A1(단계 b)에 기술된 방법을 사용하여 합성하였다. 조물질을 CH_2Cl_2 - 2 N 메타놀릭 암모니아 9:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(60%).

^{1}H-NMR (δ): 2.47 (s, 3H), 2.99-3.35 (m, 9H), 6.45-6.52 (m 2H), 6.87 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 8.03-8.18 (br, 1H).

실시예 62A6

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시-페녹시)-피페리딘

4-(2-메톡시페녹시)-피페리딘으로부터.

속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 6:4. 수율: 48%.

^{1}H-NMR (δ): 0.75-3.43 (m, 25H), 3.81 (s, 3H), 4.08-4.32 (m, 1H), 5.06-5.22 (m, 1H), 6.81.7.00 (m, 4H), 7.11-7.28 (m, 4H).

실시예 63

1-[6-(5-아세틸-2-티에닐)-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 실시예 34의 화합물 대신 실시예 51의 화합물을 출발물질로 사용하고, 그리고 페닐붕산 대신 5-아세틸티오펜-2-붕산을 사용하여 실시예 47의 화합물에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다.

속성 크로마토그래피: 석유에테르- EtOAc 3:7. 수율: 48%.

^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.25 (m, 12H), 2.55 (s,3H), 2.25-3.20 (m, 13H), 3.80 (s, 3H), 4.85-5.40 (m, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 1H), 7.05-7.40 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 2H), 7.68 (d,1H).

실시예 64

1-[1-시클로헥산카르보닐-6-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은 실시예 34의 화합물 대신 실시예 51의 화합물을 출발물질로 사용하여 그리고 페닐붕산 대신 3,5-디메틸이소옥사졸-4-붕산을 사용하여 실시예 47의 화합물에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 48%.

^{1}H-NMR (δ): 0.70-2.25 (m, 12H), 2.30 and 2.43 (2s, 6H), 2.25-3.20 (m, 13H), 3.80 (s, 3H), 4.80-5.40 (m, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.75-6.95 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 3H).

실시예 65

1-(1-시클로헥산카르보닐-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

a) 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일카르보닐)-피페라진 (화합물 65A)

제목의 화합물은, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산 대신 7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산(US 4461896)을 사용하고, 그리고 1-(4-인돌일)-피페라진 대신 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진을 사용하여, 화합물 1D (단계 g)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물을 CH_2Cl_2 - EtOAc 8:2로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(72 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.85 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.60-3.40 (m, 7H), 3.65-4.05 (m, 7H), 4.20-4.35 (m, 1H), 6.50-6.75 (m, 4H), 6.80-7.20 (m, 2H).

b) 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 65B)

제목의 화합물은, 화합물 65A을 사용하여 화합물 1B (단계 h)에 대하여 기술 된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물을 석유에테르 - EtOAc 5:5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(81%).

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.75 (m, 1H), 1.75-2.00 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.35-3.80 (m, 13H), 3.85 (s, 3H), 4.60 (b, 1H), 6.30-6.50 (m, 2H), 6.50-6.70 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 2H).

c) 1-(1-시클로헥산카르보닐-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 65B를 출발물질로 사용하여, 실시예 1 (단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 수율: 100%.

^{1}H-NMR (δ) : 0.80-3.30 (m, 28H), 3.80 (s, 3H), 5.08 (b, 1H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.75-7.15 (m, 4H).

실시예 66

1-(1-시클로헥산카르보닐-4-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

a) *cis*- 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(4-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일카르보닐)-피페라진 (화합물 66A)

제목의 화합물은, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산 대신 cis-4-메 틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산(상응하는 메틸 에스테르(US 5616586)로부터 MeOH내의 NaOH 수용액으로 가수분해하여 얻은)을 사용하고 그리고 1-(4-인돌일)-피페라진 대신 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진을 사용하여, 화합물 1D (단계 g)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물을 석유에테르 - EtOAc 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(72 %)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.30-2.00 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.90-4.50 (m, 14H), 6.55-7.25 (m, 7H).

b) *cis*- 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(4-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 66B)

제목의 화합물은, 화합물 66A를 사용하여 화합물 1B (단계 h)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물을 석유에테르 - EtOAc 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(77 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.20-2.00 (m, 5H), 2.30-3.75 (m, 12H), 3.85 (s, 3H), 4.60 (b, 1H), 6.45-6.70 (m, 4H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.10 (d, 1H).

c) cis-1-(1-시클로헥산카르보닐-4-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 66B를 출발물질로 사용하여, 실시예 1 (단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 수 율: 100%.

^{1}H-NMR (δ): 0.80-3.30 (m, 27H), 3.80 (s, 3H), 5.10 (b, 1H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.75-6.90 (m, 1H), 7.00-7.35 (m, 4H).

실시예 67

1-(1-시클로헥산카르보닐-8-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

a) 2,8-디메틸퀴놀린 (화합물 67A)

제목의 화합물은, 4-트리플루오로메틸아닐린 대신 2-메틸아닐린을 사용하여, 화합물 25A에 대하여 기록된 대로 제조하였다. 속성 크로마토그래피: 석유에테르 - EtOAc 92:8. 수율: 38%.

b) 8-메틸-2-포밀퀴놀린 (화합물 67B)

EtOH (40 ml)내의 화합물 67A(3.87 g) 및 SeO_2 (6.66 g)의 서스펜션을 24시간동안 환류하였다. 반응혼합물은 실온으로 식혔다. 침전된 고체물질은 여과하고, 용매를 진공하에서 증발시킨 뒤 조물질에 2 N HCl(50 ml) 및 THF(200 ml)를 가하고 1시간동안 교반하였다. 그러고나서, 혼합물은 물로 희석하고, $NaHCO_3$ 으로 알칼리화하여 EtOAc로 추출하였다. 유기층은 건조시키고(Na_2SO_4) 건조상태까지 증발시켜, 더이상 정제없이 다음 절차에 사용되는 제목의 화합물을 얻었다. 수율: 48%.

c) 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(8-메틸퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 67C)

제목의 화합물은, 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 및 화합물 35A-B 대신 화합물 67B를 사용하여, 실시예 35A에 기술된 방법과 동일한 방법을 사용하여 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - EtOAc 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하였다. 수율: 62 %.

d) 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(8-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 67D)

제목의 화합물은 화합물 1C 대신 화합물 67C를 출발물질로 사용하여 화합물 1B (단계 e)에 대하여 기술된대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르 - EtOAc 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(54%).

e) 1-(1-시클로헥산카르보닐-8-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 톨루엔내에서 환류하에 교반하면서 화합물 1B 대신 화합물 67D을 출발물질로 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - EtOAc 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(80%).

실시예 68A

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-피롤릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

CH_2Cl_2 (1 ml)내의 2-피롤카르복시산(0.109g) 서스펜션에 주사기(syringe)를 통해 CH_2Cl_2 내의 옥살릴 클로라이드 2.5 M 용액을 2 ml 첨가하고, 30분 뒤에 0.020 ml의 DMF를 첨가한다. 실온에서 18시간 교반한 후, 용액을 증발시켰다(t = 40℃; p = 77000 파스칼s). 옥살릴 클로라이드가 완전히 제거되었는지 확실히 하기 위해 CH_2Cl_2 를 첨가한 후, 증발절차를 두번 반복하였다. 잔여물은 1.85 ml의 CH_2Cl_2 에 용해시키고 화합물 1B(0.084 g) 및 4 eq.의 고분자 지지된(polymer supported) DIPEA의 서스펜션에 첨가하였다. 18 시간동안 교반한 뒤, 혼합물은 여과하여 고분자 지지된 DIPEA를 제거하고 그렇게 얻은 용액은 양이온교환수지(cationic exchange resin)(Mega Bond Elut(등록상표), 결합상 SCX(Bonded Phase SCX))로 여과하고, MeOH내의 NH_3 용액(약 3%)으로 세척하여, 원하는 용리 분획물을 증발시켰다. 잔여물을 CH_2Cl_2 - MeOH을 99.5:0.5내지 90:10로 용리하면서 속성 크로마토그

래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다.

$[M+H]^+ = 440.3$

^{1}H-NMR (DMSO, 400MHz, δ): 1.60-1.75 (m, 1H), 2.15-2.34 (m, 2H), 2.40-2.78 (m, 7H), 3.02-3.17 (m, 4H), 4.85-4.96 (m, 1H), 5.65-5.73 (m, 1H), 5.88-5.94 (br, 1H), 6.31-6.38 (br, 1H), 6.40-6.45 (m, 1H), 6.81-6.86 (br, 1H), 6.90-7.15 (m, 5H) 7.19-7.24 (br, 1H), 7.25-7.31 (br, 1H), 10.92-11.03 (br, 1H), 11.73 (br, 1H).

다음의 화합물들은 2-피롤카르복시산 대신 다른 적절한 카르복시산을 사용하여 유사한 방법으로 합성하였다. 필요하다면, 수지로 여과한 후에 속성 크로마토그래피로 더 정제할 수 있다(용리제: CH_2Cl_2 - MeOH의 변화도를 99.5:0.5내지 90:10로 하여). NMR 스펙트럼은 DMSO에서 400 MHz로 등록되었다.

실시예 68A1

1-[1-(4-디메틸아미노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

$[M+H]^+ = 494.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.73-1.85 (m, 1H), 2.15-2.34 (m, 2H), 2.45-2.82 (m, 7H), 2.88 (m, 6H), 3.00-3.17 (m, 4H), 4.73-4.85 (m, 1H), 6.31-6.38 (br, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.52 (d, 2H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.85-7.03 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 7.15-7.23 (br, 2H), 10.92-11.03 (br, 1H).

실시예 68A2

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 465.3$

실시예 68A3

1-[1-(4-시아노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

$[M+H]^+ = 476.2$

^{1}H-NMR (δ): 1.63-1.75 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 1H), 2.45-2.82 (m, 7H), 2.88 (m, 6H), 3.00-3.17 (m, 4H), 4.73-4.85 (m, 1H), 6.31-6.38 (br, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.52 (d, 2H), 6.57-6.63 (m, 1H), 6.85-7.03 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 7.15-7.23 (br, 2H), 10.92-11.03 (br, 1H).

실시예 68A4

1-[1-(2-클로로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

$[M+H]^+ = 485.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.51-1.70 (m, 1H), 2.20-2.83 (m, 9H), 2.92-3.16 (m, 4H), 5.04-5.16 (m, 1H), 6.26-6.44 (m, 2H), 6.71-7.60 (m, 11H), 10.92-11.03 (br, 1H).

실시예 68A5

1-[1-(4-클로로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

$[M+H]^+ = 485.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.61-1.77 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.29-2.81 (m, 8H), 2.97-3.17, (m, 4H), 4.71-4.88 (m, 1H), 6.31-6.35 (m, 1H), 6.37-6.47 (m, 1H), 6.56-6.69 (m, 1H), 6.86-7.08 (m, 4H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.33-7.38 (m, 2H), 10.94-11.01 (br, 1H).

실시예 68A6

1-[1-(3-클로로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

$[M+H]^+ = 485.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.65-1.76 (m, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.32-2.84 (m, 8H), 3.01-3.16 (m, 4H), 4.74-4.81 (m, 1H), 6.56-6.41 (m, 2H), 6.67-6.78 (m, 1H), 6.86-7.09 (m, 4H), 7.16-7.35 (m, 4H), 7.39-7.49 (m, 2H), 10.95-11.04 (br, 1H).

실시예 68A7

1-[1-(5-벤조[1,3]디옥솔릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

$[M+H]^+ = 495.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.66-1.82 (m, 1H), 2.16-2.86 (m, 9H), 3.01-3.19 (m, 4H), 4.72-4.88 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 6.31-6.49 (m, 2H), 6.66-6.84 (m, 4H), 6.92-7.12 (m, 4H), 7.18-7.32 (m, 2H), 10.94-11.02 (br, 1H).

실시예 68A8

1-(1-시클로프로필카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

$[M+H]^+ = 415.3$

^{1}H-NMR (δ): 0.76-1.05 (m, 4H),1.45-1.63 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.24-2.79 (m, 8H), 2.97-1.13 (m, 4H), 4.79-4.96 (m, 1H), 6.31-6.49 (m, 2H), 6.86-7.40 (m, 7H), 10.91-11.03 (br, 1H).

실시예 68A9

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메틸프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메 틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 417.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.14 (d, 6H), 1.37-1.56 (m, 1H), 1.2.07-2.17 (m, 1H), 2.24-2.71 (m, 8H), 2.96-3.15 (m, 5H), 4.84-4.98 (m, 1H), 6.32-6.44 (m, 2H), 6.91-7.06 (m, 2H), 7.12-7.32 (m, 5H), 0.91-11.03 (br, 1H).

실시예 68A10

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메톡시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 419.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.46-1.64 (m, 1H), 2.11-2.73 (m, 9H), 2.99-3.10 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.72-4.88 (m, 1H), 6.29-6.44 (m, 2H), 6.90-7.11 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 4H), 7.31-7.44 (m, 1H), 10.92-11.03 (br, 1H).

실시예 68A11

1-(2-시클로프로필아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)피페라진

$[M+H]^+ = 429.3$

^{1}H-NMR (δ): 0.21- -0.04 (m, 1H), 0.03-0.11 (m, 1H), 0.25-0..45 (m, 2H), 0.84-0.95 (m, 1H), 1.41-1.58 (m, 1H), 2.06-2.35 (m, 4H), 2.42-2.70 (m, 7H), 3.00-3.14 (m, 4H), 4.81-5.02 (m, 1H), 6.31-6.49 (m, 2H), 6.88-7.02 (m, 2H), 7.11-7.34 (m, 5H), 10.91-11.00 (br, 1H).

실시예 68A12

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]피페라진

[M+H] $^{+}$ = 431.3

^{1}H-NMR (δ): 0.9 (s, 6H), 1.45-1.63 (m, 1H), 1.85-2.48 (m, 8H), 2.55-3.75 (m, 4H), 2.98-3.15 (m, 4H), 4.85-5.04 (m, 1H), 6.31-6.50 (m, 2H), 6.90-7.35 (m, 7H), 10.91-11.03 (br, 1H).

실시예 68A13

1-(2-퓨로일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 441.3

^{1}H-NMR (δ): 1.66-1.82 (m, 1H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.51-2.80 (m, 7H), 2.90-3.15 (m, 4H), 4.75-4.88 (m, 1H), 6.23-6.61 (m, 4H), 6.81-7.15 (m, 5H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.60-6.70 (m, 1H), 10.94-11.02 (br, 1H).

실시예 68A14

1-(4-인돌일)-4-[1-(5-이소옥사졸일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 442.2

^{1}H-NMR (δ): 1.54-1.73 (m, 1H), 2.25-2.51 (m, 2H), 2.68-2.81 (m, 7H), 3.12-3.31 (m, 4H), 4.80-5.05 (m, 1H), 6.35-6.61 (m, 3H), 6.80-7.31 (m, 8H), 10.96-11.04 (br, 1H).

실시예 68A15

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-테트라히드로퓨릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 445.3

실시예 68A16

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-테트라히드로퓨릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 445.3

^{1}H-NMR (δ): 1.34-2.41 (m, 9H), 2.51-2.70 (m, 5H), 2.98-3.15 (m, 4H), 3.61-3.82 (m, 2H), 4.53-4.82 (m, 2H), 6.28-6.48 (m, 2H), 6.81-7.03 (m, 2H), 7.11-7.32 (m, 5H), 10.95-11.03 (br, 1H).

실시예 68A17

1-[1-(3,3-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 445.4

^{1}H-NMR (δ): 0.85 (s, 9H), 1.39-1.52 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 3H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.51-2.63 (m, 5H), 2.98-3.12 (m, 4H), 4.81-4.97 (m, 1H), 6.28-6.39 (m, 2H), 6.83-7.03 (m, 2H), 7.07-7.31 (m, 5H), 10.89-11.01 (br, 1H).

실시예 68A18

1-[1-(2-아세톡시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 447.3

^{1}H-NMR (δ): 1.41-1.54 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.20-2.45 (m, 3H),. 2.48-2.52 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 5H), 3.01-3.17 (m, 4H), 4.68-4.85 (m, 1H), 4.98-5.03 (m, 2H), 6.26-6.45 (m, 2H), 6.85-7.01 (m, 2H), 7.04-7.46 (m, 5H), 10.91-11.03 (br, 1H).

실시예 68A19

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-티에닐카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 457.2$

^{1}H-NMR (δ): 1.56-1.75 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.27-2.48 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.60-2.77 (m, 6H), 3.02-3.19 (m, 4H), 4.81-4.94 (m, 1H), 6.26-6.48 (m, 2H), 6.81-7.11 (m, 6H), 7.12-7.38 (m, 3H), 7.61-7.70 (m, 1H), 10.98-11.05 (br, 1H).

실시예 68A20

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-티에닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 457.2$

^{1}H-NMR (δ): 1.58-1.76(m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.26-2.47 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 4H), 2.70-2.78 (m, 3H), 3.05-3.21 (m, 4H), 4.76-4.82 (m, 1H), 6.30-6.48 (m, 2H),.6.68-6.81 (m, 2H), 6.84-7.12 (m, 4H),7.17-7.26 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 10.95-11.00 (br, 1H).

실시예 68A21

1-[1-(2-시클로헥실아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

$[M+H]^+ = 471.3$

실시예 68A22

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-트리플루오로메틸벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 519.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.68-1.78 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.60-2.82 (m, 8H), 3.02-3.17 (m, 4H), 4.75-4.80 (m, 1H), 6.25-6.48 (m, 2H), 6.78-7.16 (m, 3H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.48-7.68 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 8.16-8.24 (m, 1H), 10.93-11.02 (br, 1H).

실시예 68A23

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-트리플루오로메틸벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 519.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.60-1.78 (m, 1H), 2.18-2.35 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 4H), 2.76-2.81 (m, 3H), 3.03-3.17 (m, 4H), 4.77-4.91 (m, 1H), 6.26-6.50 (m, 2H), 6.87-7.13 (m, 5H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 10.95-11.02 (br, 1H).

실시예 68A24

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-페닐프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]피페라진

$[M+H]^+ = 479.3$

^{1}H-NMR (δ): 1.35-1.53 (m, 1H), 2.05-2.37 (m, 4H), 2.51-2.69 (m, 5H), 2.71-2.90 (m, 4H), 2.93-3.15 (m, 4H), 4.73-4.97, (m, 1H), 6.31-6.48 (m, 2H), 6.90-7.35 (m, 12H), 10.90-11.00 (br, 1H).

실시예 68A25

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]피페라진

[M+H] $^{+}$ = 481.2

실시예 68A26

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]피페라진

[M+H] $^{+}$ =481.2

^{1}H-NMR (δ): 1.68-1.87 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.27-2.41 (m, 1H), 2.53-2.69 (m, 4H), 2.71-2.77 (m, 3H), 3.04-3.14 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 4.75-4.85 (m, 1H), 6.28-6.49 (m, 2H), 6.58-6.76 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 4H), 10.98-11.05 (br, 1H).

실시예 68A27

1-[1-(4-플루오로페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ =483.3

^{1}H-NMR (δ): 1.35-1.51 (m, 1H), 2.07-2.39 (m, 3H), 2.52-2.69 (m, 4H), 2.98-3.17 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.59-3.83 (m, 2H), 4.79-4.93 (m, 1H), 6.27-6.43 (m, 2H), 6.87-7.36 (m, 11H), 10.93-11.01 (br, 1H).

실시예 68A28

1-[1-(2,6-디플루오로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 487.2

^{1}H-NMR (δ): 1.47-1.62 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.29-2.48 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 3H), 2.70-2.77 (m, 4H), 3.03-3.15 (m, 4H), 5.02-5.11 (m, 1H), 6.30-6.45 (m, 2H), 6.75-6.81 (m, 1H), 6.82-7.11 (m, 4H), 7.12-7.31 (m, 5H), 10.94-11.00 (br, 1H).

실시예 68A29

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메톡시페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 495.2

^{1}H-NMR (δ): 1.45-1.58 (m, 1H), 2.15-2.31 (m, 2H), 2.52-2.73 (m, 3H), 3.03-3.15 (m, 4H), 3.61-3.73 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.81-4.50 (m, 1H), 6.29-6.48 (m, 2H), 6.76-7.04 (m, 5H), 7.10-7.28 (m, 6H), 10.94-10.99 (br, 1H).

실시예 68A30

1-[1-(4-클로로페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 499.3

실시예 68A31

1-(4-인돌일)-4-[1-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린]-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 533.3

실시예 68A32

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-피리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 452.3

실시예 68A33

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-피리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 452.3

실시예 68A34

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-피리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 452.3

실시예 68A35

1-[1-(3,5-디메틸-4-이소옥사졸일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 470.3

실시예 68A36

1-[1-(2,2-디메틸프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 431.3

^{1}H-NMR (δ): 1.21 (s, 9H), 1.43-1.50 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 4H), 3.03-3.17 (m, 4H), 4.95-5.01 (m, 1H), 6.25-6.48 (m, 2H), 6.82-7.02 (m, 3H), 7.18-7.28 (m, 4H), 10.95-11.01 (br, 1H).

실시예 68A37

1-(4-인돌일)-4-[1-[2-(3-피리딜)-아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 466.3

실시예 68A38

1-[1-(1-아세틸-4-피페리디닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 500.3

실시예 68A39

1-(4-인돌일)-4-[1-[2-(2-티에닐아세틸)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 471.2

실시예 68A40

1-(4-인돌일)-4-[1-[2-(3-티에닐아세틸)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 471.3

실시예 68A41

1-(4-인돌일)-4-[1-[3-(3-피리딜프로피오닐)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 480.3

실시예 68A42

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-페녹시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 481.3

실시예 68A43

1-(4-인돌일)-4-[1-[2-(4-메톡시페닐아세틸)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 495.3

실시예 68A44

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-페닐메톡시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 495.3

실시예 68A45

1-[1-[2-(2-클로로페닐아세틸)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 499.2

실시예 68A46

1-{1-[2-(N-벤조일-N-메틸)-아미노아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸}-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 522.3

실시예 68A47

1-(4-인돌일)-4-[1-(1-메틸-3-인돌일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 504.3

실시예 68A48

1-[1-[2-(4-디메틸아미노페닐아세틸)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 508.3

실시예 68A49

1-[1-(5-벤조[1,3]디옥솔릴아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 509.3

실시예 68A50

1-[1-[2-(2-클로로페녹시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 515.3

실시예 68A51

1-[1-[2-(4-클로로페녹시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H]$^+$ = 515.3

실시예 68A52

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-모폴리노-5-피리딜카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H]$^+$ = 537.3

실시예 68A53

1-(4-인돌일)-4-[1-(5-메틸-4-이소옥사졸일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H]$^+$ = 456.2

실시예 68A54

1-(4-인돌일)-4-[1-(5-옥소-2-피롤리디닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H]$^+$ = 472.3

실시예 68A55

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메틸-5-피페리디노술포닐-3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 68A56

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메틸-5-모폴리노술포닐-3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 68A57

1-(4-인돌일)-4-{1-[1-(p-톨일술포닐)-3-피롤릴카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸}-피페라진

실시예 68A58

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메틸-5-디메틸술파모일-3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H]$^+$ = 562

실시예 68A59

1-(4-인돌일)-4-{1-[2-메틸-5-(1-피롤리디닐술파모일)-3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H]$^+$ = 588

실시예 68A60

1-[(1-아다만틸카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

실시예 68A61

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-페녹시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 68A62

1-(4-인돌일)-1-[1-(4-페녹시부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 68A63

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-플루오로페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 68A64

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-트리플루오로메틸-페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 68A65

1-[1-(2-바이시클로[2.2.2]옥틸카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

실시예 68A66

1-(4-인돌일)-1-[1-(4-페닐부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 68A67

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 68A68

1-[1-(4-히드록시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

실시예 68A69

1-[1-(4-에톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

실시예 68A70

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-메틸벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 68A71

1-[1-[(N-벤질-N-메탄술포닐)-2-아미노아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

실시예 68A72

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-(S)-5-옥소피롤리디닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 458.2$

실시예 68A73

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-(R)-5-옥소피롤리디닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 458$

실시예 69

일반적인 방법

화합물 1B 용액에 무수 THF(5 ml)내의 적절한 아민(1 eq.) 용액을 첨가하였다; 그런후에, 그와 같은 이소시아네이트 또는 약 1 ml의 무수 THF에 용해된 이소시아네이트를 주사기(syringe)를 통해 질소분위기, 실온에서 자석교반을 하

면서 첨가하였다. 반응혼합물은 실온에서 또는 20시간 내지 50시간동안 환류하면서 반응시키고, 그런후에 양이온 수지(cationic resin) (Mega Bond Elut(등록상표), 결합상 SCX)로 여과하고 CH_2Cl_2 - MeOH 1:1로 세척하여 알칼리성이 아닌 불순물을 제거한 뒤 MeOH내의 NH_3 3% 용액으로 제목의 생성물을 회수하였다. 필요한 경우, 속성 크로마토그래피로 더 정제하였다(용리제: CH_2Cl_2 - MeOH의 변화도를 99.5:0.5내지 90:10으로 하여).

다음의 화합물들은 전술한 절차에 따라 합성하였다:

실시예 69A

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 480.2$

실시예 69A1

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 480.2$

실시예 69A2

1-[1-(4-플루오로아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

$[M+H]^+ = 484.3$

실시예 69A3

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 480.3$

실시예 69A4

1-(4-인돌일)-4-[1-((1S)-1-페닐에틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 494.4$

실시예 69A5

1-(4-인돌일)-4-[1-((1R)-1-페닐에틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (부분입체 이성질체 A)

$[M+H]^+ = 494.4$

실시예 69A6

1-(4-인돌일)-4-[1-((1R)-1-페닐에틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진 (1:1 부분입체 이성질체 혼합물)

$[M+H]^+ = 494.3$

실시예 69A7

1-(4-인돌일)-4-[1-(1-메틸에틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 432.3$

실시예 69A8

1-(4-인돌일)-4-[1-메틸아미노티오카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

$[M+H]^+ = 420.2$

실시예 69A9

1-(1-벤질아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

$[M+H]^+ = 480.3$

실시예 69A10

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-페닐에틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 494.3$

실시예 69A11

1-(4-인돌일)-4-(1-펜틸아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 460.3$

실시예 69A12

1-[1-(1,1-디메틸에틸아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

$[M+H]^+ = 446.3$

실시예 69A13

1-(4-인돌일)-4-[(4-메톡시페닐아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 69A14

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-메톡시페닐메틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 70

술포닐 클로라이드를 1.85 ml의 CH_2Cl_2에 용해시키고 화합물 1B 및 4 eq.의 고분자 지지된 DIPEA의 서스펜션에 첨가하였다. 18시간동안 교반한 후, 혼합물을 여과하여 고분자 지지된 DIPEA를 제거하고 그 방식으로 얻은 용액을 양이온 교환수지(Mega Bond Elut(등록상표), 결합상 SCX)로 여과하고, MeOH내의 NH_3 용액 (약 3%)으로 세척하여, 원하는 용리분획물을 증발시켰다. 잔여물을 CH_2Cl_2 - MeOH의 변화도를 99.5:0.5내지 90:10로 하여 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다.

다음의 화합물들은 전술한 절차에 따라 합성하였다:

실시예 70A

1-(4-인돌일)-4-[1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 487.2$

실시예 70A1

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-티에닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 493.7

실시예 70A2

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-메톡시페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 70A3

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-메틸페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 70A4

1-[1-(4-플루오로페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

실시예 70A5

1-[1-(4-시아노페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

실시예 70A6

1-(4-인돌일)-4-[1-벤질술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 501.2

실시예 71

본 절차는 화합물 1B를 *tert*-부톡시카르보닐 부분(moiety)을 포함하는 산으로 아실화하는 경우에 유용하다.

무수 CH_2Cl_2 (5 ml)내의 화합물 1B(100 mg, 1 eq.), 적절한 산(1.5 eq.) 및 4-DMAP(10.5 mg, 0.3 eq.) 용액에 질소분위기, 실온에서 교반하면서 주사기(syringe)로 DCC(1 M 용액 870 ㎕, 3 eq.)를 첨가하였다. 적어도 18 시간 후에, 디시클로헥실우레아 부산물이 침전되었다. 반응혼합물은 MeOH에 용해시키고 용액은 양이온 수지(Mega Bond Elut(등록상표), 결합상 SCX)를 통해 용리하여, MeOH내의 NH_3 용액(약 3%)으로 세척하였다. 필요한 경우, 속성 크로마토그래피로 더 정제하였다(CH_2Cl_2 - MeOH의 변화도를 99.5 : 0.5 내지 90 : 10로 하여).

전술한 절차에 따라 다음의 실시예 71의 화합물들을 합성하였다:

실시예 71A

1-(1-*tert*-부톡시카르보닐아미노아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 504.5

실시예 71A1

1-[1-(3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 518.3

실시예 71A2

1-[1-(1-*tert*-부톡시카르보닐-3-인돌일-아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일]-피페라진

실시예 71A3

1-[1-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피

페라진

실시예 71A4

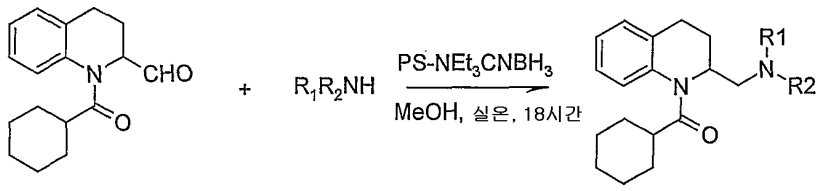
1-[1-(1-tert-부톡시카르보닐-2R-피롤리딘-2-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

실시예 71A5

1-[1-(1-tert-부톡시카르보닐-2S-피롤리딘-2-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

실시예 72

일반적인 방법:



MeOH (1.5 ml)내의 적절한 아민(1.2 eq.) 용액 및 MeOH (1.5 ml)내의 화합물 35A-B (100 mg, 1 eq.) 용액을 고분자 지지된(polymer supported) NEt_3CNBH_3 (317 mg, 2 eq., 2.32 mmol/g)에 질소 분위기하에서 주사기(syringe)로 연속적으로 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후에, 고분자 지지된 NEt_3CNBH_3 는 여과하여 제거하고 여과물은 양이온 교환수지(Mega Bond Elut(등록상표), 결합상 SCX)로 정제하고 CH_2Cl_2 - MeOH 1:1로 세척하여 알칼리성이 아닌 불순물을 제거하였다; 그리고, MeOH내의 NH_3 3% 용액으로 세척하여 원하는 생성물을 수득하였다. 용매는 증발시키고 잔여물은 CH_2Cl_2 (5 ml)에 용해시켜 고분자 지지된(polymer supported) NCO(250 mg, 1.51 mmol/g)를 가하였다. 2시간 후, 수지를 여과하여 제거하고 용매 를 증발시켰다. 필요한 경우 속성 크로마토그래피(CH_2Cl_2 - MeOH의 변화도를 99 : 1 내지 90 : 10로 하여)로 더 정제하였다.

전술한 절차에 따라 다음의 실시예 72의 화합물을 합성하였다.

실시예 72A

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(α-히드록시벤질)-피페리딘

실시예 72A1

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,6-디메틸페닐)-피페리딘

실시예 72A2

2-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

실시예 72A3

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-페닐피페리딘

실시예 72A4

4-벤조일-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

실시예 72A5

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-니트로페닐)-피페라진

실시예 72A6

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-트리플루오로메틸-2-피리딜)-피페라진

실시예 72A7

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-니트로페닐)-피페라진

실시예 72A8

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디클로로페닐)-피페라진

실시예 72A9

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-시아노-2-피리딜)-피페라진

실시예 72A10

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,4-디클로로페닐)-피페라진

실시예 72A11

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-에틸페닐)-피페라진

실시예 72A12

1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 72A13

1-(2-시아노페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 72A14

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,4-디메톡시페닐)-피페라진

실시예 72A15

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메틸티오페닐)-피페라진

실시예 72A16

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,4-디메톡시페닐)-피페라진

실시예 72A17

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-히드록시페닐)-피페라진

실시예 72A18

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,4-디플루오로페닐)-피페라진

실시예 72A19

1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 72A20

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(6-메틸-2-피리딜)-피페라진

실시예 72A21

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-메틸페닐)-피페라진

실시예 72A22

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)-피페라진

실시예 72A23

1-(3-클로로페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 72A24

1-(2-클로로페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 72A25

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-메톡시페닐)-피페라진

실시예 72A26

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로페닐)-피페라진

$[M+H]^+ = 436.2$

실시예 72A27

1-(4-아세틸페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

$[M+H]^+ = 460.2$

실시예 72A28

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-히드록시페닐)-피페라진

$[M+H]^+ = 434.03$

실시예 72A29

1-(5-클로로-2-메틸페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

$[M+H]^+ = 466.2$

실시예 72A30

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-메틸페닐)-피페라진

$[M+H]^+ = 432$

실시예 72A31

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-니트로-4-트리플루오로메틸페닐)-피페

라진

[M+H] $^{+}$ = 531

실시예 72A32

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 487

실시예 72A33

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 521

실시예 72A34

1-(5-시아노-2-피리딜)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 444

실시예 72A35

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메틸-4-퀴놀리닐)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 483.05

실시예 72A36

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-벤질-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 431

실시예 72A37

1-(벤조퓨란-3-일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 457

실시예 72A38

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로페닐)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 435.2

실시예 72A39

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-플루오로페닐)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 435.2

실시예 72A40

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-플루오로페닐)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 435.2

실시예 72A41

4-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 451.2

실시예 72A42

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 485.2

실시예 72A43

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-트리플루오로메틸페닐)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 485

실시예 72A44

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[5-(2-퓨릴)-2H-3-피라졸일]-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 473

실시예 72A45

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-메톡시페닐)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 447

실시예 72A46

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-메톡시페닐)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 447

실시예 72A47

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로벤조일)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 463

실시예 72A48

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-벤질우레이도-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 489.2

실시예 72A49

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(4-메톡시벤질)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 461

실시예 72A50

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(4-플루오로벤질)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 449

실시예 72A51

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디클로로페닐)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 485.2

실시예 72A52

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,6-디플루오로페닐)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 453.2

실시예 72A53

4-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 469.2

실시예 72A54

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,5-디메틸페닐)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 445.2

실시예 72A55

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-메틸페닐)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 431.2

실시예 72A56

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메틸페닐)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 431.2

실시예 72A57

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-플루오로-2-메틸페닐)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 449.2

실시예 72A58

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,5-디플루오로페닐)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 453.2

실시예 72A59

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,5-디플루오로페닐)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 453.2

실시예 72A60

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,5-디메틸페닐)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 445.2

실시예 72A61

4-(3-브로모페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 495.1

실시예 72A62

4-(2-브로모페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 495.1

실시예 72A63

4-(4-부톡시페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 489.2

실시예 72A64

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-플루오로페닐)-피페라진

[M+H]$^+$ = 436.2

실시예 72A65

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(6-클로로-2-피리딜)-피페라진

[M+H]$^+$ = 453.1

실시예 72A66

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,5-디클로로-4-피리딜)-피페라진

[M+H]$^+$ = 487.1

실시예 72A67

1-(4-아미노페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

[M+H]$^+$ = 433.2

실시예 72A68

4-(3-클로로페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

[M+H]$^+$ = 451.2

실시예 72A69

4-(2-클로로페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 451.2

실시예 72A70

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(2-피리딜)-피롤리딘

[M+H] $^{+}$ = 404.1

실시예 72A71

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(2-티에닐)-피롤리딘

[M+H] $^{+}$ = 409.1

실시예 72A72

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-페닐피롤리딘

[M+H] $^{+}$ = 403.2

실시예 72A73

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(2,4-디메톡시페닐)-피롤리딘

[M+H] $^{+}$ = 463.2

실시예 72A74

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(3-피리딜)-피롤리딘

[M+H] $^{+}$ = 404.1

실시예 72A75

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-벤질피롤리딘

[M+H] $^{+}$ = 417.2

실시예 72A76

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,5-디메톡시페닐)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 478.2

실시예 72A77

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(2-퓨릴)-피롤리딘

[M+H] $^{+}$ = 393.1

실시예 72A78

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(4-메톡시벤질)-피롤리딘

[M+H] $^{+}$ = 447.2

실시예 72A79

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(4-클로로페닐)-피롤리딘

[M+H] $^{+}$ = 437.2

실시예 72A80

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(2-인돌일)-피롤리딘

[M+H] $^{+}$ = 442.2

실시예 72A81

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-트리플루오로메틸페닐)-피페리딘

[M+H] $^{+}$ = 485.2

실시예 72A82

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

[M+H] $^{+}$ = 437.1

실시예 72A83

1-시클로헥산카르보닐-2-[N-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-N-메틸-아미노메틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

[M+H] $^{+}$ = 435.2

실시예 72A84

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(2-클로로페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

[M+H] $^{+}$ = 441.1

실시예 72A85

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(2-트리플루오로메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

[M+H] $^{+}$ = 505.1

실시예 72A86

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(4-인돌일옥시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

[M+H] $^{+}$ = 446.2

실시예 72A87

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(8-퀴놀일옥시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

[M+H] $^{+}$ = 458.1

실시예 72A88

1-(4-클로로-2-니트로페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 72A89

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-트리플루오로메틸-4-퀴놀리닐)-피페라진

실시예 72A90

4-(1-벤즈이미다졸일)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

실시예 72A91

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(4-메톡시페닐)-피페리딘

실시예 72A92

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,6-디클로로페닐)-피페리딘

실시예 72A93

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-피리딜)-피페라진

실시예 72A94

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-퀴놀일)-피페라진

실시예 72A95

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(7-메톡시-4-퀴놀일)-피페라진

실시예 73

본 실시예의 화합물들은 실시예 68A, 실시예 69, 실시예 70에 기술된 아실화/술포닐화 단계에 따라화합물 1B 대신 화합물 53B로부터 제조하였다.

실시예 73A

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(2-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

실시예 73A1

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

실시예 73A2

1-[1-(t-부틸카바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

실시예 73A3

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-펜틸아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-피페라진

실시예 73A4

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(2-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라

진

실시예 73A5

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(3-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

실시예 73A6

1-(1-시클로헥실아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

실시예 73A7

1-[1-(4-시아노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

실시예 73A8

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-피페라진

실시예 73A9

1-[1-(4-클로로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

실시예 73A10

1-[1-(벤조[1,3]디옥솔-5-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

실시예 73A11

1-[1-(2-클로로페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

실시예 73A12

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(1-메틸-3-인돌일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

실시예 73A13

1-(1-시클로헵탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

실시예 73A14

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-피페라진

실시예 73A15

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-벤질술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-피페라진

실시예 73A16

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-메톡시페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

실시예 73A17

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-메틸페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

실시예 73A18

1-[1-(4-시아노페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

실시예 73A19

1-[1-(4-플루오로페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

실시예 74

본 실시예의 화합물들은 실시예 68A, 실시예 69, 실시예 70에 기술된 아실화/술포닐화 단계에 따라 화합물 1B 대신 화합물 74A-B로부터 제조하였다. 화합물 74A-B는 다음과 같은 방법으로 제조하였다:

a) 4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-1-(2-퀴놀릴메틸)-피페라진 (화합물74A-A)

화합물 74A-A는, 1-(4-인돌일)-피페라진 대신 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진을 사용하여, 화합물 1C (단계 d)에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질을 에틸 아세테이트로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(82%).

^{1}H-NMR (δ): 2.71-3.39 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 3.93-4.29 (m, 1H), 6.51-6.72 (m, 2H), 6.80-6.97 (m, 1H), 7.48-7.62 (m, 1H), 7.65-7.96 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 8.21 (d, 1H).

b) 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 74A-B)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 화합물 74A-A를 출발물질로 사용하여, 화합물 1B (단계 e)에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르-에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(74%).

^{1}H-NMR (δ): 1.49-1.70 (m; 1H), 1.77-2.01 (m; 1H), 2.31-3.27 (m; 12H), 3.36-3.62 (m; 1H), 3.82 (s, 3H), 4.57-4.89 (bs; 1H), 6.48-6.71 (m; 4H), 6.81-7.04 (m; 3H).

실시예 74A

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 74A1

1-(3,3-디메틸부타노일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진(1-(3,3-dimethylbutanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyhenyl)-piperazine)

실시예 74A2

1-(1-시클로프로필아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루 오로-2-메톡시페닐)-피페라진(1-(1-cyclopropylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyhenyl)-piperazine)

실시예 74A3

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(2-피롤릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 74A4

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(2-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 74A5

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-piperazine)

실시예 74A6

1-[1-(4-시아노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진(1-[1-(4-cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine)

실시예 74A7

1-[1-(1-아세틸-4-피페리디닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진(1-[1-(1-acetyl-4-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine)

실시예 74A8

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(2-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 74A9

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(3-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 74A10

1-(1-시클로부틸카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진(1-(1-cyclobutylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine)

실시예 74A11

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-페녹시부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 74A12

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 74A13

1-(1-벤질술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

실시예 74A14

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(2-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 74A15

1-[1-(t-부틸카바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진(1-[1-(t-butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine)

실시예 75

본 실시예의 화합물들은 실시예 68A, 실시예 69, 실시예 70에 기술된 아실화/술포닐화 단계에 따라 화합물 1B 대신 화합물 21B로부터 제조하였다.

실시예 75A

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 75A1

1-[1-(3,3-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

실시예 75A2

1-[1-(2-시클로프로필아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

실시예 75A3

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(2-피롤릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 75A4

1-[1-(2-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

실시예 75A5

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 75A6

1-[1-(4-시아노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

실시예 75A7

1-[1-(1-아세틸-4-피페리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

실시예 75A8

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(2-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 75A9

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(3-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 75A10

1-(1-시클로부탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

실시예 75A11

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(4-페녹시부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 75A12

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-(1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 75A13

1-(1-벤질술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

실시예 75A14

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(2-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 75A15

1-[1-(t-부틸카바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진(1-[1-(t-butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(1-Isoquinolinyl)-piperazine)

실시예 76

본 실시예의 화합물들은 실시예 68A, 실시예 69, 실시예 70에 기술된 아실화/술포닐화 단계에 따라 화합물 1B 대신 화합물 76A-B로부터 제조하였다. 화합물 76A-B는 다음과 같은 방법으로 제조하였다:

a) 1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-(2-퀴놀린일메틸)-피페라진 (화합물 76A-A)

화합물 74A-A는, 1-(4-인돌일)-피페라진 대신 1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진을 사용하여, 화합물 1C (단계 d)에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질을 에틸 아세테이트로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(82%).

b) 1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진 (화합물 76A-B)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 76A-A를 출발물질로 사용하여, 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르-에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(74%).

실시예 76A

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 76A1

1-[1-(2-시클로프로필아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

실시예 76A2

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2-피롤릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 76A3

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드 로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 76A4

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 76A5

1-[1-(4-시아노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4 -(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

실시예 76A6

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 76A7

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 76A8

1-(1-시클로부탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디 히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

실시예 76A9

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(4-페녹시부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 76A10

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-(1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 76A11

1-(1-벤질술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)- 피페라진

실시예 76A12

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 76A13

1-[1-(t-부틸카바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(2,3-디히 드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진(1-[1-(t-butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine)

실시예 76A14

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3,3-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

실시예 76A15

1-[1-(1-아세틸-4-피페리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

실시예 76A16

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2,2-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

$[M+H]^+ = 464.42$

실시예 76A17

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(1-트리플루오로메틸시클로프로 판카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 502.27

실시예 76A18

1-[1-(바이시클로[2.2.2]옥트-2-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 502.40

실시예 76A19

1-(1-시클로펜탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 462.33

실시예 76A20

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(4-플루오로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 488.30

실시예 76A21

1-[1-(벤조[1,3]디옥솔-5-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 514.29

실시예 76A22

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3-페닐프로페노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 496.31

실시예 76A23

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-[3-(4-플루오로페닐)-프로페노일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 514.34

실시예 76A24

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3-메틸-2-티에닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 490.28

실시예 76A25

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 460.28

실시예 76A26

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2-메틸-3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 474.29

실시예 76A27

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-[5-메틸-4-(1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-2-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 555.31

실시예 76A28

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(5-메틸-4-이소옥사졸카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 475.28

실시예 76A29

1-[1-(4-아세틸-2-피롤카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

[M+H] $^{+}$ = 501.32

실시예 77

본 실시예의 화합물들은 실시예 68A, 실시예 69, 실시예 70에 기술된 아실화/술포닐화 단계에 따라 화합물 1B 대신 화합물 77A-B로부터 제조하였다. 화합물 77A-B는 다음과 같은 방법으로 제조하였다:

a) 2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-퀴놀린 (화합물 77A-A

화합물 77A-A는, 1-(4-인돌일)-피페라진 대신 1-(2-메틸아미노-에톡시)-2-메톡시벤젠을 사용하여, 화합물 1C (단계 d)에 대하여 기술된 방법으로 얻었다. 조물질을 에틸 아세테이트로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(82%).

b) 2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 77A-B)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 77A-A를 출발물질로 사용하여, 화합물 1B(단계 e)에 대하여 기술된 대로 얻었다. 조물질을 석유에테르-에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(74%).

실시예 77A

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A1

1-(3,3-디메틸부타노일)-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A2

1-시클로프로필아세틸-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A3

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(2-피롤릴카르보닐)- 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A4

1-(2-퓨로일)-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A5

1-(4-메톡시벤조일)-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A6

1-(1-아세틸-4-피페리딜카르보닐)-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A7

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(2-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A8

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(3-티에닐아세틸)- 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A9

1-시클로부탄카르보닐-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A10

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(4-페녹시부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A11

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A12

1-벤질술포닐-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A13

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(2-메틸아닐리노카르 보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 77A14

1-(t-부틸카바모일)-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 78

1-(1-시클로헥산카르보닐-5-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

a) 1-벤조일-2-시아노-5-플루오로-1,2-디히드로퀴놀린 (화합물 78A)

제목의 화합물은, 6-메틸퀴놀린 대신 5-플루오로퀴놀린 (WO 01/44247)을 출발물질로 사용하여, 화합물 32A에 대하여 기술된대로 제조하였다(46%).

^{1}H-NMR (δ): 6.13-6.22 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.79-7.02 (m, 2H), 7.18-7.37 (m, 7H).

b) 2-카르복시-5-플루오로퀴놀린 (화합물 78B)

화합물 78B은, 화합물 32A 대신 화합물 78A를 사용하여, 화합물 32B에 대하여 기술된 것과 동일한 방법으로 얻었다. 조물질은 더이상 정제없이 다음 단계에 사용하였다(54%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, δ): 6.15-7.17 (br, 1H), 7.29-7.48 (m, 1H), 7.61-7.80 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).

c) 2-카르복시-5-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 78C)

제목의 화합물은, 화합물 1D 대신 화합물 78B을 출발물질로 사용하여, 화합물 1B (단계 e)에 대하여 기술된 대로 제조하였다. 조물질을 37% HCl로 처리하고 MeCN(5 ml)을 가하여 0°C로 식히고 여과하여 화합물 78C(62%)를 얻었다.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, δ): 1.87-2.08 (m, 2H), 2.34-2.52 (m, 1H), 2.61-2.78 (m, 1H), 3.86-4.06 (m, 1H), 6.30 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.77-6.97 (m, 1H), 6.99-7.62 (br, 1H)

d) 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(5-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일카르보닐)-피페라진 (화합물 78D)

제목의 화합물은, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-카르복시산 대신 화합물 78C를 사용하여, 화합물 1D (단계 g)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물을 석유에테르 - EtOAc 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(48 %).

^{1}H-NMR (δ): 1.59-1.70 (m, 1H), 2.12-2.31 (m, 1H), 2.54-2.85 (m, 1H), 2.89-3.17 (m, 5H), 3.61-3.98 (m, 7H), 4.11-4.79 (m, 1H), 4.61-4.74 (br, 1H), 6.31-6.50 (m, 2H), 6.55-6.73 (m, 2H), 6.79-7.05 (m, 2H).

e) 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(5-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진(1-(4-fluoro-2-methoyphenyl)-4-(5-fluoro-1,2,3,4- tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine)(화합물 78E)

제목의 화합물은, 화합물 1D 대신 화합물 78D를 사용하여, 화합물 1B (단계 h)에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다. 잔여물은 석유에테르 - EtOAc 55:45로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(73%).

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.67 (m, 1H), 1.81-2.04 (m, 1H), 2.39-2.94 (m, 8H), 3.32-3.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.70-4.91 (br, 1H),6.24-6.41 (m, 2H), 6.54-6.68 (m, 2H), 6.70-6.99 (m, 2H).

f) 1-(1-시클로헥산카르보닐-5-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 78E를 출발물질로 사용하여, 실시예 1 (단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 7:3로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(88 %).

^{1}H-NMR (δ): 0.77-2.02 (m, 11H), 2.08-2.48 (m, 4H), 2.51-3.06 (m, 10H), 3.81 (s, 3 H), 4.96-5.17 (m, 1H), 6.51-6.67 (m, 2H), 6.74-7.03 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 2H).

실시예 79

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-트리 플루오로메탄술포닐옥시페닐)-피페라진.

실시예 80

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-이소프로필-4-인돌일)-피페라진

a) 1-(1-이소프로필-4-인돌일)-피페라진 (화합물 80A)

본 화합물은, 단계 a에서 아세틸 클로라이드 대신 이소프로필브로마이드를 사용하여, 실시예 35A25-A 및 B에 기술된대로 제조하였다. 수율: 전체 75%.

^{1}H-NMR (δ): 1.51 (d, 6H), 2.78-3.42 (m, 9H), 4.52-4.76 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.02-7.21 (m, 3H).

b) 1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-이소프로필-4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 35A-B 및 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 대신 1-(1-이소프로필-4-인돌일)-피페라진을 사용하여, 실시예 35에 기술된 방법을 사용하여 합성하였다. 용리제: 석유에테르 - EtOAc 7:3. 수율: 66%.

^{1}H-NMR (δ): 0.82-1.87 (m, 16H), 1.88-2.04 (m, 1H), 2.05-2.23 (m, 1H), 2.31-2.76 (m, 9H), 3.11-3.30 (m, 4H), 4.51-4.70 (m, 1H), 5.02-5.23 (m, 1H), 6.41-6.60 (m., 1H), 6.95-7.22 (m, 7H).

실시예 81

1-(6-*tert*-부톡시카르보닐아미노-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

a) 6-tert-부톡시카르보닐아미노-2-메틸퀴놀린 (화합물 81A)

제목의 화합물은, 화합물 50A 대신 6-아미노-2-메틸퀴놀린을 사용하여, 화합물 50B에 대하여 기술된 방법에 따라 합성하였다. 조물질을 CH_2Cl_2 - MeOH 9:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(85%).

^{1}H-NMR (δ): 1.53 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 6.63-6.75 (br, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.42 (dd,1H), 7.84-8.09 (m, 3H).

b) 6-*tert*-부톡시카르보닐아미노-2-포밀-퀴놀린 (화합물 81B)

디옥산(10 ml)내의 SeO_2 (0.33g) 서스펜션에 동일 용매 10 ml내의 화합물 81A(0.5g) 용액을 점적법으로 첨가하고 결과 혼합물을 4시간동안 환류하였다. 그러고난뒤, 침전된 고체물질을 여과하고, 용매는 진공하에서 증발시킨뒤 조물질은 더이상 정제없이 다음 단계에 사용하였다(95%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, δ): 1.50 (s, 9H), 7.78 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).

c) 1-(6-*tert*-부톡시카르보닐아미노퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)-피페라진 (화합물 81C)

제목의 화합물은, 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 및 화합물 35A-B 대신 화합물 82B를 사용하여, 실시예 35A에 기술된 것과 동일한 방법을 사용하여 합성하였다. 조물질을 CH_2Cl_2 - MeOH 95:5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(57%).

^{1}H-NMR (δ): 1.50 (s, 9H), 2.82-3.31 (m, 8H), 3.75 (s, 3H), 3.78-4.21 (m, 2H), 6.50-6.62 (m, 2H), 6.63-6.78 (m, 1H), 6.80-6.92 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.70-7.89 (m, 1H), 7.91-8.21 (m, 3H).

d) 1-(6-*tert*-부톡시카르보닐아미노-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 (화합물 81D)

제목의 화합물은, 화합물 1C 대신 화합물 81C를 출발물질로 사용하여, 화합물 1B (단계 e)에 대하여 기술된대로 제조하였다. 조물질을 석유에테르 - EtOAc 1:1로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(65%).

^{1}H-NMR (δ): 1.40-1.68 (m, 10H), 1.81-1.99 (m, 1H), 2.42-2.61 (m, 3H), 2.62-2.87 (m, 4H), 2.88-3.15 (m, 4H), 3.31-3.51 (m, 1H), 3.83 (s,3H), 6.08-6.20 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.47-6.55 (m, 2H), 6.81-6.95 (m, 2H), 7.02-7.08 (br, 1H).

f) 1-(6-*tert*-부톡시카르보닐아미노-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 81D를 출발물질로 사용하여, 실시 예 1 (단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - EtOAc 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(80%).

^{1}H-NMR (δ): 0.78-1.95 (m, 20H), 1.96-2.19 (m, 1H), 2.20-2.75 (m, 9H), 2.76-3.08 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 5.02-5.22 (m, 1H), 6.40-6.51 (m, 1H), 6.52-6.68 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 1H), 6.97-7.19 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 1H).

실시예 82

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-메톡시메틸-4-인돌일)-피페라진

a) 1-(1-메톡시메틸-4-인돌일)-피페라진 (화합물 82A)

출발물질인 피페라진은, 단계 A에서 아세틸 클로라이드 대신 메톡시메틸 클로라이드를 사용하여, 실시예 35A25 A 및 B에 기술된대로 제조하였다.

^{1}H-NMR (δ): 2.02-2.11 (br, 1H), 3.07-3.17 (m ,4H), 3.18-3.37 (m, 7H), 5.42 (s, 2H), 6.45 (dd,1H), 6.65 (dd, 1H), 7.02-7.23 (m, 3H).

b) 1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-메톡시메틸-4-인돌일)-피페라진

제목의 화합물은, 중간체 35A-B(intermediate 35A-B) 및 1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 대신 1-(1-메톡시메틸-4-인돌일)-피페라진을 사용하여, 실시예 35에 기술된 방법을 사용하여 합성하였다.

용리제: 석유에테르-EtOAc 1:1. 수율: 63%.

^{1}H-NMR (δ): 0.81-1.97 (m, 11H), 1.98-2.14 (m, 1H), 2.25-2.78 (m, 9H), 3.10-3.28 (m, 7H), 5.03-5.27 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 6.41-6.73 (m., 2H), 7.03-7.29 (m, 7H).

실시예 83

1-(1-시클로헥산카르보닐-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

a) 2-브로모메틸-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (화합물 83A)

0.24 g의 2-히드록시메틸-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (*Bioorg. Med. Chem. Lett*. **5**, 1527-1532, (1995)), 0.55 g의 CBr_4, 0.44 g의 Ph_3P 및 8 ml의 CH_2Cl_2의 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 건조상태까지 증발시킨후, 잔여물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - 에틸 아세테이트 95:5)로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(0.225 g, 69 %).

^{1}H-NMR (δ):1.35 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 1H),2.70-2.85 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 4.00-5.85 (b, 1H), 6.55-6.80 (m, 2H), 6.95-7.10 (m, 2H)

b) 1-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진 (화합물 83B)

제목의 화합물은, 화합물 34C 대신 화합물 83A를 출발물질로 사용하여, 화합물 34D에 대하여 기술된 절차에 따라 합성하였다.

잔여물은 속성 크로마토그래피(석유에테르 - EtOAc 6:4)로 정제하여 제목의 화합물(74%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ): 1.20 (s, 3H), 1.40-1.90 (m, 2H), 2.30-3.50 (m, 11H), 3.50-3.90 (m, 4H), 4.15 (b, 0.6 H), 6.25 (b, 0.4 H), 6.40-7.10 (m, 7H)

c) 1-(1-시클로헥산카르보닐-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 83B를 출발물질로 사용하여, 실시예 1 (단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 잔여물은 톨루엔 - EtOAc 7:3로 용리하고 CH_2Cl_2로 더 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(12%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ) : 0.80-3.00 (m, 28H), 3.80 (s, 3H), 6.50-6.65 (m, 2H), 6.65-6.85 (m, 2H), 7.00-7.20 (m, 3H)

실시예 84

1-(1-시클로펜틸카르보닐-6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4- (4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 53B를 출발물질로 사용하고 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 시클로펜탄카르보닐 클로라이드를 사용하여, 실시예 1(단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르 - 에틸 아세테이트 6:4로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물(78%)을 얻었다.

^{1}H-NMR (δ):1.31-2.11 (m, 10H), 2.15-3.48 (m, 16H), 3.82 (s, 3H), 5.03-5.26 (m, 1H), 6.50-6.68 (m, 2H), 6.77-6.98 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 3H).

실시예 85

1-(6-아미노-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

식힌 MeOH (10 ml)내의 실시예 81의 화합물(0.24 g) 용액에 디에틸 에테르내의 1.8 N HCl 1.2 ml를 첨가하고 결과 혼합물을 5시간동안 환류하에서 가열하였다. 용매는 진공하에서 제거하고, 잔여물은 $NaHCO_3$ 수용액으로 알칼리화하고 CH_2Cl_2 (2x 20 ml)로 추출하였다. 결합된 유기층은 Na_2SO_4로 건조시키고 건조상태까지 증발시켰다. 조물질을 CH_2Cl_2 - 2 N 메타놀릭 암모니아 95:5로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(72%).

^{1}H-NMR (δ): 0.82-3.35 (m, 26H), 3.52-3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.07-5.29 (m, 1H), 6.45-6.68 (m, 3H), 6.81-7.25 (m, 3H).

실시예 86

다음의 화합물들은 실시예 35A에 기록된 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예 86A

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시-4-메틸페닐)-피페라진

^{1}H-NMR (δ) : 0.80-3.60 (m, 28H), 3.80 (s, 3H), 5.10 (b, 1H), 6.60-6.85 (m, 3H), 7.10-7.25 (m, 4H)

실시예 86A1

1-(벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

^{1}H-NMR (δ) : 0.80-2.80 (m, 25H), 3.45 (s, 2H), 5.05 (b, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 3H), 6.95-7.25 (m, 4H)

실시예 86A2

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 86A3

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[3-(2-메톡시페녹시)-프로필]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 86A4

4-시아노-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-페닐-피페리딘

실시예 86A5

4-벤질-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-히드록시-피페리딘

실시예 86A6

4-벤질옥시-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

실시예 86A7

4-벤조일아미노-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

실시예 86A8

4-아세틸-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-페닐-피페리딘

실시예 86A9

1-(벤조[1,3]디옥솔-4-일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 86A10

2-{N-[2-(3-클로로페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 86A11

2-{N-[2-(4-클로로페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 86A12

2-{N-벤질-N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-아미노메틸}-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 86A13

1-시클로헥산카르보닐-2-[N-메틸-N-(3-페닐프로필)-아미노메틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 86A14

1-(4-시아노-2-트리플루오로메톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 86A15

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시-아닐리노)-피페리딘

실시예 86A16

1-(3H-1,2,3-벤조트리아졸-4-일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 86A17

1-(1H-1,3-벤조디아졸-4-일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 86A18

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(2-피리딜옥시)-에틸]-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 86A19

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-메틸-N-[2-(2-피리딜옥시)-에틸]-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 86A20

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-메틸-N-[3-(2-메톡시페닐)-프로필]-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

실시예 86A21

4-벤조일-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

실시예 86A22

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-3-옥소-4-페닐피페라진

실시예 87

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-헥사노일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

제목의 화합물은, 화합물 1B 대신 화합물 74A-B를 출발물질로 사용하고, 시클로헥산카르보닐 클로라이드 대신 헥사노일 클로라이드를 사용하여, 실시예 1 (단계 f)의 화합물에 대하여 기술된 다른 아실화방법에 따라 합성하였다. 조물질을 석유에테르-에틸 아세테이트 65:35로 용리하면서 속성 크로마토그래피로 정제하여 제목의 화합물을 얻었다(75 %).

^{1}H-NMR (δ): 71-1.79 (m, 10H), 2.03-2.79 (m, 14H), 2.82-3.10 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 4.96-5.28 (m, 1H); 6.48-6.67 (m, 2H), 6.75-6.91 (m, 1H), 7.04-7.25 (m, 4H).

실시예 88

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-펜타플루오로프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

본 화합물은 화합물 76A-B를 펜타플루오로프로피오닐 클로라이드로 아실화시 켜 제조하였다.

실시예 89

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3,3,3-트리플루오로프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

제목의 화합물은 화합물 76A-B를 3,3,3-트리플루오로프로피오닐 클로라이드로 아실화시켜 제조하였다.

실시예 90

(Z)-1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(4-히드록시-시클로헥산카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

제목의 화합물은 화합물 1B 대신 화합물 76A-B를 사용하여, 실시예 44에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

실시예 91

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

제목의 화합물은, 5-플루오로퀴놀린 대신 6-플루오로퀴놀린을 출발물질로 사용하여, 실시예 78에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

실시예 92: 재조합형 5-HT $_{1A}$ 수용체에 결합하는 방사리간드

A. 방법:

인간 5HT $_{1A}$ -세로토닌계 수용체에 대한 게놈 클론 G-21의 코딩을 인간세포주(HeLa)에서 안정적으로 감염시켰다. HeLa세포는 37°C에서 10% 피틀 보빈 세럼(foetal bovine serum), 겐타마이신(10 mg/ml) 및 5% 이산화탄소를 포함하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle medium)에서 단층으로 배양하였다. 세포는 95% 세포합류 부분에서 셀 스크래퍼를 사용하여 배양 플라스크로부터 떼어내고, 차가운 5 mM Tris 및 5 mM EDTA 완충용액(pH 7.4)에 용해시켰다. 호모지네이트(homogenate)는 40000 x *g* x 20 분에서 원심분리시키고 펠릿은 소량의 차가운 5 mM Tris 및 5 mM EDTA 완충용액(pH 7.4)에 재부유(resuspend)시킨 뒤 즉시 얼려 사용시까지 -70 °C에서 저장하였다. 실험 1일째날, 세포막은 배양완충용액에 재부유시켰다: 50 mM Tris HCl (pH 7.4), 2.5 mM $MgCl_2$, 10 mM 파르길린 (Fargin et al., Nature 335, 358-360, 1988). 막은 실험 화합물의 부존재 또는 존재하에서 1 nM [^{3}H]8-OH-DPAT를 사용하여 30°C에서 30분 동안 최종 부피(final volume) 1 ml에서 배양하였다. 비-특이성 결합(non-specific binding)이 10 ㎛ 5-HT 존재하에서 결정되었다. 배양은 차가운 Tris-HCl 완충용액을 첨가하여 중단시키고 0.2%-폴리에틸렌이민-사전처리된 Whatman-GF/B 또는 Schleicher-amp;-Schuell-GF52 여과기를 통해 신속하게 여과하였다.

B. 결과

실험 화합물의 친화성은 비-선형 곡선-맞추기 프로그램(non-linear curve-fitting program)인 Allfit(De Lean et al., *Am. J. Physiol*. 235, E97-E102 (1978)을 사용하여 5-HT $_{1A}$ 수용체(IC $_{50}$)에 대한 방사리간드의 특이성 결합의 억제수준으로서 평가하였다. IC $_{50}$ 값은 Cheng amp; Prusoff식(Cheng Y. C., Prusoff W. H., *Biochem. Pharmacol*. 22, 3099-3108 (1973))에 의해 친화성 상수(affinity constant)(Ki)로 변환하였다. 표 1에 기록된 결과는 실험된 본 발명의 화합물이 5-HT $_{1A}$ 수용체에 대한 높은 고친화성을 갖는 것을 나타낸다.

표 1

5-HT $_{1A}$ 수용체에 대한 결합 친화성

Ki(nM)로 나타낸 데이타

화합물	친화성
1	3.3
1 (+)	0.2
2	0.3
3	8.4
4	0.7
5	10.7
7	31.2
8	10.3
9	9.6
11	40.8
12	47.5
14	82.0
15	8.9
18	2.8
20	38.6
24A	12.9
24A1	2.6
24A3	5.4
24A4	9.3
26	47.9
31	12.8
32	2.8
33	47.7
34	18.9
35A9	39.6
35°12	9.5
35°13	4.0
35°18	3.0
35°19	5.2
35°21	18.2
35°23	3.1
35°24	11.6
35°25	10.1
35°26	3.1

표 1(계속)

5-HT $_{1A}$ 수용체에 대한 결합 친화성

Ki(nM)로 나타낸 데이타

화합물	친화성
35A29	31.1
35A32	20.0
35A34	12.3
35A35	6.2
35A36	2.4
36	15.6
38	17.3
43	5.0
44	30.0
46	11.2
48	17.7
50	41.0
53	24.2
54	51.0
55	2.4
56	3.6
57	2.3
59	45.7
60A	10.1
60A1	8.1
60A4	18.5
60A8	12.2
60A9	6.5
60A10	31.6
60A11	10.6
62A	43.4
62A2	15.6
62A3	5.7
62A5	31.2
63	42.9
64	23.9
67	29.4
68A	9.2
68A1	23.9
68A2	13.9
68A3	7.1
68A4	4.7
68A5	4.0

표 1(계속)

5-HT $_{1A}$ 수용체에 대한 결합 친화성

Ki(nM)로 나타낸 데이타

화합물	친화성
68A6	14.2
68A9	24.6
68A11	6.8
68A12	2.6
68A13	5.3
68A19	4.1
68A20	30.7
68A23	42.8
68A24	32.9
68A28	34.4
68A30	23.8
68A31	41.8
68A32	19.4
68A33	13.3
68A34	24.9
68A36	10.7
68A38	24.4
68A39	6.8
68A40	7.5
68A41	49.1
68A42	19.8
68A43	42.7
68A44	20.7
68A45	8.6
68A46	34.9
68A47	17.1
68A49	18.7
68A50	27.3
68A51	15.6
68A52	18.3
68A54	41.4
68A55	14.3
68A56	26.8
68A57	33.0
68A59	46.5
68A61	19.7
68A63	8.7
68A64	13.4

표 1(계속)

5-HT $_{1A}$ 수용체에 대한 결합 친화성

Ki(nM)로 나타낸 데이타

화합물	친화성
68A66	19.6
68A67	9.1
68A68	7.5
68A69	4.2
68A70	5.3
68A71	23.5
68A73	17.9
68A74	41.4
69A	7.3
69A1	17.5
69A2	24.0
69A3	9.3
69A5	15.7
69A7	36.0
69A8	39.5
69A9	25.5
69A10	13.5
69A11	10.4
69A12	2.1
69A13	21.3
70A	7.8
70A1	18.8
70A2	18.8
70A3	15.2
70A4	20.9
70A5	40.3
70A6	4.7
71A	35.7
71A1	15.2
71A2	92.0
71A3	40.6
71A4	45.9
71A5	45.0
72A3	47.2
72A6	3.2
72A7	4.6
72A8	31.6
72A11	7.7

표 1(계속)

5-HT $_{1A}$ 수용체에 대한 결합 친화성

Ki(nM)로 나타낸 데이타

화합물	친화성
72A13	7.8
72A17	38.5
72A18	11
72A20	5.4
72A23	24.6
72A25	15.3
72A26	19.6
72A29	28.1
72A30	10.9
72A39	39.1
72A40	19.8
72A51	15.0
72A53	6.1
72A56	10.1
72A57	6.4
72A65	15.5
72A66	10.2
72A68	38.6
72A69	3.9
72A81	25.5
72A84	15.7
72A85	3.6
72A86	4.3
72A87	3.9
72A89	34.7
72A93	7.8
72A94	10.0
73A6	18.1
73A13	8.1
74A	17.6
74A1	2.0
74A5	2.0
74A8	5.9
74A9	38.3
75A	3.2
75A2	10.1
75A3	14.0
75A4	14.6

표 1(계속)

5-HT $_{1A}$ 수용체에 대한 결합 친화성

Ki(nM)로 나타낸 데이타

화합물	친화성
75A5	2.6
75A6	4.3
75A7	5.4
75A8	17.0
75A9	16.1
75A10	26.4
75A11	17.1
75A15	27.7
76A1	5.4
76A2	5.1
76A3	5.0
76A4	3.9
76A5	12.4
76A6	5.5
76A7	8.5
76A8	19.2
76A10	21.5
76A11	4.5
76A12	8.0
76A13	2.3
76A15	8.1
77A1	24.2
77A5	13.1
79	4.5
85	41.2
86A	18.2

실시예 93: 마취된 쥐의 방광을 채워 유도된 주기적 방광-배뇨 수축에의 효과

A. 방법:

중량이 225-275 g의 암컷 Sprague-Dawley계 쥐(Crl: CDo Br, Charles River Italia)를 사용하였다. 실험동물은 사료 및 물에 접근하기 자유롭도록 사육하였고, 실험기간을 제외하고는 적어도 일주일 동안 22℃내지 24℃에서 강제적인 12-시간 교대 빛-어둠 주기를 유지하였다. 규칙적 방광 배뇨 수축(rhythmic bladder voiding constraction)에 대한 활성은 Guarneri(Guarneri, *Pharmacol. Res* . **27** :173, 1993)에서처럼 다소 변경을 가하여 Dray의 방법에 따라 평가하였다(Dray J., *Pharmacol. Methods* , **13** :157, 1985). 간단히 하면, 쥐(rat)를 1.25 g/kg(5 ml/kg)의 우레탄 피하주사로 마취하고, 생리식염수로 채워진 PE 50 폴리에틸렌관을 사용하여 요도(urethra)를 통해 방광에 카테터를 삽입하였다. 카테터는 봉합사로 외요도구(external urethral orifice) 주위에 위치하도록 묶고 전통적인 압력변환기(Statham P23 ID/P23 XL)에 연결하였다. 방광내압은 챠트 기록계에 계속 표시된다(DCI/TI 증폭기를 구비한 Battaglia Rangoni KV 135). 방광에, 반사 방광-배뇨 수축이 발생할 때까지(일반적으로 0.8-1.5 ml) 기록 카테터를 통해 따뜻한(37℃) 식염수를 증가부피만큼 채웠다. 대생물활성 화합물을 정맥내주사하기 위해, 경정맥내로 생리식염수로 채워진 PE 50 폴리에틸렌관을 삽입하였다.

방광내압측정도(cystometrogram)로부터, 처리 15분 전(기초값) 및 처리 후에 기록된 수축수, 및 이들 수축의 평균 진폭(mmHg단위의 피크의 평균 높이) 또한 평가되었다.

대부분의 화합물은 발현(onset)이 비교적 빠르고 방광수축의 완전정지를 유도하기 때문에, 대생물활성(bioactivity)은 방광의 무활동 기간(즉 수축이 일어나지 않는 시간의 길이)을 측정하여 편리하게 평가할 수 있다. 기본 시간동안 관찰하여 수축 수가 30%를 초과하는 감소를 나타내는 실험동물의 수 또한 기록하였다.

방광 배뇨 수축을 억제하는 실험화합물의 효능을 비교하기 위해, 최소제곱법 을 사용하여 선형회귀법으로 10분동안($ED_{10분}$)의 수축 소실을 가능하게 하는 등가유효(equieffective) 복용량을 계산하였다. 처리쥐의 50 %(ED_{50})의 쥐에서 30 %를 초과하는 수축수 감소를 유도하는 외삽된 복용량을 Bliss방법에 의해 평가하였다(Bliss C. I., *Quart J . Pharm. Pharmacol* . **11** , 192-216, 1938).

B. 결과

우레탄-마취된 쥐에서의 급성 방광 팽창은 일련의 주기적 방광-배뇨 수축을 발생시키는데, 그 특징은 이미 기술되어 있다(Maggi et al . , *Brain Res.* 380:83, 1986; Maggi et al . , *J. Pharmacol. Exp. Ther* ., 230 : 500, 1984). 이 수축의 빈도수(frequency)는 반사 배뇨의 감각 구심성 아암(arm) 및 배뇨 중추의 통합성과 관련이 있는 반면, 그들의 진폭(amplitude)은 반사 구심성 아암(arm)의 기능에 의존한다. 이 모델계에서는, 주로 중추신경계에 작용하는 화합물(몰핀과 같은)은 배뇨 수축에 장애를 야기하는 반면, 방광배뇨근의 수준에서 작용하는, 예를 들면 옥시부티닌과 같은 약물은 방광 수축의 진폭을 낮춘다.

공지기술의 화합물 및 본 발명의 화합물을 투여한 후에 얻어진 결과는 표 2에 나타나 있다.

본 발명의 화합물은 특히 빈뇨의 지표가 되는 ED_{50} 값과 관련하여서는 명백히 참조 표준 물질에 대하여 우수하였다.

옥시부티닌은 240 μg/kg의 ED_{50} 값(처리된 쥐의 50 %가 수축 진폭이 30 % 감 소하는 것을 유도하는 외삽된 복용량)을 나타내면서 복용량-관련 방식에서 수축의 진폭만을 감소시켰다. 이는, 옥시부티닌이 방광 수축 정지를 야기하는 것이 아니라는 것을 의미한다. 잠재적으로 하부 방광 수축성 및 배뇨후에 방광의 잔여 소변의 바람직하지 않은 요폐(retention)를 야기하는 옥시부티닌의 이러한 진폭-감소 효과 특성은 본 발명의 화합물의 특성이 아니다.

표 2

정맥내 투여 후의 주기적 방광-배뇨 수축에의 효과

데이타는 $ED_{10분}$ 값(수축 소실시간을 10분으로 유도하는 외삽된 복용량), ED_{50} 값(처리된 쥐의 50 %가 30 %를 초과하는 수축수 감소를 유도하는 외삽된 복용량)(빈도수), 및 ED_{50} 값(처리된 쥐의 50 %가 수축 진폭의 30 % 감소를 유도하는 외삽된 복용량)(진폭)을 나타낸다.

화합물	$ED_{10분}$ μg/kg	ED_{50} (빈도수) μg/kg	ED_{50} (진폭) μg/kg
실시예 1	107	64	n.a.
실시예 (+)-1	72	24	n.a.
실시예 2	383	172	n.a.
실시예 3	80	20	n.a.
플라복세이트	>10000	2648	n.a.
옥시부티닌	7770	>10000	240

n.a. = 활성이 없는; 피크의 높이 감소가 유의수준은 아님

실시예 94: 경구투여 후 의식있는 쥐의 방광내압측정 매개변수에의 효과

A. 방법:

Charles River Italia사가 제공한 300내지 400 g의 수컷 Sprague-Dawley계 쥐[Crl: CD ° (SD) BR]를 사용하였다. 실험동물은 사료 및 물에 접근하기 자유롭도록 사육하였고, 실험기간을 제외하고는 22°C내지 24°C에서 강제적인 12-시간-빛/12-시간-어둠 주기를 유지하였다. 의식있는 쥐에서의 요역동학(urodynamic) 매개변수의 양을 정하기 위해, 이미 기록된 절차에 따라 방광내압측정연구를 수행하였다(Guarneri et al . , Pharmacol. Res. 24 : 175, 1991).

간단히 언급하면, 쥐는 3 ml/kg의 이퀴텐신 용액(equithensin solution)(펜토바르비탈 30 mg/kg 및 포수클로랄(chloral hydrate) 125 mg/kg)을 복강내 투여하여 마취시킨 뒤 앙와위(supine position) 자세로 눕혔다. 복벽을 면도하고 깨끗이 하여, 거의 10 mm 길이의 정중선 절개를 하였다. 방광은 붙어있는 조직으로부터 조심스럽게 분리시키고, 내용물을 배출시킨 뒤, 폴리에틸렌 캐뉼러(0.58-mm 내경, 0.96-mm 외경)를 사용하여 견사로 영구적 봉합한 방광 본체의 절개부분을 통해 캐뉼러를 삽입하였다. 캐뉼러는 후방어깨 부분에서 피하 터널을 통해 밖으로 내는데, 이 부분은 실험동물에 의해 제거되는 위험을 피하기 위해 플라스틱 어댑터와 연결하였다. 약물 실험을 위해, 쥐는 케뉼러 삽입 후 1일 후에 사용하였다.

실험 1일째, 쥐는 개조된 볼먼 우리(modified Bollman cage), 즉 쥐가 표준 웅크림 자세를 취할 수 있을 만큼 충분히 넓지만, 돌아서는 것을 방지할 만큼 좁은 제한된 우리에 넣었다. 약 20분의 안정화기간이 지난 후에, 방광 캐뉼러의 자유로운 끝부분을 T-자형관을 통해 압력변환기(Statham P23XL) 및 0.1 ml/분의 항률로 따뜻한(37℃) 식염수를 방광으로 지속적으로 주입하기 위한 연동식 펌프(Gilson minipul 2)와 연결하였다. 방광으로의 식염수 주입동안 관강내-압력 신호를 폴리그래프에 지속적으로 기록하였고(Biomedica Mangoni사의 BM614/2 증폭기를 구비한 Rectigraph-8K San-ei), 방광내압측정도로부터, 두개의 요역동학 매개변수를 산출하였다: 방광 부피 용적(방광부피용적, BVC) 및 배뇨압(micturition pressure, MP). BVC(ml로)는 배뇨근 수축을 유도하여 배뇨를 야기하는데 필요한 양으로 방광으로 주입된 식염수 부피로 정의된다. MP(mmHg로)는 배뇨동안 수축에 의해 야기된 최대 방광내압으로 정의된다. 기초 BVC 및 MP값은 초기 30내지 60분의 기간동안 기록된 방광내압측정도로 관찰된 값의 평균 값으로서 산출된다. 본 분석에서의 이 시점에서, 주입은 중단하고 실험 화합물을 위관에 의해 경구적으로 투여한다. 방광 주입은 재시작되고 BVC 및 MP의 변화는 처리후 1, 2, 3, 4 및 5 시간동안 관찰된 방광내압측정도에서 얻은 값의 평균으로부터 산출하였다. 화합물은 2 ml/kg 의 부피로 투여하고 제어실험동물군은 동량의 부형제(물내의 0.5% 메틸셀룰로오스(methocel))를 경구적으로 투여받았다.

통계적 분석

모든 데이타는 평균 ± 표준오차로서 표현되었다. 시간-코스 데이타는 S.A.S./STAT 스프트웨어, 버전 6.12로 분석하였다. 부형제(vehicle) 및 활성-처리 효과의 차이는 다음에 의해 평가하였다: 일반 선형화 모델 절차(General Linear Model Procedure) - 반복 측정 분산 분석(Repeated Measures Analysis of Variance): 주요 효과에 대한 가설의 일변량 테스트(Univariate test of Hypotheses for within Subject Effects) - 대조 변수의 분산 분석(Analysis of Variance of Contrast Variables). 도면에서, 데이타는 기초값에 대한 변화%로서 기록되었다.

B. 결과:

실험 화합물의 투여 복용량 효과의 시간 코스가 도 1 및 도 2에 나타나있다. 3 mg/kg p.o.로 투여된 실시예 1의 화합물은 배뇨압에 유의수준의 영향을 미치지 않으면서 방광부피용적 증가에 효과가 있는 것으로 증명되었다(도 1).

이와는 반대로, 3 mg/kg의 옥시부티닌을 투여한 결과 제어군과 비교하여 BVC에 약간의, 그러나 유의수준은 아닌 증가를 유도하였다. 또한 이렇게 복용하여 배뇨압 수치를 상당히 감소시켰고, 모든 시간에 걸쳐 제어 실험동물군과의 차이가 통계적으로 유의수준까지 차이가 나도록하였다(도 2).

실시예 95: 쥐에서 8-OH-DPAT에 의해 유도된 상동증(주기적 앞발 트레딩)억제 (시냅스후 길항작용)

A. 방법:

쥐에 8-OH-DPAT를 피하주사하여 유도된 상동적 앞발 트레딩(stereotyped forepaw treading)에 대한 5-HT $_{1A}$-수용체 길항제의 억제효과를 아래에 기술된 방법에 다소 변경을 가하여 Tricklebank (Tricklebank et al . , *Eur. J. Pharmacol* ., **117** : 15, 1985)방법으로 평가하였다.

Charles River Italia사의 150-175 g의 수컷 Sprague-Dawley계 쥐[Crl: CD ° (SD) BR]를 사용하였다. 실험동물은 사료 및 물에 접근하기 자유롭도록 사육하였고, 22℃내지 24℃에서 강제적인 12-시간-빛/12-시간-어둠 주기를 유지하였다. 실험일에, 쥐는 부형제 또는 실험화합물 투여 10분내지 15분에 전에 깨끗한 플라스틱 용기 안에 홀로 넣어두었다. 경구투여 후 길항적 활성의 평가를 위해, 화합물을 8-OH-DPAT(1 mg/kg 피하로)에 의한 상동증이 유도되기 0.5, 1 및 4 시간 전에 투여하였다. 관찰세션은 30초간 지속되고 8-OH-DPAT처리 후 3분 뒤에 시작하여 15분에 걸쳐 매 3분마다 반복하였다.

5-HT $_{1A}$ 수용체의 시냅스후 자극에 의해 유도된 증상의 출현이 기록되고, 그 강도(intensity)도 또한 다음의 강도 스케일을 사용하여 점수로서 기록되었다: 0 = 없는(absent), 1 = 모호한(equivocal), 2 = 존재하는(present) 및 3 = 강한(intense). 처리쥐에 대한 행동 스코어는 관찰 기간(5 관찰 기간들)을 통하여 모으고, 4마리 쥐/복용량의 평균값으로 표현하였다. 퍼센트 억제로 표현된, 제어(부형제)군과 비교한 처리쥐의 평균 값의 변화는 길항적 활성을 정량화하기 위해 사용되었다.

B. 결과:

결과가 표 3에 나타나 있다. 이 결과들은 1 mg/kg의 복용량을 경구투여 한 후에, 실시예 1의 화합물이 유의 수준으로 및 지속적으로 시냅스후(post-synaptic) 5-HT $_{1A}$-수용체 길항제 활성을 나타낸다는 것을 증명하고 있다. 실시예 1 거울상 이성질체를 1 mg/kg 경구투여하여 얻은 결과는 표 3에 기록되어 있다. (+)-거울상 이성질체는 투여 후 4시간까지 증상을 유의수준 및 완전 억제하는 것으로 나타나는 반면, (-)-거울상 이성질체의 동일 복용량은 활성이 없는

것으로 증명되었다. 또한 실험된 다른 화합물도 10 mg/kg의 복용량으로 경구투여된 후, 유의 수준 및 지속적인 시냅스후 5-HT $_{1A}$ -수용체 길항 활성을 나타내었다.

표 3

쥐에서 8-OH-DPAT에 의해 유도된 앞발 트레딩 억제(시냅스후 길항작용)

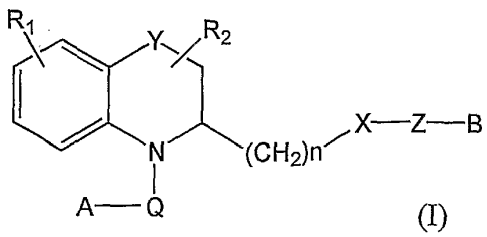
화합물	복용량 (mg/kg p.o.)	앞발 트레딩 % 억제		
		0.5 시간	1 시간	4 시간
실시예 1	1	91	91	96
실시예 (+) 1	1	100	100	98
실시예 (-) 1	1	19	5	9
18	10	98	92	92
24A1	10	100	100	100
24A3	10	100	93	100
35A13	10	n.t.	95	100

n.t. = 실험되지 않음

(57) 청구의 범위

청구항 1.

본 발명은 하기 일반식 I을 갖고,



(I)

상기 식 중,

R $_{1}$ 은 수소 및 할로겐원자 및 히드록시, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 니트로, 페닐, 치환된 페닐, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클 및 R $_{3}$ 및 R $_{4}$ 각각이 독립적으로 수소 원자 또는 알킬, 아실 또는 알콕시카르보닐기를 나타내는 NR $_{3}$ R $_{4}$ 기로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기를 나타내고;

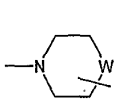
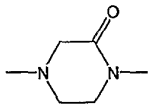
R $_{2}$ 는 수소 원자 및 알킬기로부터 선택되는 하나 또는 두개의 치환기를 나타내고;

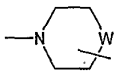
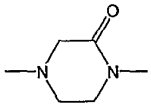
Y는 CH $_{2}$ 기 또는 결합(bond)을 나타내고;

Q는 카르보닐, 티오카르보닐 또는 술포닐기를 나타내고;

A는 각각이 선택적으로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로시클릭, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴알킬 아미노기를 나타내고;

n은 1 또는 2이고;

X는  ,  및 R_5 는 수소 원자 또는 메틸 또는 벤질기를 나타내고, W는 결합, 질소 원자 또는 CH, CH_2, C(CN) C(OH) 또는 C($COCH_3$)기를 나타내는 -N(R_5)-CH_2-로부터 선택되는 아미노 부분(moiety)이고(W가 질소 원자 또는 CH, C(CN) C(OH) 또는 C($COCH_3$)기를 나타내는 경우에는, Z-B기가 W고리원자에 부착되어 있다);

X가  또는  기를 나타낼 때, Z가 결합, 산소 또는 황 원자 또는 CH_2, CH_2CH_2, CO, CHOH, OCH_2, NH, NHCO 또는 $NHCONHCH_2$ 기를 나타내고, X가 -N(R_5)-CH_2-기를 나타낼때, Z는 CH_2CH_2 또는 CH_2O기 또는 Z 및 B 모두 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-2-일기를 나타내고; 및

전술한 내용을 제외하고, B는 각각이 선택적으로 치환된, 모노시클릭 또는 바이시클릭 아릴기 또는 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로사이클을 나타내는;

화합물 또는 상기 화합물의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, N-산화물, 결정형태, 수화물, 용매화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2.
제 1항에 있어서,

상기 R_1 은 수소 원자를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.
제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 R_2 는 수소 원자를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.
제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 Y는 CH_2 기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.
제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 Q는 카르보닐기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.
제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 n은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.
제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 X는 1,4-피페라진-디-일기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.
제 7항에 있어서,

상기 Z는 결합(bond)을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.
제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 A는 시클로헥실기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.
제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 B는 각각이 선택적으로 치환될 수 있는, 모노시클릭 아릴기 또는 바이시클릭 헤테로사이클을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.
제 10항에 있어서,

상기 B는 4-인돌일 또는 2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.
제 10항에 있어서,

상기 B는 불소 및 염소원자, 및 메톡시, 트리플루오로메톡시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시기로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환된 페닐기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.
제 12항에 있어서,

상기 B는 2-메톡시페닐 또는 4-플루오로-2-메톡시페닐기를 나타내는 것을 특 징으로 하는 화합물.

청구항 14.
제 1항에 있어서,

상기 화합물은,

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

(+)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

((+)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

(-)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

((-)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-[2-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-yl)-에틸]-4-(2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[2-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-yl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine),

1-[1-(2-에틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

(1-[1-(2-ethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine),

1-[1-(3-메톡시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

(1-[1-(3-methoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine),

1-[1-(3-벤질옥시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-[2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-피페라진

(1-[1-(3-benzyloxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-piperazine),

1-[1-(3-벤질옥시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-benzyloxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(3-히드록시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-페닐]-피페라진

(1-[1-(3-hydroxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-piperazine),

1-[1-(3-메톡시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-methoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(3-이소프로폭시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-isopropoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(4-모폴리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(4-morpholinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-메틸-4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-methyl-4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(3-히드록시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-hydroxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2- 일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-디메틸아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-dimethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-에틸아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진,

(1-(1-ethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine)

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진,

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine)

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시페닐)-피페리딘,

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperidine)

1-(7-벤조퓨라닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2- 일메틸)-피페라진

(1-(7-benzofuranyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(2-에틸부타노일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(2-ethylbutanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥스-3-엔일카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohex-3-enylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헵탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cycloheptanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로펜탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclopentanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-벤조일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-(1-펜타노일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-(1-pentanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-Cyclohexanecarbonyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-트리플루오로메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(3-벤질아미노프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-benzylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(3-아미노프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(3-aminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-[1-(3-메틸아미노프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-[1-(3-methylaminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(3-디메틸아미노프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-dimethylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-(1-아닐리노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-(1-anilinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-(1-피롤리딘카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-(1-pyrrolidinecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(6-브로모-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(6-bromo-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메틸-4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methyl-4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-페닐피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-phenylpiperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-에톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,5-디메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,5-dimethoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디히드로-벤조퓨란-7-일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-7-yl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-트리플루오로메틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethylphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,4-디클로로페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-히드록시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-hydroxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-이소프로폭시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-isopropoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-플루오로-5-메틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-fluoro-5-methylphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디메틸-4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,3-dimethyl-4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-클로로-5-플루오로페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-chloro-5-fluorophenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(5-플루오로-2-메틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(5-fluoro-2-methylphenyl)-piperazine),

1-[(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)]-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)]-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-트리플루오로메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methylphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2,5-디클로로페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-2,5-dichlorophenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[4-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시페닐)]-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxyphenyl)]-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-피리미디닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(8-퀴놀리닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(8-quinolinyl)-piperazine),

1-(5-클로로-2-시아노페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(5-chloro-2-cyanophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(5-시아노-2-메톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(5-cyano-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-아세틸-4-인돌일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(1-acetyl-4-indolyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(7-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(7-indolyl)-piperazine),

1-(3-시아노-4-인돌일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(3-cyano-4-indolyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,4-디플루오로벤질)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,4-difluorobenzyl)-piperazine),

1-(2-브로모벤질)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(2-bromobenzyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,5-디플루오로벤질)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,5-difluorobenzyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-나프틸)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-naphthyl)-piperazine),

1-(7-브로모-4-인돌일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(7-bromo-4-indolyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-yl)-piperazine),

1-(2-클로로벤질)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(2-chlorobenzyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(6-메톡시-2-피리딜)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(6-methoxy-2-pyridyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,5-디클로로벤질)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2,5-dichlorobenzyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-(1-피페리디노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-(1-piperidinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-[1-(3-시아노프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-cyanopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-8-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(3-아세틸아미노프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-acetylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(3-카바모일아미노프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-carbamoylaminopropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-{1-[3-비스(아세틸아미노)-프로피오닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸}-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-{1-[3-bis(acetylamino)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl}-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(6-클로로-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(6-chloro-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

(R)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-메틸-4-인돌일)-피페라진

((R)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-methyl-4-indolyl)-piperazine),

(Z)-1-[1-(4-히드록시시클로헥산카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

((Z)-1-[1-(4-hydroxycyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

(E)-1-[1-(4-히드록시시클로헥산카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

((E)-1-[1-(4-hydroxycyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-7-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-페닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-2,3-디히드로인돌-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-2,3-dihydroindole-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-8-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(6-브로모-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(6-bromo-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-8-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-[1-(3-시안아미노프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-cyanaminopropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(5-클로로-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(5-chloro-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-[5-클로로-1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[5-chloro-1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(7-클로로-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(7-chloro-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

3-벤질-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘 (위쪽 TLC Rf의 부분입체이성질체)

(3-benzyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperidine (upper TLC Rf diastereomer)),

3-벤질-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘 (아래쪽 TLC Rf의 부분입체이성질체)

(3-benzyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperidine (lower TLC Rf diastereomer)),

1-(4-클로로-2-*i*-프로폭시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-chloro-2-*i*-propoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(5-chloro-2-fluorophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-[4-(2,1,3-벤조티아디아졸일)]-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-[4-(2,1,3-benzothiadiazolyl)]-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-ethoxy-4-fluorophenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시-4-히드록시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-4-hydroxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(7-메톡시-4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(7-methoxy-4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-피라지닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-pyrazinyl)-piperazine),

1-(2-시아노-니트로페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(2-cyano-nitrophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-[4-(2,1,3-벤즈옥사디아졸일)]-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-[4-(2,1,3-benzoxadiazolyl)]-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-5-trifluoromethylphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[1-(1,2,3,4-테트라히드로나프틸)]-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]-piperazine),

1-(7-클로로-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-5-일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-피리딜)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-pyridyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[4-(6,7-디메톡시퀴나졸리닐)]-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-[4-(6,7-dimethoxyquinazolinyl)]-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-6-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-에틸-4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-ethyl-4-indolyl)-piperazine),

1-(2-브로모-5-메톡시벤질)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(2-bromo-5-methoxybenzyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquino-line-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(4-클로로-2-에톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-chloro-2-ethoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-*i*-프로폭시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-*i*-propoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(7-메틸-4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(7-methyl-4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시-페녹시)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-phenoxy)-piperidine),

1-[6-(5-아세틸-2-티에닐)-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[6-(5-acetyl-2-thienyl)-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-[1-시클로헥산카르보닐-6-(3,5-디메틸이소옥사졸-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[1-cyclohexanecarbonyl-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoli-ne-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-7-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-4-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-8-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-피롤릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(4-디메틸아미노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(4-dimethylaminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-phenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(4-시아노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(4-cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(2-클로로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(2-chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(4-클로로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(4-chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(3-클로로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(5-벤조[1,3]디옥솔릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(5-benzo[1,3]dioxolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로프로필카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclopropylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메틸프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메톡시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-Indolyl)-4-[1-(2-methoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2-시클로프로필아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)피페라진

(1-(2-cyclopropylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]piperazine),

1-(2-퓨로일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(2-furoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(5-이소옥사졸일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(5-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-테트라히드로퓨릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(3-tetrahydrofurylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquino line-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-테트라히드로퓨릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-tetrahydrofurylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(3,3-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3,3-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(2-아세톡시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(2-Acetoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-티에닐카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-thienylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-티에닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(3-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-y lmethyl]-piperazine),

1-[1-(2-시클로헥실아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(2-cyclohexylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-트리플루오로메틸벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-트리플루오로메틸벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(4-trifluoromethylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-페닐프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(3-phenylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-yl methyl]piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]piperazine),

1-[1-(4-플루오로페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(4-fluorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(2,6-디플루오로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(2,6-difluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메톡시페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methoxyphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(4-클로로페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(4-chlorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-[2-(4-트리플루오로메틸페닐)-아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린]-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-[2-(4-trifluoromethylphenyl)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline]-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-피리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-피리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(3-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-피리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(4-pyridylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(3,5-디메틸-4-이소옥사졸일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3,5-dimethyl-4-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(2,2-디메틸프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(2,2-dimethylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-[2-(3-피리딜)-아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-[2-(3-pyridyl)-acetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(1-아세틸-4-피페리디닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(1-acetyl-4-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-[2-(2-티에닐아세틸)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-[2-(2-thienylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-[2-(3-티에닐아세틸)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-[2-(3-thienylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-[3-(3-피리딜프로피오닐)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-[3-(3-pyridylpropionyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-페녹시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-phenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-[2-(4-메톡시페닐아세틸)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-[2-(4-methoxyphenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-페닐메톡시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-phenylmethoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-[2-(2-클로로페닐아세틸)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-[2-(2-chlorophenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-{1-[2-(N-벤조일-N-메틸)-아미노아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸}-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-{1-[2-(N-benzoyl-N-methyl)-aminoacetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl}-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(1-메틸-3-인돌일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(1-methyl-3-indolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-[2-(4-디메틸아미노페닐아세틸)]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-[2-(4-dimethylaminophenylacetyl)]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(5-벤조[1,3]디옥솔릴아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(5-benzo[1,3]dioxolylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-[2-(2-클로로페녹시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-[2-(2-chlorophenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-[2-(4-클로로페녹시아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-[2-(4-chlorophenoxyacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-모폴리노-5-피리딜카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-morpholino-5-pyridylcarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(5-메틸-4-이소옥사졸일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(5-oxo-2-피롤리디닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(5-oxo-2-pyrrolidinylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메틸-5-피페리디노술포닐-3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-piperidinosulphonyl-3-furoyl)-1,2,3,4-t etrahydroquinoline-2-ylmethyl]

-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메틸-5-모폴리노술포닐-3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-morpholinosulphonyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-{1-[1-(p-톨일술포닐)-3-피롤릴카르보닐]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸}-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-{1-[1-(p-tolylsulphonyl)-3-pyrrolylcarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl}-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메틸-5-디메틸술파모일-3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methyl-5-dimethylsulphamoyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-{1-[2-메틸-5-(1-피롤리디닐술파모일)-3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-{1-[2-methyl-5-(1-pyrrolidinylsulphamoyl)-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[(1-아다만틸카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[(1-adamantylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4- indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-페녹시프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(3-phenoxypropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-1-[1-(4-페녹시부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-1-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-플루오로페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-fluorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-트리플루오로메틸-페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-trifluoromethyl-phenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(2-바이시클로[2.2.2]옥틸카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(2-bicyclo[2.2.2]octylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylm ethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-1-[1-(4-페닐부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-1-[1-(4-phenylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(3-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(4-히드록시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(4-hydroxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(4-에톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(4-ethoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-메틸벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(4-methylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylm ethyl]-piperazine),

1-[1-[(N-벤질-N-메탄술포닐)-2-아미노아세틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-[(N-benzyl-N-methanesulphonyl)-2-aminoacetyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-(S)-5-옥소피롤리디닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-(S)-5-oxopyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-(R)-5-옥소피롤리디닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-(R)-5-oxopyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(3-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(3-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoli ne-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(4-플루오로아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(4-fluoroanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(4-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-((1S)-1-페닐에틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-((1S)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-((1R)-1-페닐에틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진(부분입체이성질체 A)

(1-(4-indolyl)-4-[1-((1R)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine (diastereoisomer A)),

1-(4-인돌일)-4-[1-((1R)-1-페닐에틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진(1:1 부분입체이성질체 혼합물)

(1-(4-Indolyl)-4-[1-((1R)-1-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydr oquinoline-2-ylmethyl]-piperaz ine (1:1 diastereoisomers mixture)),

1-(4-인돌일)-4-[1-(1-메틸에틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(1-methylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-메틸아미노티오카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-methylaminothiocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-벤질아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-benzylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-페닐에틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-(1-펜틸아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-(1-pentylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-y lmethyl]-piperazine),

1-[1-(1,1-디메틸에틸아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(1,1-dimethylethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazin e),

1-(4-인돌일)-4-[(4-메톡시페닐아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[(4-methoxyphenylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[(4-메톡시페닐메틸아미노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[(4-methoxyphenylmethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piper azine),

1-(4-인돌일)-4-[1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(2-티에닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(2-thienylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2- ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-메톡시페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(4-methoxyphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-(4-메틸페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-(4-methylphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(4-플루오로페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(4-fluorophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(4-시아노페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(4-cyanophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(4-인돌일)-4-[1-벤질술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-indolyl)-4-[1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmet hyl]-piperazine),

1-(1-*tert*-부톡시카르보닐아미노아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-(1-*tert*-butoxycarbonylaminoacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(3-*tert*-부톡시카르보닐아미노-프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-propionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(1-*tert*-부톡시카르보닐-3-인돌일-아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일]-피페라진

(1-[1-(1-*tert*-butoxycarbonyl-3-indolyl-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl]-piperazine),

1-[1-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(1-tert-부톡시카르보닐-2R-피롤리딘-2-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-2R-pyrrolidin-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrah ydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-[1-(1-tert-부톡시카르보닐-2S-피롤리딘-2-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-인돌일)-피페라진

(1-[1-(1-tert-butoxycarbonyl-2S-pyrrolidin-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(α-히드록시벤질)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(α-hydroxybenzyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,6-디메틸페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-dimethylphenyl)-piperidine),

2-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(2-(4-chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-페닐피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-phen ylpiperidine),

4-벤조일-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(4-benzoyl-1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-니트로페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-nitrophenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-트리플루오로메틸-2-피리딜)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-trifluoromethyl-2-pyridyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-니트로페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디클로로페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3 -dichlorophenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-시아노-2-피리딜)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-cyano-2-pyridyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,4-디클로로페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dichlorophenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-에틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-ethylphenyl)-piperazine),

1-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(2-시아노페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(2-cyanophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin- 2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,4-디메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4-dimethoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메틸티오페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylthiophenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,4-디메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-히드록시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-hydroxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,4-디플루오로페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,4 -difluorophenyl)-piperazine),

1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(5-chloro-2-methoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(6-메틸-2-피리딜)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(6-methyl-2-pyridyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-메틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-methylphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)-piperazine),

1-(3-클로로페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(3-chlorophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin -2-ylmethyl)-piperazine),

1-(2-클로로페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(2-chlorophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine),

1-(4-아세틸페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-acetylphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-히드록시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-h ydroxyphenyl)-piperazine),

1-(5-클로로-2-메틸페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(5-chloro-2-methylphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-메틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methylphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-니트로-4-트리플루오로메틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-nitro-4-trifluoromethylphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-피리딜)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-c hloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)-piperazine),

1-(5-시아노-2-피리딜)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(5-cyano-2-pyridyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메틸-4-퀴놀리닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methyl-4-quinolinyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-벤질-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-benzyl-piperidine),

1-(벤조퓨란-3-일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(1-(benzofuran-3-yl)-4-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-f luorophenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-플루오로페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-fluorophenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-플루오로페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperidine),

4-(4-클로로페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(4-(4-chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-트리플루오로메틸페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-t rifluoromethylphenyl)-piperidin e),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-[5-(2-퓨릴)-2H-3-피라졸일]-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-[5-(2-furyl)-2H-3-pyrazolyl]-pip eridine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-메톡시페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-메톡시페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methoxyphenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로벤조일)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluorobenzoyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-벤질우레이도-피페리딘

(1-(1-Cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-benz ylureido-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(4-메톡시벤질)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxybenzyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(4-플루오로벤질)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-fluorobenzyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디클로로페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dichlorophenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,6-디플루오로페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-difluorophenyl)-piperidine),

4-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(4-(2-chloro-6-fluorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydr oquinolin-2-ylmethyl)-piperidi ne),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,5-디메틸페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-dimethylphenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-메틸페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-methylphenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메틸페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-methylphenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3-플루오로-2-메틸페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3-fluoro-2-methylphenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,5-디플루오로페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5 -difluorophenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,5-디플루오로페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,5-difluorophenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,5-디메틸페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dimethylphenyl)-piperidine),

4-(3-브로모페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(4-(3-bromophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine),

4-(2-브로모페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(4-(2-bromophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine),

4-(4-부톡시페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(4-(4-butoxyphenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin -2-ylmethyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-플루오로페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(6-클로로-2-피리딜)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(6-chloro-2-pyridyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,5-디클로로-4-피리딜)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dichloro-4-pyridyl)-piperazine),

1-(4-아미노페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-aminophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine),

4-(3-클로로페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(4-(3-chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin -2-ylmethyl)-piperidine),

4-(2-클로로페닐)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(4-(2-chlorophenyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(2-피리딜)-피롤리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-pyridyl)-pyrrolidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(2-티에닐)-피롤리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-thienyl)-pyrrolidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-페닐피롤리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-phenylpyrrolidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(2,4-디메톡시페닐)-피롤리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2,4 -dimethoxyphenyl)-pyrrolidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(3-피리딜)-피롤리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(3-pyridyl)-pyrrolidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-벤질피롤리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-benzylpyrrolidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(3,5-디메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(3,5-dimethoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(2-퓨릴)-피롤리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-furyl)-pyrrolidine),

1-(1시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(4-메톡시벤질)-피롤리딘

(1-(1cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-me thoxybenzyl)-pyrrolidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(4-클로로페닐)-피롤리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-chlorophenyl)-pyrrolidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(2-인돌일)-피롤리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(2-indolyl)-pyrrolidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-트리플루오로메틸페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethylphenyl)-piperidine),

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-시클로헥산카르보닐-2-[N-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-N-메틸-아미노메틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-[N-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-N -methyl-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(2-클로로페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-chlorophenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydro quinoline),

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(2-트리플루오로메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-trifluoromethoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(4-인돌일옥시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(4-indolyloxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(8-퀴놀일옥시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(8-quinolyloxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-(4-클로로-2-니트로페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro quinolin-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-트리플루오로메틸-4-퀴놀리닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-trifluoromethyl-4-quinolinyl)-piperazine),

4-(1-벤즈이미다졸일)-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(4-(1-benzimidazolyl)-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-2-(4-메톡시페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,6-디클로로페닐)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,6-dichlorophenyl)-piperidine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-피리딜)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2-p yridyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-퀴놀일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-quinolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(7-메톡시-4-퀴놀일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(7-methoxy-4-quinolyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(2-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(t-부틸카바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[1-(t-butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-펜틸아미노카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-pentylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[(2-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[(3-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(1-시클로헥실아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-[1-(4-시아노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[1-(4-cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]- 4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine),

1-[1-(4-클로로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[1-(4-chlorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-[1-(벤조[1,3]디옥솔-5-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-[1-(2-클로로페닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[1-(2-chlorophenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(1-메틸-3-인돌일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(1-methyl-3-indolylcarbonyl)-1,2,3,4 -tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(1-시클로헵탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cycloheptanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-벤질술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-메톡시페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxyphenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-메틸페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methylphenylsulphonyl)-1,2,3,4-te trahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(4-시아노페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[1-(4-cyanophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-[1-(4-플루오로페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-메틸-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[1-(4-fluorophenylsulphonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-methyl-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(3,3-디메틸부타노일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(3,3-dimethylbutanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyhenyl)-piperazine),

1-(1-시클로프로필아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclopropylacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-flu oro-2-methoxyhenyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(2-피롤릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(2-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-piperazine),

1-[1-(4-시아노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[1-(4-cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-[1-(1-아세틸-4-피페리디닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[1-(1-acetyl-4-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylm ethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(2-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(3-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(1-시클로부틸카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2 - 일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclobutylcarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(4-페녹시부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroqu inolin-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-벤질술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-[1-(2-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(t-부틸카바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-[1-(t-butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(3,3-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

(1-[1-(3,3-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine),

1-[1-(2-시클로프로필아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

(1-[1-(2-cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine),

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(2-피롤릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(2-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

(1-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine),

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(4-시아노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

(1-[1-(4-cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoq uinolinyl)-piperazine),

1-[1-(1-아세틸-4-피페리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

(1-[1-(1-acetyl-4-piperidylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine),

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(2-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(3-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(1-시클로부탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

(1-(1-cyclobutanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(1-isoquinolinyl)-piperazine),

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(4-페녹시부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoli n-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-(1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(1-isoquinolinyl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-벤질술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

(1-(1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(1-Isoquinolinyl)-piperazine),

1-(1-이소퀴놀리닐)-4-[1-(2-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(1-isoquinolinyl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(t-부틸카바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(1-이소퀴놀리닐)-피페라진

(1-[1-(t-butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(1-Isoquinolinyl)-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-t etrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

4-[1-(2-시클로프로필아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

(4-[1-(2-cyclopropylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2-피롤릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(4-메톡시벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-methoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

4-[1-(4-시아노벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

(4-[1-(4-cyanobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-1-(2,3-di hydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

4-(1-시클로부탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

(4-(1-cyclobutanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(4-페녹시부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-(1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-(1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetr ahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(1-벤질술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

(1-(1-benzylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(t-부틸카바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

(1-[1-(t-butylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethy]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3,3-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3,3-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

4-[1-(1-아세틸-4-피페리딜카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

(4-[1-(1-acetyl-4-piperidylecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2- ylmethyl]-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2,2-디메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2,2-dimethylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(1-트리플루오로메틸시클로프로판카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(1-trifluoromethylcyclopropanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(바이시클로[2.2.2]옥트-2-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

(1-[1-(bicyclo[2.2.2]oct-2-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine),

1-(1-시클로펜탄카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

(1-(1-cyclopentanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(4-플루오로벤조일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(벤조[1,3]디옥솔-5-일카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

(1-[1-(benzo[1,3]dioxol-5-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3-페닐프로페노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-phenylpropenoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-[3-(4-플루오로페닐)-프로페노일]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-[3-(4-fluorophenyl)-propenoyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3-메틸-2-티에닐카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-methyl-2-thienylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(2-메틸-3-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(2-methyl-3-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-[5-메틸-4-(1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-2-퓨로일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-[5-methyl-4-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2-furoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(5-메틸-4-이소옥사졸카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(5-methyl-4-isoxazolecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-piperazine),

1-[1-(4-아세틸-2-피롤카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-피페라진

(1-[1-(4-acetyl-2-pyrrolecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl]-4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazine),

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(3-methylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-(3,3-디메틸부타노일)-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-(3,3-dimethylbutanoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-시클로프로필아세틸-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclopropylacetyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(2-피롤릴카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-pyrrolylcarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-(2-퓨로일)-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-(2-furoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-(4-메톡시벤조일)-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-(4-methoxybenzoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-(1-아세틸-4-피페리딜카르보닐)-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-(1-acetyl-4-piperidylcarbonyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(2-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(3-티에닐아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(3-thienylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-시클로부탄카르보닐-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclobutanecarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(4-페녹시부타노일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(4-phenoxybutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-페닐술포닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-phenylsulphonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-벤질술포닐-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-benzylsulphonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-(2-메틸아닐리노카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-(2-methylanilinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-(t-부틸카바모일)-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-(t-butylcarbamoyl)-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-(1-시클로헥산카르보닐-5-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-트리플루오로메탄술포닐옥시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-triluoromethanesulphonyloxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-이소프로필-4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-isopropyl-4-indolyl)-piperazine),

1-(6-*tert*-부톡시카르보닐아미노-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(6-*tert*-butoxycarbonylamino-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(1-메톡시메틸-4-인돌일)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(1-methoxymethyl-4-indolyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로펜틸카르보닐-6-메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclopentylcarbonyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(6-아미노-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(6-amino-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(2-메톡시-4-메틸페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(2-methoxy-4-methylphenyl)-piperazine),

1-(4-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[3-(2-메톡시페녹시)-프로필]-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[3-(2-methoxyphenoxy)-propyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

4-시아노-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-페닐-피페리딘

(4-cyano-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-phenyl-piperidine),

4-벤질-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-히드록시-피페리딘

(4-benzyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-hydroxy-piperidine),

4-벤질옥시-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(4-benzyloxy-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine),

4-벤조일아미노-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페리딘

(4-benzoylamino-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperidine),

4-아세틸-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-페닐-피페리딘

(4-acetyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-4-phenyl-piperidine),

1-(벤조[1,3]디옥솔-4-일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(benzo[1,3]dioxol-4-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

2-{N-[2-(3-클로로페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(2-{N-[2-(3-chlorophenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

2-{N-[2-(4-클로로페녹시)-에틸]-N-메틸-아미노메틸}-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(2-{N-[2-(4-chlorophenoxy)-ethyl]-N-methyl-aminomethyl}-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

2-{N-벤질-N-[2-(2-메톡시페녹시)-에틸]-아미노메틸}-1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(2-{N-benzyl-N-[2-(2-methoxyphenoxy)-ethyl]-aminomethyl}-1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-시클로헥산카르보닐-2-[N-메틸-N-(3-페닐프로필)-아미노메틸]-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-[N-methyl-N-(3-phenylpropyl)-aminomethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-(4-시아노-2-트리플루오로메톡시페닐)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-cyano-2-trifluoromethoxyphenyl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시-아닐리노)-피페리딘

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxy-anilino)-piperidine),

1-(3H-1,2,3-벤조트리아졸-4-일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(3H-1,2,3-benzotriazol-4-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1H-1,3-벤조디아졸-4-일)-4-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(1H-1,3-benzodiazol-4-yl)-4-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-[2-(2-피리딜옥시)-에틸]-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-[2-(2-pyridyloxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-메틸-N-[2-(2-피리딜옥시)-에틸]-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-methyl-N-[2-(2-pyridyloxy)-ethyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

1-시클로헥산카르보닐-2-{N-메틸-N-[3-(2-메톡시페닐)-프로필]-아미노메틸}-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

(1-cyclohexanecarbonyl-2-{N-methyl-N-[3-(2-methoxyphenyl)-propyl]-aminomethyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline),

4-벤조일-1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(4-benzoyl-1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(1-시클로헥산카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-3-옥소-4-페닐피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-3-oxo-4-phenylpiperazine),

1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-4-(1-헥사노일-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-피페라진

(1-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-4-(1-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-펜타플루오로프로피오닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-pentafluoropropionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(3,3,3-트리플루오로프로피오닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

(1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(3,3,3-trifluoropropionyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine),

(Z)-1-(2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신-5-일)-4-[1-(4-히드록시-시클로헥산카르보닐)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸]-피페라진

((Z)-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-4-[1-(4-hydroxy-cyclohexanecarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl]-piperazine), 및

1-(1-시클로헥산카르보닐-6-플루오로-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-2-일메틸)-4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-피페라진

(1-(1-cyclohexanecarbonyl-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-ylmethyl)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-piperazine)

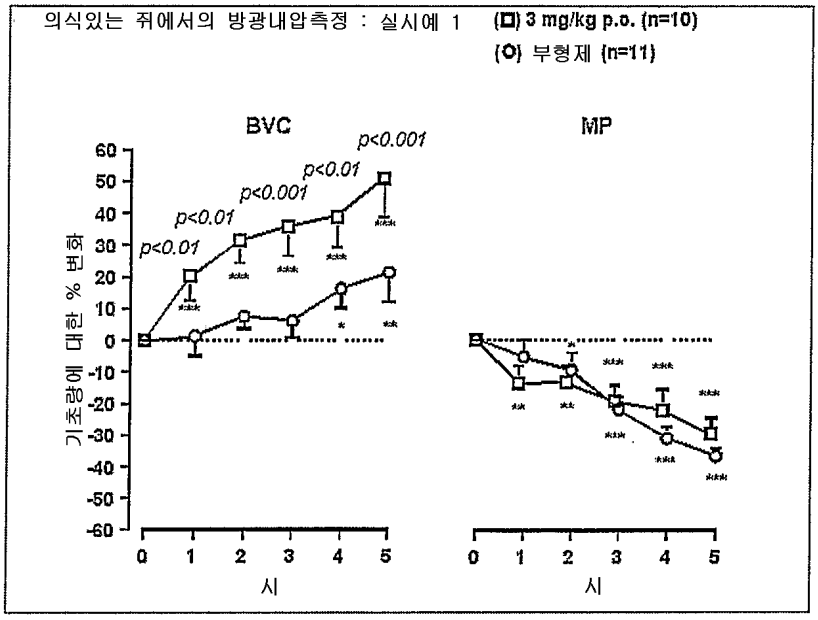
중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.

약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 캐리어와의 혼합물의 형태로, 제 1항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 상기 화합물의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, N-산화물, 결정형태, 수화물, 용매화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물.

도면

도면1



도면2